T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ANORMAL UTERİN KANAMASI OLAN PREMENOPOZAL KADINLARDA ENDOMETRİAL PATOLOJİLERİN KLİNİK PATERNİ VE SPEKTRUMU

Dr. Mine Senem Yılmaz Aksoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 202

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ANORMAL UTERİN KANAMASI OLAN PREMENOPOZAL KADINLARDA ENDOMETRİAL PATOLOJİLERİN KLİNİK PATERNİ VE SPEKTRUMU

Dr. Mine Senem Yılmaz Aksoy

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR …….....I

KISALTMALAR .....II-III

TABLO LİSTESİ IV

ŞEKİL LİSTESİ V

ÖZET/ ABSTRACT .....VI-VII

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1-2

2.GENEL BİLGİLER.....3-29

2.1. ANORMAL UTERİN KANAMA.....3-19

2.1.1. FIGO Sistem-1

2.1.2. FIGO Sistem-2

2.1.3. Genel Değerlendirme

2.1.4. Endometrial Değerlendirme

2.2. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ ….....…….....20

2.3.ENDOMETRİUM KANSERİ.....21-29

2.3.1. Epidemiyoloji

2.3.2. Risk Faktörleri

2.3.3. Histolojik Tip

2.3.4. Klinik

2.3.5. Tanısal Değerlendirme

2.3.6. Evreleme ve Prognoz

2.3.7. Cerrahi Tedavi

3. GEREÇ VE YÖNTEM ….....30-31

4. BULGULAR 32-40

5. TARTIŞMA ……......41-44

6. SONUÇ ……45

7. KAYNAKLAR 46-55

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her türlü sıkıntımızda yanımızda olan, ihtiyacım olan her anda bilgi ve deneyimlerini paylaşıp iyi bir hekim olarak yetişmem için büyük emek harcayan klinik şefimiz, tez danışmanım, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Hakan GÜRASLAN başta olmak üzere,

Eğitimimin en başından beri tecrübelerini her zaman paylaşan, birlikte çalışmaktan ve vaka yapmaktan her zaman keyif aldığım, bana yol gösteren abim Doç. Dr. Tolga KARACAN'a,

Kendisiyle tanışma ve beraber çalışabilme fırsatı elde ettiğim, Prof. Dr. Erdal KAYA'ya,

İhtiyacımız olan her anda, her konuda yardımcı olmaya çalışan idari şefimiz Op. Dr. Teymur BORNAUN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca güzel anılar paylaştığım asistan arkadaşlarıma, mesleki eğitimime katkı sağlayan değerli uzman abi ve ablalarıma, beraber çalışma fırsatı bulduğumuz hemşire ve ebe arkadaşlarıma ve tüm sağlık personellerine,

En zorlu zamanları beraber atlattığımız, beraber gülüp beraber ağladığımız, hayal kurduğumuz, bu uzun yolu birlikte yürüdüğüm canım arkadaşlarım Dr. Beste Yavuz ve Dr. Ece Akıncı'ya,

Destek ve güvenlerini her zaman hissettiğim, bu noktaya ulaşmamda büyük emeği olan, beni ben yapan sevgili aileme, beni yetiştiren canım annem Nermin Yılmaz ve canım babam Hüseyin Yılmaz'a, bana yol gösteren ablalarım Çiğdem Olcay ve Özlem Gençoğlu'na, evimizin neşesi yeğenim Demir Mert Gençoğlu'na, sonradan edindiğim küçük kız kardeşim Kader Karakaya'ya ve tanıştığımız ilk günden beri her koşulda yanımda duran, beni her durumda destekleyen can eşim Cem Anıl Aksoy'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mine Senem Yılmaz Aksoy

KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği

AEH: Atipili Endometriyal Hiperplazi

AUK: Anormal Uterin Kanama

Birleşik Kırallık NICE: İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü

BT: Bilgisayarlı Tomografi

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

D&C: Dilatasyon ve Küretaj

EEK: Endometrioid tip Endometrial Karsinom

EH: Endometrial Hiperplazi

EIN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi

EK: Endometrium Kanseri

ESGO-ESTRO-ESP: Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği-Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği-Avrupa Patoloji Derneği

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

GnRH: Gonadotropin Reseptör Hormonu

Hmg: Hemogram

HT: Hipertansiyon

H/S: Histeroskopi

İMK: İntermenstrüel Kanama

LNG RİA: Levonorgestrel Salınımlı Rahim İçi Araç

LVAT: Lenfovasküler Alan Tutulumu

MgFUS: MRG Kılavuzluğunda Odaklanmış Ultrason

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MUSA: Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirmesi

NSAII: Steroid Olmayan Antiinflamatuar İlaçlar

OKS: Oral Kontraseptif

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

RİA: Rahim İçi Araç

SERM: Selektif Östrojen Reseptör Modülatörü

SIS: Salin İnfüzyon Sonografi

SLN: Sentinel Lenf Nodu

SOGC: Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği

SPRM: Selektif Progesteron Reseptör Modülatörü

TV US: Transvajinal Ultrasonografi

UAE: Uterin Arter Embolizasyonu

UICC: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: FIGO AUK Sistemi 1 (AUK Belirtilerinin Adlandırılması ve Tanımları)

Tablo 2: Leiomyomlar için FIGO alt sınıflandırma sistemi

Tablo 3: 2023 Endometriyum kanserinin FIGO evrelemesi.

Tablo 4: Moleküler sınıflandırma ile FIGO endometriyal kanser evresi

Tablo 5: Hastaların Demografik Özelliklerinin Ortalama ± Standart Sapma ve Sayısal Verileri

Tablo 6: Hastaların USG bulguları, kanama paterni ve laboratuar bulgularına ilişkin sayısal veriler

Tablo 7: Kanama miktarı ile Hemogram ilişkisi

Tablo 8: Endometrial Biyopsi Sonuçlarına İlişkin Sayısal Veriler

Tablo 9: Yaşa göre endometrial patolojilerin dağılımı

Tablo 10: Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan grubun demografik verilerinin karşılaştırılması

Tablo 11: Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan grubun ek hastalık verilerinin karşılaştırılması

Tablo 12: RİA varlığı ile Hemogram ilişkisi

Tablo 13: Premalign ve Malign grup, Endometrial polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar arasında Kanama paternleri ve Hmg/Htc verilerinin karşılaştırılması

Tablo 14: Premalign ve Malign grup, Endometrial polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar arasında TVUS bulgularının karşılaştırılması

Tablo 15: Endometrial Kalınlığın ROC eğri analizine göre Cut Off değeri ve Duyarlılık Özgüllük Oranları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. MUSA tarafından tanımlanan TVUS kriterlerinin şekilsel tasviri

Şekil 2. Leiomyomlar için FIGO alt sınıflandırma sistemi

Şekil 3. Ovulasyon bozuklukları için önerilen FIGO sınıflandırma sistemi

Grafik 1. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplarda RİA varlığı oranları

Grafik 2. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar ile kanama miktarı arasında ilişki

Grafik 3. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplarda TV US'da saptanan intrakaviter lezyon oranları

Grafik 4. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar ile TV US'da ölçülen endometrial kalınlık arasındaki ilişki

Grafik 5. Endometrial Kalınlık ile Premalign ve Malign grup olma olasılığı arasındaki ilişki

Grafik 6. Endometrial Kalınlığın ROC eğri analizine göre Cut Off değeri ve Duyarlılık Özgüllük Oranları

ÖZET

Amaç: Anormal uterin kanama ile başvuran premenopozal kadınların demografik özellikleri, kanama paterni, endometrial kalınlık ve ek ultrason özelliklerinin endometrial patoloji sonuçları ile karşılaştırarak, benign veya malign endometrial patolojiler ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek ve endometriyal biyopsi endikasyonlarını belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmaya, 01.01.2021-01.01.2022 tarihleri arasında Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne anormal uterin kanama nedeni ile başvuran ve endometrial biyopsi yapılan 1089 premenopozal kadın dahil edilmiştir. Bu hastaların yaş, parite, vücut kitle indeksi, menopoz durumu, kanama paterni ve miktarı, transvaginal ultrason bulguları, laboratuar bulguları, hormonal tedavi ve rahim içi araç kullanım bilgileri, antikoagülan kullanımı, kanser öyküsü, ek hastalık varlığı ile sistemden endometrial biyopsi sonuçları taranmıştır. Tüm veriler SPSS 28.0 programı ile analiz edilmiştir. İstatiksel olarak $p<0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Fazla miktarda kanama en sık başvuru paterniydi ve bu hastaların %87'sinde anemi saptandı. Endometrial biyopsilerde en sık görülen histopatoloji endometrial polip (%33.6) olarak bulundu. Premalign ve malign endometrial patoloji oranı %9.4 olup, %8.3'ünü atipisiz endometrial hiperplazi ve %0.3'ünü atipili endometrial hiperplazi/EİN, %0.8'ini ise endometrial kanser oluşturdu. Premalign ve malign grup için endometrial kalınlığın cut off değeri 13mm ve bunun benign gruptaki hastalardan ayırmada duyarlılığı % 76.5, özgüllüğü % 77.4 olarak bulundu. Premalign/malign patolojiye sahip hastaların VKİ, parite sayısı, kanama miktarı, ek hastalık öyküsü ve yaşı benign patolojiye sahip hastalar ile benzer bulunurken düzensiz kanama paterni, endometrial kalınlık ve intrakaviter lezyon varlığı anlamlı olarak yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışma popülasyonuyla sınırlı olarak, anormal uterin kanaması olan menopoz öncesi kadınlarda endometriyal kanser veya hiperplazi riskinin düşük olduğunu göstermekle birlikte USG'de endometrial kalınlığın >13 mm olan ve/veya intrakaviter lezyon şüphesi olan düzensiz kanama tarifleyen kadınlarda premalign/malign endometrial patoloji riskinin arttığı görülmüştür. Yaşın ve eşlik eden hastalıkların etkisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anormal uterin kanama, Endometrial biyopsi, Endometrial hiperplazi, Endometrial karsinom

ABSTRACT

Aim: We aimed to determine the risk factors associated with benign or malignant endometrial pathologies and to determine the indications for endometrial biopsy by comparing demographic characteristics, bleeding pattern, endometrial thickness and additional ultrasound features with endometrial pathology results in premenopausal women presenting with abnormal uterine bleeding.

Materials and Methods: In this retrospective study, 1089 premenopausal women who applied to the Gynaecology and Obstetrics Clinic of Bağcılar Training and Research Hospital with abnormal uterine bleeding and underwent endometrial biopsy were included. Age, parity, body mass index, menopausal status, bleeding pattern and amount, transvaginal ultrasound findings, laboratory findings, hormonal treatment and intrauterine device use information, anticoagulant use, history of cancer, presence of comorbidities and endometrial biopsy results from the system were screened. All data were analysed with SPSS 28.0 software. Statistically $p<0.05$ was considered statistically significant.

Results: Heavy menstruel bleeding was the most common presentation pattern and anaemia was found in 87% of these patients. The most common histopathology in endometrial biopsies was endometrial polyp (33.6%). The rate of premalignant and malignant endometrial pathology was 9.4%, 8.3% were endometrial hyperplasia without atypia, 0.3% were endometrial hyperplasia with atypia and 0.8% were endometrial cancer. The cut off value of endometrial thickness for premalignant and malignant groups was 13 mm and its sensitivity and specificity were found to be 76.5% and 77.4%, respectively. BMI, parity, volume of bleeding, history of comorbidities and age of patients with premalignant/malignant pathology were similar to those with benign pathology, while irregular bleeding pattern, endometrial thickness and presence of intracavitary lesions were significantly higher.

Conclusion: Limited to the study population, premenopausal women with abnormal uterine bleeding had a low risk of endometrial cancer or hyperplasia, but women with endometrial thickness >13 mm and/or suspected intracavitary lesions on USG and irregular bleeding had an increased risk of premalignant/malignant endometrial pathology. Further research is needed to better understand the effect of age and the effect of comorbidities.

Keywords: Abnormal uterine bleeding, Endometrial biopsy, Endometrial hyperplasia, Endometrial carcinoma

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Anormal uterin kanama (AUK), normal adet döngüsü sırasında gözlemlenenden sıklık, süre ve miktar olarak farklılık gösteren bir kanama modeli olarak tanımlanır.[1] AUK, yaşam kalitesi ve fiziksel, duygusal ve sosyal alanlar üzerinde önemli bir etkiye sahip olan en yaygın jinekolojik sağlık sorunlarından biridir.[2]

AUK etiyolojisi yaşa göre değişmekle birlikte ilk yapılması gereken hasta öyküsünün alınması ve gebeliğin dışlanmasıdır.[3] Gebelik dışlandıktan sonra, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından önerilen PALM-COEIN sınıflandırma sistemine göre AUK nedenleri yapısal patolojiler (Polipler, Adenomyozis, Leiomyomlar ve Malignite veya atipik endometriyal hiperplazi [PALM]) ve yapısal olmayan nedenler olarak sınıflandırılır. "COEIN" nedenleri yapısal değildir ve klinik değerlendirme, öykü ve bazen laboratuvar testlerinden oluşan daha geniş bir yaklaşımla teşhis edilir (Koagülopatiler, Ovulatuar bozukluklar, primer Endometriyal bozukluklar, İyatrojenik ve Başka türlü sınıflandırılmamış; COEIN).[4] Anormal uterin kanamanın nedenlerinin çoğu iyi huyludur; bununla birlikte, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomun en sık görülen semptomudur.[5] Endometriyal kanser başlıca postmenopozal kadınlarda görülse de %14 kadarı premenopozal dönemdedir ve bunların %4,5'i 40 yaşın altındadır.[6]

Postmenopozal kanamada endometriyal biyopsi yapılmasına ilişkin endikasyonlar kılavuzlarda net olarak belirlenmişken anormal uterin kanamalı premenopozal kadınlarda endometrial biyopsi kullanımına ilişkin kanıtlar kesin değildir. Bu yüzden anormal uterin kanaması olan premenopozal kadınlarda endometrial kanser riskini değerlendirmek için nulliparite, obezite, diyabet, hipertansiyon, infertilite gibi birçok klinik değişken göz önünde bulundurulmuştur. Bu risk faktörlerine dayanarak, Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği (SOGC), 40 yaş üstü veya endometrial kanser için risk faktörlerinin varlığında daha genç kadınlarda endometrial biyopsi önermektedir.[7]Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği (ACOG) 45 yaş üstü kadınlar veya risk faktörlerinin varlığında daha erken yaştaki kadınlarda endometriyal örnekleme önermektedir.[1] İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzu'na göre ise yaşa bakılmaksızın obezite veya PKOS öyküsü olması durumunda persiste AUK veya tedaviye dirençli ağır menstrüel kanamada endometrial biyopsi önerilir.[2]

AUK'da histolojik olarak saptanabilen yaygın patolojiler; hormonal dengesizlik paternleri (düzensiz proliferatif endometriyum, stromal ve glandüler yıkım ile sekretuar olmayan

endometriyum) atrofik endometriyum, endometrit, endometriyal polip, endometriyal hiperplazi ve endometriyal karsinomu içerir. Bununla birlikte, endometriyal patolojiler AUK vakalarının yaklaşık yarısında görülmüş ve klinik tabloya hormonal dengesizlik paterni hakim olmuştur. [8,9]

Bu çalışmanın amacı, anormal uterin kanama ile başvuran premenopozal kadınların demografik özellikleri, kanama paterni, endometrial kalınlık ve ek ultrason özelliklerinin endometrial patoloji sonuçları ile karşılaştırarak, benign veya malign endometrial patolojiler ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek ve endometriyal biyopsi endikasyonlarını belirlemektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.ANORMAL UTERİN KANAMA

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda anormal uterin kanama (AUK) prevalansının uluslararası olarak %3 ila %30 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Menarş ve perimenapozal dönemdeki kadınlarda insidans daha yüksektir. Birçok çalışma, ağır menstrüel kanama ile sınırlıdır, ancak düzensiz ve intermenstrüel kanamalar da dikkate alındığında prevalans %35 veya daha fazlasına çıkmaktadır.[4]

Anormal uterin kanama (AUK), reprodüktif dönemdeki kadınların yaşadığı en yaygın jinekolojik durumlardan biridir. AUK, premenopozal kadınlar arasında jinekoloğa yapılan tüm ziyaretlerin yaklaşık üçte birinin nedeniyken perimenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında muayenehane ziyaretlerinin %70'inden fazlasının nedenidir.[10] Anormal uterin kanamanın yüksek prevalansı göz önüne alındığında, en yaygın nedenleri ve tedavi seçenekleri iyi bilinmelidir.

AUK, bir tanı değil bir semptomdur. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) tarafından uterus korpusundan kaynaklanan, düzenlilik, kanama miktarı, sıklık veya süre açısından anormal olan ve gebelik yokluğunda ortaya çıkan kanama olarak tanımlanmıştır.[11]

AUK son 6 ayın önemli bir kısmında mevcutsa kronik olarak kabul edilirken acil müdahaleyi gerektiren şiddetli bir kanama epizodu ise akut kanama olarak kabul edilir. Akut ağır menstrüel kanama, mevcut kronik AUK varlığında ortaya çıkabilirken böyle bir öykü olmadan da meydana gelebilir.[11]

FIGO, AUK'u değerlendirmek ve sınıflandırmak için iki sistem oluşturmuştur. FIGO Sistem 1, kanama modelini dört ana tanımlayıcı kullanarak tanımlar: sıklık, süre, düzenlilik ve kanama hacmi. FIGO Sistem 2, PALM-COEIN kısaltmasını kullanarak AUK etyolojilerini tanımlamak için bir sınıflandırma sistemi sağlar.[12]

2.1.1.FIGO SİSTEM-1

Normal uterin kanama, sıklık, süre, hacim ve düzenlilik olmak üzere dört parametre kullanılarak tanımlanır. Normal bir menstrüel kanama; siklusun 24 ile 38 gün arasında değişen bir sıklıkta, kanama süresi 8 gün ve altında, kanama hacminin kadının yaşam kalitesini etkilemeyecek miktarda olduğu, düzenliliğinin ise yaşa bağlı olarak en fazla 7-9 günlük (18–25 yaş ≤9 gün; 26–41 yaş ≤7 gün; 42–45 yaş ≤9 gün) bir siklik varyasyonun olduğu kanamadır.

Tablo-1 FIGO AUK Sistemi 1 (AUK Belirtilerinin Adlandırılması ve Tanımları)[4]

Parametre	Normal	Anormal
Sıklık	Amenore	
	Seyrek (>38 gün)	
	Normal (≥24, ≤38 gün)	
	Sık (<24 gün)	
Süre	Normal (≤8 gün)	
	Uzun (>8gün)	
Düzenlilik	Normal (siklik varyasyon: ≤7-9 gün)*	
	Düzensiz (siklik varyasyon: ≥8-10 gün)*	
Kanama Hacmi (hastanın tespiti)	Hafif	
	Normal	
	Ağır	
İntermenstrüel Kanama	Yok	
	Rastgele	
	Siklik	Erken Siklus
		Siklus Ortası
		Geç Siklus
Progestin ± Östrojen ile planlanmamış kanama (OKS, halka, enjeksiyon vb)	Yok	
	Var	

* Normal aralık yaşa göre değişmektedir: 18-25 yaş ≤9 gün, 26-41 yaş ≤7 gün, 42-45 yaş ≤9 gün

Sıklık; Ortalama adet döngüsündeki gün sayısı, bir adet döngüsündeki kanamanın ilk gününden bir sonraki adet döngüsünün ilk gününe kadar geçen süredir. Adet döngüsünün normal uzunluğu 24 ila 38 gün arasında değişirken, anormal adet kanaması sıklığı 24 günden az (sık adet görme) veya 38 günden fazla (seyrek adet görme) şeklindedir. İatrojenik bir

neden olmadan adet kanamasının olmaması amenore olarak nitelendirilmelidir, çünkü bu da anormaldir.[12]

Süre; Her döngüdeki kanama günlerinin sayısı olup sayım kanamanın başlamasıyla başlar ve genellikle lekelenme olarak adlandırılan hafif kanama da dahil olmak üzere kan akışının son gününde biter. Kadınlarda 8 güne kadar kanama olması normaldir, bundan daha uzun süre ise uzun süreli ve anormal kabul edilir.[12]

Düzenlilik; 2018'de FIGO Sistem 1'de birçok kadının ara sıra yaşadığı uzun veya kısa döngüler hariç tutularak düzensiz menstrüel kanamanın tanımı yapıldı.[2] En kısa ve en uzun döngüler arasındaki gün farkı yaşa göre değişkenlik gösterir; 18 yaş altında ve 45 yaş sonrasında yumurtlama bozuklukları sık görülür. 18-25 yaş arası kadınlar ve 42-45 yaş arası kadınlar için adet süresi 9 güne kadar değişebilir. 26-41 yaşları arasında ise 7 güne kadar değişebilir.[13] Adet döngüsü uzunluğundaki değişiklik bu normların dışına çıkarsa, bireyin düzensiz bir adet döngüsüne sahip olduğu söylenir ve bu tipik olarak bir yumurtlama bozukluğunu yansıtır. [12]

Kanama hacmi; Subjektif bir ölçümdür ve hasta tarafından belirlenir. FIGO Sistem 1'de hacim, hastanın belirlemesine göre normal, hafif veya ağır olarak sınıflandırılır.[4] FIGO, İngiltere Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) tarafından 2007 yılında geliştirilip yayınlanan bir ağır menstrüel kanama tanımını benimsemiştir.[2] Ağır menstrüel kanama, fiziksel, sosyal, duygusal veya maddi yaşam kalitesini etkileyen aşırı menstrüel kanama olarak tanımlanır.[2] Menoraji, metroraji, oligomenore ve disfonksiyonel uterin kanama gibi kesin olmayan terimlerin kullanımı artık önerilmemektedir.[4,14]

İntermenstrüel kanama; 2018'de FIGO Sistem 1'de intermenstrüel kanama eklendi. Siklik ve öngörülebilir regl dönemleri arasında meydana gelen kanamadır. Bu kanama herhangi bir zamanda olabileceği gibi her döngüde aynı günde de meydana gelebilir. Bu tanımlama metroraji teriminin yerini alması amacıyla yapılmıştır. [14]

Gonadal steroid üretimini baskılayan veya değiştiren ajanlara bağlı planlanmamış kanama; Östrojen ve progestin içeren kontraseptif steroidlerin döngüsel kullanımı öngörülebilir çekilme kanamasına yol açması beklenir. Bununla birlikte, kombine oral kontraseptifler, bantlar, enjeksiyonlar gibi bu ajanların kullanımı sırasındaki planlanmamış kanamalar, yumurtlama ve endometriyal fonksiyonu baskılamak veya değiştirmek için tasarlandıkları için anormal kabul edilir. Bu kategorideki diğer farmasötik maddeler gonadotropin salgılayan hormonları ve seçici progesteron reseptör modülatörlerini içerir. [12]

2.1.2.FIGO SİSTEM-2

PALM-COEIN, FIGO tarafından AUK etyolojilerini sınıflandırmak için tanımlanan bir kısaltmadır. PALM genellikle görüntüleme teknikleri ve histopatolojiyle değerlendirilebilen veya ölçülebilen yapısal nedenleri (polipler, adenomiyozis, leiomyomlar ve malignite) ifade eder. COEI ise yapısal olmayan nedenleri (koagülopatiler, yumurtlama bozuklukları, iatrojenik, endometriyal ve başka şekilde sınıflandırılmamış) ifade eder.[11]

- P: Polip
- A: Adenomyozis
- L: Leiomiyomlar
- M: Malignite ve hiperplazi
- C: Koagülasyon bozukluğu
- O: Ovulatuar disfonksiyon
- E: Endometrial bozukluklar
- I: İyatrojenik
- N: Başka şekilde sınıflandırılmamış

2018 FIGO sisteminde antikoagülanlara sekonder AUK, koagülopati kategorisinden iatrojenik kategoriye taşınmıştır.[4] Ovulasyon bozukluklarına neden olan ajanlar ise ovulatuar disfonksiyon kategorisinden iyatrojenik kategoriye taşınmıştır. [12]

Polipler (AUK-P)

Uterin polipler servikal kanalda bulunabilir ancak en yaygın olarak uterus boşluğunun herhangi bir yerinde oluşabilen fokal endometrial büyümelerdir. Değişken miktarda bez, stroma ve kan damarı içerirler.[15] Kesin patogenez ve doğal seyri belirsizliğini korurken, polipin epitelyal ve stromal aşırı büyüme alanlarından kaynaklandığı düşünülmektedir.[15,16] Polip prevalansı kadınlarda %7,8 ila %34,9 arasında değişmekte olup yaşla birlikte arttığı görülmektedir.[17]

Endometriyal poliplerin çoğu iyi huyludur, ancak 10.000'den fazla kadını kapsayan geniş bir çalışmada premenopozal kadınlarda malignite görülme sıklığının %1,7 olduğu, postmenopozal kadınlarda ise riskin %5,4 olduğu gösterilmiştir.[18,19] Polip gelişimi için risk faktörleri arasında yaş, artan östrojen seviyeleri, tamoksifen kullanımı, obezite ve Lynch sendromu yer alır.[20]

Endometriyal polip mevcut olan premenopozal kadınların % 67'sinde intermenstrüel kanama veya AUK meydana gelebilir.[21] Polipler tek veya birden fazla olabilir, boyutları birkaç milimetreden santimetreye kadar çıkabilir ve sapsız veya saplı olabilir.[22]

Endometriyal polipler transvajinal ultrason (TVUS) (duyarlılık %91; özgüllük %90), salin infüzyon sonohisterografi (SIS) (duyarlılık %95; özgüllük %92), tanısal histeroskopi (duyarlılık %90; özgüllük %93) ve histerosalpingografi (duyarlılık, %98; özgüllük, %35) kullanılarak doğru bir şekilde teşhis edilebilir. [17]

1,5 cm'den büyük asemptomatik polipler ve semptomatik poliplerin eksizyonu düşünülmeli patolojik incelemeye gönderilmelidir. [19]

Adenomyozis (AUK-A)

Adenomyozis, myometrium içinde tipik olarak düz kas hiperplazisi ve/veya hipertrofisi ile çevrili endometriyum benzeri bezlerin ve stromanın varlığı olarak tanımlanır. Son kanıtlar, adenomyotik lezyonlarda fibrozis belirteçlerinin bulunabileceğini göstermektedir.[23,24] Adenomiyozisin patolojik özelliklerinin anormal gen ekspresyonu, artan anjiyogenez ve proliferasyon, bozulmuş sitokin ekspresyonu, azalmış apoptoz, lokal östrojen üretimi, progesterona direnç ve immünolojik oksidatif stres ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.[25]

Prevalansın kadınlarda %5 ila %70 arasında olduğu tahmin edilmektedir.[26] Vakaların çoğu, yaşamın dördüncü ila beşinci dekadında olup birden fazla doğum yapmış kadınlarda görülür.[27]

Adenomyozis, vakaların üçte birinde asemptomatik olmasına rağmen ağır menstrüel kanama, düzensiz kanama, dismenore veya disparoni ile ortaya çıkabilir. Adenomiyotik lezyonlarda pıhtılaşma ve fibrinoliz sistemlerinin aktivasyonu görülmektedir bu da adenomyozisli kadınların menstrüel kanamasının artmasına neden olabilir.[28]

Kesin tanı histerektomi sonrası histopatolojik inceleme ile konur; ancak spesifik TVUS ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kriterleri tanının konulmasına yardımcı olur.[29,30] İki boyutlu, 3D ve renkli Doppler TVUS, adenomyozisi sırasıyla yaklaşık %84, %85 ve %94 duyarlılıkla tespit etmek için kullanılabilir.[31,32]

Morfolojik Uterus Sonografik Değerlendirmesinin (MUSA) revize edilmiş tanımlarına göre, ultrasonda tespit edilebilen ve doğrudan veya dolaylı olarak kategorize edilebilen

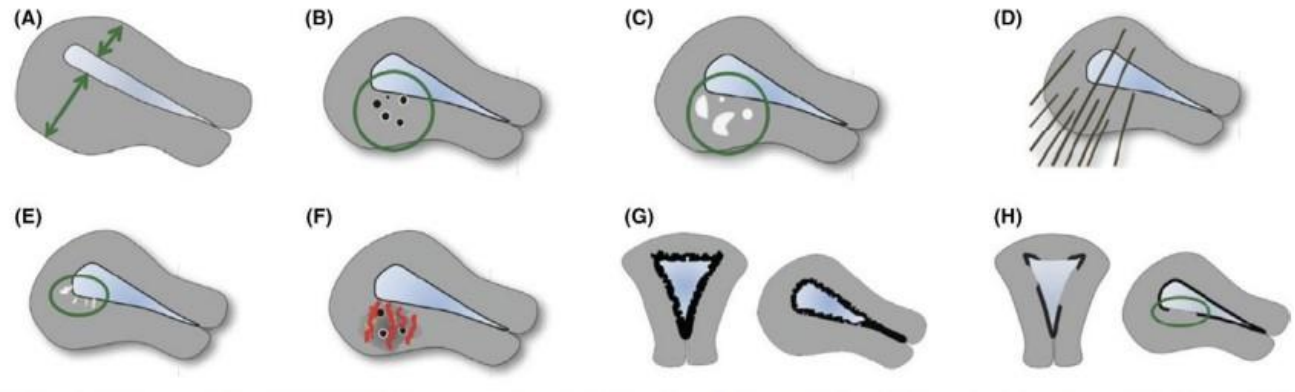
adenomyozisi düşündüren çeşitli özellikler vardır.[33] Doğrudan özellikler, myometrial kistler, hipoekojenik adalar ve ekojenik subendometrial çizgiler olmak üzere myometriyumda ektopik endometrial dokunun varlığını gösterir. Buna karşılık, dolaylı özellikler ektopik endometrial dokuya sekonder olup çoğu vakada kas hipertrofisi ve hiperplazisini yansıtır ve korpusun küresel şeklini, asimetrik myometriyal kalınlaşmayı, yelpaze şeklinde gölgelenmeyi, translesiyonel vaskülariteyi ve düzensiz veya kesintili bir birleşme bölgesini içerir. Bu kriterlerden iki veya daha fazlasının varlığı adenomyozis tanısı ile yüksek oranda ilişkilidir.[33] (Şekil 1)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), adenomyozisi doğru bir şekilde teşhis etmek için daha pahalı bir tekniktir ve çoğu durumda %88-93 hassasiyetle ikinci basamak inceleme olarak kullanılır.[34] T2 ağırlıklı MRG bulguları, 12 mm veya daha fazla yaygın veya fokal endometrial-myometrial birleşim bölgesi genişlemesi, heterotopik endometrial doku adacıkları, heterotopik bezlerin kistik dilatasyonu ve noktasal hiperintens kanama odaklarını gösterebilir.[30]

Pontis ve arkadaşları[35] tarafından yapılan bir çalışmada, adenomyozis için etkili medikal tedaviler arasında devamlı kontraseptif hormonlar, yüksek doz progestinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERM), selektif progesteron reseptör modülatörleri (SPRM), 52 mg levonorgestrel salınımlı rahim içi araç (LNG RİA), aromataz inhibitörleri, danazol ve gonadotropin reseptör hormonu (GnRH) agonistlerinin geçici kullanımı gibi baskılayıcı hormonal tedaviler yer almaktadır. Çalışmada, amenore sağlandığı takdirde, ağrının giderilmesi açısından tıbbi tedaviler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı sonucuna varılmış olup en umut verici medikal tedavi hem etkinliği hem de düşük yan etki profili ile LNG RİA olmuştur.[35] Endometriyal ablasyon uygulandığında kanama açısından tedavi başarısızlık oranı %20'dir.[36]

Randomize olmayan çalışmalarda, uterin arter embolizasyonu (UAE) ve MRG kılavuzluğunda odaklanmış ultrason (MgFUS) adenomyozis için umut verici tedaviler gibi görünmektedir. [37,38] Taran ve arkadaşları, [37] birkaç küçük çalışmada 1 yıl veya daha uzun süre takip edilen UAE uygulanan kadınların %50 ila %90'ında semptomların iyileştiğini bildirmiştir. MgFUS kullanımı, adenomyozisli kadınlarda 12 ay boyunca kanamada %25 ila %66 azalma ile sonuçlanmıştır.[38]

Histerektomi, tıbbi tedavileri başarısız olan kadınlar için kesin tedavi olmaya devam etmektedir.[39]



Şekil 1. MUSA tarafından tanımlanan TV US kriterlerinin şekilsel tasviri (A) Asimetrik myometrial kalınlaşma; (B) Myometrial kistler; (C) Hiperekoik adalar; (D) Yelpaze şeklinde gölgelenme; (E) Ekojenik subendometrial çizgiler; (F) Translesiyonel vaskülarite; (G) Düzensiz birleşme bölgesi; (H) Kesintiye uğramış birleşme bölgesi[33]

Leiomyomlar (AUK-L)

Leiomyomlar (miyomlar veya fibroidler olarak da adlandırılır), reprodüktif dönemde gelişen miyometriyumun düz kas hücrelerinden kaynaklanan iyi huylu monoklonal tümörlerdir.[40]

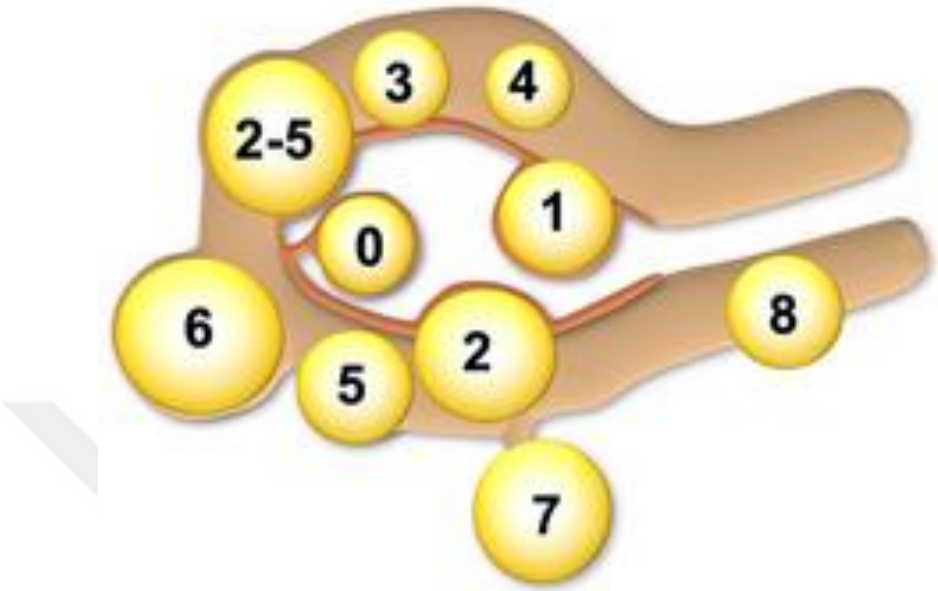
Bunlar en sık görülen pelvik tümörlerdir ve yaşam boyu prevelansı, beyaz kadınlarda %70, siyah kadınlarda ise %80'den fazla olduğu tahmin edilmektedir.[41]

Leiomyomun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, gonadal steroid maruziyeti ve çevresel faktörlerle birlikte multifaktöriyel gibi görünmektedir.[42,43] Leiomyom risk faktörleri arasında erken menarş, düşük doğum sayısı, Afro-Amerikan ırkı, erken oral kontraseptif kullanımı, obezite, diyet (artan et tüketimi, artan glisemik indeks, alkol tüketimi), hipertansiyon ve aile öyküsü yer alır.[44]

Kadınların çoğunda leiomyomlarla ilgili herhangi bir semptom görülmezken bir dizi semptomla da ortaya çıkabilir.[45] Semptomlar arasında dismenore, ağır menstrüel kanama ve pelvik basınç, sık idrara çıkma, bağırsak semptomları veya üreme disfonksiyonu (infertilite, obstetrik komplikasyonlar) gibi kitle ile ilişkili semptomlar yer alır.[41]

Leiomyom lokasyonunun FIGO sınıflandırması, leiomyomların endometriyum veya visseral periton (serozal tabaka) ile ilişkisini tanımlamaya yardımcı olur.[40] Submüköz leiomyomlar, histeroskopi veya ultrason tabanlı teknikler veya MRG kullanılarak yapılan uterus görüntülemesi ile belirlendiği üzere endometriyum ile temas halinde olanları içerir. Tip 0, 1 ve 2 endometrial kaviteye doğru uzanırken, Tip 3 leiomyomlar endometrial kavitede fokal bozulma olmadan endometriyumla temas halinde olanlardır. İntramural leiomyomlar miyometriyumla çevrilidir ve Tip 4 leiomyomlar olarak kabul edilir. Buna karşılık, rahim

serozası ile temas halinde olanlar (Tip 5, 6 ve 7), rahim dışına çıkma derecelerine göre kategorize edilir; Tip 7, saplı çeşittir. Tip 8 leiomyomlar, en sık serviks olmak üzere alternatif yerlerde bulunanlardır.[12] (Tablo-2)



Şekil 2. Leiomyomlar için FIGO sınıflandırma sistemi[11]

SUBMÜKÖZ	0	İntrakaviter pedinküllü
	1	<%50 intramural
	2	≥%50 intramural
	3	Endometriumla temas eder; %100 intramural
DİĞER	4	İntramural
	5	Subseröz ≥%50 intramural
	6	Subseröz <%50 intramural
	7	Subseröz pedinküllü
	8	Diğer (ör. Servikal, parazitik)
HİBRİD (hem endometriyum hem de seroza tabakası ile temas eden)		İki sayı bir tire ile ayrılarak listelenir. Geleneksel olarak, birincisi endometriyum ile ilişkiyi ifade ederken, ikincisi seroza ile ilişkiyi ifade eder.

Tablo-2 Leiomyomlar için FIGO alt sınıflandırma sistemi [11]

Sistem leiomyomların lokasyona bağlı olarak üçüncül sınıflandırmasını içermektedir. Transmural lezyonların sınıflandırılması hem endometrial hem de serozal yüzeylerle olan ilişkilerine göre kategorize edilir. İlk olarak endometrial ilişki, ikinci olarak serozal ilişki not edilir (örn. Tip 2-5). Miyometriyumla hiç ilgisi olmayan leiomyomlar Tip 8 olarak sınıflandırılır ve servikal lezyonları, uterusa doğrudan bağlantısı olmayan round ya da broad ligamentlerde bulunanları ve diğer "parazitik" olarak adlandırılan lezyonları içerir.[12]

Sadece submüköz leiomyomlar, objektif olarak ölçülen artmış kan kaybıyla doğrudan bağlantılı görülmektedir.[46] Çoğu leiomyomun AUK semptomlarına katkıda bulunduğu görülmediğinden, Tip 3-8 leiomyomlu kadınlar AUK'un diğer olası nedenleri açısından araştırılmalıdır.[12]

TVUS, %90 ile %99 arasında bir duyarlılıkla leiomyomlar için ilk araştırma yöntemi olmaya devam etmektedir.[47] Renkli Doppler USG, bazen "ateş çemberi" olarak nitelendirilen lezyon etrafındaki çevresel akımı gösterebilir.[48] Submüköz veya tip 0, 1 ve 2 leiomyomların tanısı SIS veya histeroskopi kullanılarak konulabilir.[40,49] Lezyonların sayısı, yeri ve boyutu hakkında daha fazla bilgi MRG ile sağlanabilir.[50] Gadolinyum kullanımı devaskülarize (dejenere) leiomyomları tanımlayabilir. Her ne kadar MRG leiomyosarkomla ilgili özellikleri gösterebilse de hiçbir preoperatif test bu nadir maligniteyi kesin olarak dışlayamaz.[41]

İnfertilite tedavileriyle ilişkili bazı durumlar dışında, asemptomatik leiomyomların genellikle tedavi edilmesine gerek yoktur. Ağır menstrüel kanama tek semptom olduğunda traneksamik asit, steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAII'ler), oral kontraseptifler, danazol, GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri, SERM ve SPRM'ler dahil olmak üzere tıbbi tedaviler oldukça etkili olabilir.[41] Submüköz leiomyomlarda histeroskopik miyomektomi AUK için en iyi tedavi seçeneği olabilir.[41]

Ağır menstrüel kanama olsun veya olmasın toplu semptomları olan kadınlarda amaç kanamayı azaltmak ve leiomyomları küçültmektir. Rahim koruyucu seçenekler arasında miyomektomi, UAE, MgFUS veya laparoskopik radyofrekans ablasyonu yer alır.[41] Tedaviler karşılaştırıldığında, 36 ay sonra yeniden müdahale riski abdominal miyomektomi için %12, UAE için %7,4, MgFUS için %34,7 ve histeroskopik miyomektomi için %3,2'dir.[51] Histerektomi, doğurganlık tamamlandıktan sonra ve diğer seçenekler başarısız olduğunda leiomyom semptomları için tedavi olmaya devam etmektedir. [39]

Malignite ve premalign durumlar (AUB-M)

Vajina veya uterusun (serviks dahil) malignitesi anormal kanamaya neden olabilir. ACOG kılavuzlarında belirtildiği gibi vulva, vajina ve serviksin Pap testi taraması veya doku örneklemesi ile incelenmesi yoluyla herhangi bir AUK etiyolojisini ayırt etmek önemlidir.[52]

ACOG, AUK tarifleyen 45 yaş üstü tüm kadınların ve EIN için ek risk faktörleri olan 45 yaş altı kadınların endometriyal örnekleme yapılmasını önermektedir.[1] Kadınların yaşam boyu endometriyal kansere yakalanma riski %2,8'dir.[53]

Maligniteli kadınların çoğunda (%75-90) AUK mevcut olduğu göz önüne alındığında vakaların %70'i erken evrede tespit edilmektedir.[52] Hiperplazi ve malignite riskleri arasında obezite, nulliparite, karşılanmamış östrojen, diyabet, hipertansiyon, ve tamoksifen kullanımı yer alır.[52,53]

Endometrial intraepitelyal neoplazi (alt tip: atipisiz hiperplazi) oral progestinler veya LNG RİA ile tedavi edilebilir ve endometrial gözetim ile takip edilebilir; EIN (alt tip: atipili hiperplazi) ve endometriyal malignite en iyi histerektomi ile tedavi edilir.[52]

Koagülopati (AUB-C)

Anormal uterin kanamanın konjenital veya edinsel sistemik hemostaz bozukluklarına sekonder olarak ortaya çıktığı belirlendiğinde, AUB-C olarak kategorize edilir.[4]

Değerlendirme, koagülopati semptomlarını ve risk faktörlerini değerlendirmek için öykü ile başlamalı ve ardından doğrulayıcı testler yapılmalıdır.[1,54] Kalıtsal kanama bozuklukları, ağır menstrüel kanaması olan kadınların %5 ila %24'ünde tanımlanabilir.[54] Erken reprodüktif dönemden itibaren fazla, uzun süreli adet gören, sık morarma, burun kanaması, diş eti kanaması, doğum sonrası kanama ve ciddi cerrahi kanama öyküsü olan ve ailesinde bu sorunlar bulunan kadınlarda koagülopati düşünülmelidir. Ağır kanamalı adetler faktör eksikliklerinde (faktör VIII ve IX en yaygın) ve trombosit bozukluklarında görülebilir.[54,55]

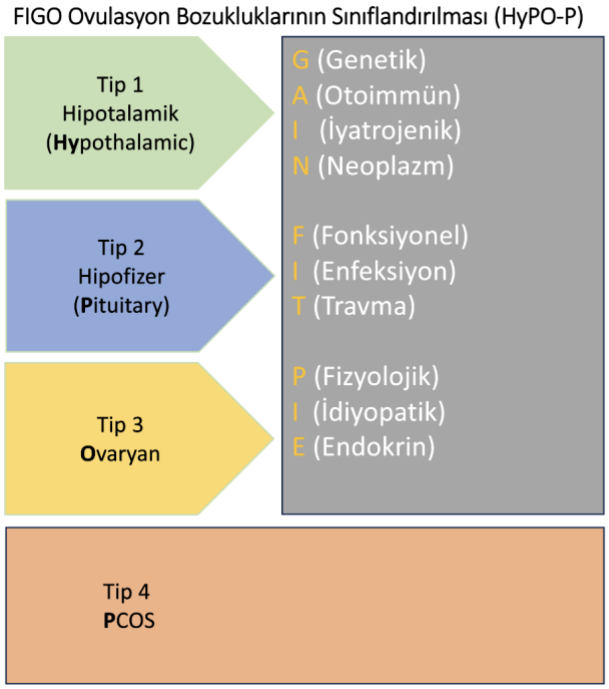
Kronik kanama için NSAII'ler, LNG RİA, kombine oral kontraseftifler (aylık veya uzatılmış siklus), progestin tedavisi (oral, intramüsküler veya subdermal) veya menstruasyonla birlikte traneksamik asit yararlı olabilir.[56] Pıhtılaşma bozukluklarında tıbbi tedaviler başarısız olduğunda, doğurganlık tamamlandıktan sonra endometrial ablasyon veya histerektomi yapılması gerekebilir.

Ovulatuar disfonksiyon (AUB-O)

Ovulasyon bozuklukları, zaman zaman geciken veya anovulasyon sonucunda amenoreye neden olabilen veya hacim, süre ve sıklık açısından değişkenlik gösteren kanamayla kendini gösteren kronik bir sürece kadar uzanan bir spektrumda görülür.[57,58]

PKOS, obezite, anoreksi, hipotiroidizm, hiperprolaktinemi, aşırı egzersiz ile yumurtlama bozukluğu ortaya çıkabilir.[1] Obez kadınlarda, anovülasyona bağlı uzun süreli amenore ve karşılanmamış östrojene maruz kalma, EIN ve endometriyal kanser riskini artırır; endometriyal değerlendirmenin dikkate alınması önemlidir.[52,53]

Yakın zamanda, FIGO himayesinde, Menstrüel Bozukluklar ve İlgili Sağlık Etkileri ve Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Komiteleri tarafından ovulasyon bozuklukları için bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir.[59] Yeni sistem üç anatomik kategorinin yanı sıra "HyPO-P" kısaltmasıyla tanınan polikistik over sendromu (PKOS) için ayrı bir kategori içermektedir: Tip 1 (Hipotalamik); Tip 2 (Hipofiz); Tip 3 (Yumurtalık); ve Tip 4 (Polikistik Over Sendromu). Üç anatomik kategorinin her biri, belirli bir anatomik konumdaki çeşitli olası mekanizmaları yansıtan GAIN-FIT-PIE (Genetik, Otoimmün, İyatrojenik, Neoplazm, Fonksiyonel, Enfeksiyöz ve İnflamatuar, Travma ve Vasküler; Fizyolojik, İdiyopatik, Endokrin) kısaltmasını takip eden bir alt tipler listesi içerir.[12] (Şekil 3)



Şekil 3. Ovulasyon bozuklukları için önerilen FIGO sınıflandırma sistemi[60]

Endometrial bozukluklar (AUK-E)

Endometrial bozukluklar, lokal endometrial hemostazın primer disfonksiyonundan kaynaklanmaktadır.[40] Bu endometrial hemostaz bozuklukları, muhtemelen vazokonstriksiyon mekanizmalarındaki eksiklikler, intravasküler trombüs oluşumu veya sürdürülmesindeki değişiklikler ve endometriyal onarım sürecindeki bozulmanın bir kombinasyonunu içermektedir.[61,62]

Endometrial bozukluklara bağlı AUK olan kadınlarda bu moleküler mekanizmalarla ilgili neredeyse yarım yüzyıllık bir çalışma olmasına rağmen, herhangi bir tanı testi bulunmamaktadır ve bu da bu kategoride varsayımsal bir tanı koymayı gerekli kılmaktadır.[12] Kadınlar normal ovulasyonu düşündüren öngörülebilir ve siklik adetlerle başvururlar ancak ağır menstrüel kanamaları vardır.[63]

Ağır menstrüel kanamada tedaviler arasında NSAII'ler, kombine kontraseptifler (monofazik, aylık veya uzatılmış siklus), progestinler (oral, intramüsküler, subdermal), LNG RİA ve danazol ile gerektiğinde endometriyal ablasyon veya histerektomi gibi cerrahi müdahaleler yer almaktadır.[56] Ayrıca, Chlamydia trachomatis veya ureaplasma enfeksiyonlarında görüldüğü gibi endometriyal inflamasyon veya endometrit de rol oynayabilir. Enfeksiyon kaynakları kültürlerden sonra uygun antibiyotik rejimleriyle kolayca tedavi edilir.[1]

İatrojenik (AUK-I)

İlaçların veya diğer müdahalelerin AUK'a yol açabileceği birçok mekanizma vardır. Bunlar arasında ilaçlı veya inert rahim içi cihazlar, pıhtılaşma kaskadına müdahale eden ilaçlar ve ovulasyon mekanizmalarına müdahale eden ilaçlar yer alır. [4,11]

Anormal uterin kanamanın en yaygın iyatrojenik nedenleri, ara kanamaya neden olabilen oral kontraseptifler veya intramüsküler, intrauterin, subdermal kontraseptifler gibi hormonal tedavilerdir.[40] Ara kanamaya neden olabilecek kortikosteroid ilişkili ilaçlar GnRH agonistleri, aromataz inhibitörleri, SERM ve SPRM'lerdir. Dopamin metabolizmasına müdahale eden veya hiperprolaktinemiye neden olanlar gibi ovulatuar bozukluklarına katkıda bulunan sistemik ajanlar (örn. antidepresanlar) da anormal uterin kanamaya yol açabilir. [40]

Antikoagülanlar (varfarin, heparin ve doğrudan oral antikoagülanlar) ağır menstrüel kanamaya, uzun süreli adet dönemlerine ve menopoz sonrası kanamaya neden olabilir.[40]

Başka şekilde sınıflandırılmamış (AUK-N)

AUK'a neden olan bu grup yeterince tanımlanmamıştır, yeterince incelenmemiştir ve genellikle nadirdir.[40]

Günümüzde bu grup arteriyovenöz malformasyonları ve sezaryen skar defektlerini içermektedir. Uterin arteriyovenöz malformasyonlar, uterin arterler ve venler arasındaki anormal bağlantılardır. Nadir görülürler, doğuştan veya edinsel olabilirler ve genellikle üreme çağındaki kadınlarda veya hamilelikten sonra ortaya çıkarlar. Hayatı tehdit eden kanamaların potansiyel bir nedenini temsil ederler. Tanısal görüntüleme ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT), MRG ve dijital subtraksiyon anjiyografiyi içerebilir; ancak uygun teknik hastanın klinik durumuna ve komorbiditelerine bağlıdır. AUK'un akut bir nedeni olarak, klinik yönetim öncelikle hemodinamik stabilitenin sağlanmasına odaklanır, ardından kesin yönetim hastanın yaşına ve doğurganlık isteklerine bağlıdır.[64]

Sezaryen skar defekti uterusun ön duvarında, histerotomi insizyonu bölgesinde yer alır ve yakın zamanda sistematik bir inceleme ve meta-analizde tanımlanan erken siklus intermenstrüel kanama ve uzamış menstrüasyona yol açan, defekt içinde menstrüel kanı tutma potansiyeline sahiptir.[65] Tanı TVUS, sonohisterografi, MRG ve histeroskopiden biri veya birkaçının kombinasyonu ile konulabilir. [12]

SARS-Cov-2 enfeksiyonunun ve ilgili aşıların menstrüel döngü üzerindeki etkisine ilişkin kanıtlar da artmaktadır. Bu değişikliklerin çoğu hastada geçici olduğu bildirilmiştir.[67] Bu enfeksiyonun ve aşılarının FIGO sınıflandırma sisteminde nereye oturduğu henüz belirlenmemiştir.[12]

2.1.3. GENEL DEĞERLENDİRME

AUK olduğu düşünülen akut veya kronik genital sistem kanaması olan üreme çağındaki bir kadını değerlendirirken, kanamanın gebelikle ilgili olmadığından ve vajina, vulva, perine veya perianal bölge gibi başka bir yerden ziyade servikal kanaldan kaynaklandığından emin olunmalıdır.[4]

Hem akut hem de kronik anormal uterin kanaması olan kadınlar, mümkünse serum ferritin ile demir eksikliği açısından ve hemoglobin ve/veya hematokrit ölçülerek de demir eksikliği anemisi açısından değerlendirilmelidir. Kanamanın servikal kanal veya endometriyal boşluktan kaynaklandığı doğrulandıktan veya şüphelenildikten sonra, klinisyen hastayı PALM-COEIN sınıflandırmasının her bir bileşeni için sistematik olarak değerlendirmelidir.[4]

AUK etiyolojisinin belirlenmesinde kapsamlı bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Tıbbi öyküde kanamanın düzenliliği, süresi, sıklığı ve hacmi tanımlanmalıdır. Hastaya ped/tampon değiştirme sıklığı ve pıhtılı kanama varlığı sorulmalıdır. Daha ileri öyküde, herhangi bir kanama bozukluğu olup olmadığı, ilaç kullanımı, kronik hastalık varlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), geçirilmiş cerrahi ve en önemlisi doğurganlık isteği ve ağrı gibi bası semptomlarının varlığı gibi faktörler tedavi yaklaşımını önemli ölçüde etkilediği için değerlendirilmelidir. [14,66]

Bazı kanama düzenleri belirli durumlarla ilişkilendirilebilir. İntermenstrüel kanama daha çok endometriyal polip veya submukozal leiomyom gibi yapısal anormalliklerde görülürken, düzensiz kanama paternleri ovulatuar disfonksiyon gibi yapısal olmayan etiyolojilerle ilişkili olma eğilimindedir.[4,68] İntermenstrüel kanama sürekli olarak döngünün erken dönemindeyse (foliküler fazda) ve tipik olarak koyu lekelenme veya kanamayı içeriyorsa, sezaryen skar defekti mevcut olabilir.[65]

Kan testlerinin, görüntüleme araştırmalarının, endometriyal örneklemenin ve histeroskopinin kullanımı, spesifik hasta bağlamında dikkate alınmalıdır.[12]

Tüm bu genel değerlendirmeler ve tespit edilen anormal uterin kanama nedenine göre hedefe yönelik tedavi planlanmalıdır. Medikal tedaviye dirençli, uzamış ve fazla miktarda kanaması olan kadınlarda, kanamanın durdurulması ve/veya azaltılmasında küretaj tedavi amaçlı kullanılmaktadır.[68]

2.1.4. ENDOMETRİAL DEĞERLENDİRME

NON-İNVAZİV YÖNTEMLER

Transvajinal Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi (TV US) uygun ve önemli bir tarama aracıdır ve çoğu durumda incelemenin erken aşamalarında yapılmalıdır. TV US ideal koşullarda bile %100 hassas değildir çünkü polipler ve diğer küçük lezyonlar normal bir incelemede saptanamayabilir.[69,70] TV US'un uterusu değerlendirmedeki faydaları ve tanısal etkinliği, histeroskopinin aksine, tüm pelvisi kapsar.[71] Abdomial ultrasonografiye kıyasla görüntü kalitesi daha yüksek ve klinisyene bağlı değerlendirme hataları daha azdır.

TV US'da endometriyal polip(ler)in varlığına işaret eden görüntüleme özellikleri varsa, endometriyumla temas edebilecek leiomyomlar varsa veya muayene suboptimal ise daha hassas tekniklerle görüntüleme yapılması önerilir. Bunlar genellikle histeroskopi ve/veya sonohisterografi olarak adlandırılan jel veya salin gibi intrauterin kontrastlı transvajinal ultrasonografiyi içerir.[72]

Manyetik Rezonans Görüntüleme

Adölesan ve virgo kadınlardaki gibi vajinal girişimin zor veya imkansız olduğu durumlarda TV US, kontrast sonohisterografi ve ofis histeroskopi mümkün olmayabilir. Bu gibi durumlarda MRG'nin rolü vardır.[4]

MRG, çoklu myom varlığında TV US'dan daha kesindir ve seçici vakalarda planlamaya ve uygun tedaviyi başlatmaya yardımcı olur. Pahalı bir testtir ve evrelemeyi kolaylaştırmak için endometriyal kanser vakaları dışında rutin olarak kullanılmaz.[73]

İNVAZİV YÖNTEMLER

Endometrial Örnekleme

Anormal uterin kanaması olan kadınlar, atipik hiperplazi veya karsinom varlığı riskini gösteren faktörlerin bir kombinasyonuna dayanarak endometrial biyopsi için seçilir.[11]

Lynch sendromlu kadınlar daha yüksek endometriyal kanser riskine sahiptir (%27-%71 aralığında) ve histerektomi geçirene kadar yakın gözetim gerektirirler.[39] Ortak bir fikir birliği

olmamasına rağmen, tamoksifen ile tedavi edilen asemptomatik kadınlarda normal endometriyal kalınlık için üst sınır olarak 5 mm'nin kullanılması kabul edilmiştir.[74]

ACOG kılavuzuna göre, premenopozal kadınlardan AUK nedeniyle endometriyal örnekleme şu durumlarda yapılmalıdır:[1]

- İlk basamak tanı aracı olarak 45 yaşın üzerindeki tüm kadınlar,
- Aşırı karşılanmamış östrojen maruziyeti olan 45 yaşın altındaki hastalar (obezite ve PKOS gibi),
- Tıbbi tedavisi başarısız olan 45 yaş altı hastalar,
- Kalıcı, açıklanamayan AUK olan 45 yaş altı hastalar,
- Lynch sendromu öyküsü olan ailelerden gelen kadınlar,
- Tamoksifen ile tedavi gören kadınlar.

Birleşik Krallık NICE kılavuzuna göre AUK olan premenopozal kadınların yalnızca aşağıdaki durumlarda biyopsi için sevk edilmesi önerilmektedir;[2]

- Obezite veya PKOS öyküsü olması durumunda (yaşlarına bakılmaksızın) persiste intermenstrüel kanama, persiste düzensiz kanama veya düzensiz ağır kanama,
- Başarısız tıbbi tedavi sonrası ağır menstrüel kanamanın olması,
- Tamoksifen kullanımı.

Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği (SOGC) ise aşağıdaki durumlarda endometrial biyopsi önermektedir;[7]

- 40 yaşın üzerindeki kanamalı kadınlarda,
- Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen kanamalı kadınlarda,
- Endometriyal kanser risk faktörleri olan genç kadınlarda

Endometrial örnekleme, endometrial biyopsi, D&C (dilatasyon ve küretaj) ve histeroskopi (H/S) ile yapılabilir.

Endometrial biyopsi, düşük basınçlı (Pipelle vb.) ve yüksek basınçlı (Karman kanülü vb.) aspirasyon cihazları, endometrial fırça (Tao Brush) gibi birçok yöntemle yapılabilmektedir. Günümüzde, Pipelle gibi küçük endometriyal biyopsi cihazı ile örnekleme ilk tercih edilen yaklaşımdır. Bununla birlikte, yöntemlerin hiçbiri tüm uterin kavitenin kazınmasına izin vermez; bu nedenle, her bir hasta için uygun tekniği seçmek klinisyene bağlıdır.[75]

D&C ile endometriumun %50-60'ının incelenmesine olanak sağlandığı, tanısal olmayan sonuçların yüzdesinin ise %3'e ulaştığı tahmin edilmektedir.[75,76] Bununla birlikte, genel anestezinin ek riskleri ve vakaların %60'ında enfeksiyonlar, kanama ve uterus perforasyonu gibi komplikasyonlar görülür.[76] SOGC tarafından ofis endometriyal biyopsinin endometriyumun ilk değerlendirmesi olarak dilatasyon ve küretajın yerini alması önerilmiştir.[7]

Histeroskopi (H/S)

Histeroskopi, servikal kanalın ve uterin kavitenin doğrudan görüntülenmesini sağlayarak menopoz öncesi ve sonrası anormal uterin kanamayla ilişkili endometrial ve intrauterin anormalliklerin değerlendirilmesinde çok yararlı ve bilgilendirici bir prosedür olduğu kabul edilmektedir.[77]

Kör endometrial biyopsiyle fokal bir lezyon veya polipe lokalize bir lezyon gözden kaçabilir, bu nedenle ultrasonda fokal bir lezyon olması durumunda histeroskopik yönlendirilmiş örnekleme önerilir.[52] Histeroskopi ile kolaylaştırılan doku biyopsisi, endometrial karsinom tanısının doğruluğunu artırır.[77]

2.2.ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 2014 yılında endometriyal hiperplazi için tanı şemasını, son derece farklı etkileri olan iki ana duruma karşılık gelecek şekilde yeniden yapılandırmıştır:[78]

- Karşılanmayan östrojene sekonder endometriyal değişiklikler (atipisiz endometrial hiperplazi)
- Prekanseröz lezyonlar (EIN, eşanlamlı olarak atipik endometrial hiperplazi olarak bilinir).

Endometriyum, östrojen ve progesteronun etkisi altında aylık adet döngüsü boyunca koordineli bir sırayla çoğalan, embriyo implantasyonu beklentisiyle olgunlaşan ve dökülmeye uğrayan glandüler ve stromal bileşenlere sahiptir.[79] Karşılanmamış östrojen, dengesiz proliferasyona yol açarak stroma yerine glandüler bileşenin ağırlıklı olarak genişlemesiyle karakterize edilen bir dizi değişikliğe neden olur.[80] Glandüler bileşenin yaygın proliferasyonu, atipisiz endometriyal hiperplazi olarak adlandırılır ve düşük (%1-3) kanser riski taşır.[81,82] Endometrioid intraepitelyal neoplazi olarak da bilinen atipik endometrial hiperplazi, kanser riskini 45 kat artıran klonal bir glandüler genişlemedir.[81] Bu durum endometrioid endometrial kanserlerin gelişimini açıklarken seröz, berrak hücreli, undiferensiye karsinom ve karsinosarkom dahil olmak üzere endometrial karsinomun diğer histolojik alt tipleri hiperöstrojenizm ile o kadar yaygın olarak ilişkili değildir.[83]

Endometrioid endometrial kanserler, endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN) olarak da bilinen atipili endometriyal hiperplazi (AEH) öncü lezyonlarının malign transformasyonu yoluyla gelişir.[84,85] AEH sıklıkla somatik PTEN mutasyonları içerir; PTEN kaybı AEH gelişimi için gereklidir ancak invaziv karsinoma ilerleme için yetersizdir.[86]

Endometrial hiperplazi (EH) en sık perimenopozal veya erken postmenopozal hastalarda görülür. 18 yıllık bir süre boyunca yaşları 18 ila 90 arasındaki kadınları içeren geniş bir çalışmada, endometrial hiperplazinin genel insidansı 100.000 kadın yılı başına 133 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre atipisiz EH insidansı 50 ila 54 yaş arası hastalarda en yüksek (100.000 kadın yılı başına 142 ila 213 arasında), atipili EH oranı ise 60 ila 64 yaş arası hastalarda (100.000 kadın yılı başına 56) en yüksek olarak bulunmuştur.[87]

2.3.ENDOMETRİUM KANSERİ

2.3.1.Epidemiyoloji

Endometriyal kanser (EK), dünya çapında yıllık 382.000 yeni vakayla en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir ve sanayileşmiş ülkelerde kadın kanserlerinden ölümlerin üçüncü nedenidir.[88]

Bir kadının yaşam boyu endometriyal kanser riski yaklaşık %3'tür ve tanı anında ortalama yaş 61'dir. Genel insidans son 30 yılda %132 oranında artmış olup, bu artış özellikle obezite ve yaşlanan nüfus olmak üzere risk faktörlerinin yaygınlığındaki artışı yansıtmaktadır.[89]

Teşhisler tüm yaş gruplarında artmış olsa da 40 yaşın altındaki kadınlarda vakalar iki katına çıkmıştır ve bu kadınlar şu anda ABD'de teşhis edilen tüm düşük dereceli endometriyal kanserlerin %4,2'sini oluşturmaktadır.[90]

Irksal farklılık ile sosyoekonomik ve coğrafi farklılıklar, endometriyal kanser insidansı ve mortalitesinin önemli belirleyicileridir. Hastaların %67'si, 5 yıllık sağkalımı %81 olan erken evre hastalıkla başvursa da evre IVA ve IVB endometrial kanser için 5 yıllık sağkalım sırasıyla yalnızca %17 ve %15'tir.[88]

Endometriyal kanser insidansı ile mortalite oranı ve sosyoekonomik indeks arasındaki ters ilişki endişe vericidir; düşük gelirli ve orta gelirli ülkelerdeki kadınların endometriyal kanserden ölme olasılığı, zamanında ve kanıta dayalı tıbbi bakıma erişimin zayıf olması ve agresif, endometrioid olmayan tümör tanılarının daha yüksek oranda görülmesi nedeniyle, yüksek gelirli ülkelerdekilere kıyasla önemli ölçüde daha fazladır. ABD'de siyahi kadınlarda agresif ve endometrioid olmayan tümörlerin görülme olasılığı beyaz kadınlara göre daha yüksektir; bu da ırksal farklılıkların bile yüksek gelirli ülkelerde farklı sonuçlara katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.[91]

2.3.2.Risk Faktörleri

Artmış endometrium kanser riski; ileri yaş, belirli etnik kökenler, yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, tamoksifen kullanımı, erken menarş, geç menopoz, düşük parite, metabolik sendrom, aile öyküsü ve genetik yatkınlıkla ilişkilidir.[92]

VKİ 30 kg/m2'den fazla olan semptomatik premenopozal kadınlarda endometriyal kanser riski, VKİ 18,5-25 kg/m2 olan kadınlara göre beş kat daha fazladır; VKİ 40 kg/m2'den fazla

olanlarda ise bu olasılık 20 kat artmaktadır.[60] Obezitenin endometriyal karsinogenezi teşvik ettiği ana mekanizma, androjenlerin adipositler tarafından östrojene dönüştürülmesiyle artan östrojen üretimidir; bu da endometriyal proliferasyonu ve potansiyel olarak hiperplazi ve kanser gelişimini uyarır.[93] Obezite, dolaşımdaki yüksek C-reaktif protein, interlökin-6 ve tümör nekroz faktörü-α seviyelerinin hakim olduğu proinflamatuar bir ortam yaratır ve endometriyumda endometriyal kanser riskine katkıda bulunabilecek koruyucu immün hücre tiplerinin göreceli eksikliğini oluşturur.[94,95]

İnsülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi, inflamasyon ve IGF-1 yolağındaki bozukluklar diyabetli bireylerde karsinogeneze katkıda bulunabilir.[96] Ayrıca, metabolik sendrom (yani obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi) ile EK riski arasında pozitif bir ilişki tespit edilmiştir.[97,98]

Tamoksifen, memeyi inhibe eden ancak endometrial proliferasyonu uyaran seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür ve hormona duyarlı meme kanserinin önlenmesi veya tedavisi için uzun vadeli reçetesi, endometriyal kanser riskini dört kat artırır.[99]

Erken menarş (<12 yıl), geç menopoz (≥55 yıl), kronik anovulasyon (örn. PKOS) ve nulliparite dahil olmak üzere yaşam boyu karşılanmamış östrojene maruziyetin artması ile endometriyal kanser riskini artırır.[100]

Birinci derece akrabada endometriyal kanser bulunması, belirli bir genetik varyant söz konusu olmasa bile kadının hastalığa yakalanma riskini iki katına çıkarır.[101] Bazı herediter mutasyonlar EK riskini artırır; bunlar arasında Lynch sendromu en güçlü ilişkiye sahiptir. Bu otozomal dominant sendrom, MMR genlerinin birinin (MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2) herediter mutasyonu ile karakterizedir. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %3'ü Lynch sendromuna bağlıdır.[102] 70 yaşına kadar tahmini yaşam boyu EK riski MLH1 mutasyonu olan kadınlar için yaklaşık %46-54, MSH2 mutasyonu olan kadınlar için %21-51, MSH6 mutasyonu olan kadınlar için %16-49 ve PMS2 mutasyonu olan kadınlar için %13-24'tür.[103,104]

PTEN'deki somatik mutasyonlar sporadik endometrium kanserinde yaygınken, herediter PTEN mutasyonları nadirdir ve Cowden sendromu ile ilişkilidir.[105] Cowden sendromu, diğer hastalıkların yanı sıra meme kanseri, tiroid kanseri ve EK riskinde artış ile karakterizedir. Cowden sendromlu kadınlarda yaşam boyu EK riskinin %28 gibi yüksek bir oranda olduğu rapor edilmiştir. [106]

2.3.3.Histolojik Tip

DSÖ endometriyal kanseri morfolojiye göre sınıflandırmaktadır. (104) Histolojik tümör tipi, endometriyal karsinomda önemli bir prognostik belirleyicidir. Bu histolojik tipler: [107]

- Düşük dereceli (derece 1 ve 2) veya yüksek dereceli (derece 3) endometrioid karsinom (EEK)
- Seröz karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- Mikst karsinom
- Undiferensiye karsinom
- Karsinosarkom
- Mezonefrik benzeri gibi diğer olağandışı tipler
- Gastrointestinal müsinöz tip karsinomlar

Bu farklı histolojik tipler farklı moleküler özelliklere, mikroskobik görünüme, prekürsör lezyonlara sahiptir. Önceki çalışmalar histolojik tiplendirmenin evrelemede önemli olabileceğini göstermiştir.[108] Bu revize edilmiş FIGO evrelemesinde, agresif olmayan histolojik tipler düşük dereceli (derece 1 ve 2) EEK'lerden oluşurken, agresif histolojik tipler yüksek dereceli EEK'ler (derece 3), seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, mikst karsinom, undiferensiye karsinom, karsinosarkom ve mezonefrik benzeri ve gastrointestinal tip müsinöz karsinomlardan oluşmaktadır. Daha da önemlisi, yüksek dereceli EEK (derece 3) prognostik, klinik ve moleküler açıdan heterojen bir hastalıktır ve moleküler sınıflandırma uygulamasından en fazla fayda sağlayan tümör tipidir.[109]

2020 DSÖ Sınıflandırması[81], ortak moleküler özellikleri ve doğal öyküsü nedeniyle müsinöz karsinomu düşük dereceli EEK'lerin bir varyantı olarak içermektedir. Yüksek dereceli olarak kabul edilmesi ve agresif histolojik tipler grubuna dahil edilmesi gereken, farklı özelliklere ve daha kötü prognoza sahip nadir bir tümör türü olan gastrointestinal tip müsinöz endometriyal karsinomdan ayrılır.

En yaygın histotip olan endometrioid, normal endometriyal glandüler hücrelere benzer ve hiperplazi zemininde ortaya çıkar. Seröz karsinomlar endometriyal atrofi zemininde ortaya çıkar ve doğru evrelendirilmiş vakaların %40-50'sinde başvuru sırasında ekstrauterin yayılım gösterir. Berrak hücreli karsinomlar, farklı paternlerde düzenlenmiş su berraklığında sitoplazmaya sahip atipik hücrelerden oluşur. Undiferensiye karsinomlar soy farklılaşması göstermez; tanımlanmış başka bir karsinom tipiyle bir arada bulunmaları, klonal ilişkilerini

ve daha iyi farklılaşmış bileşenden ilerleme yoluyla kökenlerini yansıtır. Karsinosarkom, hem epitelyal (karsinomatöz), tipik olarak seröz, hem de mezenkimal (sarkomatöz) bileşenleri olan bifazik bir kanserdir. Seröz karsinomlar gibi bunlar da klinik olarak agresif tümörlerdir ve başvuru sırasında ekstrauterin yayılım olasılığı %45'tir.[110]

2.3.4.Klinik

Anormal uterin kanama, endometrial kanserli kadınların yaklaşık %90'ının şikayetidir.[111] Bununla birlikte anormal uterin kanaması olan kadınların çoğunda EK yoktur, çeşitli benign patolojilere bağlı olarak kanama görülür. [4,111]

Endometriyal kanser genellikle erken evrede postmenopozal kanama ile ortaya çıkar, ancak postmenopozal kanaması olan kadınların yalnızca %5-10'unda altta yatan malign bir patoloji vardır.[111]

Tanıların yaklaşık %15'i menopoz öncesi dönemde konulmaktadır; bu dönemde ağır, uzun süreli veya intermenstrüel kanamalar sık görülen şikayetlerdir ve ikincisi endometriyal kanser için en belirleyici olanıdır.[112] Bu tür semptomlar son derece yaygındır ve vakaların yalnızca %0-3'ünde endometriyal kanserden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, semptomların iyi huylu nedenlere yanlış atfedilmesi tanısal gecikmelerden sorumludur.[113]

Bazı kadınlarda anormal uterin kanamaya vajinal akıntı ve pyometra da eşlik edebilir. İlerlemiş EK tanısı alan hastalar aynı zamanda kabızlık veya ishalin yanı sıra ağrı ve karın şişliği gibi semptomlarla da ortaya çıkabilir.[83]

2.3.5.Tanısal Değerlendirme

Teşhis, endometriyal doku örneğinin histolojik incelemesine dayanır, ancak bu invaziv test, endometrial patolojisi olan ve transvajinal ultrason taramasında endometriyum kalınlaşması olanlara uygulanır.[114]

Postmenopozal kadınlarda, 44 çalışmayı kapsayan geniş bir sistematik incelemeye göre, endometrial kalınlıktaki 5 mm'lik eşik değerinin endometriyal kanser saptama sensitivitesi %96,2 ve negatif prediktif değeri %99,3'tür.[115] Postmenopozal yaş grubundaki bu 5 mm'lik eşik değerinin yaklaşık %51,5 olan zayıf spesifitesi, kadınların büyük bir kısmının önemli

endometriyal patolojinin ekarte edilebilmesi için ek testlere ihtiyaç duyduğu anlamına gelmektedir.[110]

Premenopozal kadınlarda transvajinal ultrason daha da az spesifiktir, çünkü sağlıklı reprodüktif dönemdeki kadınlarda endometriyal kalınlık döngüsel olarak dalgalanmaktadır.[110]

Histeroskopi, şüpheli lezyonlardan doğrudan örnek alınmasını sağlar ve ultrason taramasında fokal endometriyal patoloji tespit edildiğinde ve tekrarlayan semptomları olan kadınlar için önerilir.[110] Kör endometriyal örnekleme tanı koymada son derece etkilidir, ancak yetersiz örnekleme ve servikal stenoz nedeniyle yaklaşık %11'lik başarısızlık oranları söz konusudur.[116]

MR, mükemmel yumuşak doku kontrast çözünürlüğü nedeniyle endometrium kanserinin ameliyat öncesi evrelemesinde en doğru görüntüleme tekniğidir. Miyometrial invazyonun derinliği ve servikal stromal invazyonun her ikisi de EK evrelemesinin önemli yönleridir ve dinamik kontrastlı MRG ve T2 ağırlıklı görüntüleme kullanılarak belirlenebilir.[117]

BT'nin miyometriyal ve servikal stromal invazyon açısından duyarlılığı (%83) ve özgüllüğü (%42) düşüktür ve genellikle EK'nın ilk tanısında kullanılmaz.[118] Ancak BT, ekstrauterin yayılım gösteren daha ilerlemiş hastalığı olan kadınlarda hastalığın boyutunu değerlendirmede faydalıdır. Lenf nodu metastazlarının saptanması için hem BT hem de MRG'nin duyarlılığı %27-66 ve özgüllüğü %73-99'dur.[118]

PET-BT, primer EK'nin saptanması için uygun bir tarama aracı değildir ve yalnızca ekstra-uterin tutulumdan şüpheleniliyorsa veya preoperatif MRG'de gözleniyorsa ilk evreleme için endikedir.[119] İlerlemiş hastalıkta PET-BT, sırasıyla %51-69 ve %90-100 arasında değişen sensitivite ve spesifite, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını tespit etmede özellikle yararlı olabilir.[118] Bununla birlikte, nüksün erken tespiti ile genel prognoz arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu nedenle, PET-BT'nin EK'nin tanı ve takibine entegre edilmesi rutin olarak endike değildir.[120]

2.3.6.Evreleme ve Prognoz

Endometriyal kanser cerrahi olarak evrelendirilir ve evrelendirmede tip, derece (varsa) ve tutulumun kapsamının histolojik olarak doğrulanması esastır.[121] Evreleme kuralları Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO)[121] ve tümör-nod-metastaz (TNM)

temelli Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (UICC) kriterleri tarafından tanımlanmaktadır.[122,123]

Tablo-3 2023 Endometriyum kanserinin FIGO evrelemesi.[107]

EVRE	Tanım
EVRE I	Uterus korpusu ve over ile sınırlı
IA	Endometrium ile sınırlı hastalık VEYA agresif olmayan histolojik tip, (yani düşük dereceli endometroid) myometriumun yarısından azının invazyonuyla birlikte lenfovasküler alan tutulumunun (LVAT) olmadığı veya fokal olduğu VEYA iyi prognozlu hastalık
	IA1 Endometriyal poliple sınırlı VEYA endometriyumla sınırlı agresif olmayan histolojik tip
	IA2 Miyometriyumun yarısından azını kapsayan, LVAT olmayan veya fokal LVAT içeren agresif olmayan histolojik tipler
	IA3 Uterus ve overle sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar*
IB	Miyometriyumun yarısının veya daha fazlasının invazyonu olan ve LVAT olmayan veya fokal olan agresif olmayan histolojik tipler
IC	Bir poliple sınırlı veya endometriyumla sınırlı agresif histolojik tip**
EVRE II	Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stroma invazyonu VEYA önemli LVAT VEYA miyometrial invazyonun olduğu agresif histolojik tipler
IIA	Agresif olmayan histolojik tiplerin servikal stroma invazyonu
IIB	Agresif olmayan histolojik tiplerde önemli LVAT***
IIC	Agresif histolojik tipler (herhangi bir miyometrial tutulumla birlikte)
EVRE III	Herhangi bir histolojik alt tipteki tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA	Uterus serozasının, adneksin veya her ikisinin de doğrudan yayılım veya metastaz yoluyla invazyonu
	IIIA1 Over veya fallop tüpüne yayılma (evre IA3 kriterlerini karşılayan durumlar hariç)
	IIIA2 Uterin subserozanın tutulumu veya uterin serozaya yayılması
IIIB	Vajinaya ve/veya parametriuma veya pelvik peritona metastaz veya doğrudan yayılma
	IIIB1 Vajina ve/veya parametriuma metastaz veya doğrudan yayılma
	IIIB2 Pelvik peritona metastaz

IIIC	Pelvik veya para-aortik lenf nodlarına veya her ikisine birden metastaz****
	IIIC1 Pelvik lenf nodlarına metastaz
	IIIC1i Mikrometastaz
	IIIC1ii Makrometastaz
	IIIC2 Pelvik lenf nodlarına metastaz olsun ya da olmasın, renal damarlara kadar para-aortik lenf nodlarına metastaz
	IIIC2i Mikrometastaz
	IIIC2ii Makrometastaz
EVRE IV	Mesane mukozasına ve/veya bağırsak mukozasına yayılma ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane mukozasının ve/veya bağırsak mukozasının invazyonu
IVB	Pelvisin dışında abdominal peritoneal metastazı
IVC	Böbrek damarları, akciğerler, karaciğer, beyin veya kemik üzerindeki ekstra veya intraabdominal lenf nodlarına metastaz dahil olmak üzere uzak metastaz

Kısaltmalar: EEK, endometrioid karsinom; LVAT, lenfovasküler alan tutulumu.

*Hem endometriyumu hem de overleri tutan düşük dereceli EEK'lerin iyi prognoza sahip olduğu kabul edilir ve aşağıdaki tüm kriterler karşılandığında adjuvan tedavi önerilmez. Endometriyum ve overleri tutan düşük dereceli endometrioid karsinomlarla sınırlı hastalık (Evre IA3), endometriyal karsinomun overe geniş yayılımından (Evre IIIA1) aşağıdaki kriterlerle ayırt edilmelidir: 1. yüzeysel miyometriyal invazyondan fazlası yoktur (<%50); 2. yaygın/önemli LVAT yoktur; 3. ek metastazlar yoktur; ve 4. over tümörü tek taraflıdır, overle sınırlıdır, kapsül invazyonu/yırtılması yoktur.[107]

** Seröz adenokarsinomlar, berrak hücreli adenokarsinomlar, mezonefrik benzeri karsinomlar, gastrointestinal tip müsinöz endometriyal karsinom, undiferensiye karsinomlar ve karsinosarkomlar tanım gereği yüksek dereceli olarak kabul edilir. EEK'ler için derece, solid alanların oranına dayanmaktadır: düşük derece = derece 1 (≤%5) ve derece 2 (%6-%50); ve yüksek derece = derece 3 (>%50). Agresif olmayan histolojik tipler düşük dereceli (derece 1 ve 2) EEK'lerden oluşur.

** *DSÖ 2021'de tanımlandığı şekliyle LVAT: yaygın/önemli ölçüde, ≥5 damar tutulumu.

**** Mikrometastazlar metastatik tutulum olarak kabul edilir. İzole tümör hücrelerinin prognostik önemi belirsizdir. TNM8'e göre makrometastazlar >2 mm boyutunda, mikrometastazlar 0,2-2 mm ve/veya >200 hücre ve izole tümör hücreleri ≥0,2 mm ve ≤200 hücredir.[124]

Tablo-4 Moleküler sınıflandırma ile FIGO endometriyal kanser evresi [107]

Evre Tanımı	Erken endometrium kanserli hastalarda moleküler bulgular (Cerrahi evreleme sonrası Evre I ve II)
Evre IAm $_{POLEmut}$	LVAT derecesine veya histolojik tipe bakılmaksızın uterus korpusuyla sınırlı veya servikal uzanımlı *POLEmut* endometrial karsinom
Evre IICm $_{p53abn}$	LVAT derecesi veya histolojik tipine bakılmaksızın servikal invazyon olsun ya da olmasın herhangi bir miyometriyal invazyon ile uterus korpusuna sınırlı *p53abn* endometriyal karsinom

Mümkün olduğunda, evreleme kriterlerine moleküler alt tipin eklenmesi, prognozun daha iyi tahmin edilmesine olanak sağlar.[107]

- İyi prognoz: patojenik *POLE* mutasyonu (*POLEmut*)
- Orta prognoz: mismatch repair eksikliği (MMRd)/ mikrosatellit instabilite ve spesifik moleküler profilin olmaması (NSMP)
- Kötü prognoz: p53 anormal (p53abn)

FIGO Evre I ve II cerrahi/anatomik ve histolojik bulgulara dayanmaktadır. Moleküler sınıflandırmanın POLEmut veya p53abn durumunu ortaya çıkarması halinde, hastalığın erken evresinde FIGO evresi değiştirilir. Bu durum FIGO evresinde moleküler sınıflandırma için "m" eklenerek gösterilir ve POLEmut veya p53abn durumunu belirtmek için bir alt simge eklenir. MMRd veya NSMP durumu erken FIGO evrelerini değiştirmez[107] FIGO Evre III ve IV'de evre kategorisi moleküler sınıflandırma ile değiştirilmez; ancak biliniyorsa moleküler sınıflandırma kaydedilmelidir.[107]

Yüksek dereceli EEK'lerin (derece 3) prognostik, klinik ve moleküler açıdan heterojen bir hastalık olduğu ve gelişmiş prognoz belirleme ve tedavi kararı verme için moleküler sınıflandırmanın uygulanmasından en fazla fayda sağlayan tümör tipi olduğu unutulmamalıdır.[109]

2.4.7.Cerrahi Tedavi ve Cerrahi Evreleme

Erken endometriyal kanserde standart cerrahi, minimal invaziv laparoskopik yaklaşımla bilateral salpingo-ooforektomi ile birlikte total histerektomidir.[107]

Belirgin erken evre hastalığı olan menopoz öncesi kadınlarda, hayatta kalma sonuçlarını olumsuz etkilemeden cerrahi menopozun istenmeyen sonuçlarından kaçınmak için yumurtalıkların korunması düşünülebilir. [125,126]

Lenf nodu durumu cerrahi evreleme için önemlidir, adjuvan tedavi kararlarına yön verir ve prognoz hakkında bilgi verir. Bu faydalar, uzun vadeli alt ekstremite lenfödemi potansiyeli de dahil olmak üzere pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonunun bilinen perioperatif morbiditesine karşı değerlendirilmelidir.[127]

Sentinel lenf nodu (SLN) biyopsisi, evreleme önerileri için sistematik lenfadenektomiye yeterli bir alternatiftir. SLN biyopsisi, düşük/düşük-orta riskli hastalarda gizli lenf nodu metastazlarını ekarte etmek ve gerçekten uterusa sınırlı hastalığı tanımlamak için de düşünülebilir. Bu nedenle, ESGO-ESTRO-ESP kılavuzları, endometriyal karsinomlu tüm hastalarda SLN yaklaşımına izin vermektedir ve bu yaklaşım FIGO tarafından da desteklenmektedir.[107]

Sentinel lenf düğümlerinin patolojik ultra evrelemesi, mikrometastazlar ve izole edilmiş tümör hücreleri dahil olmak üzere rutin kesitlere göre daha fazla metastaz tespit eder. [128]

Evreleme prosedürleri, seröz ve undiferensiye endometriyal karsinom ve karsinosarkom gibi spesifik histolojik alt tiplerde mikroskopik omental metastaz riskinin yüksek olması nedeniyle infrakolik omentektomiyi içerir.[107]

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma retrospektif çalışma olarak planlanmış olup Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından etik kurul onayı sonrasında başlatılmıştır. (17.07.2023 tarih, 2023/272 protokol numarası)

Araştırma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine 01.01.2021-01.01.2022 tarihleri arasında anormal uterin kanama nedeni ile başvuran ve endometrial biyopsi yapılan 1089 premenopozal kadın dahil edilmiştir. Bu hastaların hastane veri sisteminde geriye dönük dosyaları incelenerek yaş, parite, vücut kitle indeksi (VKİ=ağırlık (kg)/boy^2(m^2)), menopoz durumu, kanama paterni ve miktarı, transvaginal ultrason bulguları (Endometrial kalınlık(mm), intrakaviter lezyon varlığı, leiomyom varlığı), hemogram(mg/dL) ve hematokrit(%) laboratuar bulguları, hormonal tedavi ve rahim içi araç kullanım bilgileri, antikoagülan kullanımı, kanser öyküsü, diyabet ve hipertansiyon varlığı ile sistemden endometrial biyopsi sonuçları taranmıştır.

Kanama paterni, 2018'de yayınlanan FIGO'nun anormal uterin kanamayı tanımlamak için kullandığı sıklık, süre, miktar, düzenlilik ve intermenstrüel kanama parametreleri kullanılarak tanımlandı. Bu parametreler çalışmaya dahil edilen kadınlar tarafından bildirilen veriler kullanılarak tanımlandı.

Endometrial örnekleme, Karman kanül ve Pipelle kullanılarak aspirasyon yöntemiyle yapıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Premenopozal dönemdeki tüm kadın hastalar
- Anormal uterin kanamayla başvuran hastalar
- Endometrial biyopsi yapılmış olan hastalar

Dışlama kriterleri ise;

- Postmenopozal hastalar
- Anormal uterin kanama dışında endometrial biyopsi yapılan hastalar
- Bilinen servikal patolojiye bağlı kanaması olanlar
- Koagülasyon bozukluğu olan ve antikoagülan kullanan hastalar
- Endometrial biyopsi sonucu yetersiz olan hastalar

Endometrial biyopsi sonuçlarına göre hastalar Grup M (Malign ve premalign), Grup P (Polip) ve Grup N (Normal) olarak üç gruba ayrıldı. Önemli anormal endometrial patoloji sonucu olanlar (atipisiz ve atipili endometrial hiperplazi ve endometrial kanser) Grup M olarak, endometrial polip patoloji sonucu olan hastalar Grup P olarak ve diğer benign patolojiler (proliferatif ve sekretuar endometrium, düzensiz prolifere endometrium, dökülme bulguları ve endometrit) Grup N olarak sınıflandırıldı. Bu gruplar arasında yukarıda sayılan demografik özellikler, ultrason bulguları, laboratuar bulguları ve kanama paternlerinin istatistiksel anlamlılığı incelendi. Endometrial hiperplaziler, DSÖ'nün 2014 yılında tanımladığı şekilde atipili ve atipisiz olarak sınıflandırıldı. Histopatoloji çalışması için yetersiz endometrial doku bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Simirnov test ile ölçüldü. Nicel bağımsız verilerin analizinde Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde Ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında Fischer test kullanıldı. Cut-off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Analizlerde SPSS 28.0 programı kullanılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama ± standart deviyasyon olarak verildi, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya anormal uterin kanama nedeniyle endometrial biyopsi uygulanan 1089 premenopozal kadın dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 43.8 yaş ± 5.0 (22 – 55 yaş) idi. Bunların %17.9'i 40 yaş altında, %41'i 40-45 yaş arasında, %41.1'i 45 yaş üstündeydi. Hastaların ortalama Vücut Kitle İndeksi (VKİ) 28.7± 4.1 (17-60) olup %62.6'sının VKİ 30'un altında, %37.4'ünün ise VKİ ≥30 idi. (Tablo-5)

Tablo-5 Hastaların Demografik Özelliklerinin Ortalama ± Standart Sapma ve Sayısal Verileri (n=1089)

		Min-Maks	Ort.±ss/n- %	
Yaş		22 - 55	43.8 ± 5.0	
Yaş	<40		194	17.9%
	40-45		447	41.0%
	>45		448	41.1%
VKİ		17 - 60	28.7 ± 4.1	
VKİ	<30		682	62.6%
	≥30		407	37.4%
Gravida	(-)		28	2.6%
	(+)		1061	97.4%
Gravida		0 - 13	3.1 ± 1.7	
Parite	(-)		33	3.0%
	(+)		1056	97.0%
Parite		0 - 13	2.9 ± 1.5	
DM	(-)		956	87.8%
	(+)		133	12.2%
HT	(-)		964	88.5%
	(+)		125	11.5%
Kanser Öyküsü	(-)		1075	98.7%
	(+)		14	1.3%
	Kolon Ca		2	14.3%
	Meme Ca		5	35.7%
	Mol Gebelik		1	7.1%
	Özefagus Ca		1	7.1%
	Tiroid Ca		5	35.7%
Hormon Tedavisi	(-)		1040	95.5%
	(+)		49	4.5%
RİA Varlığı	(-)		934	85.8%
	(+)		155	14.2%

Kadınların %3'ü nullipar, %7'si primipar, %90'ı ise multipardı. Hastaların 133'ünde (%12.2) Diabetes mellitus (DM), 125'inde (%11.5) Hipertansiyon (HT), 14'ünde (%1.3) kanser öyküsü mevcuttu. (Tablo-5)

Rahim içi araç (RİA) hastaların %14'ünde bulunmaktaydı. 49 hastada (%4.5) hormonal tedavi kullanımı mevcuttu.

Tablo-6 Hastaların USG bulguları, kanama paterni ve laboratuar bulgularına ilişkin sayısal veriler

		Min-Maks	Ort.±ss/n-%	
USG' de İntrakaviter Lezyon Varlığı	(-)		1029	94.5%
	(+)		60	5.5%
USG' de Leiomyom Varlığı	(-)		816	74.9%
	(+)		273	25.1%
USG' de Endometrial Kalınlık		3.0 - 33.0	11.1 ± 4.9	
Kanama Miktarı	Normal		435	39.9%
	Fazla		654	60.1%
Kanama Süresi	Normal		574	52.7%
	Uzun		515	47.3%
Kanama Düzeni ve Sıklığı	İntermenstrüel Kanama		195	17.9%
	Düzensiz		284	26.1%
	Normal		505	46.4%
	Sık		105	9.6%
Hemogram		5.0 - 16.0	11.0 ± 1.9	
Hematokrit		15.0 - 49.0	34.4 ± 5.1	

Transvajinal Ultrasonografi (TV US)'de 60 hastada (%5.5) intrakaviter lezyon, 273 hastada (%25.1) leiomyom saptanmıştır. Endometrial kalınlık ortalama 11.1± 4.9 olarak bulunmuştur.

Başvuranların %60'ı normalden fazla miktarda, %47'si normalden uzun süreli, %9.6'sı normalden sık, %26,1'i düzensiz kanama ve %17.9'u ara kanama tarif etmektedir. (Tablo-6)

Tablo-7 Kanama miktarı ile Hemogram ilişkisi

		Normal Kanama		Fazla Kanama		p
		n	%	n	%	
Hemogram	< 7 mg/dL	1	0.2%	71	10.9%	***0.000***
	7-12 mg/dL	264	60.7%	496	75.8%	
	> 12 mg/dL	170	39.1%	87	13.3%	

Kanama miktarını fazla olarak tarifleyen kadınlarda, **Hemogram <12mg/dL** olan hastaların oranı normal miktarda kanama tarifleyen kadınlara göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. (Tablo-7)

Hastaların Hemogram (Hmg) değerleri ortalaması 11±1.9 g/dL (5-16 g/dL), Hematokrit değerleri ortalaması %34.4±5.1 (%15- %49) olarak bulunmuştur. 72 hastanın Hmg<7mg/dL olup bu hastaların %99'u, 760 hastanın Hmg değeri 8-12mg/dL arasında olup bu hastaların %65'i kanama miktarını fazla olarak tariflemiştir. Hmg değeri >12mg/dL üzerinde olan 257 hastanın ise %33'ü fazla miktarda kanama tariflemiştir.

Tablo-8 Endometrial Biyopsi Sonuçlarına İlişkin Sayısal Veriler

Endometrial Biyopsi Sonuç	N	%
Atipili Endometrail Hiperplazi / EİN	3	0.3%
Atipisiz Endometrial Hiperplazi	90	8.3%
Dökülme Bulguları	140	12.9%
Düzensiz Prolifere Endometrium	97	8.9%
Endometrial Polip	366	33.6%
Endometrioid Tip Adenokarsinom	9	0.8%
Endometrit	46	4.2%
Proliferatif Endometrium	143	13.1%
Sekretuar Endometrium	195	17.9%

Vakaların büyük çoğunluğunda benign endometriyal patoloji (%90.6) saptandı. Endometrial polip %33.6'lık oranla en sık görülen endometriyal biyopsi bulgusuydu. Premalign ve malign endometrial patoloji oranı %9.4 (102 hasta) olup, %8.3'ünü (90 hasta) atipisiz endometrial hiperplazi ve %0.3'ünü (3 hasta) atipili endometrial hiperplazi/EİN, %0.8'ini (9 hasta) ise endometrial kanser oluşturdu. Histopatoloji çalışması 9 hastanın tamamında endometrioid tip adenokarsinom hücre tipini gösterdi. (Tablo-8)

Tablo-9 Yaşa göre endometrial patolojilerin dağılımı

Endometrial patolojiler	<40yaş	40-45 yaş	>45yaş
Atipili EH+ Endometrial Karsinom	1 (%0.5)	5 (%1.1)	6 (%1.3)
Atipisiz Endometriyal Hiperplazi	12 (%6.2)	34 (%7.6)	44 (%10)
Endometrial Polip	84 (%43.3)	140 (%31.5)	142 (%31.7)
Endometrit	4 (%2)	23 (%5)	19 (%4)
Proliferatif Endometrium	37 (%19)	57 (%12.7)	49 (%11)
Sekretuar Endometrium	26 (%13.4)	98 (%22)	71(%16)
Dökülme Bulguları	21 (%11)	47 (%10.5)	72 (%16)
Düzensiz Prolifere Endometrium	9(%4.6)	43(%9.6)	45 (%10)
Toplam (1089)	**194**	**447**	**448**

Tablo-10 Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan grubun demografik verilerinin karşılaştırılması

			[1] Grup M	[2] Grup P	[3] Grup N	p
Yaş		Ort.±ss	44.7 ± 4.5	43.4 ± 5.4	44.0 ± 4.8	***0.027***
		Medyan	45.0	44.0 [1]	44.0	
Yaş	<40	n-%	13 12.7%	84 23.0%	97 15.6%	***0.016***
	40-45	n-%	39 38.2%	140 8.3%	268 43.2%	
	>45	n-%	50 49.0%	142 [13] 38.8%	256 41.2%	
VKİ		Ort.±ss	29.4 ± 5.9	28.9 ± 3.9	28.5 ± 3.9	0.510
		Medyan	28.0	29.0	29.0	
VKİ	<30	n-%	66 64.7%	226 61.7%	390 62.8%	0.853
	≥30	n-%	36 35.3%	140 38.3%	231 37.2%	
Gravida	(-)	n-%	4 3.9%	11 3.0%	13 2.1%	0.453
	(+)	n-%	98 96.1%	355 97.0%	608 97.9%	
Gravida		Ort.±ss	3.0 ± 1.9	3.1 ± 1.8	3.1 ± 1.6	0.419
		Medyan	3.0	3.0	3.0	
Parite	(-)	n-%	5 4.9%	12 3.3%	16 2.6%	0.421
	(+)	n-%	97 95.1%	354 96.7%	605 97.4%	
Parite		Ort.±ss	2.8 ± 1.7	2.9 ± 1.6	2.9 ± 1.4	0.281
		Medyan	2.0	3.0	3.0	

[1] Grup M ile fark $p<0.05$, [3] Grup N ile fark $p<0.05$

Premalign ve malign (Grup M) patoloji saptanan hastaların **yaşı,** endometrial polip (Grup P) saptanan hastaların yaşından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunurken diğer benign patoloji (Grup N) saptanan hastaların yaşıyla anlamlı farklılık bulunamamıştır. Endometrial polip saptanan hastaların yaşı ile diğer benign patoloji saptanan hastaların yaşı benzer olarak bulunmuştur. **45 yaş üstü hastaların oranı**, endometrial polip saptanan grupta diğer gruplardan anlamlı olarak daha düşük bulunurken premalign ve malign grup ile benign gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. (Tablo-10)

Gruplar arasında hastaların **VKİ** değeri ortalaması ve **VKİ≥ 30 olan hastaların** oran anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-10)

Gruplar arasında **gravida ve parite** oranı, **gravida ve parite** sayısı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

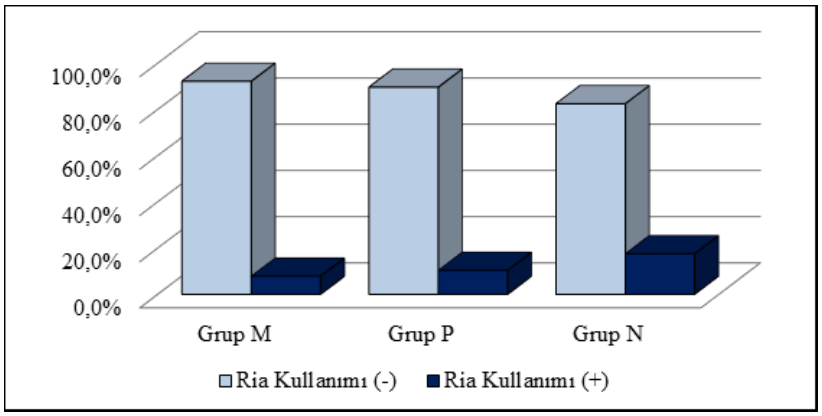
Tablo-11 Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan grubun ek hastalık verilerinin karşılaştırılması

			Grup M		Grup P		Grup N		p
DM	(-)	n-%	85	83.3%	327	89.3%	544	87.6%	0.255
	(+)	n-%	17	16.7%	39	10.7%	77	12.4%	
HT	(-)	n-%	89	87.3%	331	90.4%	544	87.6%	0.368
	(+)	n-%	13	12.7%	35	9.6%	77	12.4%	
Kanser Öyküsü	(-)	n-%	100	98.0%	361	98.6%	614	98.9%	>0.05
	(+)	n-%	2	2.0%	5	1.4%	7	1.1%	
Hormon Tedavisi	(-)	n-%	101	99.0%	351	95.9%	588	94.7%	0.133
	(+)	n-%	1	1.0%	15	4.1%	33	5.3%	
RİA Varlığı	(-)	n-%	94	92.2%	328	89.6%	512	82.4%	***0.001***
	(+)	n-%	8 [3]	7.8%	38 [3]	10.4%	109	17.6%	

[3] Grup N ile fark $p<0.05$)

Premalign ve malign grup, polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar arasında **DM, HT, Kanser öyküsü** gibi ek hastalıklar açısından anlamlı ($p>0.05$) farklılık bulunamamıştır. (Tablo-11)

Gruplar arasında **hormon tedavisi alan** hastaların oranı benzer olarak bulunurken benign patoloji saptanan grupta **RİA varlığı** oranı polip ile premalign ve malign gruplarından anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. M ve P grupları arasında RİA varlığı oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo-11)

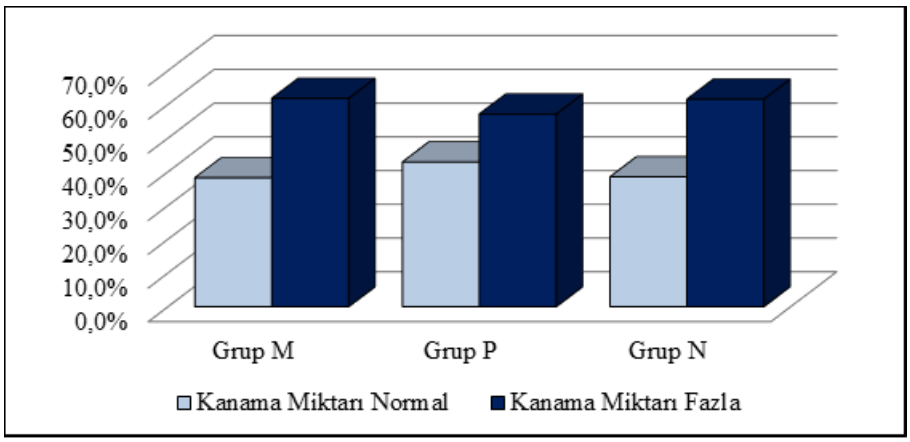


Grafik 1. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplarda RİA varlığı oranları

Tablo-12 RİA varlığı ile Hemogram ilişkisi

		RİA Varlığı (-)		Ria Varlığı (+)		p
		n	%	n	%	
Hemogram	< 7 mg/dL	66	7.1%	6	3.9%	0.181
	7-12 mg/dL	654	70.0%	106	68.4%	
	> 12 mg/dL	214	22.9%	43	27.7%	

RİA varlığı olan ve olmayan hastalar patolojiden bağımsız olarak karşılaştırıldığında hemogram düzeyleri benzer olarak bulundu. (Tablo-12)



Grafik 2. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar ile kanama miktarı arasında ilişki

Tablo-13 Premalign ve Malign grup, Endometrial polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar arasında Kanama paternleri ve Hmg/Htc verilerinin karşılaştırılması

			[1] Grup M		[2] Grup P		[3] Grup N		p
Hemogram	Ort.±ss		10.9 ± 2.2		11.0 ± 1.9		11.0 ± 1.9		0.907
	Medyan		11.0		11.0		11.0		
Hematokrit	Ort.±ss		34.0 ± 5.8		34.3 ± 5.3		34.5 ± 4.9		0.932
	Medyan		35.0		35.0		35.0		
Kanama Miktarı	Normal	n-%	39	38.2%	157	42.9%	239	38.5%	0.367
	Fazla	n-%	63	61.8%	209	57.1%	382	61.5%	
Kanama Süresi	Normal	n-%	44	43.1%	193	52.7%	337	54.3%	0.113
	Uzun	n-%	58	56.9%	173	47.3%	284	45.7%	
Kanama Düzeni ve Sıklık									
Ara Kanama		n-%	20	19.6%	73	19.9%	102	16.4%	***0.001***
Düzensiz		n-%	42	41.2%	101[1]	27.6%	141[1]	22.7%	
Normal		n-%	35	34.3%	161	44.0%	309	49.8%	
Sık		n-%	5	4.9%	31	8.5%	69	11.1%	

[1] Grup M ile fark p<0.05

Gruplar arasında **hemogram ve hematokrit** değerleri benzer olarak bulundu.

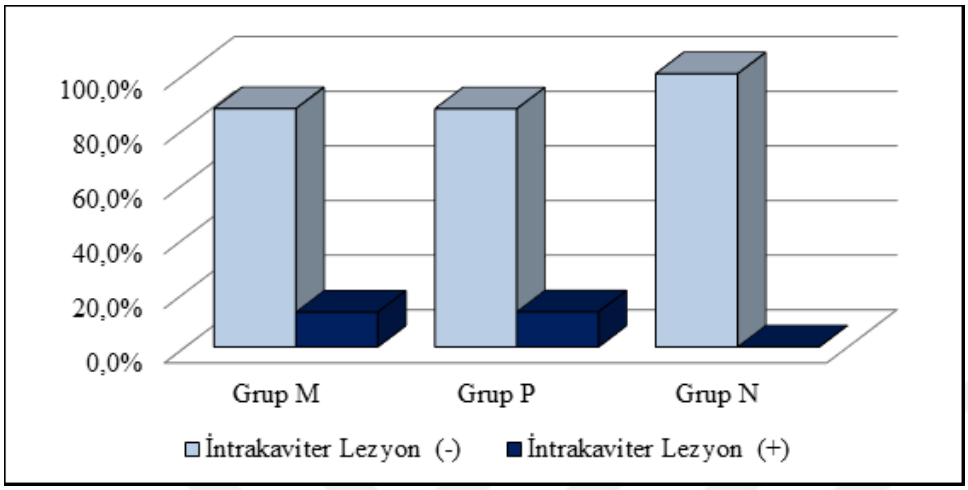
Gruplar arasında kadınların **kanama miktarı, kanama süresi** benzer bulunurken, premalign ve malign patoloji saptanan kadınlarda **düzensiz kanama** oranı endometrial polip ve diğer benign patoloji saptanan kadınlardan anlamlı (p<0.05) olarak daha yüksek olarak bulundu. Polip ve diğer benign patolojiye sahip kadınlarda düzensiz kanama oranı benzerdi. (Tablo-13)

Tablo-14 Premalign ve Malign grup, Endometrial polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar arasında TV US bulgularının karşılaştırılması

			[1] Grup M		[2] Grup P		[3] Grup N		p
USG									
İntrakaviter Lezyon	(-)	n-%	89	87.3%	319	87.2%	621	100.0%	***0.000***
	(+)	n-%	13	12.7%	47	12.8%	0 [12]	0.0%	
Leiomyom	(-)	n-%	79	77.5%	276	75.4%	461	74.2%	0.760
	(+)	n-%	23	22.5%	90	24.6%	160	25.8%	
Endometrial Kalınlık	Ort.±ss		15.8 ± 5.2		11.8 ± 5.1		9.9 ± 4.2		***0.000***
	Medyan		15.0		11.0 [1]		9.0 [12]		

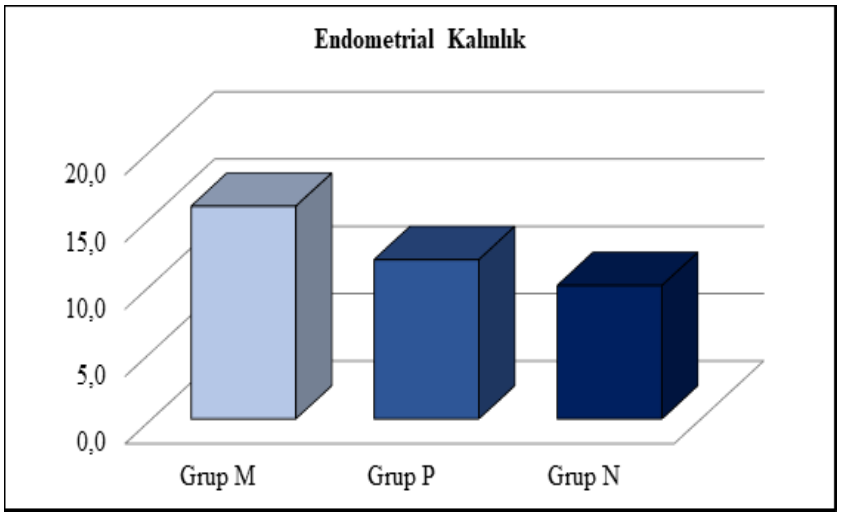
[1] Grup M ile fark p<0.05, [2] Grup P ile fark p<0.05

Premalign ve malign patoloji ve endometrial polip saptanan hastaların yapılan transvajinal ultrasonografisinde **intrakaviter lezyon varlığı** diğer benign patoloji saptanan hastalardan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunurken; premalign ve malign grup ile polip grubu intrakaviter lezyon açısından benzer bulundu. (Tablo-14)



Grafik 3. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplarda TV US'da saptanan intrakaviter lezyon oranları

Gruplar arasında TV US'da **leiomyom varlığı** benzer olarak bulunmuştur. Premalign ve malign gruptaki ölçülen **endometrial kalınlık** diğer iki gruptan da anlamlı olarak yüksek bulunurken polip grubunda da endometrial kalınlık diğer benign patolojilere göre anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo-14)



Grafik 4. Premalign ve Malign grup, Endometrial Polip grubu ve diğer benign patoloji saptanan gruplar ile TV US'da ölçülen endometrial kalınlık arasındaki ilişki

Tablo-15 Endometrial Kalınlığın ROC eğri analizine göre Cut Off değeri ve Duyarlılık Özgüllük Oranları

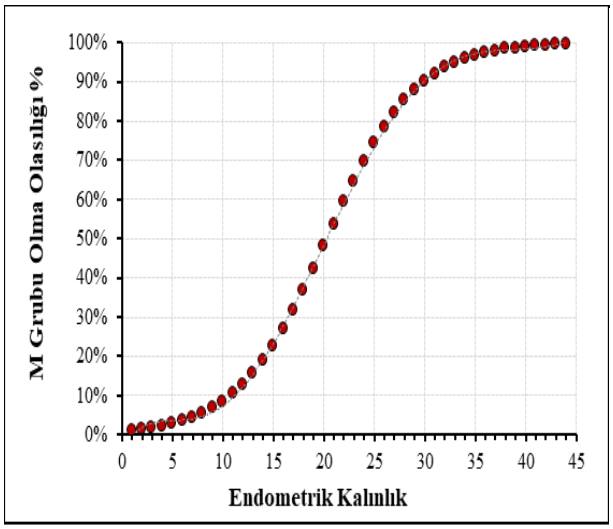
		Eğri Altı Alan	% 95 Güven Aralığı	p
Endometrial Kalınlık		0.818	0.775 - 0.861	***0.000***
Endometrial Kalınlık 13mm Cut Off		0.769	0.718 - 0.821	***0.000***

		Grup N	Grup M		%
Endometrial Kalınlık	**< 13mm**	480	24	**Duyarlılık**	0.765
	≥ 13mm	140	78	**Pozitif Kestirim Oranı**	0.358
				Özgüllük	0.774
				Negatif Kestirim Oranı	0.952

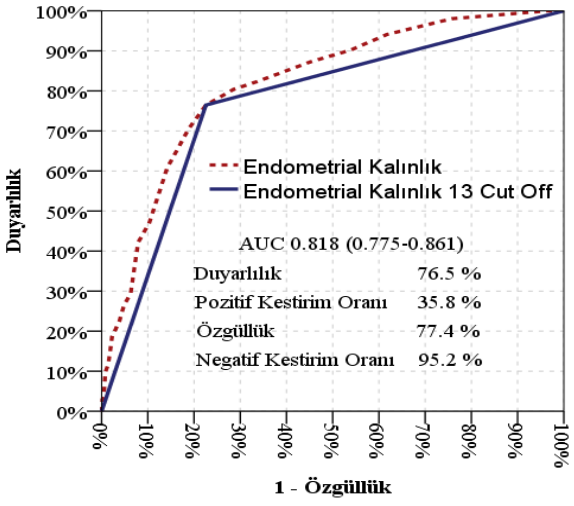
ROC Eğrisi

Premalign ve malign grup ile endometrial polip dışındaki benign gruptaki hastaların ayrımında transvajinal ultrasonografide ölçülen **endometrial kalınlığ**ın anlamlı [Eğri altı alan 0.818 (0.775-0.861)] etkinliği gözlenmiş olup bu ayrımda **cut off değerinin** [Eğri altı alan 0.769 (0.718-0.821)] **13mm** olduğu bulunmuştur. (Tablo-15)

Endometrial kalınlığın 13 mm cut off değerinde premalign ve malign grup ile benign gruptaki hastaları ayırmada duyarlılık % 76.5, pozitif kestirim % 35.8, özgüllük % 77.4, negatif kestirim % 95.2 di.



Grafik 5. Endometrial Kalınlık ile Premalign ve göre Malign grup olma olasılığı arasındaki ilişki



Grafik 6. Endometrial Kalınlığın ROC eğri analizine Cut Off değeri ve Duyarlılık Özgüllük Oranları

5.TARTIŞMA

Çalışmamız tek merkezli, retrospektif gözlemsel çalışma olup anormal uterin kanama ile kliniğimize başvurmuş ve endometrial biyopsi yapılmış premenopozal hastaları kapsamaktadır. Bu çalışmada yaş, parite, beden kitle indeksi, kanama paterni ve miktarı, transvajinal ultrason bulguları, hormonal tedavi ve rahim içi araç kullanım bilgileri, kanser öyküsü gibi çeşitli parametreler dikkate alınarak farklı endometrial paternlerin ayrıntılı bir analizi yapılmıştır.

Çalışmada TV US'da intrakaviter lezyon varlığı, endometrial kalınlığın artması, düzensiz kanama, hiperplazi ve endometrial karsinom açısından risk faktörü olarak bulunurken VKİ, parite sayısı, kanama miktarı, ek hastalık öyküsü benign patolojisi olanlarla benzer olarak bulunmuştur. Yine bu hastalarda yaş, polip saptanan hastalara göre yüksek bulunsa da diğer benign patoloji saptananlarla benzer bulundu. Atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom her ne kadar benign grupla karşılaştırıldığında yaş açısından anlamlı farklılık görülmese de yaş arttıkça görülme sıklığının arttığı görüldü. Çalışmamızda en çok saptanan patoloji olan endometrial polip saptanan hastalarda TV US'da saptanan intrakaviter lezyon varlığı, endometrial kalınlık artışı diğer benign patoloji saptananlara göre yüksek bulunmuş olup 45 yaş üstü hastaların oranı ise diğer tüm hastalardan düşük bulundu. Kanama miktarını fazla olarak tanımlayan hastalarda anemi oranı yüksek izlendi. RİA varlığı ile anemi arasında ilişki görülmese de benign patoloji saptanan hastalarda RİA varlığı daha yüksekti.

Anormal uterin kanama jinekolojide en sık karşılaşılan semptomdur ve önemli bir klinik durumdur; kadının günlük aktivitelerinin ve cinsel yaşamının bozulması, anemi gibi ciddi tıbbi ve sosyal sorunlar oluşturabilir. Çalışmamızda fazla miktarda kanama tarifleyen kadınların %87'sinde anemi gözlenmiş, bunların %11'inde kan transfüzyonu gerektirecek ciddi anemi saptanmıştır. Bulunan bu yüksek anemi oranı her ne kadar subjektif bir tanım da olsa fazla miktarda kanama tarifleyen hastaların değerlendirilmesinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Anormal uterin kanama değişken şekillerde ortaya çıkabilir. Kliniğimize başvuranların çoğu, fazla miktarda menstrüel kanama nedeniyle başvurmuştur. Pennant ve arkadaşları[112] tarafından yapılan derleme çalışmasında, ağır menstrüel kanamalı kadınların endometriyal kanser riskinin intermenstrüel kanamalı kadınlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Çalışmamızda endometrial karsinom ve hiperplazi saptanan hastalarda düzensiz kanama benign patoloji saptanan hastalardan anlamlı şekilde yüksek bulunurken kanama süresi, kanama miktarı ve intermenstrüel kanama açısından benzer bulunmuştur.

AUK tarifleyen kadınların çoğu reprodüktif dönemdedir ve bu dönemde AUK'un en sık nedeni benigndir. Ancak semptomların iyi huylu nedenlere yanlış atfedilmesi tanısal gecikmelere neden olmakla birlikte 2006 ve 2010 yılları arasında İngiltere'de birinci basamakta yapılan şüpheli kanser sevklerinin gözden geçirildiği bir çalışmada, 35-44 yaş arası endometriyal kanserli hastaların acil olarak sevk edilme olasılığı 65-74 yaş arası hastalara göre on kat daha az olarak tespit edilmiştir.[113] Çalışmamızda da anormal uterin kanama tarifleyen hastaların büyük çoğunluğunu (%82) ≥40yaş grubu oluşturmuş olup kadınların %9.4'ünde malign ve premalign endometrial patoloji saptanmıştır.

Yaş, kılavuzlara göre anormal uterin kanamalı premenopozal kadınlarda endometrial biyopsi kararı verilmesini sağlayacak bağımsız bir değişkendir. SOGC, 40 yaşın üzerindeki kadınlarda endometrial biyopsi yapılması gerektiğini öne sürerken, ACOG yaş sınırını 45 olarak belirlemiştir.[1,7] Wise ve arkadaşları[129] yaş ve endometrial karsinom arasında bir korelasyon olmadığını bildirmiştir.[129] Premenopozal kadınlarda endometriyal kanser riski üzerine yapılan sistemik bir derlemede, Pennant ve arkadaşları,[112] 40 yaşından büyük kadınların 40 yaşından küçük kadınlara kıyasla riskte artış olduğunu bildirmiştir. Yaş sınırıyla ilgili devam eden tartışmaya ek olarak, biz çalışmamızda malign ve premalign patoloji saptanan hastaların yaşını, endometrial polip saptanan hastaların yaşından anlamlı olarak yüksek olarak bulmamıza rağmen endometrial polip dışında diğer benign patoloji saptanan hastaların yaşıyla benzer olarak bulduk. Fakat malign ve premalign patoloji saptanan hastaların %87'si 40 yaş ve üstünde, %49'u 45 yaş üstünde bulunmuş olup endometrial karsinom ve premalign durumların yaş ile artan sıklığı literatürle uyumlu şekildedir. Fakat %13'lük bir kısmının 40 yaşın altında olduğu göz önünde bulundurulduğunda, endometrial örnekleme kararı için yaş tek başına bir kriter olmamalıdır.

Premenopozal kadınlarda transvajinal ultrason (TV US) postmenopozal kadınlara göre daha az spesifiktir, çünkü reprodüktif dönemdeki kadınlarda endometriyal kalınlık menstrüel döngüye göre değişkenlik göstermektedir. Wise ve arkadaşları, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom ile endometrial kalınlığın >11 mm olması arasında güçlü bir ilişki göstermişlerdir.[129] Çalışmamıza dahil edilen premenopozal kadınlardan malign ve premalign patoloji saptananların TV US'da ölçülen endometrial kalınlığı, benign patolojiye sahip olan her iki grubun endometrial kalınlığından yüksek bulunmuş olup endometrial polip dışındaki

benign gruptaki hastalar ile ayrımında ölçülen endometrial kalınlığın cut off değerinin 13 mm olduğu ve bu değerin duyarlılığı %76.5, özgüllüğü % 77.4 olarak bulunmuştur. Bu da bize anormal uterin kanamayla başvuran premenopozal kadınların TV US'da saptanan endometrial kalınlığın 13 mm üzerinde olması durumunda endometrial örnekleme için yönlendirebileceğini göstermekle birlikte eşik değerinin pozitif kestiriminin % 35.8 olması önemli anormal endometriyal patolojinin saptanması için ek testlere ihtiyaç duyulduğu anlamına gelmektedir

Obezite ve DM, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom için bir risk faktörüdür. Daha önceki birçok çalışma bu bağımsız değişkenler ile endometriyal patoloji arasındaki ilişkileri göstermiştir. Pennant ve arkadaşları[112] prospektif kohort çalışmalarının sistematik incelemelerinde yüksek VKİ ve diyabetin artan endometriyal kanser riski ile ilişkilendirilmiştir. Güraslan ve arkadaşları, endometrial hiperplazi/endometrial karsinom ile obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir.[130] Bizim çalışmamızda endometrial hiperplazi ve karsinom için DM ve obezite risk faktörü olarak bulunmamıştır. Bu çelişkili kanıtlarla AUK'lu premenopozal kadınların yönetimi tartışmalı bir konudur.

Çalışmamızda endometrial kanser saptanan hastalardan sadece bir tanesi 40 yaşın altındadır. Hasta 35 yaşında, nullipar ve tiroid kanseri öyküsü mevcut olup TV US'da ölçülen endometrial kalınlığı 12mm, VKİ 60 kg/m2 olarak hesaplanmış ve tekrarlayan ara kanama şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre, premalign ve malign patoloji saptanan hastalarla benign patoloji saptanan hastaların VKİ, kanser öyküsü, parite sayısının benzer bulunması, premalign/malign hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmekle birlikte örnek hastadaki gibi olguları atlamamak adına, kılavuzlarda tanımlanan risk faktörleri bulunan ve tekrarlayan anormal uterin kanama şikayetiyle başvuran hastalarda yaştan bağımsız endometrial örnekleme önerilmelidir.

Çalışmaya dahil edilen 42 yaşında başka bir olgunun endometrial patolojisi benign çıkmasına rağmen tekrarlayan düzensiz kanamaları nedeniyle 1 yıl sonra tekrarlanan patolojisinde endometrial karsinom saptanmış olup nulliparite dışında risk faktörü bulunmamaktadır. Endometrial biyopsinin endometriumun tamamını temsil etmeyeceği unutulmamalı ve benign patoloji bile çıksa tekrarlayan anormal uterin kanama olması durumunda endometrial örnekleme tekrarlanmalıdır.

Endometrial polip risk faktörleri arasında yaş, obezite, artan östrojen seviyeleri yer almaktadır.[20] Azim ve ark. ilerleyen yaşla birlikte polip sıklığının arttığını göstermiştir.[131]

Bizim çalışmamızda ise endometrial polip olguların %33.6'sında görülmüş olup tüm yaş gruplarında en sık görülen patoloji olarak saptanmıştır. Yaş ile polip görülme sıklığında artış görülmemekle birlikte 45 yaş üstü hastaların oranı diğer tüm hastalardan düşük bulundu. Ayrıca diğer benign patoloji çıkan grupla kıyaslandığında kanama paterni ve miktarı, VKİ, parite sayısı benzerdi. Endometriyal polipler, TVUS ile duyarlılık %91, özgüllük %90 oranında saptanmakta olup[17] çalışmamızda endometrial polip saptananlarda TV US'da intrakaviter lezyon varlığı ve endometrial kalınlığın diğer benign patoloji saptananlara göre yüksek bulunması ile koreledir.

RİA varlığı anormal uterin kanamanın iyatrojenik nedenleri arasında sınıflandırılmakla birlikte en sık kullanılan doğum kontrol yöntemlerinden biridir. Çalışmamızda benign patoloji saptanan grupta RİA varlığının anlamlı şekilde yüksek çıkması yapısal lezyon bulunmayan hastalarda anormal uterin kanamanın atlanmaması gereken bir neden olabileceğini göstermektedir. Ayrıca RİA varlığı premalign/malign durum için risk faktörü olarak bulunmamıştır.

Bu çalışmanın sınırlılıkları arasında verilerin tek bir merkeze başvuran kadınların elektronik tıbbi kayıtlarından retrospektif olarak toplanması yer almaktadır. Tüm gözlemsel araştırmalarda olduğu gibi, bulgulara katkıda bulunabilecek, analize dahil edilmeyen parametreler olabilir. Endometrial hiperplazi ve karsinomun prevelansının düşük olması sebebiyle premalign/malign endometriyal patolojisi olan denek sayısının az olması çalışmanın başka bir sınırlılığıdır. Ayrıca anlamlı olmayan bazı değişkenler sayıların az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmanın güçlü yanı, her kadının standart olarak histolojik incelemeye tabi tutulmasıdır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm klinik değişkenler için eksik veri yoktu.

6.SONUÇLAR

Anormal uterin kanama (AUK), reprodüktif dönemdeki kadınların yaşadığı en yaygın jinekolojik durumlardan biri olup yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilecek bir semptomdur. Anormal uterin kanamanın yüksek prevalansı göz önüne alındığında nedenleri ve bunların tanısı, tedavi seçenekleri iyi bilinmelidir. AUK nedenlerinin çoğu benigndir fakat hiperplazi/endometrial kanserin de en sık görülen semptomudur. Premalign/malign durumlar başlıca postmenopozal grupta görülse de premenopozal dönemde görülme sıklığı son zamanlarda artmıştır. Premalign/malign durumların erken teşhisi hastanın morbiditesini ve mortalitesini önemli ölçüde azaltacaktır. Postmenopozal dönemde AUK görülmesi durumunda erken dönemde endometrial örnekleme yapılırken premenopozal kadınlarda benign nedenlere yanlış bağlanması tanıda gecikmelere neden olur. Literatürde risk faktörleriyle ilgili çelişkili kanıtlar olması sebebiyle premenopozal kadınlardaki AUK yönetimi kılavuzlarda çeşitlilik göstermektedir.

Çalışma popülasyonuyla sınırlı olarak, anormal uterin kanaması olan menopoz öncesi kadınlarda endometriyal kanser veya hiperplazi riskinin düşük olduğunu göstermekle birlikte USG'de endometrial kalınlığın >13 mm olan ve/veya intrakaviter lezyon şüphesi olan düzensiz kanama tarifleyen kadınlarda premalign/malign endometrial patoloji riskinin arttığı görülmüştür. Yaşın etkisini ve eşlik eden hastalıkların etkisini daha iyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Practice Bulletin No. 128. *Obstetrics & Gynecology*. 2012;120(1):197-206. doi:10.1097/AOG.0b013e318262e320

2. National Institute for Health and Care Excellence & NICE Overview: heavy menstrual bleeding: assessment and management | Guidance | NICE. Guidel NG88; Heavy Menstrual Bleeding Natl Inst Heal Clin Excell. 2018. Published May 24, 2021. Accessed November 14, 2023. https://www.nice.org.uk/guidance/ng88

3. Khrouf M, Terras K. Diagnosis and Management of Formerly Called "Dysfunctional Uterine Bleeding" According to PALM-COEIN FIGO Classification and the New Guidelines. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2014;64(6):388-393. doi:10.1007/s13224-014-0641-1

4. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. Corrigendum to "The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions" [Int J Gynecol Obstet 143(2018) 393–408.]. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;144(2):237-237. doi:10.1002/ijgo.12709

5. Bignardi T, Van den Bosch T, Condous G. Abnormal uterine and post-menopausal bleeding in the acute gynaecology unit. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009;23(5):595-607. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.05.001

6. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, Haas J, Chang Y, Fuller AF. Endometrial Cancer in Women 40 Years Old or Younger. *Gynecol Oncol*. 2001;83(2):388-393. doi:10.1006/gyno.2001.6434

7. Singh S, Best C, Dunn S, Leyland N, Wolfman WL. No. 292-Abnormal Uterine Bleeding in Pre-Menopausal Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(5):e391-e415. doi:10.1016/j.jogc.2018.03.007

8. Longacre T, Atkins K, Kempson R, Hendrickson M. The uterine corpus. In: *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. ; 2005:2184-2277.

9. Anastasiadis PG, Skaphida PG, Koutlaki NG, Galazios GC, Tsikouras PN, Liberis VA. Descriptive epidemiology of endometrial hyperplasia in patients with abnormal uterine bleeding. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2000;21(2):131-134.

10. Liu Z, Doan Q V., Blumenthal P, Dubois RW. A Systematic Review Evaluating Health-Related Quality of Life, Work Impairment, and Health-Care Costs and Utilization in Abnormal Uterine Bleeding. *Value in Health*. 2007;10(3):183-194. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00168.x

11. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;113(1):3-13. doi:10.1016/j.ijgo.2010.11.011

12. Jain V, Munro MG, Critchley HOD. Contemporary evaluation of women and girls with abnormal uterine bleeding: <scp>FIGO</scp> Systems 1 and 2. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(S2):29-42. doi:10.1002/ijgo.14946

13. Harlow SD, Lin X, Ho MJ. Analysis of menstrual diary data across the reproductive life span Applicability of the bipartite model approach and the importance of within-woman variance. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(7):722-733. doi:10.1016/S0895-4356(99)00202-4

14. Whitaker L, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;34:54-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.11.012

15. Clark TJ, Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:89-104. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005

16. Nijkang NP, Anderson L, Markham R, Manconi F. Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2019;7:205031211984824. doi:10.1177/2050312119848247

17. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, Campbell N, Abbott J. Diagnosis and Management of Endometrial Polyps: A Critical Review of the Literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(5):569-581. doi:10.1016/j.jmig.2011.05.018

18. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The Oncogenic Potential of Endometrial Polyps. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(5):1197-1205. doi:10.1097/AOG.0b013e3181f74864

19. Ferrazzi E, Zupi E, Leone FP, et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(3):235.e1-235.e6. doi:10.1016/j.ajog.2008.09.876

20. Nappi L, Indraccolo U, Sardo ADS, et al. Are Diabetes, Hypertension, and Obesity Independent Risk Factors for Endometrial Polyps? *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):157-162. doi:10.1016/j.jmig.2008.11.004

21. Golan A, Sagiv R, Berar M, Ginath S, Glezerman M. Bipolar Electrical Energy in Physiologic Solution—A Revolution in Operative Hysteroscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2001;8(2):252-258. doi:10.1016/S1074-3804(05)60586-5

22. Kim KR, Peng R, Ro JY, Robboy SJ. A Diagnostically Useful Histopathologic Feature of Endometrial Polyp. *American Journal of Surgical Pathology*. 2004;28(8):1057-1062. doi:10.1097/01.pas.0000128659.73944.f3

23. Liu X, Shen M, Qi Q, Zhang H, Guo SW. Corroborating evidence for platelet-induced epithelial-mesenchymal transition and fibroblast-to-myofibroblast transdifferentiation in the development of adenomyosis. *Human Reproduction*. 2016;31(4):734-749. doi:10.1093/humrep/dew018

24. Huang Q, Liu X, Critchley H, Fu Z, Guo S. How does the extent of fibrosis in adenomyosis lesions contribute to heavy menstrual bleeding? *Reprod Med Biol*. 2022;21(1). doi:10.1002/rmb2.12442

25. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):386-402. doi:10.1093/humupd/dmt052

26. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):569-582. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2006.01.005

27. Levy G, Dehaene A, Laurent N, et al. An update on adenomyosis. *Diagn Interv Imaging*. 2013;94(1):3-25. doi:10.1016/j.diii.2012.10.012

28. Yamanaka A, Kimura F, Yoshida T, et al. Dysfunctional coagulation and fibrinolysis systems due to adenomyosis is a possible cause of thrombosis and menorrhagia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;204:99-103. doi:10.1016/j.ejogrb.2016.07.499

29. Cunningham RK, Horrow MM, Smith RJ, Springer J. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *RadioGraphics*. 2018;38(5):1576-1589. doi:10.1148/rg.2018180080

30. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, et al. Diffuse adenomyosis: comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;199(1):151-158. doi:10.1148/radiology.199.1.8633139

31. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal Ultrasound for the Diagnosis of Adenomyosis: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):257-264. doi:10.1016/j.jmig.2017.08.653

32. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *J Minim Invasive Gynecol*. 2020;27(2):408-418.e3. doi:10.1016/j.jmig.2019.11.001

33. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (<scp>MUSA</scp>) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2022;60(1):118-131. doi:10.1002/uog.24786

34. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392-411. doi:10.1093/humupd/dmz049

35. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(9):696-700. doi:10.1080/09513590.2016.1197200

36. Shazly SAM, Famuyide AO, El-Nashar SA, Breitkopf DM, Hopkins MR, Laughlin-Tommaso SK. Intraoperative Predictors of Long-term Outcomes After Radiofrequency Endometrial Ablation. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):582-589. doi:10.1016/j.jmig.2016.02.002

37. Taran F, Stewart E, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, Risk Factors, Clinical Phenotype and Surgical and Interventional Alternatives to Hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(09):924-931. doi:10.1055/s-0033-1350840

38. Cheung VYT. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis. *Ultrasonography*. 2017;36(2):95-102. doi:10.14366/usg.16040

39. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):326-335. doi:10.1016/j.mayocp.2018.12.012

40. Munro MG. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3-22. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011

41. Stewart EA. Uterine Fibroids. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(17):1646-1655. doi:10.1056/NEJMcp1411029

42. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, et al. Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. doi:10.1210/endrev/bnab039

43. Stewart EA, Laughlin-Tommaso SK, Catherino WH, Lalitkumar S, Gupta D, Vollenhoven B. Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2(1):16043. doi:10.1038/nrdp.2016.43

44. Stewart E, Cookson C, Gandolfo R, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017;124(10):1501-1512. doi:10.1111/1471-0528.14640

45. Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, et al. The Management of Uterine Leiomyomas. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2015;37(2):157-178. doi:10.1016/S1701-2163(15)30338-8

46. Sulaiman S, Khaund A, McMillan N, Moss J, Lumsden MA. Uterine fibroids—do size and location determine menstrual blood loss? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;115(1):85-89. doi:10.1016/j.ejogrb.2003.10.027

47. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2020;149(1):3-9. doi:10.1002/ijgo.13102

48. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;46(3):284-298. doi:10.1002/uog.14806

49. Munro M, Critchley H, Fraser I. Research and clinical management for women with abnormal uterine bleeding in the reproductive years: More than <scp>PALM</scp> - <scp>COEIN</scp>. *BJOG*. 2017;124(2):185-189. doi:10.1111/1471-0528.14431

50. Lumsden MA, Hamoodi I, Gupta J, Hickey M. Fibroids: diagnosis and management. *BMJ*. Published online October 13, 2015:h4887. doi:10.1136/bmj.h4887

51. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018;109(4):698-707.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.11.033

52. Practice Bulletin No. 149. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(4):1006-1026. doi:10.1097/01.AOG.0000462977.61229.de

53. American Cancer Society. *Key Statistics for Endometrial Cancer*. Accessed November 14, 2023. https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8609.00.pdf

54. Shankar M, Lee CA, Sabin CA, Economides DL, Kadir RA. von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. *BJOG*. 2004;111(7):734-740. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00176.x

55. James AH, Manco-Johnson MJ, Yawn BP, Dietrich JE, Nichols WL. Von Willebrand Disease. *Obstetrics & Gynecology*. 2009;114(3):674-678. doi:10.1097/AOG.0b013e3181b191ea

56. Committee Opinion No. 557. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;121(4):891-896. doi:10.1097/01.AOG.0000428646.67925.9a

57. Ni P, Wu M, Guan H, et al. Etiology distribution of abnormal uterine bleeding according to <scp>FIGO</scp> classification system: A combined study of ultrasound and histopathology. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2022;48(7):1913-1920. doi:10.1111/jog.15226

58. Sun Y, Wang Y, Mao L, Wen J, Bai W. Prevalence of abnormal uterine bleeding according to new International Federation of Gynecology and Obstetrics classification in Chinese women of reproductive age. *Medicine*. 2018;97(31):e11457. doi:10.1097/MD.0000000000011457

59. Munro MG, Balen AH, Cho S, et al. The FIGO ovulatory disorders classification system. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2022;159(1):1-20. doi:10.1002/ijgo.14331

60. Wise MR, Jordan V, Lagas A, et al. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(6):689.e1-689.e17. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.175

61. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(5):290-308. doi:10.1038/s41574-021-00629-4

62. Critchley HOD, Babayev E, Bulun SE, et al. Menstruation: science and society. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(5):624-664. doi:10.1016/j.ajog.2020.06.004

63. Nordengren J. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2004;10(9):655-663. doi:10.1093/molehr/gah081

64. Hoang VT, Van HAT, Trinh CT, et al. Uterine Arteriovenous Malformation: A Pictorial Review of Diagnosis and Management. *Journal of Endovascular Therapy*. 2021;28(5):659-675. doi:10.1177/15266028211025022

65. Murji A, Sanders AP, Monteiro I, et al. Cesarean scar defects and abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2022;118(4):758-766. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.06.031

66. Li K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260-267. doi:10.1016/j.rbmo.2020.09.020

67. Lebduska E, Beshear D, Spataro BM. Abnormal Uterine Bleeding. *Medical Clinics of North America*. 2023;107(2):235-246. doi:10.1016/j.mcna.2022.10.014

68. Wouk N, Helton M. Abnormal Uterine Bleeding in Premenopausal Women. *Am Fam Physician*. 2019;99(7):435-443.

69. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Evaluation of the uterine cavity with magnetic resonance imaging, transvaginal sonography, hysterosonographic examination, and diagnostic hysteroscopy. *Fertil Steril*. 2001;76(2):350-357. doi:10.1016/S0015-0282(01)01900-8

70. Breitkopf DM, Frederickson RA, Snyder RR. Detection of Benign Endometrial Masses by Endometrial Stripe Measurement in Premenopausal Women. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;104(1):120-125. doi:10.1097/01.AOG.0000130065.49187.c8

71. Batzer FR. Abnormal uterine bleeding: Imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium before minimally invasive surgery—the case for transvaginal ultrasonography. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(1):9-11. doi:10.1016/j.jmig.2006.08.012

72. Maheux-Lacroix S, Li F, Laberge PY, Abbott J. Imaging for Polyps and Leiomyomas in Women With Abnormal Uterine Bleeding. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;128(6):1425-1436. doi:10.1097/AOG.0000000000001776

73. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Ledertoug S, Olesen F. Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;186(3):409-415. doi:10.1067/mob.2002.121725

74. Polin SA. The effect of tamoxifen on the genital tract. *Cancer Imaging*. 2008;8(1):135-145. doi:10.1102/1470-7330.2008.0020

75. Piatek S, Warzecha D, Kisielewski F, Szymusik I, Panek G, Wielgos M. Pipelle biopsy and dilatation and curettage in clinical practice: are factors affecting their effectiveness the same? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019;45(3):645-651. doi:10.1111/jog.13882

76. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-1772.

77. Salazar CA, Isaacson KB. Office Operative Hysteroscopy: An Update. *J Minim Invasive Gynecol*. 2018;25(2):199-208. doi:10.1016/j.jmig.2017.08.009

78. Zaino RJ, Carinelli SG, Ellenson LH. Tumours of the uterine corpus: epithelial tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, eds. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. Vol 6. 4th ed. IARC; 2014:125-134.

79. Huang EC, Crum CP, Hornstein MD. Evaluation of the Cyclic Endometrium and Benign Endometrial Disorders . In: *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 3rd ed. Elsevier ; 2018:471-523.

80. Lacey J V., Chia VM, Rush BB, et al. Incidence rates of endometrial hyperplasia, endometrial cancer and hysterectomy from 1980 to 2003 within a large prepaid health plan. *Int J Cancer*. 2012;131(8):1921-1929. doi:10.1002/ijc.27457

81. WHO. *Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours*. Vol 4. 5th ed.; 2020.

82. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::AID-CNCR2820560233>3.0.CO;2-X

83. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):88. doi:10.1038/s41572-021-00324-8

84. Lacey J V., Sherman ME, Rush BB, et al. Absolute Risk of Endometrial Carcinoma During 20-Year Follow-Up Among Women With Endometrial Hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(5):788-792. doi:10.1200/JCO.2009.24.1315

85. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103(11):2304-2312. doi:10.1002/cncr.21058

86. Joshi A, Ellenson LH. PI3K/PTEN/AKT Genetic Mouse Models of Endometrial Carcinoma. In: ; 2017:261-273. doi:10.1007/978-3-319-43139-0_9

87. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;200(6):678.e1-678.e6. doi:10.1016/j.ajog.2009.02.032

88. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(1):17-48. doi:10.3322/caac.21763

89. Gu B, Shang X, Yan M, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):573-580. doi:10.1016/j.ygyno.2021.01.036

90. Matsuo K, Mandelbaum RS, Matsuzaki S, Klar M, Roman LD, Wright JD. Ovarian conservation for young women with early-stage, low-grade endometrial cancer: a 2-step schema. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;224(6):574-584. doi:10.1016/j.ajog.2020.12.1213

91. Dubil EA, Tian C, Wang G, et al. Racial disparities in molecular subtypes of endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;149(1):106-116. doi:10.1016/j.ygyno.2017.12.009

92. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484

93. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer*. 2015;15(8):484-498. doi:10.1038/nrc3967

94. Dashti SG, Chau R, Ouakrim DA, et al. Female Hormonal Factors and the Risk of Endometrial Cancer in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2015;314(1):61. doi:10.1001/jama.2015.6789

95. Naqvi A, MacKintosh ML, Derbyshire AE, et al. The impact of obesity and bariatric surgery on the immune microenvironment of the endometrium. *Int J Obes*. 2022;46(3):605-612. doi:10.1038/s41366-021-01027-6

96. Shikata K, Ninomiya T, Kiyohara Y. Diabetes mellitus and cancer risk: Review of the epidemiological evidence. *Cancer Sci*. 2013;104(1):9-14. doi:10.1111/cas.12043

97. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36. doi:10.1007/s12020-013-9973-3

98. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic Syndrome and Risk of Endometrial Cancer in the United States: A Study in the SEER–Medicare Linked Database. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015;24(1):261-267. doi:10.1158/1055-9965.EPI-14-0923

99. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the Prevention of Breast Cancer: Current Status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1652-1662. doi:10.1093/jnci/dji372

100. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019;145(7):1719-1730. doi:10.1002/ijc.31961

101. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family History and Risk of Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125(1):89-98. doi:10.1097/AOG.0000000000000563

102. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genetics in Medicine*. 2019;21(10):2167-2180. doi:10.1038/s41436-019-0536-8

103. Bonadona V. Cancer Risks Associated With Germline Mutations in <emph type="ital">MLH1</emph>, <emph type="ital">MSH2</emph>, and <emph type="ital">MSH6</emph> Genes in Lynch Syndrome. *JAMA*. 2011;305(22):2304. doi:10.1001/jama.2011.743

104. ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(29):2961-2968. doi:10.1200/JCO.2018.78.4777

105. Ring KL, Bruegl AS, Allen BA, et al. Germline multi-gene hereditary cancer panel testing in an unselected endometrial cancer cohort. *Modern Pathology*. 2016;29(11):1381-1389. doi:10.1038/modpathol.2016.135

106. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS, Eng C. Lifetime Cancer Risks in Individuals with Germline *PTEN* Mutations. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(2):400-407. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-2283

107. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. "FIGO" staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923

108. Barlin JN, Soslow RA, Lutz M, et al. Redefining Stage I Endometrial Cancer: Incorporating Histology, a Binary Grading System, Myometrial Invasion, and Lymph Node Assessment. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013;23(9):1620-1628. doi:10.1097/IGC.0b013e3182a5055e

109. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5):561-568. doi:10.1097/PAS.0000000000001020

110. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2022;399(10333):1412-1428. doi:10.1016/S0140-6736(22)00323-3

111. Clarke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women. *JAMA Intern Med*. 2018;178(9):1210. doi:10.1001/jamainternmed.2018.2820

112. Pennant M, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404-411. doi:10.1111/1471-0528.14385

113. Zhou Y, Mendonca SC, Abel GA, et al. Variation in 'fast-track' referrals for suspected cancer by patient characteristic and cancer diagnosis: evidence from 670 000 patients with cancers of 35 different sites. *Br J Cancer*. 2018;118(1):24-31. doi:10.1038/bjc.2017.381

114. Morrison J, Balega J, Buckley L, et al. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) uterine cancer guidelines: Recommendations for practice. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;270:50-89. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.11.423

115. Long B, Clarke MA, Morillo ADM, Wentzensen N, Bakkum-Gamez JN. Ultrasound detection of endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: Systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2020;157(3):624-633. doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.032

116. van Hanegem N, Prins MMC, Bongers MY, et al. The accuracy of endometrial sampling in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2016;197:147-155. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.12.008

117. Peungjesada S, Bhosale PR, Balachandran A, Iyer RB. Magnetic Resonance Imaging of Endometrial Carcinoma. *J Comput Assist Tomogr*. 2009;33(4):601-608. doi:10.1097/RCT.0b013e31818d4279

118. Faria SC, Devine CE, Rao B, Sagebiel T, Bhosale P. Imaging and Staging of Endometrial Cancer. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019;40(4):287-294. doi:10.1053/j.sult.2019.04.001

119. Kang SY, Cheon GJ, Lee M, et al. Prediction of Recurrence by Preoperative Intratumoral FDG Uptake Heterogeneity in Endometrioid Endometrial Cancer. *Transl Oncol*. 2017;10(2):178-183. doi:10.1016/j.tranon.2017.01.002

120. Akin EA, Kuhl ES, Zeman RK. The role of FDG-PET/CT in gynecologic imaging: an updated guide to interpretation and challenges. *Abdominal Radiology*. 2018;43(9):2474-2486. doi:10.1007/s00261-017-1441-8

121. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):45-60. doi:10.1002/ijgo.13866

122. O'Sullivan B, Brierley J, Byrd D, et al. The TNM classification of malignant tumours—towards common understanding and reasonable expectations. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):849-851. doi:10.1016/S1470-2045(17)30438-2

123. Cancer Research UK. Uterine cancer survival statistics. Accessed November 14, 2023. https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/uterine-cancer/survival

124. JD Brierley, MK Gospodarowicz, C Wittekind. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 8th ed.; 2022.

125. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Cervical Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2017;129(1):139-151. doi:10.1097/AOG.0000000000001754

126. Wright JD, Jorge S, Tergas AI, et al. Utilization and Outcomes of Ovarian Conservation in Premenopausal Women With Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2016;127(1):101-108. doi:10.1097/AOG.0000000000001181

127. Frost JA, Webster KE, Bryant A, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. In: Morrison J, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2015. doi:10.1002/14651858.CD007585.pub3

128. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes During Endometrial Cancer Staging. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013;23(5):964-970. doi:10.1097/IGC.0b013e3182954da8

129. Wise MR, Gill P, Lensen S, Thompson JMD, Farquhar CM. Body mass index trumps age in decision for endometrial biopsy: cohort study of symptomatic premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(5):598.e1-598.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.06.006

130. Guraslan H, Dogan K, Kaya C, et al. Could body mass index be an indicator for endometrial biopsy in premenopausal women with heavy menstrual bleeding? *Arch Gynecol Obstet*. 2016;294(2):395-402. doi:10.1007/s00404-016-4043-8

131. Azim P, Mumtaz Khan M, Sharif N. EVALUATION OF ABNORMAL UTERINE BLEEDING ON ENDOMETRIAL BIOPSIES. *ISRA MEDICAL JOURNAL*. 2011;3(3):84-88.