T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLERİ EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Seda BİLTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

İLERİ EVRE ENDOMETRİUM KANSERİNDE SİTOREDÜKTİF CERRAHİNİN SAĞKALIMA ETKİSİ

Dr. Seda BİLTEKİN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Vakkas KORKMAZ

Yrd. Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sevgi KOÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA / 2025

TEŞEKKÜR

Bu tez, yalnızca akademik bir başarı değil; aynı zamanda benim hayatımda unutulmaz anılara, dostluklara ve destek dolu bir yolculuğa dönüşmüş bir hikayedir.

Saygıdeğer başhekimimiz Doç. Dr. Çağanay SOYSAL'a, destekleri ve eğitimimiz adına bize sağladığınız tüm imkanlar için sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Öncelikle, asistanlık eğitimim de yani bu zorlu yolculuğumda bana hiç eksik etmediği öğütleriyle sabrıyla ve engin bilgi birikimiyle destek olan sevgili danışman hocam Prof. Dr. Vakkas KORKMAZ' a içtenlikle teşekkür etmek istiyorum. Sizin rehberliğiniz, bu süreçte karşılaştığım zorlukları aşmamda büyük bir ışık oldu. Bana her zaman ilham verdiniz; düşüncelerimi cesaretle ifade etmeyi, araştırmalarıma kararlılıkla yaklaşmayı öğrettiniz. Sizin takdiriniz ve destekleyici sözlerinizin beni nasıl motive ettiğini anlatmakta yetersiz kalırım; her bir yönlendirişinizde içimde bir umut ışığı doğdu. Bilgi ve deneyimlerinizi paylaşarak benimle birlikte bu yolculukta yürüdüğünüz için minnettarım. Kendi potansiyelimi keşfetmemdeki katkılarınız için sonsuz teşekkür ederim…

Bir diğer teşekkürüm de duruşuyla ve akademik bilgileri ile kendisine çok saygı duyduğum bu tezi yapabilmemdeki desteği ile yanımda olan TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi başhekimi Prof. Dr. Yaprak ÜSTÜN'edir. Bu tez çalışmasını destekleyen TC. Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik onkoloji kliniğinden danışman yardımcı hocam saygıdeğer Prof. Dr. Sevgi KOÇ' a teşekkür ediyorum.

Bu süreçte bana gece gündüz demeden destek olan, güven veren ve her anımda yanımda hissettiğim çok kıymetli ablam Op. Dr. Gökçen EGE ve değerli eşi Op. Dr. Volkan EGE'ye en derin teşekkürlerimi sunuyorum. Gökçen ablam, akademik bilgi ve deneyimlerinizi cömertçe benimle paylaştınız; bana yaptığınız

kritik yönlendirmelerle, doğru yolda ilerlememe konusunda büyük bir katkı sağladınız. Her zaman güler yüzünüz ve anlayışınızla bana güven verdiniz. Volkan abim, destekleyici yaklaşımınız ve çözüm odaklı bakış açınız ile en zor zamanlarımı kolaylaştırdınız. İkinizin varlığı, bu tez sürecinde büyük şanslardandı iyi ki varsınız.

Eğitim sürecinde bilgi ve becerilerini benden esirgemeyen değerli Şeflerime, Klinik Şeflerime, Hocalarıma, uzman abla ve abilerime, iyi kötü zor ve bir o kadar da heyecanlı geçen asistanlık dönemimde yanımda olan eş kıdemlerim ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Tez sürecinde zorlukları paylaşarak birlikte göğüslediğim eş kıdemlerim Merve Saylık ÇAMÖZ, Edanur YILMAZ, Ayşe YİĞİT ve Bilgenur KAHYA ile o kadar anlam kazandı ki; siz olmadan bu yolculuk fazlasıyla sıkıcı olurdu. Birlikte geçirdiğimiz gece çalışmaları ve paylaştığımız her an, dostluğumuzun ve dayanışmamızın ne denli değerli olduğunu gösterdi. İyi kötü her anımda yanımda olduğunuz için teşekkür ederim.

Ancak, özel bir teşekkür de dostlarım Elif Zehra TÜRKMEN DEMİR ve Sümeyye MUTLU SÖZÜER'e! Sizin her dakikanız, bu yolculuğun en değerli anlarına dönüştü. Hayatımda olduğunuz için çok şanslıyım; her ikiniz de benim sadece dostlarım değil, aynı zamanda ilham kaynaklarımsınız. Zorluklarla dolu bu süreçte, bana sunduğunuz desteği asla unutmayacağım teşekkür ediyorum.

Ayrıca üniversiteden beri her daim yanımda olan dostlarım Dr. Nahla MURAT ve Dr. Fatma Sümeyye YILMAZ bu süreçte benden her türlü desteklerini esirgemeyip uzaktan da olsa varlıklarını hissettirdikleri için sonsuz teşekkür ediyorum.

Ailem, hayatımın temel taşlarısınız. Annem Fethiye BİLTEKİN ve babam Hikmet BİLTEKİN sizler her zaman benim en büyük destekçilerim oldunuz. Sevginiz, sabrınız ve fedakarlıklarınız beni her daim güçlendirdi. Sizinle geçirip gülümseyerek hatırladığım her an, bu zorlu süreçteki motivasyon kaynağım oldu. Ablam Şadiye BİLTEKİN SERT, abim Savaş BİLTEKİN ve değerli eşleriniz Ahmet

SERT ve Fatma BİLTEKİN birlikte bana her zaman moral verdiniz. Sizlerin varlığı, en zor anlarımda bile yanımda hissettiğim bir güven kaynağı oldu. Canım yeğenlerim, İsmail , Belinay, Miray, Simay, Ebrar ve Oğuzhan sizler benim için tarifsiz bir mutluluk kaynağısınız. Sizleri görmek, hayatımda her zaman yeni bir enerji ve umut doğurdu. Ailemle birlikte olmak, bu yolculukta bana her zaman güç ve cesaret verdi, hepinize sonsuz teşekkür ediyorum.

Ailemden sonra en büyük destekçilerimden biri olan Canım Alperen KARAGÜL'e, içtenlikle teşekkür etmek istiyorum. Senin varlığın, bu yolculuğun en özel ve anlam dolu anlarını oluşturdu. Her alanda bana güç ve ilham verdin. Zor zamanlarımda, yürekliliğin ve anlayışınla bana cesaret verip, aydınlık düşüncelerinle karanlıklarımı aydınlattın… Hayatımda olman, belirsizlikleri aşmama değil; aynı zamanda kendimi en iyi versiyonuma ulaşmam için motive olmama da yardımcı oldu bütün desteğin için teşekkür ederim.

Son olarak, Cumhuriyetimizin kurucusu Gazi Mustafa Kemal Atatürk'e ithaf ediyorum. Onun örnek liderliği, azmi ve vizyonu, benim için her zaman bir ilham kaynağı oldu. Atatürk, sadece bir devlet adamı değil; aynı zamanda modern Türkiye'nin yapı taşlarını atan, bağımsızlık mücadelesinin simgesi ve bilim ile eğitimin öncüsüydü. Onun cesareti ve ileri görüşlülüğü, benim akademik ve kişisel yolculuğumdaki en büyük motivasyon kaynaklarından biri. Eğitim alanında gerçekleştirdiği devrimler, bireylerin düşünce özgürlüğünü ve bilimin gelişimini sağlama konusundaki kararlılığı, bana her zaman rehberlik etti.

Atatürk'ün "En büyük eserim" dediği Cumhuriyet, benim için sadece bir yönetim biçimi değil; geleceğe umutla bakmamı sağlayan bir yaşam felsefesidir. Onun kurduğu bu çağdaş toplumun bir bireyi olarak, her zaman daha ileriye gitme ve topluma katkıda bulunma arzusuyla doluyum. Türkiye Cumhuriyeti'nin modernleşme yolculuğunda Atatürk'ün ilke ve inkılapları, benim zihnimde ve kalbimde hep taze kalacak; onun değerli mirasını yaşatmak için elimden geleni yapma azmini her zaman hissedeceğim.

Bu tez, Atatürk'ün ilham verici düşünceleri ve onun öngördüğü çağdaş Türkiye'nin bir yansımasıdır. Onun aziz hatırası önünde saygıyla eğiliyor ve hayatımda yarattığı etki için minnetle anıyorum.

Dr. Seda BİLTEKİN

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER v
KISALTMALAR viii
TABLOLAR DİZİNİ x
ŞEKİLLER DİZİNİ xi
ÖZET xii
ABSTRACT xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Uterus Anatomisi 4
2.2. Embriyogenez ve Histoloji 5
2.3. Endometrial Hiperplazi 5
2.4. Endometrium Kanseri 7
2.4.1. Epidemiyoloji 7
2.4.2. Risk Faktörleri 9
2.4.2.1. Karşılanmamış östrojen maruziyeti 9
2.4.2.2. Yaş 11
2.4.2.3. Genetik faktörler 11
2.4.2.4. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon 12
2.4.3. Endometrium Kanserinde Koruyucu Faktörler 12
2.4.4. Endometrium Kanseri Klinik ve Teşhis 14
2.4.4.1. Klinik bulgu ve belirtiler 14
2.4.4.2. Tanı 15
2.4.4.3. Tarama 16
2.4.5. Histopatoloji ve Patogenez 17
2.4.5.1. Endometrium kanserinde sınıflandırma 17
2.4.5.2. Histolojik alt tipleri 18
2.4.5.3. Moleküler morfoloji 21
2.4.6. Endometrium Kanserinde Evreleme 23

2.4.6.1. Klinik evreleme 23
2.4.6.2. Cerrahi evreleme 23
2.4.7. Yayılım 26
2.4.8. Prognostik Faktörler 27
2.4.8.1. Yaş 28
2.4.8.2. Histolojik tip 28
2.4.8.3. Histolojik grade 28
2.4.8.4. Myometrial invazyon 29
2.4.8.5. Lenf nodu metastazı 29
2.4.8.6. Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI) 29
2.4.8.7. Tümör boyutu 30
2.4.8.8. Peritoneal sitoloji 30
2.4.8.9. İsthmus ve serviks yayılımı 30
2.4.8.10. Hormon reseptör durumu 31
2.4.8.11. Adneksiyal Tutulum/Serozal İnvazyon 31
2.4.8.12. Onkogenez 31
2.4.9. Tedavi 32
2.4.9.1. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar 32
2.4.9.2. Cerrahi tedaviye uygun olan hastalar 33
2.4.10. Nüks ve/veya Metastatik Hastalık Tedavisi 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 39
4. BULGULAR 41
4.1. İleri Evre Endometrium Kanseri Hastalarının Hasta ve Hastalığa İlişkin Klinik Özellikleri 41
4.2. İleri Evre Endometrium Kanseri Hastalarına Yapılan Cerrahi Prosedürler ve Özellikleri 43
4.3. İleri Evre Endometrium Kanserinde Nüks Durumu ve Rekürrens Yeri Özellikleri 44
4.4. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Sosyo-Demografik ve Hastalığa İlişkin Bulguların Dağılımları 44
4.5. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Klinik ve Patolojik Bulgularının Dağılımları 46

4.6. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Nüks Durumu ve Dağılımları 47
4.7. Hastaların Sağkalım ve Sitoredüktif Cerrahi Türü ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi 48
4.8. Sitoredüktif Cerrahi Türü ile Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki 55
4.9. İleri Evre Endometrium Kanserli Hastalarda Sitoredüktif Cerrahinin Sağkalıma Etkisinin Cox Regresyon Analizi 56
5. TARTIŞMA 59
6. SONUÇ 69
KAYNAKLAR 71
EKLER 85
EK 1: TUEK Karar Formu 85
EK 2: Etik Kurul Karar Formu 86
EK 3: Veri Kullanım İzin Kararı 90
EK 4: Orjinallik Raporu 92
ÖZGEÇMİŞ 98

KISALTMALAR

AUK	Anormal Uterin Kanama
BMI	Beden Kitle İndeksi
BSO	Bilateral Selpingoooferektomi
CRS	Sitoredüksiyon Cerrahisi
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EİN	Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi
EK	Endometrium Kanseri
ESGO	European Society Of Gynaecological Oncology
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society Radiation Oncology
FIGO	Federation International Of Gynecology And Obstetrics
GİS	Gastrointestinal Sistem
GOG	Gynecologic Oncology Group
GS	Genel Sağkalım
HS	Hastalıksız Sağkalım
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
IQR	Ortanca Takip Süresi
KT	Kemoterapi
LND	Lenf Nodu Diseksiyonu
LVSI	Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MSI	Microsatellite Instability
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OKS	Oral Kontraseptif
OS	Overall Survival
PKOS	Polikistik Over Sendromu
POLEmut	DNA Polimeraz Epsilon Mutasyonu
PORTEC	PostOperative Radiation Theraphy in Endometrial Carcinoma
PPLND	Pelvik ve Para-aortik Lenf Nodu Diseksiyonu
RR	Rölatif Risk
RT	Radyoterapi

SEK	Seröz Endometriyal Karsinom
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörü
SGO	The Socıety Of Gynecologıc Oncology
SHBG	Seks Hormon Bağlayan Globulin
TAH	Total Abdominal Histerektomi
TCGA	The Cancer Genome Atlas
TH	Total Histerektomi
VBT	Vajinal Brakiterapi
VKI	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 endometrial hiperplazi sınıflaması ve kansere dönüşme riski 5
Tablo 2: WHO 2014 hiperplazi sınıflaması 6
Tablo 3: Endometrium kanseri risk faktörleri 9
Tablo 4: Endometrium kanserine karşı koruyucu faktörler 12
Tablo 5: Endometrium kanseri tipler arası farklılıklar 17
Tablo 6: FIGO 1988 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi 24
Tablo 7: FIGO 2009 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi 24
Tablo 8: FIGO 2023 endometrium kanser evrelemesi 25
Tablo 9: Moleküler sınıflandırmaya göre 2023 FIGO endometriyal kanser evrelemesi örnekleri 26
Tablo 10: İleri evre endometrium kanseri hastalarının hasta ve hastalığa ilişkin özellikleri 41
Tablo 11: İleri evre endometrium kanseri hastalarına yapılan cerrahi prosedürler ve özellikleri 43
Tablo 12: İleri evre endometrium kanserinde nüks durumu ve rekürrens yeri özellikleri 44
Tablo 13: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların sosyo-demografik ve hastalığa ilişkin bulguların karşılaştırılması 45
Tablo 14: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların klinik ve patolojik bulgularının karşılaştırılması 46
Tablo 15: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların nüks durumu ve dağılımlarının karşılaştırılması 47
Tablo 16: İleri evre endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerindeki etkisi, cox regresyon modeli 57

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Uterus anatomisi ve bölümleri 4
Şekil 2: GLOBOCAN 2022 verilerine göre kadınlarda kanser sıklıkları dağılımı 8
Şekil 3: GLOBOCAN 2022 verilerine göre, Asya ülkelerinde endometrium kanser görülme sıklığı dağılımı 8
Şekil 4: Endometrium kanserinin proaktif moleküler risk sınıflandırması 21
Şekil 5: Verilerimizdeki hasta yaşlarının dağılımı 42
Şekil 6: Hastaların sitoredüktif cerrahi türlerine göre dağılımı 44
Şekil 7: Rezidu hastalık ile sağkalım ilişki grafiği 48
Şekil 8: Endometrioid histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi 49
Şekil 9: Non-endometrioid histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi 50
Şekil 10: Grade 1-2 histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi 51
Şekil 11: Grade 3 histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi 51
Şekil 12: FIGO 2023 evrelerine göre genel sağkalım (OS) 52
Şekil 13: Evre 3 – 4 hastalıkta genel sağkalım grafiği 53
Şekil 14: Evre 3 hastalıkta rezidü varlığının sağkalıma etkisi 54
Şekil 15: Evre 4 hastalıkta rezidü varlığının sağkalıma etkisi 54
Şekil 16: Nüks sonrası sağkalım ile rezidü hastalık varlığının ilişkisi 55
Şekil 17: Rezidü hastalık varlığı ile hastalıksız sağkalım (PFS) ilişkisi 56

ÖZET

Amaç: İleri evre endometrium kanseri (EK) nedeniyle opere edilen olgularda maksimal, optimal ve suboptimal sitoredüktif cerrahinin sağkalım avantajlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 1 Ocak 2000- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ileri evre (Evre 3B-4) endometrium kanseri (EK) tanısı alan, cerrahi ve postoperatif bakımı kurumumuzda sağlanan ve verilerine ulaşılabilen hastalar dahil edilmiştir. Hastaların tanı yaşları, vücut kitle indeksleri, tanı tarihi, cerrahi prosedür, nihai histopatolojileri, patolojik dereceleri (grade), myometriyal invazyon derecesi, tümör boyutu, total pelvik-paraaortik lenf nodu sayıları, FIGO evreleri, adjuvan tedavi durumu, rekürrens durumu, varsa rekürrens tarihi, ölüm durumu, ölüm gerçekleştiyse ölüm tarihi ve ilişkili bilgiler kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki karşılaştırmalarda hem FIGO 2009 evrelemesi sistemi kullanılmış, hem de güncellenen FIGO 2023 evreleme sistemi de kullanılarak hastaların eski ve yeni evreleri belirtilmiştir. Hastalıksız sağkalım, rekürrens gelişmeyenlerde tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre (ay), rekürrens gelişenlerde tanı tarihi ile rekürrens tarihi arasındaki süre (ay) olarak hesaplanmıştır. Genel sağkalım, tanı tarihi ile hastanın ölüm tarihi, ölüm yoksa son kontrol tarihi dikkate alınarak hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmada 1 Ocak 2000 ile 31 Aralık 2020 tarihleri arasında hastanemizde ileri evre (Evre 3-4) EK nedeniyle sitoredüksiyon cerrahisi (CRS) uygulanan 161 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 10 tanesi sarkom tanısı nedeniyle çalışma dışı tutulmuştur. Çalışmaya dahil edilen 151 hasta maksimal, optimal ve suboptimal CRS yapılma durumuna göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastalarımızın %58,9'u 60 yaş altı, %41,1'i 60 yaş üstüydü. Hastalarımız FIGO 2023 evreleme sistemine göre en sık görülen evre %39,1 oranla Evre 3C2 en sık histolojik tip ise %60,9 oranla Endometrioid tip olmuştur. Hastalarımızın %57'sine maksimal, %35,8'ine optimal ve %7,3'üne suboptimal CRS uygulanmıştır. Nihai

patolojilerine göre en sık gözlemlenen histolojik Grade %47,7 oranla Grade 3 olup, bu hastalarında %45,8'ine maksimal %45,8'ine optimal ve %8,4'üne suboptimal CRS uygulanmıştır. Grade 1 hastaların %75,9'una maksimal, %24,1'ine optimal CRS, uygulanmış olup bu grupta suboptimal CRS izlenmemiştir. Grade 2 hastalar ise %68,6'sına maksimal, %28,6'sına optimal ve %2,8'ine suboptimal CRS uygulanmıştır. Sağkalım analizlerinde maksimal grubunda ortalama sağkalım süresi 191,9 ay, optimal grubunda 85,6 ay, suboptimal grubunda 12 ay olarak gözlemlenmiştir. Endometrioid tip EK'da maksimal CRS uygulanan hastaların sağkalım süreleri 207,9 ay, optimal cerrahi uygulanan hastaların 134,7 ay, suboptimal CRS uygulanan hastaların sağkalım süreleri 10,8 ay olarak gözlemlenmiştir. Grade 1-2 grupta maksimal CRS sağkalım süresi ortalama 221,1 ay, optimal CRS ortalama sağkalım 134,2 ay iken suboptimal grupta 7 ay olarak saptanmıştır. Grade 3 grupta Maksimal CRS yapılan grupta genel sağkalım 135,3 ay iken, optimal grupta 43,7 ay suboptimal grupta ise 11,5 ay olarak saptanmıştır. Evre 3 hastalık varlığında genel sağkalım ortalama 158,4 ay, Evre 4 varlığında ise 105,1 ay olarak saptanmıştır. Evre 3 hastalık grubunda maksimal grupta ortalama sağkalım 189,7 ay, optimal grupta ortalama genel sağkalım 96,7 ay, suboptimal grupta ise 11 ay olarak izlenmiştir. Evre 4 hastalıkta maksimal grupta ortalama sağkalım 161,6 ay, optimal grupta ortalama sağkalım 73,7 ay iken suboptimal grupta 12,5 ay olarak saptanmıştır.

Sonuç: Bu çalışma, ileri evre endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin hastaların sağkalımı üzerindeki hayati önemini güçlü bir şekilde ortaya koymaktadır. Özellikle maksimal sitoredüksiyonun sağkalım avantajını belirgin bir şekilde artırdığı, optimal sitoredüksiyonun ise daha sınırlı bir fayda oranı saptadığı tespit edilmiştir. Suboptimal cerrahi ise sağkalım süresini ciddi bir şekilde olumsuz etkilemiştir. Bu bulgular göstermiştir ki; tecrübeli ellerde yapılacak etkin bir cerrahi tedavi, metastatik endometrium kanserinde tedavinin en kritik basamağıdır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Kanseri, Sitoredüktif Cerrahi, Hastalıksız Sağkalım, Genel Sağkalım

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine and compare the potential survival benefits of maximal, optimal, and suboptimal cytoreductive surgery in patients undergoing surgical treatment for advanced-stage endometrial cancer (EC) in gynaecological oncology practice.

Methods: The study included all patients diagnosed with advanced-stage endometrial cancer (FIGO stages 3B-4) between January 1, 2000, and December 31, 2020, at the University of Health Sciences Ankara Etlik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital. Data collected from patients' medical records included age at diagnosis, body mass index, date of diagnosis, surgical procedures performed, final histopathological findings, tumour grade, depth of myometrial invasion, tumour size, lymphovascular space invasion, metastatic and total pelvic-paraaortic lymph node counts, FIGO stage, adjuvant treatment status, recurrence status (and date, if applicable), survival status, date of death (if applicable), and related information. Both the FIGO 2009 and updated FIGO 2023 staging systems were used, and patients' stages were reported according to both systems. Progression-free survival was defined as the time (in months) from diagnosis to the last follow-up date or the date of recurrence, and overall survival was defined as the time (in months) from diagnosis to the date of death or the last follow-up date.

Results: A total of 161 patients who underwent cytoreductive surgery for advanced-stage (stage 3-4) endometrial cancer between January 1, 2000, and December 31, 2020, were reviewed. Of these, 10 patients with a diagnosis of sarcoma were excluded, leaving 151 patients with stage 3-4 endometrial cancer. These patients were divided into three groups based on the type of cytoreductive surgery (CRS) performed: maximal, optimal, and suboptimal. Among the patients, 58.9% were under 60 years of age, and 41.1% were 60 years or older. According to FIGO 2023 staging system, the most common stage was Stage 3C2 with 39.1% and

the most common histological type was Endometrioid type with 60.9%. Stage 4A was not observed in any patients. Maximal CRS was performed in 57%, optimal CRS in 35.8%, and suboptimal CRS in 7.3% of the patients. Based on final pathology reports, grade 3 was the most frequently observed tumor grade (47.7%); among these patients, 45.8% underwent maximal CRS, 45.8% optimal CRS and 8.4% suboptimal CRS. In Grade 1 patients, maximal CRS was applied to 75.9%, optimal CRS to 24.1% and suboptimal CRS was not observed in this group. In Grade 2 patients, 68.6% received maximal, 28.6% optimal and 2.8% suboptimal CRS. Survival analysis showed that the mean overall survival was 191.9 months in the maximal group, 85.6 months in the optimal group, and 12 months in the suboptimal group. For endometrioid-type EC, the mean survival was 207.9 months for maximal, 134.7 months for optimal, and 10.8 months for suboptimal cytoreduction. The mean survival of grade 1-2 patients was 221.1 months for maximal, 134.2 months for optimal, and 7 months for suboptimal cytoreduction. In grade 3 patients, mean survival was 135.3 months for maximal, 43.7 months for optimal, and 11.5 months for suboptimal cytoreduction. Patients with stage 3 disease had a mean survival of 158.4 months, while those with stage 4 disease had a mean survival of 105.1 months. In stage 3 patients, mean survival was 189.7 months for maximal, 96.7 months for optimal, and 11 months for suboptimal cytoreduction. In stage 4 patients, mean survival was 161.6 months for maximal, 73.7 months for optimal, and 12.5 months for suboptimal cytoreduction.

Conclusion: This study powerfully highlights the critical impact of cytoreductive surgery on survival outcomes in advanced-stage endometrial cancer. Maximal cytoreduction significantly improved survival, while optimal cytoreduction provided more limited benefits. Suboptimal cytoreduction had a markedly negative impact on survival. These findings emphasize that effective surgical management, performed by experienced surgeons, is the most crucial component of treatment for metastatic endometrial cancer.

Keywords: Endometrial Cancer, Cytoreductive Surgery, Progression-Free Survival, Overall Survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri (EK), dünya çapında serviks kanserinden sonra en yaygın ikinci jinekolojik kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde en yaygın jinekolojik kanser olarak karşımıza çıkarken, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Türkiye Cumhuriyeti'nde ise Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2018 yılına ait kanser istatistiklerine göre, 25-69 yaş arasındaki kadınlarda en yaygın görülen jinekolojik kanser türü olarak tanımlanmaktadır (2).

EK'li hastalarda en sık rastlanan belirti, bazen vajinal akıntı ve piyometra ile bağlantılı olabilen, anormal vajinal kanamadır ve bu belirti vakaların yaklaşık %90'ında görülmektedir. Vakaların çoğu, düzensiz vajinal kanama nedeniyle erken evrede teşhis edilmesine karşın, hastalık ileri evreye geldiğinde belirtiler karın bölgesinde gerginlik, pelvik veya abdominal ağrı şeklinde olabilir (3). EK tanısında genellikle pipelle endometriyal örnekleme veya dilatasyon ve küretaj ile endometriyal biyopsi gibi yöntemler tercih edilmektedir (4).

Jan V. Bokhman, 1983 yılında EK'yı prognostik açıdan iki farklı tipe ayırmıştır. Tip 1, endometrioid karsinom olarak da bilinen endometrium kanserli hastaların %60-70'inde gözlenir (5). Tip 1, karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojen yüksekliği öyküsüne sahip, daha genç hastalarda görülmekte iken; tip 2 ise östrojenden bağımsız, atrofik endometrium zemininde gelişebilen, daha yaşlı hastalarda görülen ve prognozu Tip 1'e göre daha kötü olan patogenetik tiptir (6). Belirlenen diğer prognostik faktörler arasında; histolojik grade, myometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonunun bulunup bulunmadığı, bölgesel lenf düğümleri durumu, tümörün hacmi ve serviks tutulumunun varlığı veya yokluğu bulunmaktadır (7). Histolojik grade, yalnızca endometrioid karsinomlar için uygulanır; seröz ve berrak hücreli karsinomlar ise tanım gereği doğrudan yüksek grade olarak kabul edilir (8).

1988’den önce FIGO’nun EK evrelemesi klinik temelli idi. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) tarafından yürütülen prospektif çalışmanın sonuçları değerlendirilerek, FIGO'nun endometrial kanser evrelemesi klinikten cerrahi temelli evrelemeye revize edildi (9).

Evre, EK’de sağkalımı etkileyen en kritik faktör olarak kabul edilmektedir (8). FIGO evrelemesine göre Evre 1 ; uterus korpusunda sınırlı iken, Evre 2 ekstrauterin tutulum olmaksızın servikal stroma invazyonunu tarif eder. Evre 3 tümörün lokal ve/veya bölgesel lenf nodlarına yayılımı iken, Evre 4’te tümör mesaneyi ve/veya barsak mukozasını invaze etmiştir ve/veya uzak metastaz mevcuttur (10). Genel olarak erken evre EK’yı Evre 1 ve Evre 2 oluştururken, ileri evre EK’yı Evre 3 ve Evre 4 oluşturmaktadır (11). FIGO verilerine göre 5 yıllık sağkalım oranları evre 1’de %85 iken; bu oran evre 2 de %75 civarına düşmektedir. Evre 3 de ise %45 iken; evre 4’de ise hastaların 5 yıllık sağkalım oranları %25’dir (7).

EK tedavisi de FIGO evrelendirmesine göre planlanıp primer olarak cerrahi prosedürler kullanılmaktadır. Cerrahi evreleme amacıyla total abdominal histerektomi (TAH), bilateral salfingo-ooferektomi (BSO) ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PPLND) uygulanmaktadır (12). Lenf nodu diseksiyonunun amacı, lenf nodu tutulumu ile hastalığın evresini belirlemek, prognoz hakkında bilgi sağlamak, pozitif nodları saptamak ve hastaya adjuvan tedavi gerekip gerekmediğini değerlendirmektir (12). Abdominal kaviteye yayılım gösteren vakalarda ise sitoredüktif cerrahi tercih edilmektedir (13).

EK genellikle lenfatik sistem aracılığıyla yayılır ama erken evde EK’de lenfadenektominin rolü henüz tam olarak netleştirilmiş değildir (14). Evre I EK tedavisi için temel cerrahi prosedür, total histerektomi ile birlikte BSO’dur (15). Evre II EK’de tercih edilen cerrahi prosedür ise radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ile pelvik lenfadenektomiyi içerir (16). İleri evre endometriyal kanser (Evre III ve IV) hastalarında ise, paraaortik lenf nodlarının da alınmasını kapsayan sitoredüktif cerrahi uygulanmalıdır (17).

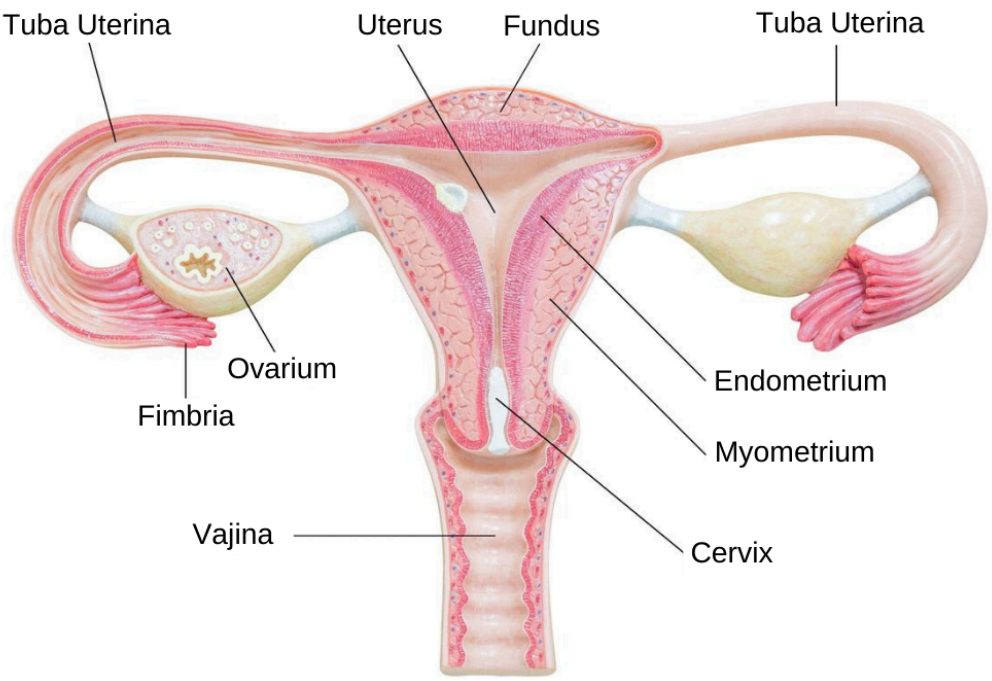
Sitoredüktif cerrahi, Sugarbaker tarafından tanımlanan, abdominal kavitede gözle görülebilir tümör bırakmamayı amaçlayıp tümoral doku, organ ve/veya peritoneal yüzeylerin çıkarılmasını içeren bir cerrahi prosedürdür (18). Maksimal sitoredüktif cerrahi, görünen rezidü tümör bırakmayan; optimal sitoredüktif cerrahi, hastayı maksimum 1 cm'den küçük rezidü tümörle bırakan; suboptimal sitoredüktif cerrahi ise hastayı 1 cm'den büyük rezidü tümörle bırakan cerrahi prosedürdür (19).

Bu uzmanlık tezi çalışmasına 2000-2020 yılları arasında Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi'nde ileri evre endometrium kanseri nedeniyle sitoredüktif cerrahi prosedür ile opere edilen hastalar dahil edilmiş olup; ileri evre endometrium kanseri nedeniyle yapılan maksimal, optimal ve suboptimal sitoredüktif cerrahi prosedürün sağkalım üzerindeki başarısını göstermeyi amaçlamıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomisi

Uterus, mesane ile rektum arasında yer alan kas yapısında bir organ olup korpus ve serviks olmak üzere iki ana bölümden oluşur (20). Uterin korpus yani gövde 3 kısımdan oluşur: fundus, uterusun en üst kısmı; fundusun tubalar ile bağlantısını sağlayan kısım kornu; serviks ile bağlantısını sağlayan ise isthmustur. Uterus boyutları ve kütlesi hormonlardan ve doğum sayısından etkilenebilir. Uterus 3 katmandan oluşur, en içte yapısal ve fonksiyonel değişiklerin olduğu endometrium, endometriumun dışında kas tabakasından oluşan myometrium ve en dışta peritondan oluşan seroza tabakası (20).



Şekil 1: Uterus anatomisi ve bölümleri (21)

Uterusu esas besleyen arter, hipogastrik arterin dalı olan Arteria Uterina'dır. Ayrıca uterin arterin, ovaryan arter ve vaginal arter ile anastomozları mevcuttur. Lenfatikleri ise esas olarak obturator, internal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olur (20).

2.2. Embriyogenez ve Histoloji

Uterus, fetal dönemin 7-8. haftalarında Müllerian kanalların kaynaşmasıyla oluşur (22).

Uterusun bezlerden ve stromadan oluşan en iç tabakasına endometrium denir (23). Endometrium 3 katmandan oluşur: stratum bazalis, stratum spongioza ve stratum compactum. Stratum spongioza ve stratum compactum , hormona duyarlı fonksiyonel katmanı oluşturur. Stratum bazalis ise endometriumun en derin tabakası olup adet sonrası fonksiyonel katmanı yeniler (23).

2.3. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, uterusun endometrium tabakasındaki bezlerin ve stromanın proliferasyonu ile karakterize olup endometrium kanseri öncülü lezyonlardır. Endometrium kanserinde en sık histolojik tip olan endometrioid kanser sıklıkla endometrial hiperplaziden gelişir ve invaziv endometrium kanserinin bilinen tek kaynağı endometrial hiperplazidir (24).

En sık semptomu ise anormal uterin kanamadır.

Endometrial hiperplazi, histopatolojik özelliklerine göre 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği 4 farklı gruba ayrılmıştır ve bu farklı grupların malignite gelişme riskleri birbirinden farklıdır (25).

Tablo 1: Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1994 endometrial hiperplazi sınıflaması ve kansere dönüşme riski (25)

HİPERPLAZİ TİPİ	***KANSER RİSKİ***
Basit Atipisiz Hiperplazi	% 1
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	% 3
Basit Atipili Hiperplazi	% 8
Kompleks Atipili Hiperplazi	% 29

Basit hiperplazi bezlerin kistik yapıda görünmesi ve tübüler yapıların genellikle normalliği ile karakterize ve sitolojik nükleer atipi var ya da yoktur (26).

Kompleks hiperplazide ise bezler belirgin kalabalıklaşmış olup, nükleer atipi var ya da yoktur (26).

Amerikan Obstetrik ve Jinekologlar Koleji ve Jinekolojik Onkologlar Derneği tarafından, endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) , lezyonların malignleşme riskine dikkat çekmek için vurgulanmış bir terim olup WHO 1994 sınıflandırmasına göre kansere progresyonda EIN sınıflaması daha başarılı olması nedeniyle sınıflamaya koymuş 2014 yılında ise hiperplazi sınıflamasını daha basite indirgemek ve terim karmaşıklığından uzaklaşmak için yeni bir sınıflama geliştirmiştir (27, 28).

Tablo 2: WHO 2014 hiperplazi sınıflaması (29)

WHO 2014 HİPERPLAZİ SINIFLAMASI
1- Atipisiz Hiperplazi
2- Atipili Hiperplazi/ Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi (EİN)

Atipisiz hiperplaziler endometrium kanseri için önemli olan gerekli mutasyonları, atipili hiperplazilerin aksine içermez (29). Atipili hiperplazilerde gelişen genetik mutasyonlar ise invaziv endometrioid endometrium kanserinde gelişen mutasyonlar ile benzerdir (29).

Atipisiz hiperplazilerin kansere dönüşme riski ile ilgili kanıtlar az olsa da, yapılan çalışmalarda %5'ten az olduğu gözlemlenmiştir (30). Jinekolojik Onkoloji Grubu 'nun yapmış olduğu çalışmada 289 hastanın biyopsi sonuçları incelendiğinde, atipili endometrial hiperplazi şeklinde raporlanan hastaların histerektomi patolojilerinde eş zamanlı olarak endometiyum kanseri gelişme oranı %42,6 idi (31).

Atipisiz hiperplazide progesteron ile yapılan hormon tedavisinin başarı şansı yüksektir. Progestin tedavisinin etki mekanizması hiperplazi gelişmesine neden olan hiperöstrojenemi ve endometriyal bez sayısını azaltma şeklindedir (30).

Atipili hiperplazide tedavi, hastaların çocuk isteme durumu ve mevcut klinik bulgulara bağlı olarak cerrahi ya da hormonal tedavi olarak uygulanabilir (32). Çocuk istemi olması durumunda veya cerrahinin kontrendike olduğu durumlarda

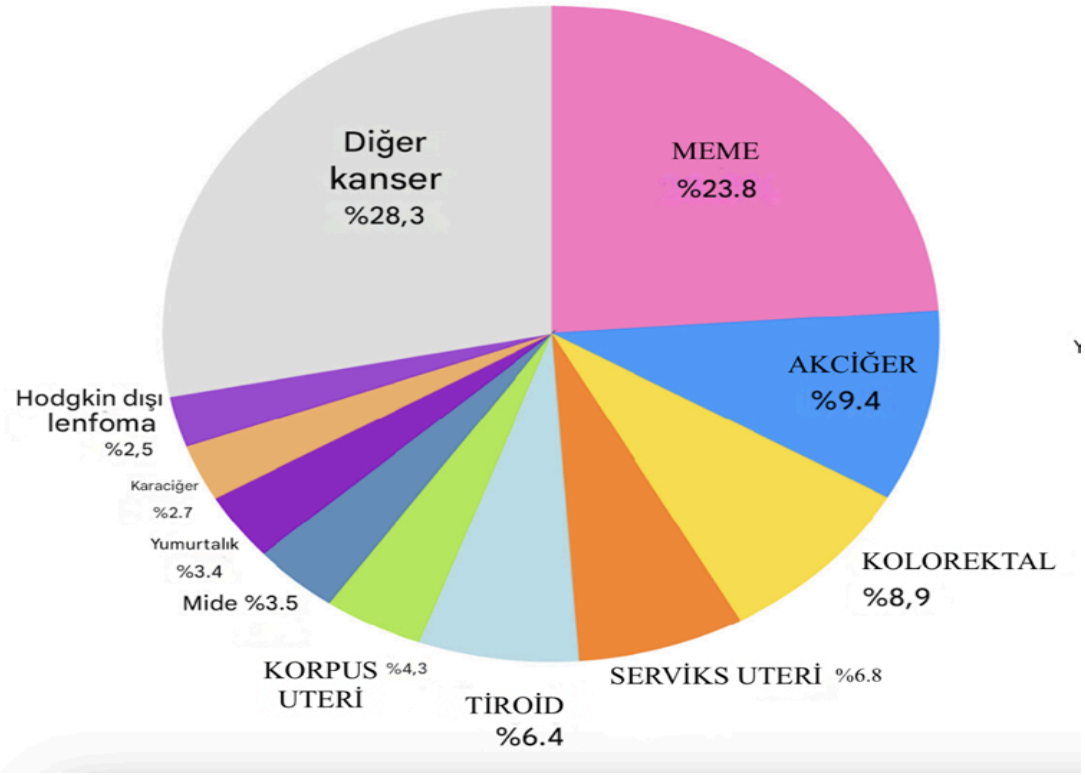
genelde hormon tedavisi uygulanırken; cerrahi tedavi yani histerektomi, çocuk istemi olmayan hastalarda, perimenopozal dönemde bulunan veya kanser gelişme riski yüksek olan hastalarda uygulanan kesin tedavi yöntemidir (32).

2.4. Endometrium Kanseri

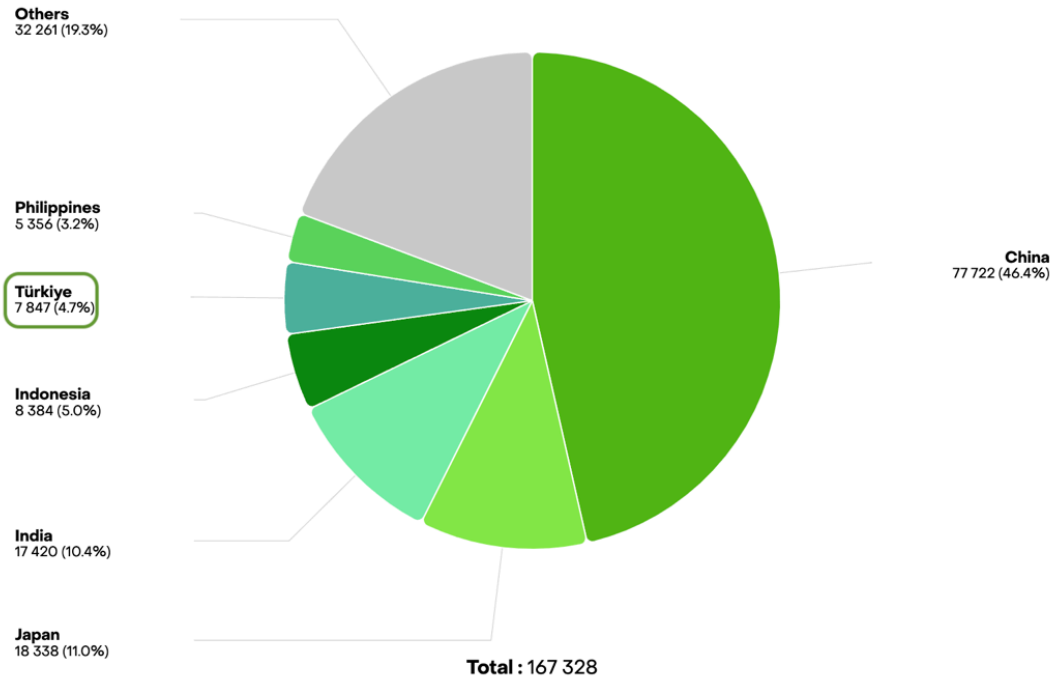
2.4.1. Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, 2022 istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) kadınlar arasında en yaygın görülen dördüncü kanser türü olup, kanser kaynaklı ölümler arasında yedinci sırada yer almaktadır (33).

Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) tarafından üretilen ve küresel kanser gözlemevinde yayımlanan GLOBOCAN 2022 verilerine göre; dünya genelinde bir yılda 420,368 kişi endometrium kanseri tanısı almış iken; 97,723 kişi bu sebeple hayatını kaybetmiştir (34). Ülkemizde ise 2022 GLOBOCAN verilerine göre bir yılda 7847 kişi endometrium kanseri tanısı almış iken 1524 kişi bu nedenle hayatını kaybetmiştir (34). Bu verilere göre kadınlarda en sık görülen kanser türleri sırasıyla meme, akciğer, kolorektal, serviks, ve tiroid kanseridir; endometrium kanseri bu sıralamada 6. sırada yer almaktadır (34).



Şekil 2: GLOBOCAN 2022 verilerine göre kadınlarda kanser sıklıkları dağılımı (23)



Şekil 3: GLOBOCAN 2022 verilerine göre, Asya ülkelerinde endometrium kanser görülme sıklığı dağılımı (23)

Artan nulliparite, yaygınlaşan obezite ve uzayan yaşam süresi, yıllar içerisinde endometrium kanserinin insidansında artışa sebep olmuştur (35). Artan yaşam süreleri ile beraber dünya genelinde endometrium kanserine en sık 65-75 yaş grubundaki bireylerde rastlanmaktadır (36). Premenopozal dönemde ise 40 yaşından küçük hastaların oranı yaklaşık %5'tir (37).

2.4.2. Risk Faktörleri

Endometrioid adenokarsinomlar, endometrium kanserlerinin büyük bir bölümü oluşturur ve histolojik olarak iki farklı alt tipe ayrılır (38).

Daha çok östrojen yüksekliği ile ilişkili olan, daha genç yaşlarda görülen ve daha iyi prognoza sahip olan Tip 1 endometrium kanserleri vakaların %70-80'ini oluştururken; kendiliğinden oluşan, endometrial hiperplazi ile ilişkisi olmayan, daha çok atrofik endometrium zemininden gelişen, daha yaşlı ve zayıf kişilerde görülen Tip 2 endometrium kanserleri ise %10-20'lik kısmı oluşturur (39).

Tablo 3: Endometrium kanseri risk faktörleri

	Rölatif Risk
Karşılanmamış östrojen maruziyeti	**4-8**
Obezite	**3-10**
Anovulatuar sikluslar	**>5**
Polikistik over sendromu	**>5**
Nulliparite	**2-3**
Erken menarş, geç menopoz	**2,4**
Östrojen salgılayan over tümörleri	**>5**
Eksojen östrojen kullanımı	**4-8**
Yaş	**2-3**
Genetik Faktörler	**20**
Diyabetik mellitus	**2.8**
Hipertansiyon	**1.3-3**

2.4.2.1. Karşılanmamış östrojen maruziyeti

Endometrium kanseri için en başta gelen risk faktörü östrojen progesteron arasındaki dengenin östrojen lehine kaymasıdır. Dengenin östrojen lehine kaymasına endojen östrojen üretimi ya da eksojen östrojen maruziyeti sebep olabilir (40).

Endojen östrojen yüksekliğine sebep olan faktörler obezite, kronik anovulasyon, nulliparite, infertilite , erken menarş, geç menopoz ve hormon salgılayan tümörlerdir (41). Eksojen östrojen yüksekliğine sebep olan faktörler ise; karşılanmamış östrojen tedavisi ve tamoksifen kullanımıdır (42).

Obezite: Obezite durumunda, fazla yağ dokusu androstenedionun östrojen üretimine periferik aromatizasyonunu artırır (43). Ayrıca obez kadınlarda dolaşımdaki seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerinin düşük olması, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) ve IGF bağlayıcı protein düzeylerindeki değişiklikler sonucu ortaya çıkan insülin direnci, endometrium kanseri riskini yükseltmektedir (44).

Kronik Anovulasyon: Ovulasyonun olmadığı kronik anovulasyon dönemlerinde; polikistik over sendromu ve perimenopozal dönemlerde görülen menstrüel siklusların beklenenden daha uzun olması (oligomenore) durumunda, endometrium progesteronun etkisinden yoksun kalır ve fizyolojik menstrüel geri çekilme kanaması olmaksızın sürekli östrojen etkisi altında kalmak, endometriyal proliferasyonun artmasına, hiperplazi gelişimine ve endometrium kanseri riskinin yükselmesine sebep olur (45).

Nulliparite ve İnfertilite: Nullipar kadınlarda endometriyal kanser riski, gebelikteki yüksek progesteron seviyelerinin koruyucu etkisinden mahrum kalındığı için multipar kadınlara göre daha yüksektir. Endometrium kanseri için nulliparitеden bağımsız olarak infertilite de risk faktörü olarak öne çıkmaktadır. Bu duruma yol açan etken ise; infertil kadınlarda anovulatuar siklusların nulliparitеye kıyasla daha yüksek bir sıklıkta yaşanması gösterilebilir (46).

Erken menarş ve geç menopoz: Reprodüktif dönemde uzun süre boyunca karşılanmayan östrojene maruz kalmanın etkisiyle erken menarş ve geç menopoz, endometrium kanseri riskini yükseltir (47).

Östrojen salgılayan tümörler: Granüloza hücreli tümör gibi östrojen salgılayan over kaynaklı tümörler de endometrium kanseri riskinin artırır (48). Granüloza hücreli tümör tanısı konulan kadınlarda gerçekleştirilen endometriyal biyopsiler sonucunda, %25-50 oranında endometrial hiperplazi ve %5-10 oranında eş zamanlı endometriyal karsinom saptanmıştır (49).

Eksojen östrojen: Endometrium kanser riskini artıran faktörlerden bir diğeri de eksojen östrojen kullanımıdır. Örneğin meme kanseri tedavisinde kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) tamoksifen, parsiyen östrojen agonisti gibi davranıp endometriumu uyarması nedeniyle endometrium kanseri riskini artırır (50).

2.4.2.2. Yaş

Yaş ilerledikçe, endometrium kanseri riski artan bir başka faktör olarak karşımıza çıkar. Bu kanser türünün görülme sıklığı, kadınlar arasında altmışlı yaşların başında en yüksek seviyeye ulaşmakta ve vakaların yaklaşık %80'i 55 yaşından büyük postmenopozal kadınlarda teşhis edilmektedir (51).

2.4.2.3. Genetik faktörler

Lynch Sendromu: Otozomal dominant kalıtılan, Herediter non-polipozis kolorektal kanser olarak bilinen Lynch sendromunda kolon dışında en sık görülen kanser, endometrium kanseridir (52). MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 hata onarım genlerindeki mutasyonlar, Lynch sendromuyla ilişkili olarak karsinogenez sürecini destekler. Bu mutasyonları taşıyan bireylerde endometrium kanseri riski %40-%60 arasında artmaktadır (53, 54).

Cowden Sendromu: PTEN tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlara sahip bireyler meme, prostat, tiroid, böbrek kanserleri dışında yaklaşık %28 oranla endometrium kanseri açısından risk altındadır (55).

BRCA mutasyonu: BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarına sahip kadınlarda, meme ve over kanseri riskinin yanı sıra, meme kanserinde kullanılan tamoksifen tedavisi nedeniyle endometrium kanser riskinde de hafif artış mevcuttur (56).

2.4.2.4. Diyabetes mellitus ve hipertansiyon

Ek hastalığı olmayan bireylerle karşılaştırıldığında hipertansiyon (HT) veya diyabetes mellitus (DM) tanısı almış bireylerde endometrium kanseri riski daha fazladır (57).

Yapılan çalışmalarda, insülinin endometriyal hücrelerdeki insülin reseptörlerine bağlanması sonucu endometriyal stromal hücrelerin prolifere olduğu ortaya konmuştur (58). Hiperinsülinemi nedeniyle dolaşımdaki seks-hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) konsantrasyonlarının azalması, aktif formdaki östrojen seviyelerini artırarak endometrial kanser riskini artırabilir (59). Hipertansiyonun endometriyal kanser ile neden sonuç ilişkisi net olarak gösterilememiş olsa da birlikte görülebilir (27).

2.4.3. Endometrium Kanserinde Koruyucu Faktörler

Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteron içeren kombine oral kontraseptiflerin en az bir yıl süreyle kullanılması ile endometrium kanseri riskinin %30-40 oranında azaldığı sonucuna varılmıştır (60). Kombine oral kontraseptiflerdeki bu koruyuculuğun önde gelen nedeni progesteronun endometriyal proliferasyonunu baskılamasıdır (61). İçeriğinde progesteron bulunan diğer kontraseptifler de endometrium kanseri için koruyucudur (62).

Tablo 4: Endometrium kanserine karşı koruyucu faktörler

ENDOMETRİYUM KANSERİNE KARŞI KORUYUCU FAKTÖRLER
● Gebelik / Parite

- Emzirme
- Sigara Kullanımı
- Kahve Tüketimi
- Fiziksel Aktivite
- Diyet
- Aspirin

Gebelik döneminde progesteron/östrojen oranı artmaktadır (63). Bu oranın progesteron lehine kayması, progesteronun endometrium üzerindeki koruyucu etkisi nedeniyle endometrium kanseri riskini azaltmaktadır (63). Endometriyal kanser riskinin, ileri yaşta çocuk sahibi olma ile daha düşük seviyelere indiği, son doğum veya gebelik yaşı ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran büyük bir metaanalizde belirtilmiştir (64). Altta yatan mekanizma olarak ise, ileri yaştaki gebelik nedeniyle daha az anovulatuar siklus yaşamak ve progesterona maruziyet artışı örnek verilebilir (64).

Bir meta-analiz çalışmasında, 3 prospektif ve 11 vaka kontrol çalışması incelenerek emzirmenin, hiç emzirmeyenlere kıyasla endometrium kanseri riskini %9 oranında azalttığı ve en uzun emzirmenin en kısa emzirmeye göre riskte %24'lük bir düşüş sağladığı bulunmuştur. (65). Ayrıca toplam emzirme süresindeki her 6 aylık artış ile endometrium kanseri riskinde yaklaşık %7 oranında azalma olduğu gösterilmiştir (65).

Sigara içilmesi, birçok kanserin bilinen bir nedeni olarak kabul edilse de, epidemiyolojik çalışmaların sürdürülmesiyle östrojen ilişkili maligniteler için koruyucu bir etki gösterebileceği belirtilmiştir (66). Sigara içenlerin endometriumunun içmeyenlere oranla daha atrofik olması, ve sigaranın östrojenin hepatik metabolizmasını artırması nedeniyle endometrium kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (66).

Birçok meta-analiz, kahve tüketiminin endometrium kanseri riskini azalttığını göstermektedir. Örneğin, Je ve arkadaşlarının yaptığı meta-analizde, kahve tüketimi kategorilerinde en yüksek tüketimin, en düşük tüketime kıyasla endometrium kanseri riskini anlamlı derecede azalttığı ve doz yanıt analizinde, günde bir fincan kahve

içmenin endometrium kanseri riskinde %8 düşüş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (67). Bu ilişki vücut kitle indeksi (VKI) >30 olan kadınlarda ve menopoz sonrası görülen endometrium kanserinde daha belirgindir (68). Kahvenin bu etkisinin seks hormon bağlayıcı globülini artırarak ya da androjenleri östrojenlere dönüştüren aromataz enzimin inhibisyonunu artırarak dolaşımdaki serbest östrojen seviyelerini düşürmesi ile ilgili olduğu söylenebilir (69).

Fiziksel aktivitenin endometrium kanseri üzerindeki olumlu etkisi, kilo kaybı ve SHBG'nin artmasına bağlı açıklanabilir (70).

Pek çok çalışma, düşük yağ ve karbonhidrat ile yüksek lif potansiyeline sahip diyetlerin endometrium kanser riskini azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca sebze ve meyve açısından zengin diyetlerin endometrium kanseri riskinin azalmasına katkısının olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (71).

Güncel literatürde aspirinin tümör önleyici etkilerinin olduğu belirtilmiştir ve özellikle başta gastrointestinal sistem kanserleri olmak üzere çeşitli kanser risklerini azalttığı gösterilmiştir; laboratuvar çalışmaları benzer şekilde aspirinin endometriyal kanser hücre proliferasyonunu baskıladığını göstermiştir (72).

2.4.4. Endometrium Kanseri Klinik ve Teşhis

2.4.4.1. Klinik bulgu ve belirtiler

Vajinal kanama veya akıntı, endometrium kanseri saptanan kadınların yaklaşık %90'ında hastaneye tek başvuru sebebidir (39). Vajinal kanama ise en sık postmenopozal kanama şeklinde gözlenir (73). Anormal uterin kanama ile başvuran hastaların yaşı, risk faktörleri, menopozal dönemleri göz önünde bulundurularak endometrium kanseri riski açısından değerlendirilmelidir (39). Postmenopozal anormal uterın kanamaların yaklaşık %10'unun sebebi endometrium kanseridir (39). Premenopozal kadınlarda ise uzamış ağır menstruasyon, ara kanama ya da kronik anovulasyon, polikistik over sendromu ve/veya obezitesi olanlarda endometrium kanserinden şüphelenilmelidir (13).

Serviks kanserini taramak için yüksek duyarlılığa sahip olan ve rutin kullanılan servikovajinal smear testinin endometrium kanserli hastaların %55'inde anormal hücreler tespit edebildiği rapor edilmiştir. Bu anormal hücrelerin daha çok ileri evre veya yüksek gradeli kanserler ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (74).

Uterus dışına yayılmış ya da uterusu büyüten ilerlemiş hastalıkta ise pelvik bası ve ağrı semptomları diğer başvuru sebepleri arasındadır (13).

Endometriyal kanserli hastaların %5inde ise herhangi bir belirti görülmez (39). Semptomların olmadığı vakalarda, kanser genellikle farklı bir nedenden dolayı çıkarılmış uterusta rastlantısal olarak, veya farklı bir sebep için yapılan bilgisayarlı tomografi ya da pelvik ultrasonda tespit edilen anormallikler sayesinde saptanır (27).

2.4.4.2. Tanı

Klinik şikâyetlerinden dolayı polikliniğe başvuran hastalarda jinekologların ilk muayenesi pelvik muayenedir. Pelvik muayene, erken dönemde endometrium kanseri hastalarında sıklıkla normaldir, çünkü erken evrelerde genişlemiş veya hassas bir uterusa rastlanmaz. İlerlemiş hastalıkta ise uterus daha büyük ve sabit, hareketsiz olabilir (28).

Jinekologların muayene sırasında en çok kullandığı araç şüphesiz ki transvajinal ultrasondur. Transvajinal ultrason incelemesinde postmenopozal dönemdeki kadınların endometrium kalınlığı 4 mm'den az ise kanser olasılığı daha düşüktür. Ancak 20mm üzerindeki endometrium kalınlığında endometrium kanseri riski çok yükselir (75). Ancak < 4mm endometriyal kalınlığa sahip hastalarda, anormal uterin kanama şikayeti mevcut ise mutlaka endometriyal örnekleme yapılmalıdır (76).

Endometriyal patoloji şüphesi bulunan veda anormal uterin kanaması olan hastaların değerlendirmesinde endometriyal örnekleme mutlaka kullanılmaktadır (27). Endometriyal örnekleme genellikle poliklinik şartlarında Pipelle veya Karman kanül yardımıyla yapılmaktadır. Pipelle ile endometrial örnekleme ilk tercihtir. Pipelle ile yeterli doku elde edilemediğinde, hasta bu yöntemi tolere edemediğinde

veya endometriyal örnekleme sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa dilatasyon küretaj ile endometriyal biyopsi tanıyı kesinleştirmek için kullanılır (77).

Fokal lezyonları değerlendirmek veya anormal uterin kanamaya sebep olabilen endometriyal polip , submüköz myom benzeri diğer lezyonların tanısı ve tedavisi için histeroskopi (H/S) kullanılır (78).

Tekrarlayan anormal uterin kanama ile gelen kadınlar tekrar incelenmelidir. İlk negatif inceleme sonrasında tekrarlayan anormal uterin kanama ile başvuran kadınlarda endometriyal kanser prevalansı %4'dür (79).

Pap smear testi, endometrium kanseri tanısı için kullanılmaz ve endometrium kanseri olan kadınların %50'sinde test sonuçları normaldir (74). Premenopozal düşük riskli kadınlardan alınan smearde gözlemlenen benign endometriyal hücreler endometriyal kanser için düşük risk gösterse de, hormon replasman tedavisi almayan postmenopozal kadınlarda %3-5 oranında endometriyal kanser riski ile ilişkilidir (80). Bu hastalara mutlaka endometriyal biyopsi yapılmalıdır.

İlk değerlendirme sırasında bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemeye ihtiyaç yoktur. Histopatolojik inceleme yüksek dereceli bir hastalık mevcut olduğunu ortaya koyarsa lenf nodu metastazı veya metastatik hastalık açısından değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır (45). Manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları servikse yayılan endometrium kanserini , primer serviks kanserinden ayırt etmek için ya da bazen ameliyat öncesi evreleme için kullanılabilir (45). Pozitron emisyon tomografisi veya BT taraması, lenf nodu tutulumu hakkında daha ayrıntılı bilgi sağlamak amacıyla tercih edilebilir (45).

2.4.4.3. Tarama

Endometrium kanseri taramasında yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip herhangi bir test bulunmamaktadır. Belirtilerini erken dönemde vajinal kanama ile göstermesi nedeniyle genellikle erken dönemde teşhis edilir.

HNPCC'li kadınların yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanma oranları %40-60 arasındadır (44, 45). Bu yüzden Lynch sendromu olan kadınlar dışında, semptomatik olmayan orta veya yüksek risk grubunda rutin tarama programı önerilmemektedir (45).

2.4.5. Histopatoloji ve Patogenez

2.4.5.1. Endometrium kanserinde sınıflandırma

Endometrium kanseri sınıflaması zamanla değişmiştir.

Bokhman tarafından 1983'de endometrium kanseri endokrin, metabolik ve prognoza göre iki klinikopatogenetik tipe ayrılmıştır (5).

Olguların çoğunu östrojenle ilişkili olup atipili hiperplaziden köken alan, daha genç hastalarda görülen, daha düşük gradeli Tip 1 endometrium kanseri oluşturur (81). Tip 1 endometrium kanseri; obezite, hiperlipidemi, hiperöstrojenemi ile ilişkili olup, genetik olarak ise PTEN ve k-ras mutasyonları görülebilir (6). Bunun aksine Tip 2 endometrium kanseri ise daha agresif seyreden, daha yaşlı hastalarda görülen ve östrojenden bağımsız, atrofik endometirum zemininden gelişen tiptir (68). Tip 2 endometrium kanserli hastaların ise genetik zemininde p53 tümör süpressör gen mutasyonu, HER2/neu aşırı ekspresyonu gözlenir (7).

Tablo 5: Endometrium kanseri tipler arası farklılıklar

TİP 1	*TİP 2*
● Daha sık	● Daha az
● Endometrial hiperplazi	● Atrofik endometrium
● Obezite, DM, Hiperlipidemi, Hiperöstrojenemi	● Metabolik sendrom ilişkisiz
● Daha genç yaş	● Daha ileri yaş
● Erken evre	● İleri evre

● İyi progno	● Kötü prognoz
● İyi histolojik tip (Endometrioid adenokarsinom)	● Kötü histolojik tip (Berrak hücreli karsinom, Papiller seröz karsinom…)
● PTEN mutasyonu	● P53 tümör supresör gen mutasyonu

Bokhman'ın sınıflaması 2 ayrı kategoriye de girmeyen hastalar için yetersiz kalmış olup, 2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) geleneksel histopatolojik sınıflama ile bağlantısını da belirttiği yeni bir moleküler sınıflama yayınlamıştır (82).

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) 2023 yılında endometrium kanserini kabaca agresif ve daha az agresif tümörler olarak, moleküler bulguları da içeren daha detaylı bir şekilde sınıflandırmış ve evrelendirmiştir (10).

2.4.5.2. Histolojik alt tipleri

a) Endometrioid adenokarsinom: Endometrium kanserinin %75'den fazlasını oluşturan en sık histolojik alt tiptir. Histolojik yapıları çeşitlilik göstermekle beraber bez yapısı normal endometriyal bezlere benzerdir. Beraberindeki endometrial hiperplazi düşük derecelidir. Myometrial invazyon nadir olduğu için genellikle erken dönemde tanı koyulan ve prognozu iyi olan histolojik alt tiptir. Genellikle grade 1 – grade 2 gibi düşük dereceli olarak saptanır. Yüksek gradeli lezyonlar ise kötü prognozlu ve agresif seyreder (45).

FIGO tarafından ; tümörün yapısal ve nükleer sınıfı değerlendirilerek endometrioid adenokarsinom 3 farklı derecelendirmeye (Grade) ayırılmıştır (83):

G1 Tümör < %5 solid büyüme paterni gösterir. İyi diferansiyedir.
G2 Tümör %6-50 solid büyüme paterni gösterir. Orta derece diferansiyedir.
G3 Tümör > %50 solid büyüme paterni gösterir. Kötü diferansiyediir.

Belirgin nükleer atipi; tümörün yapısal grade'i ile uyumsuz ise tümörün grade'ini 1 derece artırır (84). Endometrioid adenokarsinomda kullanılan bu FIGO derecelendirmesi müsinöz karsinomlarda da kullanılabilmektedir. Ancak seröz ve

berrak hücreli karsinomlarda nükleer atipi ön planda olduğu için hepsi yüksek gradeli kabul edilmekte olup derecelendirmenin gereksiz olduğu belirtilmiştir (26).

Endometrioid adenokarsinom diferansiasyonlarına göre varyantları mevcuttur (85). Bunlar %15-25'ini skuamöz diferansiasyonu olan adenokarsinom, yaklaşık %2'sini villoglandüler adenokarsinom, yaklaşık %1'ini sekretuar adenokarsinom oluşturur (26, 87).

b) Müsinöz karsinom: Genellikle prognozu iyi seyreden, tümörün %50'den fazlasında müsin içeren hücrelerden oluşan, endometrium kanserlerinin %1-2'sini oluşturan alt tiptir (86).

Tümörün endoservikal alana uzanması durumunda serviks kanseri ile karışabileceği için immünohistokimyasal boyamadan yardım alınmalıdır (81). Ayrıca östrojen ve progesteron reseptörünün pozitif olması ve eşlik eden normal endometriyal dokularının bulunması ile skuamöz metaplazi varlığı, tümörün endometriyal kaynaklı olduğunu gösterir (26, 87).

c) Seröz adenokarsinom: Vakaların sadece %10'unu oluşturmasına rağmen, endometrium kanserlerinde ikinci en yaygın tümör olan seröz adenokarsinom atrofik endometrium zemininden gelişen, daha ileri yaştaki kadınlarda görülen, agresif seyirli tip 2 kanser türüdür (88).

Vakaların %30'unda psammoma cisimcikleri ile karakterize olmasıyla, uterin papiller seröz kanser olarak da bilinen seröz adenokanser, epitelyal over kanserine benzemektedir (89).

Lenfovasküler alan tutulumu, myometrial invazyon ve uterus dışı yayılıma yatkınlığı nedeniyle endometriyal kanserlerde nüks ve ölümlerin yaklaşık %40-50'sinden sorumludur (90). Bazen endometrial polip zemininde sınırlı kalsa da büyük çoğunlukla agresif seyirlidir (91).

Genetik olarak CA125 salgılaması nedeniyle, hasta takibinde CA125 ölçümleri önemlidir (39). Genetik olarak tip 2 endometriyal kanserlerde görülen p53 mutasyonların çoğu seröz adenokanserlerde görülür (92).

d) Berrak Hücreli Adenokarsinom (Clear Cell- Şeffaf Hücreli): Berrak hücreli adenokanserler diğer bir tip 2 endometrium kanseri olması dışında, tüm endometrial kanserlerin %5'ten daha azını oluşturur (93). Şeffaf hücreli denmesinin sebebi solid yapıdaki hücreler arasındaki glikojen adaları olmakla beraber; şeffaf hücreli adenokarsinomlar her zaman berrak hücre içermez; bazen eozinofilik paterne de sahip olabilir (94). Çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptörleri negatif olup, endometrioid ve seröz endometriyal kanserlerden ayırıcı tanısı için Napsin A boyaması kullanılır (95).

Berrak hücreli adenokarsinomlar, seröz adenokarsinomlar gibi genellikle ileri yaştaki kadınlarda ortaya çıkar ve agresif seyrederler (96). 5 yıllık sağkalım oranları yaklaşık %50'dir (94).

e) Skuamöz Hücreli Karsinom: Endometriumun primer skuamöz hücreli karsinomu çok nadir olup, kesin tanı için serviksin skuamöz epiteli ile ilişkisi olmadığı mutlaka gösterilmelidir (97). Kronik inflamasyon, pyometra veya servikal stenoz, skuamöz hücreli karsinom kliniğinde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (97).

f) Mikst Hücreli Karsinom: İki veya daha fazla türün karışımdan oluşan kanserler mikst hücreli endometriyal kanserlerdir. Mikst hücreli karsinom diyebilmek için minör bileşen tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır (95). Agresif bileşenin tümördeki oranı, prognozu değiştirir (98).

g) Undiferansiye Karsinom: Bu alt tipte glandüler ve skuamöz diferansiasyonu olmayan kanserler yer alır (99). Epidemiyolojik özellikleri endometrioid tip adenokarsinoma benzese de prognozları daha kötüdür (99).

h) Karsinosarkom: Karsinosarkom, yüksek gradeli, agresif seyreden, non-endometrioid kanserlerin yaklaşık %20'sini oluşturan histolojik alt tiptir (100).

Malign mikst mezenkimal tümör olarak da bilinen karsinosarkom, sarkom ve karsinom bileşenlerinden oluşur. Yani epitelyal ve mezenkimal malign kompenentleri birlikte içerir (101). Karsinomatöz bileşeni, prognozunu ve evrelemesini etkileyen komponentidir (102). Hastalar klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi, %50'den fazlasında uterus boyutları artmıştır ve vajinal kanama ile ağrı şikayetlerine de sık rastlanır (102).

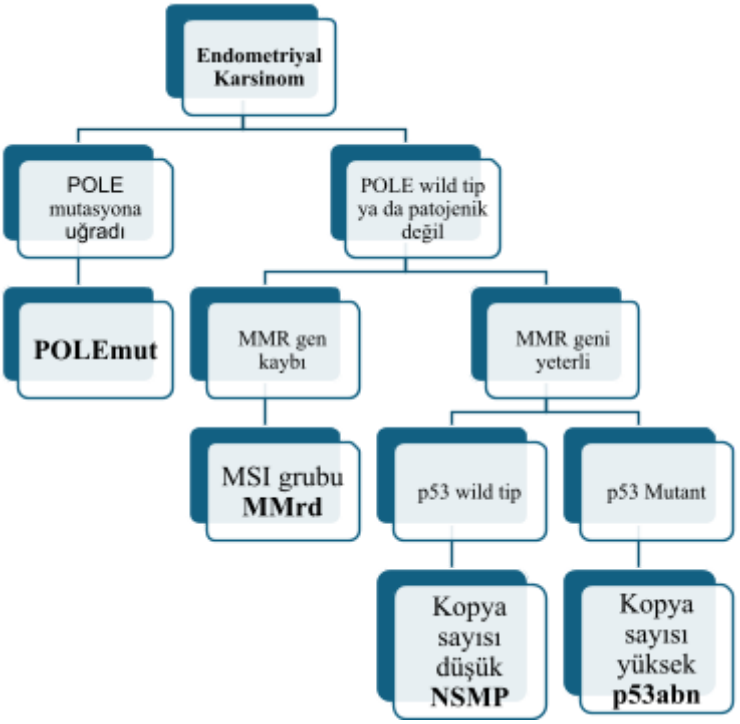
2.4.5.3. Moleküler morfoloji

Kanser Genom Atlası (TCGA) 2013 yılında 373 endometrium kanserini genomik, transkriptomik ve proteomik açıdan inceleyerek 4 ayrı moleküler alt tipe ayırmıştır (103). Bu yeni sınıflandırma, Uluslararası Jinekolojik Patologlar derneği, Manchester Uluslararası Mutabakat grubu ve Avrupa Jinekolojik Onkoloji derneği tarafından da desteklenmiştir.

TCGA sınıflaması:

1. POLE ultramutasyonuna uğramış
2. MSI (mikrosatellit instabilite) hipermutasyona uğramış
3. Kopya sayısı düşük
4. Kopya sayısı yüksek şeklindedir (104).

TCGA sınıflamasının klinikte kullanımını kolaylaştırmak amacıyla, endometrium kanserinde proaktif moleküler risk sınıflandırması (ProMisE) sistemi oluşturulmuştur (104).



Şekil 4: Endometrium kanserinin proaktif moleküler risk sınıflandırması

ProMiSe sınıflandırmasında, p53 anormalliği (p53abn), uyumsuzluk onarımı (MMR) proteinleri ve POL-E ekzonükleaz mutasyonu (POLEmut) belirteçleri kullanılmış olup, bu moleküler özelliklerin kanserde histopatolojik özellikleri ayrıntılı olarak incelenmiş ve tedavi stratejileri planlanmıştır.

Dört moleküler alt tipin özellikleri:

- *DNA polimeraz epsilon (POLE) ve hipermutasyona uğramış alt tip (POLEmut):* Tüm EK'lerin yaklaşık %7-9 oluşturan tiptir. DNA replikasyonunda görev alan POLE mutasyonuna sahip EK'lerinin tümör yükü fazla olup, fosfatan tensin homoloğu (PTEN) mutasyonları sık görülmektedir. Yüksek dereceli tümörlerdir; LVSI pozitifliği sık görülür, yoğun lenfositik infiltrasyon izlenir. VKI'si daha düşük ve daha genç hastalarda görülür. Bu bulguların tümü agresif seyir belirteçleri olmasına rağmen 5 yıllık sağkalım %96'nın üzerindedir (105- 107).
- *Uyumsuzluk onarımı eksik alt tip (MMRd) ve hipermutasyona uğramış MSI:* DNA uyumsuzluk onarımı olan MMR eksikliğinde (MMRd) DNA'nın

tekrarlayan dizileri olan mikrosatellitlerdeki hatalar onarılamaz ve buna mikrosatellit instabilite (MSI) denir. MSI ve MMRd'nin birlikte görüldüğü kanserler arasında en sık olan EK'dir ve bu genellikle MSH2, MLH1, PMS1, PMS2, MSH6 proteinlerindeki bozukluklarla görülür. Yüksek dereceli, LVSI pozitif, orta prognozlu, tüm EK'lerin yaklaşık %30'unu oluşturan EK tipidir (103, 108) .

- *TCGA kopya sayısı düşük (NSMP) / wild tip p53:* Bu grup EK'ler daha yüksek VKI'ne sahip genç bireylerde görülen, genomik olarak stabil olan, hormon reseptör pozitifliği nedeniyle hormon tedavisine iyi yanıt veren orta prognozlu seyreden kanser tipidir.
- *Anormal p53 tip (p53abn):* TCGA kopya sayısı yüksek olan bu mutasyona sahip EK'ler genellikle daha yaşlı ve VKI daha düşük olan hastalarda görülür. Çoğunlukla yüksek dereceli ve LVSI pozitiftir. Kötü prognozludur (109). P53abn tümörler histolojik olarak en sık seröz kanserde görülürken en az 1-2. derece endometrioid EK'de görülür (92).

2.4.6. Endometrium Kanserinde Evreleme

2.4.6.1. Klinik evreleme

1988 yılına kadar FIGO EK evrelemesinde klinik yöntemler kullandı (8). 1971 FIGO EK evrelemesine göre, pelvik ve vajinal muayene, kolposkopi, histeroskopi, uterin kavitenin histerometri ile ölçümü ve röntgen gibi yöntemlerle hasta klinik olarak evrelenmeli idi. Eğer hasta klinik olarak cerrahi morbiditeyi kaldıramayacak ise, veya uzak yayılım mevcut ise cerrahi önerilmiyordu (110).

FIGO'nun endometrium kanseri evrelemesinin gelişiminde; Jinekolojik Onkoloji Grubunun 621 hastayı içeren prospektif çalışmasının sonucu, klinik evrelemeden cerrahi evrelemeye geçişi başlatmıştır (9).

2.4.6.2. Cerrahi evreleme

1988 yılından bu zamana kadar endometrium kanserinin evrelendirmesi cerrahi olarak yapılır ve evrelemede standart yaklaşım, tüm hastalarda histerektomi ile beraber bilateral salpingooferektomi, batın sitolojisi alınması ve ekstrauterin

hastalık ihtimallerine göre uygun pelvik-paraaortik lenfadenektomi, omentektomi ve metastazektomi yapılmasıdır (111).

Cerrahi evreleme için standart yöntemde bulunan pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu için tartışmalar yaşanmıştır. Bu tartışmalara yol açan çalışmalar sonucunda; histerektomi yapılan Evre 1A ve Grade 1-2 Evre 1B hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağkalım açısından etkisinin belirsiz olup, daha çok ileri evrelerde etkin olduğu tespit edilmiştir (112).

Tablo 6: FIGO 1988 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi (111)

EVRE 1	1A: Tümör endometriuma sınırlı
	1B: %50'den az myometrial invazyon
	1C: %50'den fazla myometrial invazyon
EVRE 2	2A:Endoservikal glandüler tutulum
	2B:Servikal stromal tutulum
EVRE 3	3A: Seroza ve/veya adneks invazyonu ve/veya pozitif sitolojik bulgular
	3B:Vajinal metastaz
	3C:Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
EVRE 4	4A:Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
	4B: İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazı, abdominal veya uzak metastaz

FIGO, 2009 yılında yaptığı güncellemede, endometrium kanseri cerrahi evreleme sisteminde lenf nodlarının değerlendirilmesini, hastalığı evrelemesinde kritik bir bileşen olarak kabul etmiştir (113). Değişikliklerden bir diğeri de; Evre 1A ve 1B birleştirilip, endoservikal glandüler tutulum, evre 1 olarak kabul edilmiştir (26). Ayrıca pozitif peritoneal sitolojik bulguların, hastalığın evresini yükselten bir kriter olmadığı belirlenip; pozitif paraaortik lenf nodunun bulunup bulunmamasına göre, Evre 3C; Evre 3C1 ve Evre 3C2' ye ayrılıp Evre 3B tanımı parametriyal hastalığın varlığında kapsayacak şekilde genişletilmiştir (26).

Tablo 7: FIGO 2009 endometrium kanseri cerrahi evrelemesi (11)

EVRE 1	Uterin korpusta sınırlı tümör	
	1A	Myometrial invazyon yok veya %50'den az
	1B	%50 veya daha fazla myometrial invazyon
EVRE 2	Servikal stromal tutulum *	
EVRE 3	Lokal ve/veya bölgesel yayılım	
	3A	Uterin seroza ve/veya adnekslere invazyon
	3B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
	3C	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı 3C1: Pelvik lenf nodu metastazı 3C2:Paraaotirk lenf nodu metastazı *
EVRE 4	Mesane mukoza invazyonu ve/veya barsak mukoza invazyonu ve/veya uzak metastazlar	
	4A	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
	4B	İntraabdominal metastazlar (omentum dahil) ve/veya inguinal lenf nodu metastazı dahil olmak üzere uzak metastazlar

*Bütün evrelerde grade1-2-3 olabilir; grade evrelemeyi değiştirmez.
* Endoservikal glandüler tutulum Evre1 olarak kabul edilir.

*Paraaortik lenf nodu metastazı , pelvik lenf nodu metastazı ile birlikte olabilir ya da izole olabilir.

FIGO'nun 2009'da açıkladığı son evreleme sisteminden bu zamana endometrium kanserinde tümörün patolojisi ve moleküler yönlerini daha ayrıntılı tanımlayan önemli çalışmalar yapılmıştır (10). 2023 yılında FIGO Kadın Kanserleri Komitesi bu yeni bilgiler ışığında evreleme sistemini yeniden düzenleme kararı alıp, yaptığı güncellemeleri moleküler histopatolojik bulgular üzerine kurmuştur (11).

Tablo 8: FIGO 2023 endometrium kanser evrelemesi (83)

EVRE I : Uterin Korpus ve Overe Sınırlı Tümörler		
IA	Endometriuma sınırlı **veya** <1/2 myometrial invazyon olan non-agresif histolojik tiplerde LVSI(-) / Fokal (+) olan olgular **veya** iyi prognozlu hastalık	
	IA1	Endometrial polibe sınırlı **veya** endometriuma sınırlı non-agresif Histolojik tip
	IA2	Non-agresif histolojik tiplerde LVSI (-) / Fokal (+) olan olgularda ½ myometrial invazyon
	IA3	Uterus ve overe sınırlı low-grade endometrioid karsinom
IB	Non-agresif histolojik tiplerde LVSI (-) / fokal olgularda ≥ ½ myometrial invazyon	
IC	Polip **veya** endometriuma sınırlı agresif histolojik tipler	
EVRE II: Servikal Stromal İnvazyon **veya** Yaygın LVSI (+) **veya** Myometrial invazyonu olan Agresif Histolojik Tipler		
IIA	Servikal stromal invazyonu olan non-agresif histolojik tipler	
IIB	Yaygın LVSI (+) olan non-agresif histolojik tipler	
IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler	
EVRE III: Herhangi Histolojik Subtipte Lokal **ve/veya** Bölgesel yayılım		
IIIA	Uterin seroza, adneks **veya** her ikisinde de tutulum	
	IIIA1	Over **veya** fallop tüpü tutulumu (1A3 kriterlerini karşılayan durumlar hariç)
	IIIA2	Uterin subseroza tutulumu veya uterin serozayı aşmış tümör
IIIB	Vajen **ve/veya** parametrial **veya** pelvik peritoneal tutulum	
	IIIB1	Vajen ve/veya parametrial tutulum
	IIIB2	Pelvik peritoneal tutulum
IIIC	Pelvik **veya** Paraaortik lenf nodu metastazı	
	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı 3C1i: Mikrometastaz 3C1ii:Makrometastaz
	IIIC2	Para-aortik lenf nodu metastazı (Renal vasküler yapılara kadar) ± pelvik lenf nodu metastazı 3C2i: Mikrometastaz 3C2ii: Makrometastaz
EVRE IV: Mesane **ve/veya** Barsak Mukozası Tutulumu **ve/veya** Uzak Metastaz		
IVA	Mesane **ve/veya** barsak mukozası tutulumu	
IVB	Ekstrapelvik abdominal peritoneal metastaz	

IVC	Uzak metastaz (Renal vasküler yapıların üstünee intrabdominal, veya ekstraabdominal lenf nodu tutulumu; akciğer, karaciğer, beyin, kemik metastazı)

Tablo 9: Moleküler sınıflandırmaya göre 2023 FIGO endometriyal kanser evrelemesi örnekleri (10)

Evre IAm-POLEmut	POLEmut endometrium karsinomu, uterin korpusa sınırlı veya servikal tutulum mevcut (LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız)
Evre IICm-p53abn	P53abn endometrium karsinomu, uteri korpusa sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon ± servikal invazyon (LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız)

FIGO'nun bu güncellemesi evreleme sisteminde, düşük dereceli (grade 1 – 2) endometrioid kanserler agresif olmayan histolojik tip olarak tanımlanırken, yüksek dereceli (grade 3) endometrioid, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom, müsinöz karsinom ve mikst hücreli karsinom agresif tipler arasında yer almaktadır (11).

Moleküler alt tiplendirme, yeni FIGO evreleme sisteminin önemli bir parçası haline getirilmiştir. Bu düzenlemeler prognoz ve sağkalım oranlarının etkili bir şekilde değerlendirilmesine olanak sağlamak için yapılmıştır (114). Tedavi şekli ve prognostik risk değerlendirmesine katkısından dolayı yapılabilen durumlarda moleküler alt sınıflandırmasının mutlaka yapılması önerilmektedir (90).

Moleküler sınıflamada Evre 1 ve Evre 2 olgular için lenfovasküler invazyon derecesinden ve histolojik tipten bağımsız POLE mutant endometrium kanserleri Evre1Am-POLEmut olarak isimlendirilirken, uterin korpusa sınırlı, myometrial invazyona sahip, servikal invazyon olan/olmayan , lenfovasküler invazyondan bağımsız olan p53abn endometrium kanseri ise Evre2Cm-p53abn olarak isimlendirilir (11).

Evre 3 ve 4 ise moleküler sınıflamaya göre modifiye edilmez (10).

2.4.7. Yayılım

Endometrium kanseri yayılma şekilleri;

1. Komşu yapılara direkt invazyon

2. Eksfoliatif hücrelerin transtubal pasajı ile

3. Lenfatik yayılım
4. Hematojen yayılım şeklinde görülür.

Komşu organlara direkt yayılım en sık görülen şekli olup, önce myometrium içine ve ardından uterus serozasına invazyon ile devam eder. Serviks, fallop tüpleri ve vajen ile parametriumda penetrasyon olabilir. Özellikle tip 1 endometrium kanserlerinin en sık yayılım şeklidir (81).

Erken evre endometrium kanseri olan hastalarda periton sıvısında tespit edilen malign hücreler ile karın içi metastazların birlikteliği, primer tümörden köken alarak tubalar üzerinden geriye doğru peritoneal boşluğa bir hücre göçü olduğunu kuvvetli şekilde işaret etmektedir (115).

Tümör myometriuma penetre olduğu zaman lenfatik yayılım riskinin arttığı bilinse de uterusun lenfatik drenajı karmaşık bir yapıya sahip olduğu için, tek bir lenf nodu metastazı görülebileceği gibi, çok sayıda lenf nodlarına yaygın metastazlar da görülebilir (116). Yine de pelvik bölgede lenf nodu metastazı yokken izole paraaortik lenf nodu metastazı görülme ihtimali oldukça düşüktür (115).

Diğer yayılım şekillerine göre en az görülen hematojen yolla yayılımdır. Hematojen yayılımın en kuvvetli tahmin edici noktası derin myometrial invazyon varlığı olup hematojen yol ile yayılım en sık akciğerde görülür (117).

2.4.8. Prognostik Faktörler

Nüks ve sağkalımı etkileyen pek çok faktörün arasında, hastalığın evresi en belirleyici olanıdır. Ancak tümör grade'i, histopatolojisi, myometrial invazyon derinliği, hastanın yaşı ve ekstrauterin yayılım gibi cerrahi bulgular da önemli rol oynar (118). Prognostik açıdan değerli olduğu bildirilen diğer faktörler arasında tümör büyüklüğü, periton sitolojisinde malign hücre varlığı, hormon reseptör durumu ve onkogenlerin durumu yer almaktadır (26).

2.4.8.1. Yaş

Endometrial kanserli yaşlı kadınlar, genç kadınlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Yaşlı hastalarda artan nüks riski; grade 3 tümör ve kötü histolojik alt tiplerin daha sık görülmesiyle ilişkilendirilse de yaş, bağımsız bir değişken olarak kabul edilmektedir (119- 120).

ABD ulusal kanser enstitüsünün SEER (Survilance , epidemiology and end results) veri tabanından elde edilen bulgular, 40 yaş altında sağkalım oranlarının diğer yaş gruplarına göre prognostik değişkenlerden bağımsız olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (121).

2.4.8.2. Histolojik tip

Endometrioid tip kanserlerde patolojik inceleme sonucunda hastalığın %70 oranında korpusta sınırlı olduğu görülürken, non-endometrioid tip kanserlerde bu oran oldukça düşüktür ve kanserlerin en az %50'si korpus dışına yayılmıştır. Bu davranış, nüks ve uzak yayılım risklerini belirgin şekilde artırır (8, 122). Yani tip 1 endometrium kanseri sınıflamasına giren Grade 1- 2 endometrioid tip kanserlerin prognozu; Tip 2 endometrium kanser sınıflamasına giren Grade 3 endometrioid kanserler, seröz kanserler, berrak hücreli kanserlere göre daha iyidir. 5 yıllık sağkalım analizleri %80-90 oranındadır (123).

2.4.8.3. Histolojik grade

Endometrium kanserlerinde, hastalığın Grade'inin myometrial invazyon seviyesi ve prognoz üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve aralarında güçlü bir ilişki vardır (124). Tümör histolojik farklılaşmasını kaybettikçe prognozu olumsuz yönde etkilenir.

Histolojik grade'in artmasıyla genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım sürelerinde düşüş olduğu birçok araştırma tarafından kanıtlanmıştır (111). Keilhelz ve ekibinin retrospektif çalışmasından elde edilen verilere göre grade 1 tümörlerde

beş yıllık sağkalım oranı %88 iken, bu oran grade 2 için %70 , grade 3 için ise %65 olarak saptanmıştır (125).

2.4.8.4. Myometrial invazyon

Myometrial invazyon derinliğindeki artış, tümörün lenfovasküler sistemi invaze etmek riskini artırır (126, 127). Myometrial invazyonun derinleşmesi ekstrauterin tutulum riskini artırırken bu durum hastalığın prognozunu olumsuz yönde etkilemektedir (124).

2.4.8.5. Lenf nodu metastazı

Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, birçok jinekolojik malıgnitede olduğu gibi endometrium kanserlerinde de cerrahi evreleme prosedürünün önemli bir parçasıdır (127). Lenf nodu metastazının varlığı, hastalarda nüks gelişme riskini metastaz olmayanlara kıyasla yaklaşık altı kat artırmaktadır (26). Lenf nodu metastazı varlığında 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %54'e düşmekte , metastazın olmadığı durumlarda ise %90'a kadar çıkmaktadır (128).

2.4.8.6. Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI)

Lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), endometriyal kanserde standart olarak, en az bir hematoksilen ve eozin boyamasında dört veya daha fazla LVSI tutulumu olan damar görülmesi, şeklinde sayısal olarak tanımlanmıştır (129). Nüks ve ölüm riski açısından LVSI, endometriyal kanserin her tipinde bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir (130). LVSI'nın erken evre endometrium kanserinde görülme sıklığı %15'dir ancak tümör histolojik derecesi yükseldikçe ve myometrial invazyon derinleştikçe bu sıklık da artış göstermektedir (26).

LVSI, hem lenfatik yayılımın hem de lenfatik rekürrensin bir prediktörü olarak kabul edilmektedir. Nodüler metastaz riski, LVSI negatif tümörlerde %5 ile sınırlıyken, pozitif tümörlerde belirgin şekilde yüksektir (131).

LVSI'nın pozitif olması, ölüm riskini 1,5 kat arttırıcı bir etki göstermektedir ve LVSI negatif olanlarda 5 yıllık sağkalım oranı %83 iken, LVSI pozitif olanlarda bu oran %64,5 olarak rapor edilmiştir (132).

2.4.8.7. Tümör boyutu

Julian Schink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada tümör büyüklüğünün lenf nodu metastazıyla bağımsız bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir (133). Çapı 2 cm veya daha küçük olan tümörlerde lenf nodu metastazı oranı %4 olarak gözlemlenirken, 2 cm'den daha büyük tümörlerde bu oran %15 ve tüm endometrial dokuyu kaplayan tümörlerde ise %35'ulaşmaktadır (128, 134).

Tümör boyutu sağkalım üzerinde etkili olan prognostik faktörlerden biridir. Ortalama tümör çapı 2 cm veya daha küçük olan tümörlere sahip hastaların %95'i 5 yıl boyunca hayatta kalırken, 2 cm'den büyük tümörleri olan hastalarda bu oran %84'dür. Eğer tümör uterus boşluğunu tamamen kapsıyorsa hastaların yalnızca %64'ü 5 yıl boyunca hayatta kalabilmiştir (26, 128).

2.4.8.8. Peritoneal sitoloji

Araştırmalar pozitif periton sitolojisinin, endometrium kanseri yayılım gösterdiğinde (adneksl ere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına) sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini, uterusa sınırlı kaldığında ise bu etkiyi göstermediğini ortaya koymuştur (135) . Elde edilen bu sonuç; sitoloji pozitifliğinin FIGO 2009 evreleme kriterlerinden çıkarılmasına yol açmıştır. Prognostik önemiyle ilgili yapılan çıkarımlar ise; diğer kötü prognostik faktörlerle bir arada bulunabileceği, bu faktörler yoksa nüks ve sağkalıma etkisi büyük olasılıkla olmadığı; ancak kötü prognostik faktörler veya ekstrautrin hastalık varlığında, uzak ve intrabdominal hastalık nüks riskini arttırdığı bildirilmiştir (132, 136-137)

2.4.8.9. İsthmus ve serviks yayılımı

Uterus isthmus seviyesinin ve serviksin ayrı ayrı ya da birlikte tutulumu ekstrauterin yayılım, lenf nodu tutulumu ve rekürrens riski üzerinde belirgin bir risk artışına yol açmaktadır (138-139). Servikal tutulum gösteren hastalarda, daha yüksek gradeli, daha büyük ve derin invazyonlu tümörler görülme olasılığı daha fazladır ve bu durumun nüks riski üzerinde olumsuz etkisi vardır (26).

2.4.8.10. Hormon reseptör durumu

Çeşitli çalışmalarda, östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin endometriyal kanserde prognostik bir belirleyici olduğu, ancak grade ile ilişkilendirilmediği bulunmuştur (140). Tümörde bir veya her iki reseptörün pozitif olması, sağkalım sürelerini hormon reseptörü negatif kanserlere göre uzatmaktadır (141). Metastaz durumunda dahi reseptör pozitifliği prognoz üzerinde iyileştirici bir etki göstermektedir (142). Sağkalım üzerinde etkili faktörler arasında, progesteron reseptör düzeyi; östrojen reseptör düzeyinden daha fazla önem taşımaktadır (143).

2.4.8.11. Adneksiyal Tutulum/Serozal İnvazyon

FIGO 2023 evrelemesine göre adneksiyel tutulum Evre 3A1; uterin seroza tutulumu ise Evre 3A2 olarak güncellenmiştir. İzole adneksiyel tutulum, ekstrauterin hastalığın gelişimini kolaylaştıran bir faktördür (144). Kötü prognostik faktörler arasında serozal invazyon da gösterilmektedir.

2.4.8.12. Onkogenez

PTEN genindeki inaktivasyon, endometrium kanserinde en erken gözlemlenen moleküler değişiklik olup %83 oranıyla Tip 1 kanserlerde en sık görülen genetik bozukluk olarak tespit edilmiştir (145). PTEN genindeki mutasyon ile, iyi diferansiasyon ve myometrial invazyon arasında ilişki vardır (146). Endometrium kanserinde prekanseröz lezyonlar arasında en erken görülen moleküler bulgulardan birisi de MSI ve MLH1'de görülen metilasyon bozukluğudur (147). K-ras onkogeninde izlenen mutasyon ise, endometriyal kanserlerin %10-20'sinde gözlemlenmekte olup, bu mutasyonun bağımsız bir kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (148).

Seröz endometrium kanserlerinde, endometrioid kanserlere göre daha fazla görülen genetik değişiklikler arasında p16 inaktivasyonu ve HER2/neu overekspresyonu vardır. HER2/neu overekspresyonu ile endometrium kanseri rekürrensi arasında bağlantı olduğu gözlemlenmiştir (149).

E-cadherin, hücreler arasında adezyondan sorumlu olup, azalmış ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkidir ve Tip 1 kanserlerde, Tip 2 kanserlere nispeten dah az görülür (150).

P53 supresör gen mutasyonu yüksek grade, lenf nodu metastazı, ileri evre ve non-endometrioid histolojik tiplerle yakın ilişkili olsa da, risk faktörü olarak bağımsız bir faktör kabul edilmemiştir (151) .

2.4.9. Tedavi

Endometrium kanserinde ana tedavi; histerektomi, iki taraflı salfingooferektomi, peritoneal sitoloji, gerekli durumunlarda cerrahi evreleme ve tedavi amaçlı lenfadenektomi ve omentektomiden oluşmaktadır. Materyallerin patolojik inceleme sonuçlarına göre de adjuvan tedavi gibi prosedürler kontrendikasyon olmayan tüm vakalarda uygulanabilir (84).

2.4.9.1. Cerrahi tedaviye uygun olmayan hastalar

Doğurganlığın koruma arzusu olan, ciddi obeziteye sahip, cerrahi açıdan yüksek risk taşıyan, ameliyat olmayı istemeyen ya da çıkarılamayacak tümörleri olan hastalar için bu prosedürler kontrendikedir (81). Bu hastalar için cerrahi evrelemeden önce anestezi altında muayene, endometrial ve endoservikal biyopsi, histeroskopi, sistoskopi ve görüntüleme yöntemleri gibi yöntemlere başvurularak klinik evreleme yapılmalıdır.

Tedavi öncesi myometrial ve servikal invazyon, tümörün derecesi, metastaz durumu ayrıntılı değerlendirilip, tedavi planı yapılmalıdır. Tedavi olarak harici ışın radyoterapi (EBRT) ve/veya vajinal brakiterapi (VBRT) ve/veya kemoterapi seçenekleri uygulanabilir (152).

Çocuk istemi olan hastalarda tedavi öncesi değerlendirme özenli ve ayrıntılı bir şekilde yapılıp, orta veya yüksek riskli bir EK olmadığı anlaşılırsa, progesteron tedavisi verilebilir ve tümör remisyonu sonrası gebeliğe izin verilebilmektedir. Hasta doğurganlığını tamamladıktan sonra cerrahi evreleme yapılmalıdır. Eğer orta veya yüksek riskli EK düşünülüyorsa hastayla ayrıntılı konuşulup tedavi planlanmalıdır.

2.4.9.2. Cerrahi tedaviye uygun olan hastalar

Histerektomi tiplerinden genel olarak Tip 1 basit histerektomi tercih edilse de, servikal tutulumu olan kadınlarda radikal histerektominin, basit histerektomiden daha iyi sonuçları olduğu görülmüştür (153- 154).

Evreleme cerrahisi yapılacaksa genel prosedür sitolojik örnekleme, histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik-paraaotik lenf nodu diseksiyonu , omentektomi ve makroskopik patoloji eşlik ediyorsa evreleme cerrahisine ek olarak sitoredüktif cerrahi (CRS) teknikleri uygulanmaktadır (155- 156).

Cerrahi yöntemlerden hastanın ve hastalığın durumuna göre laparatomi, laparaskopi, vajinal ya da robotik cerrahi gibi minimal invaziv cerrahi (MIS) yaklaşımları tercih edilebilir. Kanıta dayalı verilere göre laparaskopik histerektominin, açık histerektomiye kıyasla daha düşük morbidite ve benzer onkolojik sonuçlar sağladığı gösterilmiş olup çıkarılan lenf nodu sayıları açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (157- 158).

Günümüzde yeni uygulanmaya başlanan ve maliyeti laparaskopi ve laparatomiye göre daha yüksek olan robotik cerrahi, özellikle obezite benzeri zor cerrahi adaylarında, veya yaşlı hastalarda komplikasyon riskini azaltması ve hastanede kısa yatış süresi nedeniyle laparatomiye göre tercih sebebidir (159). Güvenli, etkili ve uygulanabilir bir prosedür olan vajinal histerektomi ise abdominal histerektomiye kıyasla daha az komplikasyon, daha kısa operasyon süresi ve hızlı iyileşme süresi nedeni ile çoklu morbiditesi olan hastalarda tercih edilebilir (160). Ayrıca minimal invaziv cerrahi aracılığı ile lenfadenektomi de vajinal histerektomiye eklenebilir.

a) Evre 1-2 (erken evre) endometrium kanseri tedavisi

1. Primer tedavi: Cerrahi: Endometrium kanserinin erken evrelerinde tedavi planı endometrium biyopsi sonucu, tümörün derecesi ve histolojik özellikleri temel alınarak yapılır. Primer olarak cerrahi evreleme yapılır (161).

Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan, iyi ya da orta derece diferansiye olan, myometrial invazyon derinliği %50'den az, LVSI negatif, moleküler profili bilinen ve Evre1POLEmut/ Evre1MMR/d endometrioid tip kanserler düşük riskli olup, lenf nodu metastaz ihtimalleri oldukça düşüktür. Bu grupta lenf nodu örneklemesinin yeri hala tartışmalı olup, yapılan çalışmalarda .oğunlukla gerekli olmadığı bildirilmiştir (161) (162). Non-endometrioid tümörler, yüksek dereceli endometrioid ya da seröz/berrak histomorfolojideki tümörler, evre1p53abn moleküler profili olan tümörlerde kapsamlı pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu adjuvan tedavi planını değiştirebileceği, veya terapötik bir değer katabileceği göz önünde bulundurularak uygulanmalıdır /155, 161, 163).

Sentinel lenf nodu (SLN), dokudan olan lenfatik drenajın ilk durağı olarak tanımlanır ve erken evre endometrium kanserlerinde alternatif bir seçenek olarak SLN örneklemesi yapılıp, gereksiz cerrahi müdaheleden ve bunun doğuracağı olumsuz sonuçlardan kaçınmak mümkündür (162). SLN patoloji tarafından daha detaylı olarak incelenir; hem tüm lenf nodu örneklenmekte hem daha sık kesit alınmaktadır. Bu sayede çok daha ufak boyutlardaki metastaz odaklarını bile tespit edebilir (164).

2. Adjuvan tedavi: Evre 1 ve 2'de adjuvan tedavi kararı, hasta yaşı, invazyon derinliği, LVSI durumu, servikal stromal tutulum gibi faktörler tarafından etkilenebilir ve prognozu kötü etkileyen faktörler arttıkça (grade, invazyon derinliği, servikal tutulum gibi) agresif adjuvan tedavi verme ihtimali artar (165- 166).

Evre 1 EK'de adjuvan tedavi gerekliliği ile ilgili tartışmalar mevcuttur. Genç yaş (<60), myometrial invazyon derinliği <%50, LVSI (-) veya fokal, moleküler profil biliniyorsa; Evre1POLEmut, Evre1MMrd/NSSP EK düşük riskli olup; sadece gözlem yapılabilir (161). Yaş ≥60, yüksek grade mevcudiyeti, invazyon derinliği > %50, LVSI (+), moleküler profili biliniyorsa; Evre1Ap53abn endometrioid, Evre1 NSMP/MMRd seröz, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom gibi yüksek riskli EK'ler için adjuvan tedavi önerilir (161). En sık görülen nüks yeri PORTEC-1 ve GOG99 çalışmalarında vajen cuff olarak saptanmıştır. PORTEC-2 çalışmasında pelvik radyoterapi (EBRT) ve vajinal brakiterapi (VBRT) karşılaştırılmış; 5 yıllık

sonuçlarda iki adjuvan tedavi yöntemi sonrasında da vajende nüks oranı benzer bulunmuştur (15, 167- 168). Aralarındaki farklar yan etkileriyle ilgili olup; EBRT'de gastrointestinal (GİS) yakınmaları, VBRT'ye göre daha fazla görülmüştür (169).

Evre 2 EK'de tedaviyi etkileyebilecek risk faktörleri dikkate alınarak tedavi şekli belirlenir. Adjuvan tedavi olarak da EBRT ya da VBRT tercih edilir.Olumsuz risk faktörlerinin artmasıyla sistemik tedavi de eklenebilir (163). Adjuvan kemoterapinin (KT) erken evre EK'de etkinliği net olmayıp ileri evre EK'de tercih edilmektedir.

b) Evre 3-4 (ileri evre) endometrium kanseri tedavisi: Endometrium kanseri teşhisi konulan hastaların yaklaşık %16'sında hastalık ileri evreye (Evre 3-4) ulaşmış aşamada tespit edilir (170). İleri evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları %40'a kadar azalmaktadır (171).

İleri evre endometrium kanserli hastalar için en etkili tedaviler konusunda tartışmalar devam etmektedir. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2023 kılavuzlarına göre ileri evre hastalık tedavisinin temelinde sitoredüktif cerrahi ve sonrasında adjuvan tedavi yer alır (163). Sitoredüktif cerrahi sırasında tümör yükünün tamamen temizlenemeyeceği düşünülen hastalarda, cerrahi öncesinde neoadjuvan kemoterapi ile tümör yükü azaltılabilir. Bu yöntem, cerrahinin başarısını artırmayı hedefler. National Cancer Institute (NCI)'nin tedavi kılavuzlarında da benzer şekilde; eğer hasta ve hastalık ameliyat edilebilir durumda ise cerrahi; cerrahi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi, ameliyat edilemeyecek durumlarda ise kemoterapi ve/veya radyoterapi, ameliyat edilemeyip kemoradyoterapi alamayacak hastalarda ise hormon tedavisi, biyolojik terapi, immünoterapi ya da deneysel tedaviler şeklinde tavsiye edilmektedir (163, 172).

1. Primer Tedavi: Cerrahi: Evre 3 ve 4 EK cerrahi tedavisinde tedaviye yönelik randomize çalışmalardan elde edilen veriler sınırlı olsa da, genellikle sitoredüktif cerrahiyi temel alan ve çok yönlü tedaviyi içeren bir stratejinin gerekli olduğu kabul edilmektedir (173).

Sitoredüktif cerrahi ; organ rezeksiyonları ve peritonektomi işlemlerini kapsayan, Sugarbaker tarafından tanımlanan bir cerrahi prosedür olup karın içindeki tümörlerin tamamen ortadan kaldırılması için tümörlü dokuların, organların ve peritoneal yüzeylerin tamamen eksize edilmesini amaçlamaktadır (18).

Sitoredüktif cerrahi (CRS) prosedürünün temelini, TH+BSO+BPPLND'ye ek olarak hastalığın yayılımının tipik olarak pelvis, omentum, diyafram ve batın içine olması nedeniyle; omentektomi, splenektomi, barsak rezeksiyonu, pasiyel hepatektomi veya diyafram rezeksiyonu gibi kapsamlı cerrahi işlemler oluşturur (174-177).

Sitoredüktif cerrahi jinekolojik kanserlerde şu şekilde sınıflandırılmaktadır (178):

- Maksimal Sitoredüktif Cerrahi: Gözle görülen rezidü tümör bırakılmaması
- Optimal Sitoredüktif Cerrahi: Hastada maksimum 1cm çapın altında rezidü tümör bırakılması
- Suboptimal Sitoredüktif Cerrahi: Hastada 1cm'den büyük rezidü tümör bırakılması anlamına gelmektedir.

2020 yılında yapılmış 34 çalışmalık bir metaanalizde, Primer CRS ile tedavi edilen hastalarda Maksimal ve Optimal CRS'nin sağkalımda belirgin iyileşme sağladığı gözlemlenmiş olup, ileri yıllarda daha iyi kanıtlar ortaya konulana kadar CRS'nin sağkalıma katkısına ışık tutulmuştur (178).

2. Adjuvan tedavi: İleri evre EK'nin nüks ihtimali yüksek ve sağkalımları daha düşük olduğu için adjuvan tedavi uygulanması önerilir. Adjuvan tedavide ilk tercih olarak Karboplatin ve Paklitaksel ile KT, sistemik tedavinin temelini oluşturur (178). Pembrolizumab, kaboplatin ve paklitaksel üçlü rejim ve dostarlimab ve paklitaksel de NCCN kılavuzlarına göre evre 3-4' de kullanılabilecek bazı farklı prosedürlerdir (163).

Adjuvan tedavi olarak radyoterapi ya da kemoterapi alamayan hastalarda hormon reseptör pozitifliği mevcut ise hormonal tedavi tercih edilebilir.

Endometriyal kanserde tedaviye yanıtın takibi ya da tedavi sonrası izlem ve değerlendirmede, özellikle ileri evre hastalık veya seröz karsinom alt tipi için yararlı olan tek laboratuvar testi CA 125 düzeyleridir (81).

2.4.10. Nüks ve/veya Metastatik Hastalık Tedavisi

Tedavi edilmiş evre 1 ve 2 kanserlerde nüks olasılığı %15 civarındayken, evre 3 ve 4 kanserli hastalarda bu oran %50'nin üzerinde görülmektedir (179). Rekürrenslerin %50 oranla en sık görüleni lokal olup; %29 oranında uzak metastaz ve %21'i ise eş zamanlı olarak lokal ve uzak metastaz şeklinde görülür.

İlk iki yılda nükslerin %50'si görülür, üç yıl içinde de %75'i ortaya çıkar (26). Rekürrenslerin dağılımı genelde uygulanan primer tedaviye bağlıdır (26). Vajen kafı rekürrenslerin en sık izlendiği lokal bölge olup, ekstrapelvik rekürrenslerin en sık izlendiği alan paraaortik lenf nodlarıdır (180).

Nüks hastalık tedavisi bireyselleştirmeli ve sağkalımdaki en önemli faktörün nüks yeri olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Önceki tedavisinde RT almamış hastalarda izole vajinal veya pelvik rekürrensler için brakiterapi veya EBRT ile sistemik tedavi ve/veya cerrahi önerilir (181). Daha önce brakiterapi ile tedavi edilen izole nüks vakalarında intraoperatif radyoterapi ve/veya cerrahi uygulanır (181) . EBRT ile tedavi edilmiş nüks bölgelerde, izole nüks için IORT, sistemik tedavi ve/veya cerrahi uygulanır (181). RT uygulanan izole vajinal rekürrenslerde, %50-70 arasında 5 yıllık sağ kalım oranlarıyla etkili bir lokal kontrol sağlanır (179).

Ekstrapelvik bölgede ortaya çıkan, özellikle abdominal nükslerde sitoredüktif cerrahi ve/veya EBRT ya da sistemik tedavi (KT veya Hormon tedavisi) uygulanır (181- 182).

Hormon tedavisi, tekrarlayan veya metastatik kanserlerde esas olarak endometrioid histolojiye sahip düşük gradeli vakalarda uygulanmıştır. Kullanılan

hormonal tedavi ajanları genellikle Megestrol asetat ile dönüşümlü tamoksifen, everolimus/letrozol, aramotaz inhibitörleri olup, hormon reseptörü pozitif olgularda progesteronlar önerilen tedavidir (140, 183- 184).

Hormonal tedavinin yanıtsızlığı ve semptomların azaltmak kemoterapi endikasyonu olup mevcut standart yaklaşım karboplatin+paklitaksel kombinasyonudur (173).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması Ocak 2000-Aralık 2020 tarihleri arasında T.C Sağlık Bakanlığı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Eğitim Araştırma Hastanesi SUAM Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu'nun 22.09.2022 tarihinde 12 karar numaralı onayı ve Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 08.12.2022 tarihinde 2022/155 karar numaralı onayı alındıktan sonra retrospektif olarak yapıldı.

Çalışmaya, 1 Ocak 2000- 31 Aralık 2020 tarihleri arasında ileri evre endometrium kanseri tanısı konulan, cerrahi tedavi prosedürü ve postoperatif bakımı kurumumuzda sağlanan ve verilerine ulaşılabilen tüm FIGO evre 3B – 4 endometrioid ve non-endometrioid endometrium kanseri hastaları dahil edilmiştir. Senkron tümörü olanlar, daha önce radyoterapi, kemoterapi alanlar, endometrium kanseri olup evresi 1 – 3A arasında olan olgular, tedavi öncesi ex olan hastalar, operasyon sonrası takibe gelmeyen hastalar, hastane veri tabanından eksiksiz şekilde verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastaların medikal kayıtlarından tanı anındaki yaşları, vücut kitle indeksleri, tanı aldıkları tarih, uygulanan cerrahi prosedürün detayları, nihai histopatoloji, patolojik dereceleri, myometriyal invazyon derecesi, tümör boyutu, lenfovasküler alan invazyonu, metastatik ve total pelvik-paraaortik lenf nodu sayıları, FIGO evreleri, adjuvan tedavi durumu, rekürrens durumu ve varsa tarihi, ölüm durumu ve gerçekleşti ise tarihine ilişkin bilgiler kaydedilmiştir. Çalışmamızdaki karşılaştırmalarda hem FIGO 2009 evrelemesi sistemi, hem yeni güncellenen FIGO 2023 evreleme sistemi kullanılarak hastaların eski ve yeni evreleri belirtilmiştir. Takip süresi, tanı tarihi ile son kontrol tarihi arasındaki süre (ay); ölüm gerçekleşenlerde takip süresi, tanı tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre (ay); rekürrens için tanı tarihi ile rekürrens tarihi arasındaki süre (ay) olarak alınmıştır. Hastalıksız sağkalım, ameliyat tarihi ile rekürrens tarihi, veya rekürrens yoksa son kontrol tarihi arasındaki süre (ay) olarak alınmıştır. Genel sağkalım, ameliyat tarihi ile hastanın ölüm tarihi veya ölüm yoksa son kontrol tarihi arasında geçen süre (ay) olarak alınmıştır.

Veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 26.0 Statistics paket programı ile analiz edilmiştir. İleri evre endometrium kanseri hastalarının tanımlayıcı özellikleri, klinik ve patolojik bulguları, tedavi ve prognostik veriler gibi kategorik parametreleri sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Tüm sayısal veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum olarak sunulmuştur. Verilerin normal dağılıma uygunluğu çarpıklık ve basıklık değerlerine bakılarak karar verilmiştir. Sitoredüktif cerrahi göre hastalarının tanımlayıcı özellikleri, klinik ve patolojik bulguları, tedavi ve prognostik verilerinin karşılaştırılmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Hastalarda çeşitli değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesinde Lojistik Regresyon analizi kullanılmıştır. İleri evre endometrium kanserli hastalarda çeşitli değişkenlerin sağkalım ve nüks üzerindeki etkilerinin incelenmesi Kaplan-Meier Testi ile gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasındaki istatistiki karşılaştırmalar Log-Rank Test kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm çalışmada anlamlılık düzeyleri 0,05 ve 0,01 değerleri dikkate alınarak gerçekleştirilmiştir.

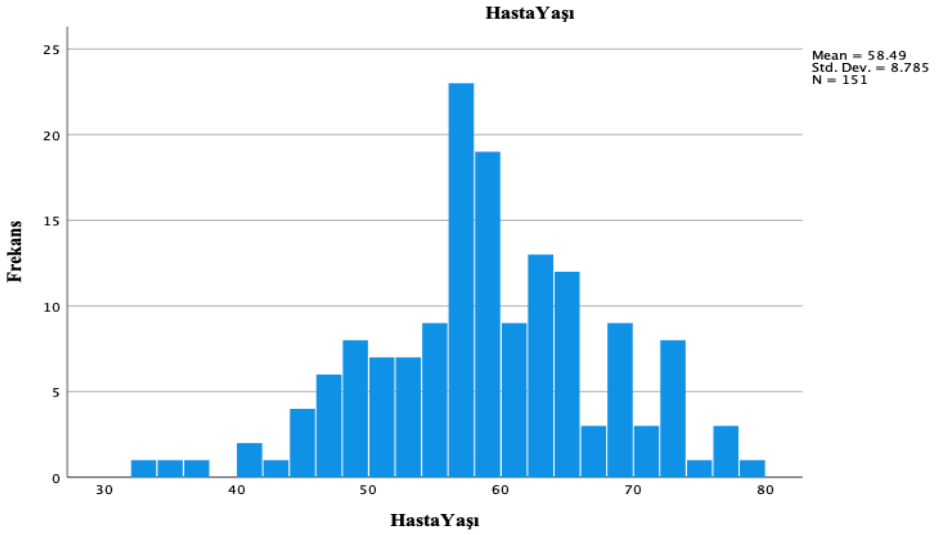
4. BULGULAR

4.1. İleri Evre Endometrium Kanseri Hastalarının Hasta ve Hastalığa İlişkin Klinik Özellikleri

Tablo 10: İleri evre endometrium kanseri hastalarının hasta ve hastalığa ilişkin özellikleri

Hasta ve hastalık özellikleri		*Sayı (n)*	*%*
Yaş	60 yaş altı	89	58,9
	60 yaş ve üzeri	62	41,1
VKİ	Normal	14	9,3
	Hafif kilolu	31	20,5
	Obez	106	70,2
Histolojik Tanı	Endometrioid Adenokarsinom	92	60,9
	Seröz Karsinom	25	16,6
	Clear Cell Karsinom	10	6,6
	Karsinosarkom	20	13,2
	Mikst	4	2,6
FIGO 2009 Evresi	Evre 3b	5	3,3
	Evre 3c1	38	25,2
	Evre 3c2	59	39,1
	Evre 4a	0	0
	Evre 4b	49	32,5
FIGO 2023 Evresi	Evre 3b	5	3,3
	Evre 3c1	38	25,2
	Evre 3c2	59	39,1
	Evre 4a	0	0
	Evre 4b	27	17,9
	Evre 4c	22	14,6
İnvazyon	Derecesi Bilinmeyen	13	8,6
	Endometriuma sınırlı	9	6,0
	%50'den az invazyon	31	20,5
	%50'den fazla invazyon	76	50,3
	Serozaya uzanan invazyon	22	14,6
Grade	Grade bilinmeyen	15	9,9,
	Grade 1	29	19,2
	Grade 2	35	23,2
	Grade 3	72	47,7
Tümör Çapı	Ort±S.S	48,04 ± 23,91	
CA-125 U/mL	Med.(min-max)	51,5 (1-1461)	
Yaş	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	58,49 ± 8,78	58 (33 - 78)
BMI	Ort.±S.S. Med. (Min.-Max.)	33,41 ± 6,51	32,9 (19 - 53)

Ort. ± S.S.: Ortalama ± Standart Sapma, Med.: Medyan, Min.: Minimum, Max.: Maksimum.



Şekil 5: Verilerimizdeki hasta yaşlarının dağılımı

Tablo 10'da, ileri evre endometrium kanseri tanısı alan hastaların hasta ve hastalığa ilişkin özellikleri verilmiştir. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında (Tablo 11 ve Şekil 3), %58,9'u 60 yaş altı, %41,1'i ise 60 yaş ve üzerindedir. Hastaların ortalama yaşları %58,49 ± 8,78 (Ortalama ± S.S) olarak saptandı. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) açısından değerlendirildiğinde, hastaların %9,3'ü normal, %20,5'i hafif kilolu ve %70,2'si obez olarak sınıflandırılmış olup, ortalama VKİ 33,41 ± 6,51 (ortalama ± S.S) olarak saptandı. Hastaların histolojik subtipleri analiz edildiğinde en sık görülen %60,9 (n:92) oranıyla endometrioid adenokanser iken, ikinci en sık karşılaşılan subtip ise %16,6 (n:25) oranıyla seröz karsinom ve en az görülen subtip ise %2,6 (n:4) oranıyla mikst adenokarsinom olarak bulundu. Grade dağılımında hastaların %9,9'unda grade belirtilmemiş olup; Grade 1 tümör %19,2 (n:29), Grade 2 tümör %23,2 (n:35) ve Grade 3 tümör ise %47,7 (n:72) oranında saptanmıştır. FIGO 2009 evresine göre hastaların %39,1'i (n:59) Evre 3C2, %32,5'i (n:49) Evre 4B, %25,2'si (n:38) Evre 3C1 ve %3,3'ü (n:5) Evre 3B olarak sınıflandırılmış olup Evre 4A görülmemiştir. FIGO 2023 evresine göre ise %39,1 (n:59) oranıyla Evre 3C2 en yaygın evre olurken, %17,9'unda (n:27) Evre 4B, %14,6'sında (n:22) Evre 4C saptanmıştır. FIGO 2023 sınıflandırmasında da Evre 4A görülmemiştir. Myometrial invazyon durumu incelendiğinde, hastaların %50,3'ünde (n:76) %50'den fazla invazyon bulunmuş, %20,5'inde (n:31) %50'den az invazyon saptanmış ve %14,6'sında (n:22) serozaya uzanan invazyon gözlenmiştir. Tümör çapı ortalaması

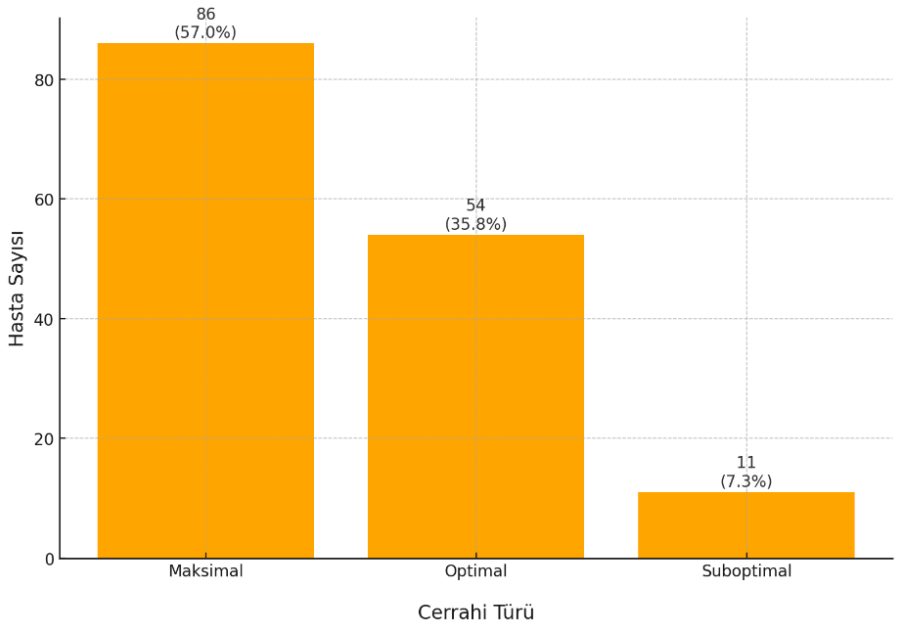
48,04 mm, en küçük 10 mm iken en büyük tümör çapı 160 mm olarak hesaplanmıştır. CA125 düzeyinin ortanca değeri 51,5 olup, en düşük 1 ile en yüksek 1461 U/mL arasında değişmiştir.

4.2. İleri Evre Endometrium Kanseri Hastalarına Yapılan Cerrahi Prosedürler ve Özellikleri

Tablo 11: İleri evre endometrium kanseri hastalarına yapılan cerrahi prosedürler ve özellikleri

Cerrahi prosedür ve özellikleri		*Sayı (n)*	*%*
Sitoredüktif cerrahi türü	Maksimal	86	57,0
	Optimal	54	35,8
	Suboptimal	11	7,3
Omentektomi	Var	119	78,8
	Yok	32	21,2
GİS Rezeksiyonu	Var	34	22,5
	Yok	117	77,5
Splenektomi	Var	5	3,3
	Yok	146	96,7
Diyafram Rezeksiyonu	Var	18	11,9
	Yok	133	88,1
Çıkarılan lenf nodu sayısı	Med. (Min.-Max.)	52	(0-120)

Tanı alan hastaların tamamına total histerektomi (TH), bilateral salpingooferektomi (BSO), bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPLND) yapılmıştır. Primer evreleme cerrahisine ek olarak bazı hastalara omentektomi (n:119), GİS rezeksiyonu (n:34), splenektomi (n:5) ve diyafram rezeksiyonu (n:18) yapılmıştır. Cerrahi kapsamına göre yapılan sitoredüktif cerrahilerde hastaların %57'sine (n:86) maksimal, %35,8'ine (n:54) optimal, %7,3'üne (n:11) ise suboptimal cerrahi uygulanmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı median değeri 52 olup çıkarılan lenf nodu sayısı bilinmeyen olduğu gibi en çok çıkarılan lenf nodu sayısı 120'dir. (Tablo 11) .



Şekil 6: Hastaların sitoredüktif cerrahi türlerine göre dağılımı

4.3. İleri Evre Endometrium Kanserinde Nüks Durumu ve Rekürrens Yeri Özellikleri

Tablo 12'de, ileri evre endometrium kanserinde nüks durumu ve rekürrens gerçekleşen yerler ile ilgili bulgular sunulmuştur. Hastalar nüks mevcudiyeti açısından değerlendirildiğinde, hastaların %62,9'unda (n:95) nüks görülmezken, %37,1'inde (n:56) nüks tespit edilmiştir.

Tablo 12: İleri evre endometrium kanserinde nüks durumu ve rekürrens yeri özellikleri

		Sayı (n)	*%*
Nüks Durumu	Yok	95	62,9
	Var	56	37,1
Rekürrens Yeri	Pelvik	28	50
	Abdominal	21	37,5
	Ekstraabdominal	7	12,5

4.4. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Sosyo-Demografik ve Hastalığa İlişkin Bulguların Dağılımları

Tablo 13'te sitoredüktif cerrahinin kapsamına göre hasta yaşı, VKİ, ameliyat türü ve tümör gradelerinin dağılımları karşılaştırılmıştır.

Tablo 13: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların sosyo-demografik ve hastalığa ilişkin bulguların karşılaştırılması

Hasta ve hastalık özellikleri		*Maksimal (n:86)*		*Optimal (n:54)*		*Suboptimal (n:11)*	
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*Sayı*	*%*
Yaş	60 yaş altı	60	69,8	25	46,3	4	36,4
	60 yaş ve üzeri	26	30,2	29	53,7	7	63,6
VKİ	Normal	10	11,6	3	5,6	1	9,1
	Hafif kilolu	17	19,8	14	25,9	0	0,0
	Obez	59	68,6	37	68,5	10	90,9
Ek cerrahi prosedür	Omentektomi	74	62,2	37	31,1	8	6,7
	GİS rezeksiyonu	13	38,2	19	55,9	2	5,9
	Splenektomi	1	20	4	80	0	0
	Diyafram Rezeksiyonu	6	33,33	10	55,55	2	11,12
Grade	Grade verilmemiş	7	46,6	4	26,7	4	26,7
	Grade 1	22	75,9	7	24,1	0	0
	Grade 2	24	68,6	10	28,6	1	2,8
	Grade 3	33	45,8	33	45,8	6	8,4

Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların yaş dağılımlarına bakıldığında, maksimal grubunda 60 yaş altı hasta oranı daha yüksekken (%69,8), suboptimal grupta 60 yaş üstü hasta oranı daha yüksek (%63,6) izlenmiştir. VKİ açısından, suboptimal grupta obezite oranı diğer gruplardan yüksektir (%90,9). Hafif kilolu hastalar yalnızca maksimal (%19,8) ve optimal gruplarda (%25,9) görülürken, suboptimal grupta bu kategoride hasta bulunmamaktadır.

Ortalama yaş, maksimal grupta daha düşük (56,55 ± 9,19 yıl), suboptimal grupta ise daha yüksektir (62,18 ± 7,32 yıl). Yapılan cerrahi işlemlerin verileri incelendiğinde, omentektomi içeren cerrahi işlemlerin %62,2'si (n:74) Maksimal, %31,1 (n:37) Optimal, %6,7'si (n:8) Suboptimal sitoredüktif cerrahidir. GİS rezeksiyonu içeren prosedürlerin %38,2'si (n:13) Maksimal, %55,9'u (n:19) Optimal, %5,9'si (n:2) ise Suboptimal vakalarda saptanmıştır. Splenektomi içeren prosedürlerin %80'i (n:4) Optimal iken %20'si (n:1) Maksimal cerrahi olup, Suboptimal sitoredüksiyon grubunda splenektomi görülmemiştir. Diyafram

rezeksiyonu içeren işlemlerin %33,33 (n:6) Maksimal, %55,55 (n:10) Optimal, %11,12 (n:2) Suboptimal CRS saptanmıştır. Histolojik derecelerine (grade) bakıldığında bazı hastaların grade'i verilmemiştir (n:15). Grade 1 hastalarda en çok yapılan sitoredüktif cerrahi %75,9 (n:22) oranıyla Maksimal olup, Optimal sitoredüksiyon cerrahi oranı %24,1 (n:7) saptanmış, Suboptimal cerrahi ise görülmemiştir. Grade 2 hastalarda ise en çok yapılan sitoredüktif cerrahi %68,6 (n:24) oranıyla maksimal sitoredüktif cerrahi olup, en az yapılan cerrahi ise %2,8 (n:1) oranla suboptimaldir ve optimal cerrahi oranı ise %28,6 (n:10) görülmüştür. Grade 3'te maksimal-optimal sitoredüktif cerrahi oranları %45,8 (n:33) aynı izlenmiş olup, suboptimal cerrahi oranı ise %8,4 (n:6) görülmüştür.

4.5. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Klinik ve Patolojik Bulgularının Dağılımları

Tablo 14'te sitoredüktif cerrahinin kapsamına göre klinik ve patolojik bulgularının dağılımları incelenmiştir.

Tablo 14: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların klinik ve patolojik bulgularının incelenmesi

Klinik ve patolojik bulgular		*Maksimal (n:86)*		*Optimal (n:54)*		*Suboptimal (n:11)*	
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*Sayı*	*%*
Kesin tanı	Endometrioid Adenokarsinom	60	69,8	25	46,3	7	63,6
	Seröz Karsinom	13	15,1	11	20,4	1	9,1
	Clear Cell	4	4,7	4	7,4	2	18,2
	Karsinosarkom	8	9,3	11	20,4	1	9,1
	Mikst	1	1,2	3	5,6	0	0,0
FIGO 2009 evresi	Evre 3b	5	5,8	0	0,0	0	0,0
	Evre 3c1	31	36,0	6	11,1	1	9,1
	Evre 3c2	34	39,5	22	40,7	3	27,3
	Evre 4b	16	18,6	26	48,1	7	63,6
FIGO 2023 evresi	Evre 3b	5	5,8	0	0,0	0	0,0
	Evre 3c1	31	36,0	6	11,1	1	9,1
	Evre 3c2	34	39,5	22	40,7	3	27,3
	Evre 4a	0	0,0	0	0,0	0	0,0
	Evre 4b	10	11,6	13	24,1	4	36,4
	Evre 4c	6	7,0	13	24,1	3	27,3
	Derecesi bilinmeyen	6	7,0	4	7,4	3	27,3
İnvazyon	Endometriuma sınırlı	0	0,0	7	13,0	2	18,2
	50den az invazyon	21	24,4	8	14,8	2	18,2
	50den fazla invazyon	49	57,0	23	42,6	4	36,4
	Serozaya uzanan invazyon	10	11,6	12	22,2	0	0,0

	Med. (Min.-Max.)	Med. (Min.-Max.)	Med. (Min.-Max.)
Tümör çapı[H]	45 (10 - 160)	40 (15 - 90)	40 (25 - 90)
Çıkarılan lenf nodu sayısı[F]	57,5 (4 - 120)a	51 (9 - 100)a	20 (0 - 89)b
CA125 U/mL[H]	39,5 (1 - 1232)a	114,5 (6 - 1461)a	404,5 (16 - 1194)b

*p<0,05; **p<0,01, F: One Way ANOVA Testi. H: Kruskal Wallis H Testi, Kategorik veriler: Ki-Kare Testi (χ^2). Harflendirme: Gruplar arasındaki farklılığı göstermektedir.

Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların tanı dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p>0,05). Fakat, sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların FIGO 2009 evresi, FIGO 2023 evresi, değişen evre ve invazyon dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür (p<0,05). FIGO 2009 ve 2023 evreleri açısından, maksimal cerrahi grubunda hastaların çoğu Evre 3C1 (%36,0) ve Evre 3C2 (%39,5) iken, suboptimal grupta Evre 4B oranı belirgin şekilde daha yüksektir (%63,6). FIGO 2023 sınıflandırmasında, suboptimal grupta Evre 4B (%36,4) ve Evre 4C (%27,3) oranlarının diğer gruplardan daha fazla olduğu dikkat çekmektedir. Maksimal grupta Evre 4B (%11,6) veya 4C (%7) görülme oranı oldukça düşüktür.

Evreleri değişmeyen hastalar maksimal cerrahi grubunda %93,0 oranıyla en yüksek seviyededir. Maksimal cerrahi grubunda %57,0 oranıyla 50'den fazla invazyon en sık görülürken, suboptimal grupta serozaya uzanan invazyon (%0) hiç saptanmamıştır. Optimal cerrahi grubunda ise serozaya uzanan invazyon oranı %22,2 olarak hesaplanmıştır. Suboptimal grupta derecesi bilinmeyen invazyon oranı (%27,3), diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha yüksektir.

Bu verilere göre, suboptimal grupta lenf nodu sayısı ve CA125 değerleri, maksimal ve optimal gruptaki hastalara göre oldukça yüksektir.

4.6. Sitoredüktif Cerrahi Türüne Göre Hastaların Nüks Durumu ve Dağılımları

Tablo 15'de sitoredüktif cerrahinin kapsamına göre nüks durumu ve dağılımları verilmiştir.

Tablo 15: Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların nüks durumu ve dağılımlarının karşılaştırılması

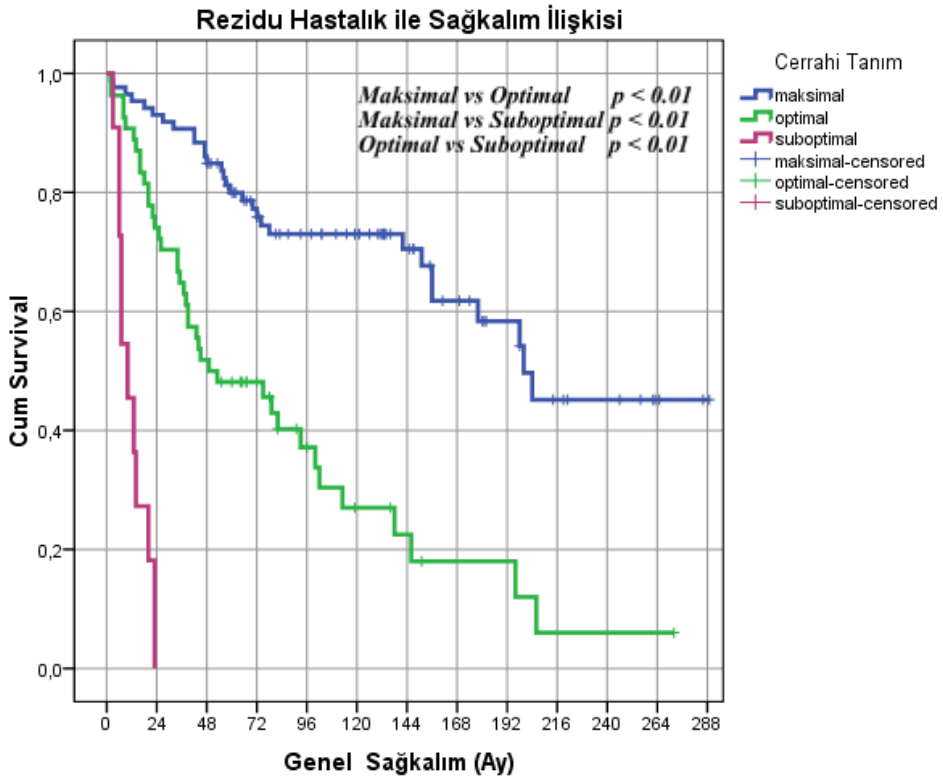
Nüks Durumu ve dağılımları		*Maksimal (n:86)*		*Optimal (n:5)*		*Suboptimal (n:11)*		*p*
		Sayı	*%*	*Sayı*	*%*	*Sayı*	*%*	
Nüks varlığı	Yok	66	76,7	29	53,7	0	0,0	**0,000****
	Var	20	23,3	25	46,3	11	100,0	

Sitoredüktif cerrahi türüne göre hastaların nüks varlığı dağılımları arasında anlamlı farklılık görülmüştür *(p<0,05)*.

Maksimal cerrahi grubunda hastaların büyük çoğunluğunda nüks görülmemiştir (%76,7), buna karşın optimal cerrahi grubunda nüks oranı %46,3'e, suboptimal grupta ise %100'e ulaşmıştır.

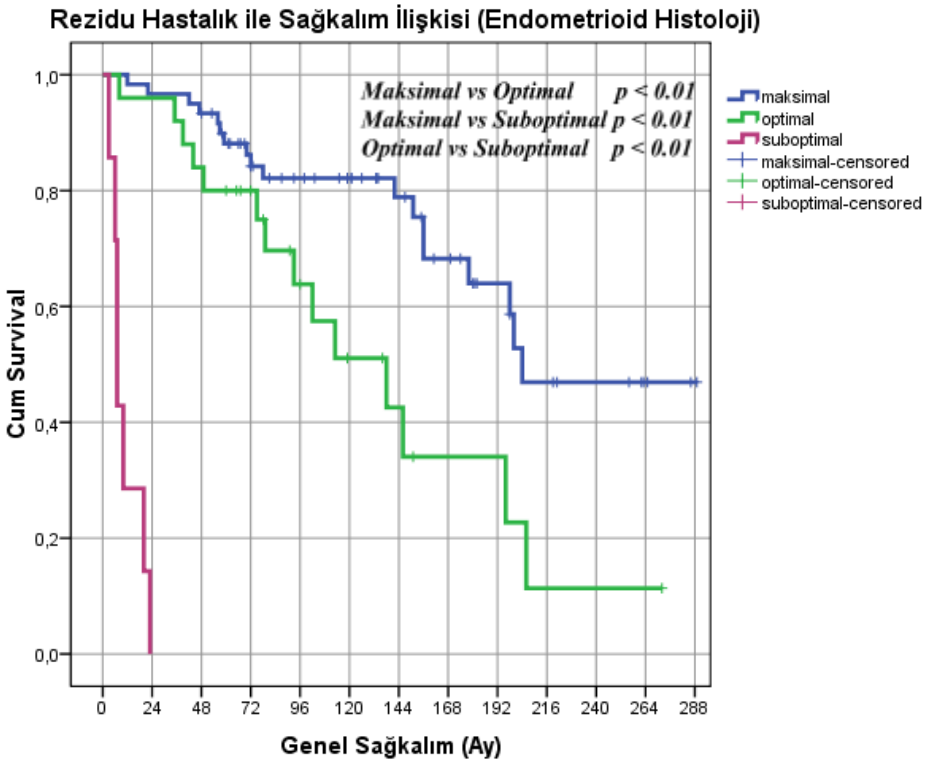
4.7. Hastaların Sağkalım ve Sitoredüktif Cerrahi Türü ile Çeşitli Değişkenler Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi

İleri evre endometrium kanseri olgularında cerrahinin ve cerrahi sonrası rezidü hastalık varlığının ortalama genel sağkalım süresi üzerindeki etkisi incelendi (Şekil-7). Hastaların çoğunda Maksimal sitoredüksiyona ulaşıldı ve Maksimal CRS anlamlı olarak uzamış ortalama genel sağkalım (191,9 ay) ile ilişkili idi ($p < 0.01$). Bu verilere göre, Suboptimal CRS grubundaki hastaların sağkalım süreleri (12 ay) en düşük iken, Optimal CRS gruptaki hastaların ortalama yaşam süresi 86,5 ay idi. Maksimal CRS grubundaki hastaların sağkalım süreleri en yüksektir.

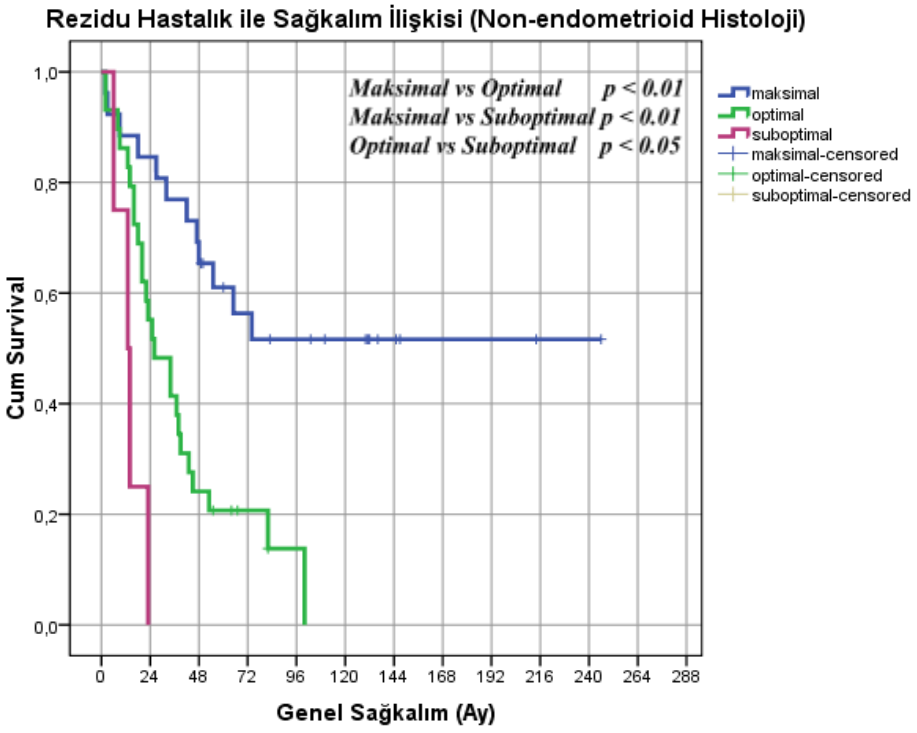


Şekil 7: Rezidu hastalık ile sağkalım ilişki grafiği

Histolojik alt tiplerde yapılan cerrahinin sağkalım üzerine etkisini incelendiğinde, Endometrioid histolojiye sahip grupta Maksimal CRS anlamlı olarak uzamış sağkalım ile ilişkiliydi (207,9 ay). Aynı grupta Optimal CRS'de ortalama sağkalım 134,7 ay iken Suboptimal CRS grubunda 10,8 ay olarak izlendi (Şekil-8). Maksimal CRS'nin ortalama sağkalım üzerindeki bu olumlu etkisi non-endometrioid histolojik grupta da gözlemlendi (144,7 ay). Optimal CRS'nin non-endometrioid histolojideki ortalama sağkalım süresi daha kısa izlendi (38,6 ay). Suboptimal CRS grubunda ise non-endometrioid histolojide daha uzun sağkalım izlendi (14 ay). (Şekil-9).



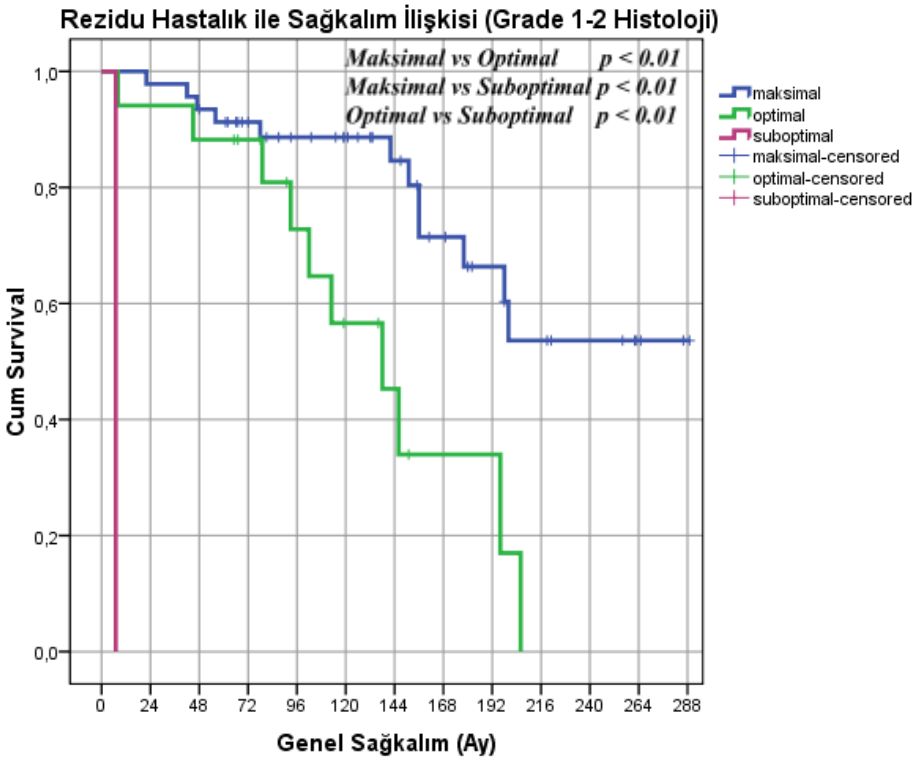
Şekil 8: Endometrioid histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi



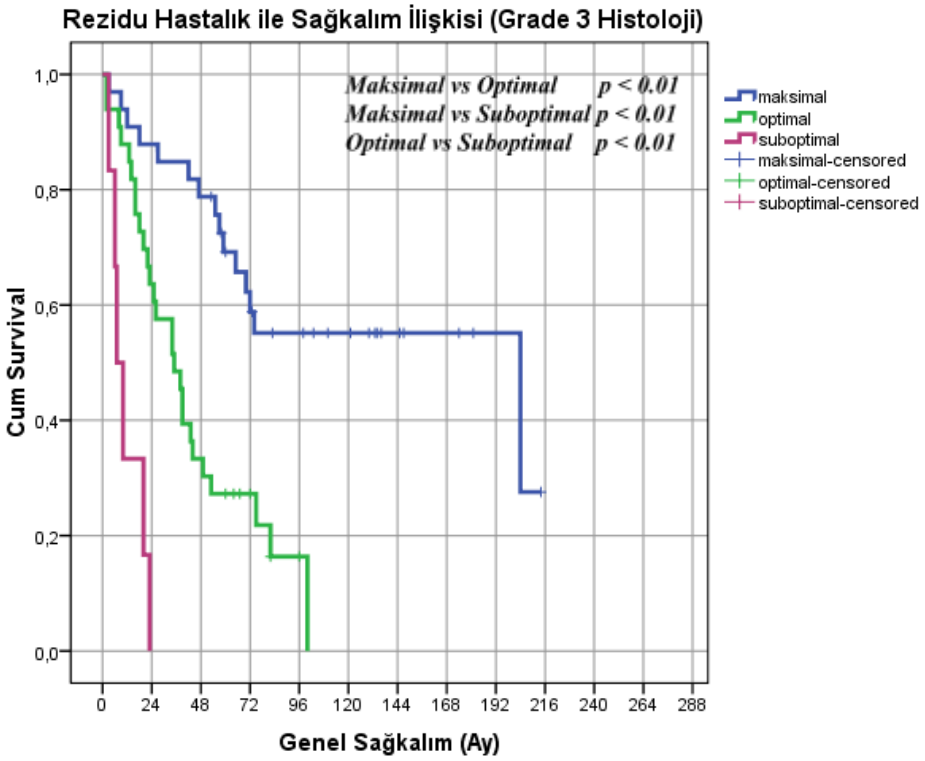
Şekil 9: Non-endometrioid histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi

Nihai patoloji raporunda grade bilgisi bulunan hastalarda cerrahi sonrası rezidü hastalık durumunun genel sağkalım üzerindeki etkisini inceledik. Maksimal sitoredüksiyon yapılan Grade 1-2 hastalarda genel sağkalım anlamlı olarak daha uzun izlendi (221,1 ay). Aynı grupta optimal cerrahide ortalama sağkalım 134,2 ay iken suboptimal grupta 7,0 ay olarak saptandı. Fakat bu grupta sadece 1 hastada suboptimal cerrahi uygulandı (Şekil-10).

Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkisi Grade 3 hastalığa sahip hastalarda da anlamlı olarak izlendi (p <0.01). Maksimal sitoredüksiyon yapılan grupta genel sağkalım 135,3 ay iken, optimal grupta 43,7 ay suboptimal grupta ise 11,5 ay olarak saptandı (Şekil-11).

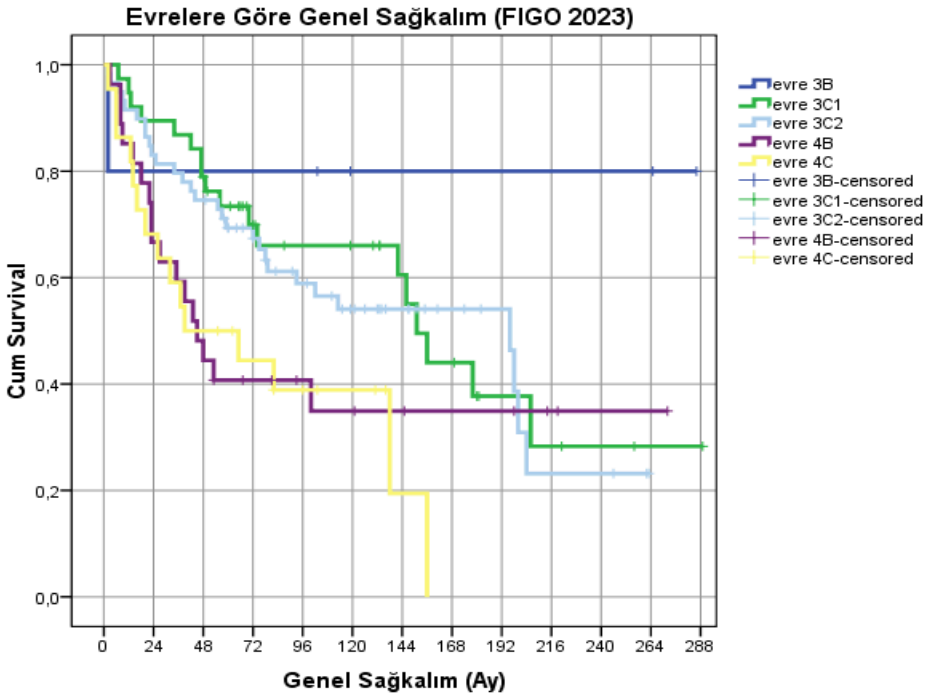


Şekil 10: Grade 1-2 histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi



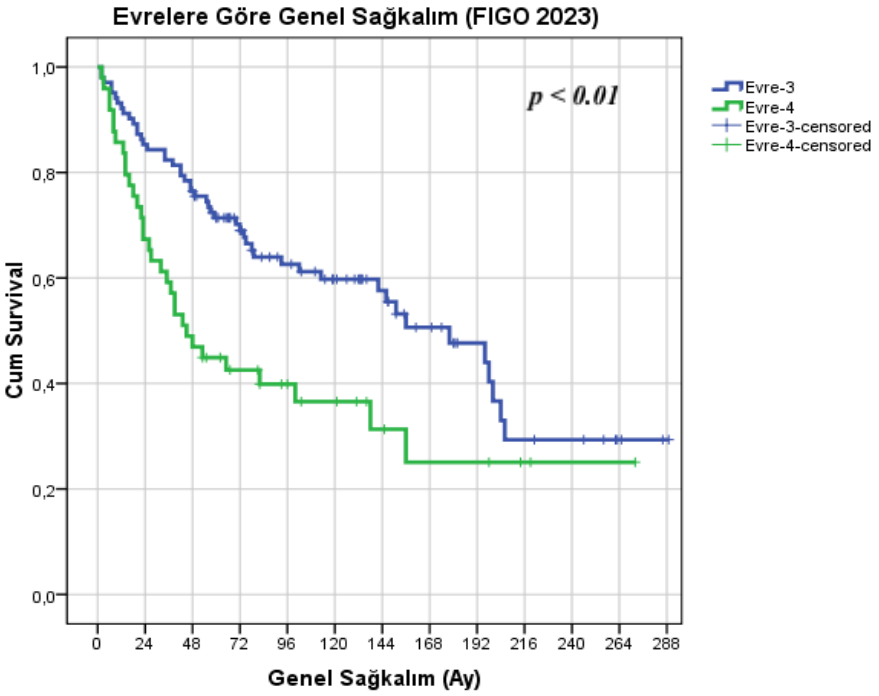
Şekil 11: Grade 3 histolojide rezidü hastalık varlığı ile sağkalım ilişkisi

Cerrahi yapılan hastalarda FIGO 2023 evrelerinin genel sağkalıma etkisine baktığımızda, erken evre hastalarda (Evre 3B) ortalama sağkalım süresi en uzun (229,2 ay) iken, ileri evrelerde (Evre 4C) bu süre kısalmış olarak saptandı (74,9 ay) (Şekil 12).



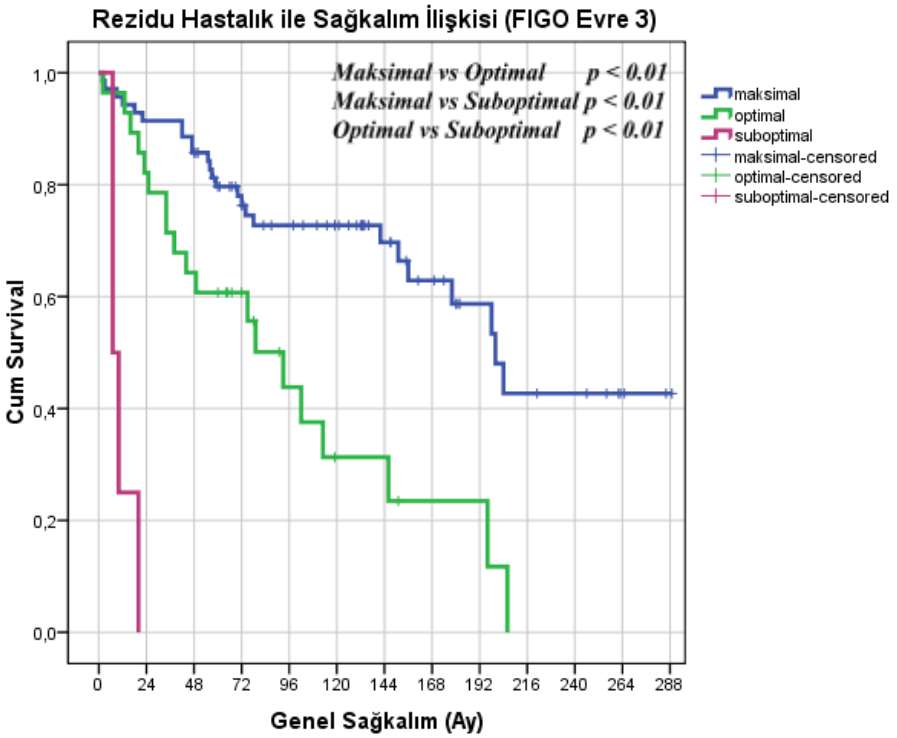
Şekil 12: FIGO 2023 evrelerine göre genel sağkalım (OS)

Genel analizde ise Evre-3 hastalık varlığında genel sağkalım Evre-4 varlığına göre belirgin artmış olarak izlendi (158.4 ay karşı 105.1 ay p<0.01) (Şekil-13).

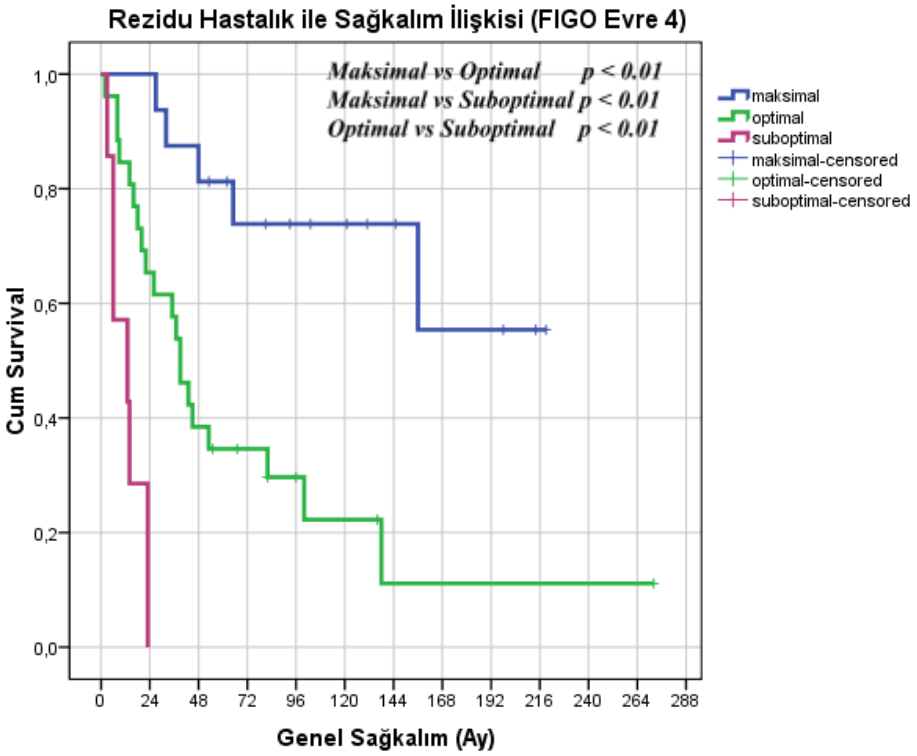


Şekil 13: Evre 3 – 4 hastalıkta genel sağkalım grafiği

Cerrahi sonrası rezidü hastalık durumunun evrelere göre genel sağkalıma etkisini inceledik. Evre 3 hastalık grubunda Maksimal CRS (189,7 ay) uzamış sağkalım ile ilişkili izlendi (Şekil-14). Optimal CRS'de ortalama genel sağkalım (96,7 ay), Suboptimal CRS'de ise (11 ay) olarak izlendi. Maksimal CRS'nin uzamış sağkalım ile ilişkisi Evre-4 hastalıkta da anlamlı olarak izlendi (161,6 ay). Evre 4 hastalık varlığında optimal cerrahide genel sağkalım 73,7 ay iken suboptimal grup 12,5 ay olarak izlendi (Şekil- 15).

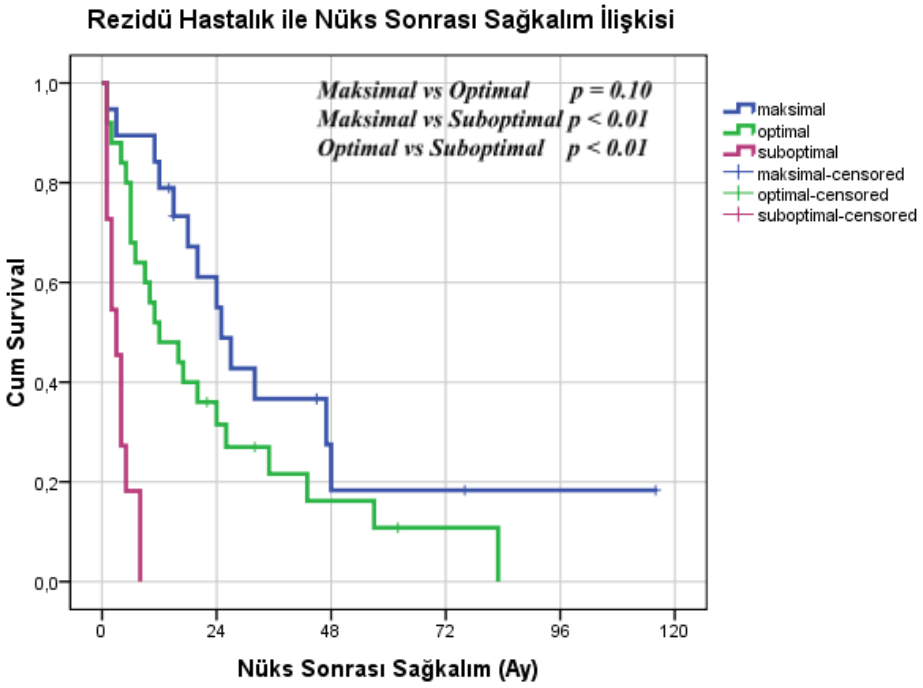


Şekil 14: Evre 3 hastalıkta rezidü varlığının sağkalıma etkisi



Şekil 15: Evre 4 hastalıkta rezidü varlığının sağkalıma etkisi

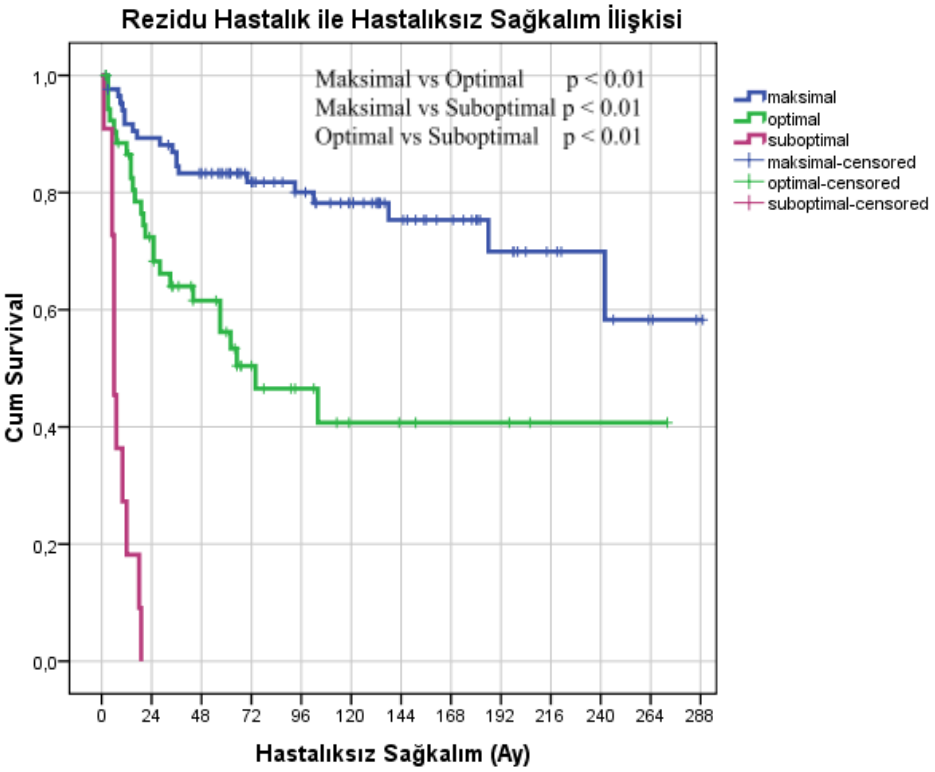
Hastaların 55'inde medyan nüks süresi 16 ay olarak belirlenmiş olup, alt sınır 1. ay, üst sınır ise 242. aydır. Suboptimal CRS yapılmış grupta nüks sonrası sağkalım belirgin azalmış olarak saptandı (3,5 ay). Nüks sonrası sağkalım maksimal CRS yapılan grupta 41,1 ay iken optimal grupta 23,8 ay idi (Şekil-16).



Şekil 16: Nüks sonrası sağkalım ile rezidü hastalık varlığının ilişkisi

4.8. Sitoredüktif Cerrahi Türü ile Hastalıksız Sağkalım Arasındaki İlişki

Maksimal CRS'nin genel sağkalım üzerindeki anlamlı etkisi hastalıksız sağkalımda da izlendi (Şekil-17). Maksimal CRS ile ortalama hastalıksız sağkalım 218,2 ay iken Optimal CRS grubunda bu süre 132,9 ay, Suboptimal CRS grubunda ise 8,6 ay olarak saptandı ($p<0.01$).



Şekil 17: Rezidü hastalık varlığı ile hastalıksız sağkalım (PFS) ilişkisi

4.9. İleri Evre Endometrium Kanserli Hastalarda Sitoredüktif Cerrahinin Sağkalıma Etkisinin Cox Regresyon Analizi

Tablo 16'da ileri evre endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerindeki etkisi Cox regreyon analizi ile incelenmiştir. Cerrahi tanım, sağkalım üzerinde en güçlü etkilerden birine sahiptir ve elde edilen sonuçlar maksimal cerrahinin sağkalım için kritik bir rol oynadığını açıkça göstermektedir.

Tablo 16: İleri evre endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerindeki etkisi, cox regresyon modeli

Parametre	*HR[a]*	*95% CI[b]*	*p*
Cerrahi tanım			
Maksimal	Referans	1	< 0,01
Optimal	3,844	2,214- 6,674	< 0,01
Suboptimal	43,013	15,460- 119,669	< 0,01
Histopatolojik Tanı			
Endometrioid Kanser	Referans	1	,013
Seröz Kanser	2,213	1,009- 4,851	,047
Berrak Hücreli Kanser	3,902	1,570- 9,701	,003
Karsinosarkom	3,191	1,454- 7,004	,004
Mikst	2,581	,731- 9,116	,141
Grade			
Grade 1	Referans	1	,021
Grade 2	1,250	,534- 2,924	,607
Grade 3	2,265	,945- 5,430	,067
Grade Verilmemiş	,789	,230- 2,711	,707
Evre (FIGO 2023)		,425- 1,380	,766
Adjuvan Tedavi			
KT	Referans	1	,920
KT+RT	1,058	,597- 1,873	,848
RT	,871	,331- 2,295	,780

a: HR (Hazard Ratio): Tehlike oranı, Cox Regresyon sağkalım analizinde , bağımsız değişkenin riski ne kadar arttırdığı ya da azalttığı oran.
b: Cl: (Confidence Interval): Güven aralığı, farklı gruplar arasında olay riskini kıyaslamak için kritik bir ölçüttür. Yüksek HR değerleri, daha yüksek risk anlamına gelirken, düşük HR değerleri daha iyi prognozu işaret eder.

Maksimal cerrahi referans grup olarak alınırken, optimal cerrahi grubunda Hazard Ratio (HR) 3,844 olarak hesaplanmış ve bu durum, ölüm riskinin maksimal cerrahiye göre yaklaşık 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (95% CI: 2,214–6,674, p<0,01). Suboptimal cerrahi grubunda ise HR 43,013 olarak belirlenmiş olup bu da ölüm riskinin dramatik bir şekilde arttığını ve suboptimal cerrahinin prognoz üzerindeki olumsuz etkisini açıkça ortaya koymuştur (95% CI: 15,460–119,669, p<0,01).

Histopatoloji, ileri evre endometrium kanserinde sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olarak öne çıkmaktadır. Referans grup olarak alınan endometrioid kanserle karşılaştırıldığında; seröz kanserde ölüm riski yaklaşık 2 kat artmış olup bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır (HR = 2,213, 95% CI: 1,009–4,851, p=0,047). Berrak hücreli alt tipi ise en kötü prognoza sahip olup ölüm riski yaklaşık 4 kat artmıştır (HR = 3,902, 95% CI: 1,570–9,701, p=0,003). Benzer şekilde, karsinosarkom alt tipinde de ölüm riski yaklaşık 3 kat artmış ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (HR = 3,191, 95% CI: 1,454–7,004, p=0,004). Mikst grup ise risk artışı açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (HR = 2,581, 95% CI: 0,731–9,116, p=0,141). Genel olarak, berrak hücreli ve karsinosarkom alt tiplerinin sağkalım açısından en kötü prognoza sahip olduğu tespit edilmiş olup, bu durum histopatolojik alt tiplerin sağkalım üzerinde belirleyici bir faktör olduğunu ortaya koymaktadır.

Grade, ileri evre endometrium kanserinde sağkalımı etkileyen bir değişken olarak incelenmiş ancak istatistiksel olarak belirgin bir etkisi saptanamamıştır. Referans grup olarak alınan Grade 1 ile karşılaştırıldığında, Grade 2'nin ölüm riski anlamlı bir artış göstermemiştir (HR = 1,250, 95% CI: 0,534–2,924, p=0,607). Benzer şekilde, Grade 3'te risk artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte sonuç sınırda bir değere sahiptir (HR = 2,265, 95% CI: 0,945–5,430, p=0,067), bu da Grade 3'ün ölüm riskini artırma eğilimi olduğunu düşündürmektedir. Grade bilgisi olmayan hastalar için sağkalım riski de anlamlı bir fark göstermemiştir (HR = 0,789, 95% CI: 0,230–2,711, p=0,707).

Adjuvan tedavi modaliteleri arasında sağkalım açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Referans grup olarak alınan kemoterapi (KT) ile karşılaştırıldığında, kemoterapi ve radyoterapinin birlikte uygulandığı hastalarda ölüm riski anlamlı bir artış göstermemiştir (HR = 1,058, 95% CI: 0,597–1,873, p=0,848). Benzer şekilde, yalnızca radyoterapi alan hastalarda da sağkalım riski referans gruba kıyasla anlamlı bir fark yaratmamıştır (HR = 0,871, 95% CI: 0,331–2,295, p=0,780).

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri (EK), gelişmiş ülkelerde en yaygın jinekolojik kanser olarak karşımıza çıkarken, gelişmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde serviks kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (1). Bu kadar sık görülen bu kanserin doğru şekilde tedavi edilmesi hayati öneme sahiptir. 1988 yılından günümüze evrelendirmesi cerrahi olarak yapılmaktadır ve evrelemede standart yaklaşım histerektomi, bilateral salpingooferektomi, batın sitolojisi alınması ve ekstrauterin hastalık ihtimallerine göre uygun pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonlarının, metastaz riski varsa omentumun ve diğer metastazlı organların çıkarılması şeklindedir (111). FIGO, 2023 yılında endometrium kanserinin cerrahi evrelemesini güncelleyerek, tümörün patolojik ve moleküler özelliklerini daha iyi değerlendirme şansı tanımıştır. Bizim çalışmamızda FIGO 2023 evrelemesine göre 5 hasta (%3,3) evre 3B, 38 hasta (%25,2) evre 3C1, 59 hasta (%39,1) evre 3C2, 27 hasta (%17,9) evre 4B ve 22 hasta (%14,6) evre 4C olarak sınıflandırılmıştır.

Churn ve arkadaşlarının çalışmasında, cerrahi müdahale uygulanamayan 25 erken evre ve 12 ileri evre endometrium kanseri hastasında radyoterapinin (RT) sağkalım üzerindeki etkisi incelenmiş ve ileri evre hastalarda medyan sağkalım süresi 15 ay olarak bildirilmiştir (185). Bu sonuç, cerrahi müdahalenin mümkün olmadığı ileri evre hastalarda sağkalım sürelerinin sınırlı olduğunu ve RT'nin tek başına sağkalımı anlamlı ölçüde uzatmada yeterli olmadığını göstermektedir. Buna karşılık, çalışmamızda sitoredüksiyon cerrahisi uygulanan hastalarda sağkalım sürelerinin belirgin şekilde daha uzun olduğu gözlemlenmiştir. Evre 3 hastalarda ortalama sağkalım süresi 158,4 ay, Evre 4 hastalarda ise 105,1 ay olarak tespit edilmiştir. Bu bulgular, sitoredüksiyon cerrahisinin sağkalımı iyileştirmedeki kritik önemini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Kolombo ve arkadaşlarının ESMO-ESGO-ESTRO endometrium kanseri konsensüs çalışma grubuyla gerçekleştirdiği çalışma, Evre 3-4 endometrium kanserinin cerrahi tedavisinde radikal sitoredüktif cerrahinin yapılması gerektiği konusunda bir fikir birliği sağlandığını göstermektedir (173). Bu çalışma, cerrahinin etkinliğinin yanı sıra, tedavi yaklaşımlarının standardize edilmesi açısından da önemli bir adımdır. Cerrahi

yaklaşımın net bir şekilde belirlenmesi, hastalara önerilen tedavi planlarının daha etkili olmasını sağlayacak ve klinik sonuçları önemli ölçüde iyileştirecektir (173).

Griffiths ve arkadaşlarının 1975 yılında gerçekleştirdiği çalışma, sitoredüktif cerrahinin endometrium ve over kanserindeki önemine ilişkin çarpıcı bulgular sunmaktadır. Çalışmada, Evre 2-3 over kanseri hastaları incelenmiş ve rezidü tümör yükü ile sağkalım süresi arasında güçlü bir ters ilişki olduğu tespit edilmiştir; rezidü tümör miktarı arttıkça sağkalım süresinin anlamlı şekilde azaldığı gözlemlenmiştir (186). Bu bulgu, sitoredüktif cerrahinin, tümör yükünün azaltılmasının hayati önem taşıdığı kanser türlerinde sağkalım üzerinde belirgin bir etki yarattığını açıkça ortaya koymaktadır.

Endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin etkisi üzerine yapılan çalışmaların çoğunun retrospektif olarak düzenlenmiş olması, verilerin yorumlanması açısından bazı kısıtlamalar taşımaktadır. Seçim yanlılığı, hastaların cerrahi müdahale almaları ya da tedavi şekillerine göre gruplandırılmalarından kaynaklanan farklılıklar, sonuçların geçerliliğini etkilemektedir. Bu nedenle, mevcut literatür, daha sağlam veriler elde edilmesi amacıyla dikkatle değerlendirilmelidir.

Biz bu çalışmamızda ileri evre EK nedeniyle Maksimal, Optimal, Suboptimal CRS'nin sağkalım avantajlarını saptamayı ve karşılaştırmayı hedefledik. Analizlere göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar izledik.

Çalışma grubumuzda 86 (%57) hastaya Maksimal, 54 (%35,8) hastaya Optimal, 11 (%7,3) hastaya Suboptimal CRS uygulanmıştır. Hastaların yaş dağılımına bakıldığında, %58,9'u 60 yaş altı, %41,1'i ise 60 yaş ve üzerindedir.

Tümör histolojik tiplerinden en yaygın olanı %60,9 (n:92) oranla endometrioid adenokarsinomdur ve bu hastaların 60'ına Maksimal, 25'ine Optimal ve 7'sine Suboptimal CRS uygulanmıştır. Maksimal CRS uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 191 ay iken Optimal CRS uygulanan grupta bu süre 134,2 ay Suboptimal CRS uygulanan grupta ise 12 ay olarak gözlemlenmiştir. Endometrioid histoloji varlığında Maksimal grupta (n:60) median OS 207.9 ay,

Optimal grupta (n:23) median OS 134,7 ay, Suboptimal grupta (n:7) median OS 10,8 ay ($p < 0,01$) olarak gözlemlenmiştir.

Benzer şekilde, Ayhan ve arkadaşlarının 1977-1998 yılları arasında opere edilmiş 37 hastadan oluşan çalışmada, Optimal CRS uygulanan Evre 4B hastalarda medyan sağkalım süresi 25 ay ve optimal grupta da gözle görünür tümörü olmayan 12 hastada medyan sağkalım süresi 48 ay, rezidü tümörü olan hastalarda 13 ay, Suboptimal CRS uygulanan hastalarda ise 10 ay olarak belirtilmiştir (187). Aynı dönemde Chi ve arkadaşları ise Evre 4 endometrium kanseri hastalarında Optimal CRS'nin medyan sağkalım süresinin 31 ay, Suboptimal CRS'nin ise 12 ay olduğunu göstermiştir (188). Shih ve arkadaşlarının 1977-2003 yılları arasında Evre 4 endometrioid endometrium kanseri nedeniyle sitoredüktif cerrahi uygulanan 58 hasta ile yapılan retrospektif çalışması, Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki belirgin avantajını vurgulamıştır. Gözle görülür rezidü tümör bırakılmayan hastalarda ortalama sağkalım süresi 42,2 ay olarak rapor edilmiş, rezidü tümörü olan hastalarda ise bu süre 19 aya düşmüştür (189). Bristow ve arkadaşlarının 1990-1998 yılları arasında Evre 4B EK'de, Optimal ve Suboptimal sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerindeki etkilerini gösterdiği çalışmada, Optimal CRS uygulanan hastaların medyan sağkalım oranı 34,3 ay olurken, Suboptimal CRS uygulanan hastalar için bu süre 11 ay olarak bulunmuştur (190). Bu bulgular, rezidü tümör büyüklüğünün sağkalım süresi üzerinde doğrudan bir etkisi olduğunu desteklemektedir. Ancak Chi ve arkadaşlarının çalışmasında, cerrahi öncesi küçük hacimli metastatik hastalık ile başlangıçta büyük hacimli metastatik hastalığa sahip ve Optimal CRS yapılan hastalar arasında sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p = 0,102$) (188). Bu durum, yalnızca rezidü tümör miktarının değil, aynı zamanda başlangıçtaki hastalık yükünün de sağkalım üzerinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamız, literatürdeki bu çalışmalardan belirgin farklılıklar taşımaktadır. Öncelikle, sadece Evre 4 hastaları değil, hem Evre 3 hem de Evre 4 endometrium kanseri hastalarını değerlendirmiş; ve bu sayede farklı evrelerde sitoredüksiyon cerrahisinin etkilerini karşılaştırma imkânı sunmuştur. İkinci olarak, diğer çalışmalarda genellikle Optimal ve Suboptimal CRS'nin etkileri incelenirken,

çalışmamız maksimal CRS'nin (görünür tümör bırakılmadan yapılan cerrahi) sağkalım üzerindeki etkisini detaylı bir şekilde ele almış ve vurgulamıştır. Maksimal CRS uygulanan hastalarda medyan sağkalım süresinin 191 aya kadar uzadığı bilgisi, Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki üstün etkisini açıkça ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, çalışmamız daha geniş bir hasta popülasyonunu değerlendirerek ve Maksimal CRS'ye odaklanarak, literatüre hem metodolojik hem de klinik açıdan önemli bir katkı sağlamaktadır. Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki kritik rolünü vurgulayan bulgularımız, ileri evre endometrium kanseri tedavisinde bu yaklaşımın önemini güçlendirmektedir.

Thomas ve arkadaşları (1982-2005) tarafından yapılan çalışmada, Evre 3C ve Evre 4 uterin papiller seröz karsinom tanılı 70 hasta incelenmiş, bu hastalardan 42'sine Optimal, 26'sına Maksimal ve 2'sine Suboptimal sitoredüksiyon uygulanmış ve maksimal CRS yapılan hastalarda medyan sağkalım süresi 51 ay olarak bildirilmiştir (191). Buna karşılık, çalışmamızda Maksimal CRS uygulanan hastalarda medyan sağkalım süresi daha uzun hesaplanmıştır. Bu farklılık, birkaç önemli faktöre dayandırılabilir. Thomas ve arkadaşlarının çalışmasında analiz, yalnızca uterin papiller seröz karsinom histolojik tipine sahip hastalar üzerinde yapılmıştır. Bu histolojik alt tip, daha agresif bir biyolojik seyir gösterdiği ve genellikle daha kötü bir prognoza sahip olduğu için sağkalım süresini olumsuz etkileyebilir. Buna karşılık, çalışmamızda hem endometrioid tip hem de non-endometrioid tip histolojilere sahip daha geniş bir hasta grubu analiz edilmiştir. Bu durum, çalışmamızın daha genel bir hasta popülasyonunu kapsadığını ve sağkalım sürelerinin farklı histolojik alt tiplerin biyolojik davranışlarına göre değişebileceğini göstermektedir.

Grade, ileri evre endometrium kanserinde sağkalımı etkileyen bir değişken olarak incelenmiş, ancak bu çalışmada istatistiksel olarak belirgin bir etkisi saptanamamıştır. Referans grup olarak alınan Grade 1 ile karşılaştırıldığında, Grade 2'nin ölüm riski anlamlı bir artış göstermemiştir (HR = 1,250, 95% CI: 0,534–2,924, p=0,607). Benzer şekilde, Grade 3'ün ölüm riski de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olmakla birlikte, sonuç sınırda bir değere sahiptir (HR = 2,265, 95% CI: 0,945–5,430, p=0,067). Bu durum, Grade 3 tümörlerin ölüm riskini artırma

eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, grade bilgisi olmayan hastalar için ölüm riski anlamlı bir fark göstermemiştir (HR = 0,789, 95% CI: 0,230–2,711, p=0,707).

Cerrahi sonrası rezidü hastalık durumu ve cerrahinin kapsamı, grade ile değerlendirildiğinde, sağkalım üzerindeki etkilerin daha belirgin hale geldiği görülmüştür. Grade 1-2 tümörlerde maksimal sitoredüksiyon yapılan hastalarda sağkalım süresi ortalama 221,1 ay olarak belirlenmiş, bu grup optimal cerrahi yapılan hastalara kıyasla (134,2 ay) anlamlı şekilde daha iyi prognoz göstermiştir. Suboptimal cerrahi yapılan Grade 1-2 hastalardaki sağkalım süresi ise sadece 7 ay olarak hesaplanmıştır, ancak bu grupta yalnızca bir hasta yer aldığı için genelleme yapmak güçtür (Şekil 10). Grade 3 hastalarda da benzer bir eğilim gözlemlenmiştir.

Maksimal sitoredüksiyon yapılan Grade 3 hastalarda sağkalım süresi 135,3 ay olarak belirlenmiş, bu süre optimal cerrahi yapılan grupta 43,7 aya, suboptimal cerrahi yapılan grupta ise 11,5 aya kadar düşmüştür (Şekil 11). Bu sonuçlar, yüksek dereceli tümörlerde bile cerrahi kapsamın sağkalım üzerinde belirleyici olduğunu açıkça göstermektedir. Ayrıca, Grade 3 hastalarda cerrahi başarısının daha kritik olduğu ve optimal cerrahinin dahi sağkalımı anlamlı ölçüde kısaltabildiği görülmektedir. Creasman ve arkadaşlarının 1987'de yapmış olduğu ile Colombo ve arkadaşlarının 2016'da yapmış olduğu çalışmalarda Grade 3 tümörlerin biyolojik olarak daha agresif bir seyir izlediği ve daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu sıkça belirtilmiştir (131, 173). Ancak, bu çalışmada görüldüğü gibi, Maksimal sitoredüksiyonun sağkalım üzerindeki olumlu etkisi tümör derecesinden bağımsız olarak kendini göstermektedir. Maksimal cerrahinin sağkalımı artırıcı etkisi, hem düşük derece (Grade 1-2) hem de yüksek derece (Grade 3) tümörlerde gözlenmiştir. Suboptimal cerrahinin ise her iki grade grubunda da sağkalım üzerinde dramatik şekilde olumsuz bir etkisi olduğu anlaşılmaktadır. Sonuç olarak, bu bulgular cerrahinin kapsamını optimize etmenin hem düşük hem yüksek dereceli tümörlerde sağkalımı artırmada kritik bir öneme sahip olduğunu göstermektedir.

Grade, sağkalımı etkileyen bağımsız bir değişken olarak bu çalışmada anlamlı bulunmamış olsa da, cerrahi müdahalelerle birlikte değerlendirildiğinde prognoz

üzerinde belirleyici bir rol oynayabilir. Bu nedenle, ileri evre endometrium kanseri yönetiminde cerrahi başarının artırılması ve rezidü hastalığın minimize edilmesi, her dereceden tümör için sağkalım oranlarını iyileştirecek stratejiler arasında yer almalıdır.

Çalışmamızda, hastalar FIGO 2023 evrelemesine göre sınıflandırıldığında elde edilen bulgular, daha erken evre hastalığı olan bireylerin (Evre 3B) sağkalım sürelerinin belirgin olarak daha uzun (229,2 ay) olduğunu göstermektedir. Evre 3 hastalığa sahip 102 hastada ortalama genel sağkalım süresi (OS) 158,4 ay, Evre 4 hastalığına sahip 49 hastada ise 105,1 ay olarak bulunmuştur ($p < 0.01$). Ayrıca, Evre 3 hastalıkta cerrahinin türüne göre sağkalım süreleri de önemli farklılıklar göstermektedir. Maksimal cerrahi uygulanan hastalarda (n=71) ortalama sağkalım süresi 188.7 ay iken, Optimal cerrahide (n=27) 96,7 ay, Suboptimal cerrahide (n=4) ise yalnızca 11 ay olarak belirlenmiştir ($p<0.01$).

Evre 4 hastalıkta da cerrahinin etkisi nettir. Maksimal cerrahi (n=15) uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi 161,6 ay, Optimal cerrahide (n=26) 73,7 ay ve Suboptimal cerrahide (n=7) 12,5 ay olarak tespit edilmiştir ($p < 0.01$). Cerrahinin türüne göre karşılaştırıldığında, Maksimal CRS'nin hem Optimal hem de Suboptimal CRS'ye göre belirgin bir avantaj sağladığı görülmektedir (Maksimal CRS ile Optimal CRS arasındaki farkın anlamlılığı < 0.01; Maksimal cerrahi ile Suboptimal cerrahi arasındaki farkın anlamlılığı $p < 0.01$; Optimal CRS ile Suboptimal CRS arasındaki farkın anlamlığı $p < 0.01$). Literatürde, Evre 3 ve 4 hastalara uygulanan sitoredüktif cerrahiler üzerine sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Histopatolojik tanı, ileri evre endometrium kanserinde sağkalımı etkileyen önemli bir faktördür. Çalışmamızda seröz kanserde ölüm riski 2 kat (HR = 2,213, p=0,047), berrak hücreli kanserde 4 kat (HR = 3,902, p=0,003), karsinosarkomda ise 3 kat artmıştır (HR = 3,191, p=0,004). Mikst grupta anlamlı bir fark bulunmamış olup (HR = 2,581, p=0,141), bu durum vaka sayısının azlığıyla ilişkilendirilmiştir. Berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom, en kötü prognoza sahip alt tipler olarak öne çıkmış ve bu durum histopatolojik alt tiplerin sağkalım üzerindeki belirleyici

rolünü bir kez daha ortaya koymuştur. Lambrou ve arkadaşlarının 1990-2002 yılları arasında yaptığı çalışmada, Evre 3 ve 4 endometrium kanseri nedeniyle sitoredüktif cerrahi uygulanan 85 hasta değerlendirilmiştir. Bu hastaların 69'una optimal sitoredüksiyon (rezidü tümör 2 cm'den küçük), 16'sına ise suboptimal sitoredüksiyon (rezidü tümör 2 cm'den büyük) uygulanmıştır. Optimal CRS grubunda medyan sağkalım süresi 17,8 ay, suboptimal grupta ise 6,7 ay olarak rapor edilmiş, optimal CRS'nin sağkalım avantajı vurgulanmış, suboptimal CRS'nin ise kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (p=0.001) (192). Ancak, bu çalışmada maksimal CRS'nin etkisi değerlendirilmemiş; ayrıca papiller seröz ve berrak hücreli histolojiler çalışma dışında bırakılarak histolojik çeşitliliği sınırlamıştır. Çalışmamız, hem endometrioid hem de non-endometrioid histolojik tipleri içermesi ve Maksimal CRS'yi değerlendirmesi ile önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

Bizim çalışmamızda maksimal CRS uygulanan hastalarda sağkalım süreleri belirgin şekilde daha uzun gözlenmiştir. Optimal CRS uygulanan hastalarda sağkalım süresi 134,7 ay iken, suboptimal CRS grubunda bu süre 10,8 ay ile sınırlı kalmıştır ($P < 0.01$). Maksimal CRS, histolojik tipten bağımsız olarak prognozu iyileştirme potansiyelini açıkça ortaya koymaktadır. Lambrou ve arkadaşlarının optimal CRS için rapor ettiği 17,8 aylık medyan sağkalım süresine kıyasla, çalışmamızdaki 134,7 ay gibi uzun bir süre, cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler, hasta popülasyonundaki farklılıklar ve adjuvan tedavi protokollerindeki değişikliklerle açıklanabilir. Bu bulgular, maksimal CRS'nin ileri evre endometrium kanserinde sağkalımı iyileştirmede kritik bir öneme sahip olduğunu güçlü bir şekilde desteklemektedir.

Karam ve arkadaşlarının 2020 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, ileri evre endometrium kanseri hastalarında sitoredüktif cerrahinin etkinliği ve nüks sonrası sağkalım süreleri ele alınmış olup, Optimal CRS yapılan hastalarda nüks sonrası sağkalım sürelerinin 18-24 ay arasında, Suboptimal CRS yapılan hastalarda ise 6-12 ay arasında bulunmuştur (193). Ancak, bu çalışmada nüks sonrası sağkalım süresinin medyan değeri verilmemiş ve Maksimal CRS ayrı bir kategori olarak değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın medyan nüks süresi 16 ay olarak belirlenmiş. Alt sınır 1 ay, üst sınır ise 242 ay ile çok geniş bir aralık gözlemlenmiştir. Bu geniş zaman aralığı, hastaların klinik özelliklerindeki çeşitlilik

ve heterojenlik ile açıklanabilir. Suboptimal CRS yapılan grupta nüks sonrası sağkalım süresi sadece 3,5 ay olarak saptanmış ve bu sonuç, Karam ve arkadaşlarının bulgularıyla paralellik göstermektedir. Maksimal CRS yapılan grupta nüks sonrası sağkalım süresi 41,1 ay iken, optimal CRS uygulanan grupta bu süre 23,8 ay olarak saptanmıştır. Ancak, Maksimal ve Optimal CRS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (p=0.10). Bu bulgu, Maksimal CRS'nin sağkalım üzerinde belirgin bir avantaj sunduğunu gösterirken, hasta gruplarındaki heterojenliğin, adjuvan tedavi farklılıklarının ve cerrahi sonrası bakım uygulamalarının bu farkın istatistiksel olarak anlamlı hale gelmesini engellemiş olabileceğini düşündürmektedir. Bu iki çalışma karşılaştırıldığında, Optimal ve Suboptimal cerrahi gruplarındaki nüks sonrası sağkalım sonuçlarının genel olarak uyumlu olduğu, ancak Maksimal CRS grubunda kendi çalışmamızda belirgin bir avantaj saptandığı görülmektedir. Bunun nedeni, Maksimal CRS'nin daha az, neredeyse sıfıra yakın rezidü tümör bırakması ve ileri evre kanserlerde tümör yükünü daha etkili bir şekilde azaltması olabilir. Ayrıca, Maksimal CRS sonrası uygulanan adjuvan tedavilerin etkinliği de bu uzun sağkalım sürelerini destekleyebilir.

Sitoredüksiyonun sağkalıma etkisi, over kanserindeki gibi çeşitli varsayımsal mekanizmalar aracılığıyla gerçekleşebilir. Tümörün büyük bir kısmının cerrahi olarak çıkarılması, metabolizma üzerindeki olumsuz etkileri azaltarak hastanın yaşam konforunu ve performansını artırabilir. Ayrıca, tümörün kan akışını artırarak ilaçların etkili bir şekilde tümoral dokuya ulaşmasını sağlayabilir. Bu süreç, tümör hücrelerinin kemoterapiye yanıt verme yeteneğini güçlendirebilir ve ilaç direnci ile ilişkili spontan mutasyonların oluşumunu azaltabilir.

Çalışmamız, literatürdeki diğer çalışmalardan birkaç önemli noktada ayrışmaktadır. Öncelikle, geniş bir hasta popülasyonu üzerinde Maksimal CRS'nin etkilerini detaylı bir şekilde analiz ederek literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Ayrıca, hem histolojik tip hem de evre bazında yapılan alt grup analizleri, farklı hasta gruplarında Maksimal CRS'nin etkisini daha net bir şekilde ortaya koymuştur. Endometrioid adenokarsinom gibi daha iyi prognoz gösteren histolojik alt tiplerde sağkalım sürelerinin Maksimal CRS ile belirgin şekilde arttığı gösterilmiştir (p <

0,01). Bunun yanı sıra, Optimal ve Suboptimal CRS ile karşılaştırıldığında Maksimal CRS'nin sağkalım avantajı belirgin şekilde öne çıkmıştır.

Bu bulgular, ileri evre endometrium kanseri tedavisinde cerrahi stratejilerin optimize edilmesinin gerekliliğini vurgulamaktadır. Maksimal CRS uygulamalarının klinik sonuçlara olan etkisi, bu tedavi yaklaşımının daha geniş bir hasta grubunda standart tedavi olarak uygulanması gerektiğine dikkat çekmektedir.

Son dönemlerde gerçekleştirilen bir meta-analiz, ileri evre veya nüks endometrium kanseri tedavisinde sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerindeki etkilerini incelemiştir. Bu çalışmanın bulguları, Maksimal CRS'nin sağkalım süresini anlamlı bir şekilde artırdığını ortaya koymuştur (Her %10'luk artış sağkalımı 9,3 ay uzatır) (194). Ancak, bu meta-analizde yer alan çalışma gruplarının heterojen yapısı ve çok değişkenli analizler için yeterli istatistiksel güce sahip olmaması, sonuçların güvenilirliğini sınırlamakta; dolayısıyla bulguların daha fazla araştırma ile doğrulanması gerekmektedir. Bizim çalışmamız bu meta-analizin sınırlamalarını aşmayı hedefleyerek, maksimal sitoredüksiyonun sağkalım üzerindeki etkisini daha kapsamlı ve ayrıntılı bir biçimde değerlendirmiştir. Daha homojen bir hasta grubuna (Evre 3 – 4) odaklanarak yapılan analizler ve detaylı alt grup değerlendirmeleri, Maksimal CRS'nin sağkalım avantajını net bir biçimde ortaya koymuştur.

Çalışmamızda, Optimal ve Suboptimal cerrahi müdahaleler arasındaki sağkalım farkları açıkça gösterilmiş; Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki belirgin olumlu etkisi güçlü bir şekilde vurgulanmıştır. Özellikle, Suboptimal CRS uygulanan hastalarda sağkalım sürelerinin kısa bulunması, Maksimal CRS'nin avantajını daha da belirgin hale getirmiştir.

Bu kapsamda, çalışmamız yalnızca mevcut literatüre katkıda bulunmakla kalmayıp, aynı zamanda Maksimal CRS'nin klinik değerini daha sağlam bir şekilde destekleyerek, bu tür cerrahilerin pratikteki önemini pekiştirmiştir. Çalışmanız, literatürdeki diğer bulgularla karşılaştırıldığında daha net sonuçlar sunarak, hastaların tedavi süreçlerinde optimal cerrahi yaklaşımların hangi düzeyde stratejik bir öneme sahip olduğunu gözler önüne sermektedir. Bu sayede, endometrium kanseri

tedavisinde cerrahi stratejilerin geliştirilmesine yönelik önemli bir temel oluşturarak, gelecekteki araştırmalara da ışık tutmaktadır.

Ayrıca, çalışmamız, Maksimal CRS'nin ileri evre endometrium kanserindeki önemini vurgulamakla birlikte, bu tedavi stratejisini daha da geliştirebilmek için gelecekte yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu bağlamda, cerrahi sonrasında uygulanan adjuvan tedavi protokollerinin etkilerini değerlendirmek ve cerrahi teknikleri standardize etmek, tedavi etkinliğini artırmada kritik bir rol oynayabilir. Bununla birlikte, cerrahi sırasında kullanılan teknolojik araçların ve yöntemlerin etkinliğinin araştırılması, sağkalım avantajını daha da artırma potansiyeline sahiptir. Bu nedenle, gelecekteki çalışmalar hem cerrahi stratejilerin optimize edilmesine hem de hastaların genel tedavi deneyimlerinin ve sonuçlarının iyileştirilmesine katkıda bulunma fırsatını sunmaktadır.

Çalışmamızın en güçlü yönü, ileri evre endometrium kanserinde sitoredüktif cerrahinin sağkalıma etkisini geniş bir zaman diliminde (2000-2020) değerlendirilmiş olması; ve bu sayede oldukça güçlü bir veri setine sahip olmasıdır. Çalışmamız 2023 FIGO evreleme sistemini kullanmış; hem evreleme hem de tedavi modaliteleri açısından güncel ve modern yaklaşımları benimsemiştir. Histolojik tip, grade, cerrahi yöntem gibi birçok prognostik faktör ayrıntılı şekilde ele alınmış ve literatürdeki önemli çalışmalarla karşılaştırma yapılarak bulguların yorumlanması tezin bilimsel bağlamını güçlendirmiştir. Veri seti hem endometrioid hem de non-endometrioid histolojik tipleri kapsayarak daha geniş bir hasta popülasyonunu analiz etmiş ve literatüre önemli bir katkı sağlamıştır. Ayrıca Maksimal, Optimal ve Suboptimal sitoredüksiyon prosedürlerinin sağkalım üzerindeki etkisinin tartışılması, literatürde genellikle Optimal ve Suboptimal CRS'nin etkilerinin incelendiği çalışmalardan farklı olarak Maksimal CRS'nin standart bir yaklaşım olarak benimsenmesi gerektiğini güçlü bir şekilde desteklemiştir.

Çalışmamızın zayıf yönleri ise; 151 hasta üzerinde analiz yapılmış olması, özellikle alt gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda istatistiksel gücü azaltabilir. TCGA veya moleküler sınıflamaların tam olarak entegre edilmemesi, çalışmanın modern genetik perspektiften eksik kalmasına neden olabilir. Cerrahi prosedür

uygulanmayan hasta gruplarıyla karşılaştırma yapılmaması, cerrahinin mutlak etkisinin değerlendirilmesini sınırlayabilir. Hasta popülasyonundaki heterojenlik (Grade, histolojik tip, cerrahi yöntem) analiz sonuçlarını etkileyebilir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, ileri evre (Evre III-IV) endometrium kanseri hastalarında Maksimal, Optimal ve Suboptimal sitoredüksiyon cerrahisinin sağkalım üzerindeki etkileri detaylı bir şekilde incelenmiştir. Bulgularımız, Maksimal CRS'nin hem Evre 3 hem de Evre 4 hastalarda belirgin bir sağkalım avantajı sağladığını göstermektedir. Maksimal CRS uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresinin 191 ay gibi uzun bir süreye ulaşması, bu cerrahi yaklaşımın ileri evre endometrium kanseri tedavisindeki kritik rolünü net bir şekilde ortaya koymaktadır.

Optimal CRS grubunda sağkalım süresi Maksimal CRS'ye göre daha düşük olmakla birlikte, Suboptimal CRS grubuna kıyasla anlamlı bir avantaj sağlamıştır. Suboptimal CRS uygulanan hastalarda ise sağkalım süresi belirgin şekilde daha kısa olup, rezidü tümör miktarının sağkalım üzerindeki doğrudan etkisini bir kez daha doğrulamaktadır.

Çalışmamızda ayrıca FIGO 2023 evreleme sistemiyle yapılan analizlerde, erken evre (Evre IIIB) hastalarda daha uzun sağkalım süreleri gözlemlenirken, ileri evrede Maksimal CRS'nin sağkalım süresini artırmada önemli bir etken olduğunu göstermiştir. Endometrioid histolojik tipe sahip hastalarda Maksimal CRS'nin sağkalım avantajının daha belirgin olması, histolojik özelliklerin klinik yönetimde dikkate alınması gerektiğini vurgulamaktadır.

Bu sonuçlar, ileri evre endometrium kanseri tedavisinde Maksimal CRS'nin, tümör yükünü minimize etme ve sağkalımı artırma açısından en etkili cerrahi strateji olduğunu ortaya koymaktadır. Aynı zamanda, bu çalışmanın literatüre katkısı, farklı histolojik alt grupları ve evreleri kapsayarak, Maksimal CRS'nin geniş bir hasta grubunda sağkalım avantajlarını doğrulamasıdır.

Öneriler:

- Maksimal CRS'nin sağkalım üzerindeki olumlu etkisini artırmak için cerrahi tekniklerin ve teknolojilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

- Rezidü tümör miktarını en aza indirme hedefiyle cerrahi sonrası adjuvan tedavi stratejilerinin optimize edilmesi önemlidir.
- Gelecekteki çalışmalar, farklı histolojik alt grupları ve ileri evre hastalıkları daha geniş popülasyonlar üzerinde, daha detaylı inceleyerek Maksimal CRS'nin klinik etkilerini daha geniş bir perspektifte değerlendirmelidir.

Sonuç olarak, Maksimal CRS, ileri evre endometrium kanseri tedavisinde hasta sağkalımını artırmak için standart bir yaklaşım olarak kabul edilmelidir. Bu cerrahi yöntemin yaygınlaştırılması ve adjuvan tedavilerle entegrasyonu, tedavi sonuçlarını daha da iyileştirecektir.

KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2021;71(3):209-49.
2. Müdürlüğü HSG. Türkiye Kanser İstatistikleri (2017). Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı. 2018.
3. Solmaz U, Ekin A, Mat E, Dereli L, Gezer C, Gökçü M, et al. Endometriyum Kanserinde Güncel Yaklaşimlar. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2016;19(1):7-16.
4. Dijkhuizen FPH, Mol BW, Brölmann HA, Heintz APM. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta‐analysis. Cancer. 2000;89(8):1765-72.
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1983;15(1):10-7.
6. Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Archiv. 2004;444(3):213-23.
7. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. The Lancet. 2022;399(10333):1412-28.
8. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. The Lancet. 2005;366(9484):491-505.
9. Rungruang B, Olawaiye AB. Comprehensive surgical staging for endometrial cancer. Reviews in Obstetrics and Gynecology. 2012;5(1):28.
10. Berek JS, Matias‐Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2023;162(2):383-94.
11. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstetrics & Gynecology. 2012;120(2 Part 1):383-97.
12. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin III F, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecologic oncology. 1995;56(1):29-33.
13. Hoffman B, Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Bradshaw K, Cunningham F. Williams jinekoloji. Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2015:
14. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. Gynecologic oncology. 2010;119(2):291-4.
15. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. The Lancet. 2000;355(9213):1404-11.

16. Creutzberg CL, Van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 2015;91(3):530-9.
17. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2010;149(2):199-203.
18. Sugarbaker P, Gianola F, Speyer J, Wesley R, Barofsky I, Meyers C. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. Surgery. 1985;98(3):414-22.
19. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. CA: a cancer journal for clinicians. 1999;49(5):297-320.
20. Ameer MA, Fagan SE, Sosa-Stanley JN, Peterson DC. Anatomy, abdomen and pelvis: uterus. 2017.
21. Tatar MC. Kadin Genital Sistem Anatomisi Systema Genitale Femininum. Sağlik & Bilim 2022: Ebelik-IV. 2023:7.
22. Ribeiro SC, Tormena RA, Peterson TV, Gonzáles MdO, Serrano PG, Almeida JAMd, et al. Müllerian duct anomalies: review of current management. Sao Paulo Medical Journal. 2009;127:92-6.
23. Paxton S, Peckham M, Knibbs A. The Leeds histology guide. 2003.
24. Sivridis E, Giatromanolaki A. The endometrial hyperplasias revisited. Virchows Archiv. 2008;453:223-31.
25. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. Menopause Review/Przegląd Menopauzalny. 2017;16(3):107-11.
26. Berek JS, E N. Berek & Novak Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2021.s. 1002-1030
27. Zaino R, Carinelli S, Ellenson L, Eng C, Katabuchi H, Konishi I, et al. Tumours of the uterine corpus: epithelial tumours and precursors. Lyon: WHOPress. 2014:125-6.
28. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician‐gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;106:413.
29. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, Group UcotGOW. New WHO classification of endometrial hyperplasias. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015;75(02):135-6.
30. Amezcua CA, Lu JJ, Felix JC, Stanczyk FZ, Zheng W. Apoptosis may be an early event of progestin therapy for endometrial hyperplasia. Gynecologic oncology. 2000;79(2):169-76.
31. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 2006;106(4):812-9.

32. Chou A-J, Bing R-S, Ding D-C. Endometrial Atypical Hyperplasia and Risk of Endometrial Cancer. Diagnostics. 2024;14(22):2471.
33. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(1):7-33.
34. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2024;74(3):229-63.
35. Gu B, Shang X, Yan M, Li X, Wang W, Wang Q, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990–2019. Gynecologic oncology. 2021;161(2):573-80.
36. Oaknin A, Bosse T, Creutzberg C, Giornelli G, Harter P, Joly F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2022;33(9):860-77.
37. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic susceptibility to endometrial cancer: Risk factors and clinical management. Cancers. 2020;12(9):2407.
38. Felix A, Weissfeld J, Edwards R, Linkov F. Future directions in the field of endometrial cancer research: the need to investigate the tumor microenvironment. European journal of gynaecological oncology. 2010;31(2):139.
39. Berek J, Hacker NF. Berek and Hacker's Gynecologic Oncology: Wolters Kluwer Health; 2020.
40. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. Gynecologic oncology. 1974;2(2-3):122-9.
41. Gentry-Maharaj A, Karpinskyj C. Current and future approaches to screening for endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2020;65:79-97.
42. Zeleniuch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, Koenig K, Shore R, Kim M, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. British journal of cancer. 2001;84(7):975-81.
43. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. The American journal of clinical nutrition. 1987;45(1):283-9.
44. Shaw E, Farris M, McNeil J, Friedenreich C. Obesity and endometrial cancer. Obesity and cancer. 2016:107-36.
45. Mahdy H, Casey MJ, Crotzer D. Endometrial cancer. 2018.
46. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. International journal of cancer. 1998;76(6):784-6.
47. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL, De Roos AJ, Checkoway H, Thomas DB. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. Cancer Causes & Control. 2006;17:949-55.
48. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, Nautiyal J, et al. Risk factors for endometrial cancer: an umbrella review of the literature. International journal of cancer. 2019;145(7):1719-30.

49. van Meurs HS, Bleeker MC, van der Velden J, Overbeek LI, Kenter GG, Buist MR. The incidence of endometrial hyperplasia and cancer in 1031 patients with a granulosa cell tumor of the ovary: long-term follow-up in a population-based cohort study. International Journal of Gynecologic Cancer. 2013;23(8).
50. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. Journal of the National Cancer Institute. 2005;97(22):1652-62.
51. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. Journal of Cellular Biochemistry. 1995;59(S23):151-9.
52. Hemminki K, Bermejo JL, Granström C. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. European journal of cancer. 2005;41(14):2155-9.
53. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM. The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. Cancer control. 2009;16(1):8-13.
54. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, De La Chapelle A, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA‐mismatch‐repair genes. International journal of cancer. 1999;81(2):214-8.
55. Tan M-H, 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):400-7.
56. Beiner ME, Finch A, Rosen B, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecologic oncology. 2007;104(1):7-10.
57. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. International journal of cancer. 2003;104(6):669-76.
58. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. American journal of obstetrics and gynecology. 1998;179(1):6-12.
59. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstetrics & Gynecology. 2005;105(3):575-80.
60. Allen N, Yang T, Olsson H. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. The Lancet Oncology. 2015;16(9):1061-70.
61. Cullins V. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. The Journal of Reproductive Medicine. 1996;41(5 Suppl):428-33.

62. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. Endocrine-related cancer. 2010;17(4):R263-R71.
63. Wu Q-J, Li Y-Y, Tu C, Zhu J, Qian K-Q, Feng T-B, et al. Parity and endometrial cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. Scientific reports. 2015;5(1):14243.
64. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. American journal of epidemiology. 2012;176(4):269-78.
65. Ma X, Zhao L-G, Sun J-W, Yang Y, Zheng J-L, Gao J, et al. Association between breastfeeding and risk of endometrial cancer: a meta-analysis of epidemiological studies. European Journal of Cancer Prevention. 2018;27(2):144-51.
66. Baron JA, Nichols HB, Anderson C, Safe S. Cigarette smoking and estrogen-related cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2021;30(8):1462-71.
67. Je Y, Hankinson SE, Tworoger SS, DeVivo I, Giovannucci E. A prospective cohort study of coffee consumption and risk of endometrial cancer over a 26-year follow-up. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2011;20(12):2487-95.
68. Lafranconi A, Micek A, Galvano F, Rossetti S, Del Pup L, Berretta M, et al. Coffee decreases the risk of endometrial cancer: a dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. Nutrients. 2017;9(11):1223.
69. Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. Cancer. 2009;115(12):2765-74.
70. Conroy MB, Sattelmair JR, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee I-M. Physical activity, adiposity, and risk of endometrial cancer. Cancer Causes & Control. 2009;20:1107-15.
71. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology. 2001;15(3):341-54.
72. Wang Y, Zhao J, Chen X, Zhang F, Li X. Aspirin use and endometrial cancer risk: A meta-analysis and systematic review. Annals of Translational Medicine. 2020;8(7).
73. Clarke MA, Long BJ, Morillo ADM, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. JAMA internal medicine. 2018;178(9):1210-22.
74. Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Pap smears in women with endometrial carcinoma. Acta cytologica. 2001;45(4):555-60.
75. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, Ylöstalo P, Torvid K, Marsal K, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. American journal of obstetrics and gynecology. 1995;172(5):1488-94.
76. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer. American family physician. 2016;93(6):468-74.
77. Will AJ, Sanchack KE. Endometrial Biopsy. 2019.

78. Albers JR, Hull SK, Wesley RM. Abnormal uterine bleeding. American family physician. 2004;69(8):1915-26.
79. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. Menopause international. 2010;16(1):9-11.
80. Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J. Reporting endometrial cells in women 40 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. American journal of clinical pathology. 2005;123(4):571-5.
81. L HB, O SJ, D BK, M HL, M CM. Williams Jinekoloji. 2021;702-718.
82. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021;31(1).
83. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. Correction to "FIGO staging of endometrial cancer: 2023". 2023.
84. Pecorelli S. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium"[International Journal of Gynecology and Obstetrics (2009) 105: 103–104]. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2009;105:103-4.
85. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. The Lancet Oncology. 2014;15(7):e268-e78.
86. Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, Young R. WHO classification of tumours of the female reproductive organs (IARC WHO Classification of Tumours). World Health Organization. 2014:1-309.
87. Duzguner S, Turkmen O, Kimyon G, Duzguner IN, Karalok A, Basaran D, et al. Mucinous endometrial cancer: Clinical study of the eleven cases. Northern Clinics of İstanbul. 2020;7(1).
88. Jordan L, Abdul-Kader M, Al-Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: histopathologic changes within the female genital tract. International Journal of Gynecologic Cancer. 2001;11(4).
89. Young R. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Monodermal teratomas and somatic-type tumours arising from a dermoid cyst. 2014:63-6.
90. Fader AN, Boruta D, Olawaiye AB, Gehrig PA. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. 2010;22(1):21-9.
91. Slomovitz BM, Burke TW, Eifel PJ, Ramondetta LM, Silva EG, Jhingran A, et al. Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases. Gynecologic oncology. 2003;91(3):463-9.
92. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, Gilks CB, McAlpine JN. p53abn endometrial cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021;31(6).
93. Abeler VM, Nesland JM, Kj∅ rstad KE. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. A histopathologic and clinical study of 31 cases. Cancer. 1991;68(1):98-105.

94. Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019;14(1):339-67.
95. Brown L. Pathology of uterine malignancies. Clinical Oncology. 2008;20(6):433-47.
96. Hamilton C, Cheung M, Osann K, Chen L, Teng N, Longacre T, et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. British journal of cancer. 2006;94(5):642-6.
97. Abeler V, Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. Gynecologic oncology. 1990;36(3):321-6.
98. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, Inzani F, Arciuolo D, Valente M, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. Cancers. 2021;13(11):2623.
99. Altrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. The American journal of surgical pathology. 2005;29(10):1316-21.
100. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NYL, Morice P, Caruso G, et al. Endometrial carcinosarcoma. International Journal of Gynecologic Cancer. 2023;33(2).
101. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, Maletta M, De Vivo V, Visiello U, et al. Uterine carcinosarcoma vs endometrial serous and clear cell carcinoma: A systematic review and meta‐analysis of survival. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2022;158(3):520-7.
102. Kanthan R, Senger J-L. Uterine carcinosarcomas (malignant mixed müllerian tumours): a review with special emphasis on the controversies in management. Obstetrics and gynecology international. 2011;2011(1):470795.
103. Yang Y, Wu SF, Bao W. Molecular subtypes of endometrial cancer: Implications for adjuvant treatment strategies. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2024;164(2):436-59.
104. Levine DA, Mike 1, Heather, California UoS, 22 Laird Peter W. 22 Shen Hui 22 23 Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature. 2013;497(7447):67-73.
105. Church DN, Stelloo E, Nout RA, Valtcheva N, Depreeuw J, Ter Haar N, et al. Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer. Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(1):dju402.
106. Stasenko M, Tunnage I, Ashley CW, Rubinstein MM, Latham AJ, Paula ADC, et al. Clinical outcomes of patients with POLE mutated endometrioid endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2020;156(1):194-202.
107. León‐Castillo A, Britton H, McConechy MK, McAlpine JN, Nout R, Kommoss S, et al. Interpretation of somatic POLE mutations in endometrial carcinoma. The Journal of pathology. 2020;250(3):323-35.
108. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen H-Z, et al. Landscape of microsatellite instability across 39 cancer types. JCO precision oncology. 2017;1:1-15.

109. Chacon E, Boria F, Lyer RR, Fanfani F, Malzoni M, Bretová P, et al. SENECA study: staging endometrial cancer based on molecular classification. International Journal of Gynecologic Cancer. 2024;34(9).
110. HL K. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. Int J Gynecol Obstet. 1971;9:172.
111. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 1991;40(1):55-65.
112. Chan JK, Cheung MK, Huh WK, Osann K, Husain A, Teng NN, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer. 2006;107(8):1823-30.
113. Uccella S, Ghezzi F, Casarin J, Glaser GE, Mariani A. Hysterectomy With Pelvic and Paraaortic Lymphadenectomy. Principles of Gynecologic Oncology Surgery E-Book. 2018:127.
114. Herek D. Endometriyum Tümörlerinde Görüntüleme. 2024.
115. Alanbay İ, Kıncı F. Uterin Korpusun Malign Hastalıkları. In: Alanbay İ, Karaşahin E, editors. Kadın Hastalıkları ve Doğum. 19382019. p. 1582.
116. Burke TW, Levenback C, Tornos C, Morris M, Wharton JT, Gershenson DM. Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. Gynecologic oncology. 1996;62(2):169-73.
117. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. Gynecologic oncology. 2001;80(2):233-8.
118. Ludwig H. Prognostic factors in endometrial cancer. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 1995;49:S1-S7.
119. Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, Rotmensch J, Connell PP. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 2000;79(1):79-85.
120. Goodwin JS, Samet JM, Key CR, Humble C, Kutvirt D, Hunt C. Stage at diagnosis of cancer varies with the age of the patient. Journal of the American Geriatrics Society. 1986;34(1):20-6.
121. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. Obstetrics & Gynecology. 2007;109(3):655-62.
122. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian Jr GD, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. American journal of obstetrics and gynecology. 1990;162(2):418-26.
123. Yardim T, Yüce MA, Özyilmaz F, Yorulmaz F, Kurtul M, Sayin C. Endometrium Kanseri Olgularımızda Sağkalım Süresine Etki Eden Prognostik Faktörler ve Klinik Deneyimimiz. Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology. 1999;9(2):141-8.
124. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Beller U, Benedet J, et al. Carcinoma of the corpus uteri. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2006;95:S105-S43.

125. Snijders-Keilholz A, Stork M, Davelaar J, Hermans J, Leer J. Endometrial carcinoma, results of combined surgery and radiotherapy treatment of 93 patients (1979–1984). European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1990;36(1-2):125-35.
126. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, Naoura I, Lefevre M, Ballester M, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. Surgical oncology. 2016;25(4):370-7.
127. Papadia A, Remorgida V, Salom EM, Ragni N. Laparoscopic pelvic and paraaortic lymphadenectomy in gynecologic oncology. The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists. 2004;11(3):297-306.
128. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--A gynecologic oncology group study. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1996;77(6):1115-21.
129. Peters EE, León-Castillo A, Smit VT, Boennelycke M, Hogdall E, Hogdall C, et al. Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer. International Journal of Gynecological Pathology. 2022;41(3):220-6.
130. Guntupalli SR, Zighelboim I, Kizer NT, Zhang Q, Powell MA, Thaker PH, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2012;124(1):31-5.
131. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 1987;60(S8):2035-41.
132. Abeler V, Kjørstad K, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. International Journal of Gynecologic Cancer. 1992;2(1).
133. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. Cancer. 1991;67(11):2791-4.
134. Nikolopoulos M, Godfrey MA, Sohrabi F, Wong M, Bhatte D, Wuntakal R. Stage one endometrioid endometrial adenocarcinoma: is there a role of traditional hospital follow-up in the detection of cancer recurrence in women after treatment? Obstetrics & Gynecology Science. 2021;64(6):506-16.
135. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. Gynecologic oncology. 2001;82(3):470-3.
136. Wethington SL, Medel NIB, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: unraveling a mystery. Gynecologic oncology. 2009;115(1):18-25.

137. Lurain JR, Rumsey NK, Schink JC, Wallemark C, Chmiel JS. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. Obstetrics & Gynecology. 1989;74(2):175-9.
138. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. Gynecologic oncology. 2002;84(3):437-42.
139. Hachisuga T, Kaku T, Enjoji M. Carcinoma of the lower uterine segment. Clinicopathologic analysis of 12 cases. International journal of gynecological pathology. 1989;8(1):26-35.
140. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. Gynecologic oncology. 2007;106(2):325-33.
141. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WC, Potish RA, Prem KA. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. Obstetrics & Gynecology. 1986;67(4):463-7.
142. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. Gynecologic oncology. 1989;32(3):288-91.
143. Gao YL, Twiggs LB, Leung BS, Winston C, Potish RA, Okagaki T, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors in primary cervical carcinoma: clinical and histopathologic correlates. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1983;146(3):299-306.
144. Greven KM, Curran Jr WJ, Whittington R, Fanning J, Randall ME, Wilder J, et al. Analysis of failure patterns in stage III endometrial carcinoma and therapeutic implications. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1989;17(1):35-9.
145. Mutter GL, Lin M-C, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. Journal of the national cancer institute. 2000;92(11):924-30.
146. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, Fukasawa I, Inaba N, Fujimori T. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. Oncology reports. 2005;13(1):17-24.
147. Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM, Mutch DG, Gersell DJ, Kovatich AJ, et al. MLH1 promoter methylation and gene silencing is the primary cause of microsatellite instability in sporadic endometrial cancers. Human molecular genetics. 1999;8(4):661-6.
148. Semczuk A, Schneider-Stock R, Berbec H, Marzec B, Jakowicki JA, Roessner A. K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer. Cancer letters. 2001;164(2):207-12.
149. Togami S, Sasajima Y, Oi T, Ishikawa M, Onda T, Ikeda SI, et al. Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 (HER 2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. Cancer Science. 2012;103(5):926-32.
150. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, McLeod C, Anderson L, Chambers J. E-cadherin expression in endometrioid, papillary serous, and clear cell carcinoma of the endometrium. Obstetrics & Gynecology. 2002;100(6):1290-5.

151. Coronado PJ, Vidart JA, Lopez-asenjo JA, Fasero M, Furio-bacete V, Magrina J, et al. P53 overexpression predicts endometrial carcinoma recurrence better than HER-2/neu overexpression. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2001;98(1):103-8.
152. Van Der Steen-Banasik E, Christiaens M, Shash E, Coens C, Casado A, Herrera F, et al. Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma. European Journal of Cancer. 2016;65:172-81.
153. Şahin H, Sarı ME, Yalçın İ, Özkan NT, Korkmaz V, Güngör T, et al. Evre 3C Endometrioid Tip Endometrium Kanserlerinin Analizi: Evre IIIC1 ve Evre IIIC2 Arasında Sağ Kalım Farkı Var mı? Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2017;14(4):155-9.
154. Orezzoli JP, Sioletic S, Olawaiye A, Oliva E, del Carmen MG. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: clinical implications of cervical stromal invasion. Gynecologic oncology. 2009;113(3):316-23.
155. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. Gynecologic oncology. 2008;109(1):11-8.
156. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? American journal of obstetrics and gynecology. 2000;182(6):1506-19.
157. Ma J, Zhou C, Chen J, Chen X. Prognosis and Efficacy of Laparoscopic Surgery on Patients with Endometrial Carcinoma: Systematic Evaluation and Meta‐Analysis. Computational and Mathematical Methods in Medicine. 2022;2022(1):9384134.
158. Reijntjes B, van Suijlichem M, Woolderink JM, Bongers MY, Reesink-Peters N, Paulsen L, et al. Recurrence and survival after laparoscopy versus laparotomy without lymphadenectomy in early-stage endometrial cancer: long-term outcomes of a randomised trial. Gynecologic Oncology. 2022;164(2):265-70.
159. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D, Boccia D, Vetrella M, Verrazzo P, et al. Laparotomic versus robotic surgery in elderly patients with endometrial cancer: A systematic review and meta‐analysis. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2022;157(1):1-10.
160. Tiwari KD, Dangal G, Karki A, Pradhan HK, Shrestha R, Bhattachan K, et al. Clinical Outcome of Non-descent Vaginal Hysterectomy Versus Abdominal Hysterectomy. 2022.
161. Restaino S, Paglietti C, Arcieri M, Biasioli A, Della Martina M, Mariuzzi L, et al. Management of patients diagnosed with endometrial cancer: Comparison of guidelines. Cancers. 2023;15(4):1091.
162. Sugandha S, Shen Y, Prayes B, Mukunda SB. Current role and benefits of sentinel lymph node mapping in endometrial cancer. Open Journal of Obstetrics and Gynecology. 2020;10(4):478-92.
163. Oncology NCPGi, editor NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Uterine Neoplasms; 2024 2024.

164. Multinu F, Casarin J, Cappuccio S, Keeney GL, Glaser GE, Cliby WA, et al. Ultrastaging of negative pelvic lymph nodes to decrease the true prevalence of isolated paraaortic dissemination in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2019;154(1):60-4.
165. Creutzberg CL, Nout RA. The role of radiotherapy in endometrial cancer: current evidence and trends. Current oncology reports. 2011;13:472-8.
166. Klopp A, Smith B, Alektiar K, Cabrera A, Damato A, Erickson B, et al. The role of post-operative radiation therapy for endometrial cancer: An ASTRO Evidence-Based Guideline. Practical radiation oncology. 2014;4(3):137.
167. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(3):744-51.
168. Nout R, Smit V, Putter H, Juergenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. The Lancet. 2010;375(9717):816-23.
169. Nout RA, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LC, van der Steen-Banasik EM, et al. Quality of life after pelvic radiotherapy or vaginal brachytherapy for endometrial cancer: first results of the randomized PORTEC-2 trial. Journal of Clinical Oncology. 2009;27(21):3547-56.
170. Ueda SM, Kapp DS, Cheung MK, Shin JY, Osann K, Husain A, et al. Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(2):218. e1-. e6.
171. Van Wijk F, Huikeshoven F, Abdulkadir L, Ewing P, Burger C. Stage III and IV endometrial cancer: a 20-year review of patients. International Journal of Gynecologic Cancer. 2006;16(4).
172. Pillitteri M, Pillitteri MM. Endometrial Cancer Treatment (PDQ®): Treatment-Health Professional Information [NCI]. Diabetes.21:22.
173. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016;26(1).
174. Manci N, Bellati F, Muzii L, Calcagno M, Alon SA, Pernice M, et al. Splenectomy during secondary cytoreduction for ovarian cancer disease recurrence: surgical and survival data. Annals of surgical oncology. 2006;13:1717-23.
175. Bristow RE, Montz FJ, Lagasse LD, Leuchter RS, Karlan BY. Survival impact of surgical cytoreduction in stage IV epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology. 1999;72(3):278-87.
176. Aletti GD, Dowdy SC, Podratz KC, Cliby WA. Surgical treatment of diaphragm disease correlates with improved survival in optimally debulked advanced stage ovarian cancer. Gynecologic oncology. 2006;100(2):283-7.

177. Scarabelli C, Gallo A, Franceschi S, Campagnutta E, De Piero G, Giorda G, et al. Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 2000;88(2):389-97.
178. Albright BB, Monuszko KA, Kaplan SJ, Davidson BA, Moss HA, Huang AB, et al. Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2021;225(3):237. e1-. e24.
179. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, Lybeert ML, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial☆. Gynecologic oncology. 2003;89(2):201-9.
180. Domenici L, Nixon K, Sorbi F, Kyrgiou M, Yazbek J, Hall M, et al. Surgery for recurrent uterine cancer: surgical outcomes and implications for survival—a case series. International Journal of Gynecologic Cancer. 2017;27(4).
181. Network NCC. NCCN framework for resource stratification of NCCN guidelines. Breast Cancer: core resources Version. 2020.
182. Dhanis J, Blake D, Rundle S, Pijnenborg JM, Smits A. Cytoreductive surgery in recurrent endometrial cancer: A new paradigm for surgical management? Surgical Oncology. 2022;43:101811.
183. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, Lentz SS, Mannel R, Andersen W. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecologic oncology. 2004;92(1):10-4.
184. Barker L, Brand I, Crawford S. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. Current medical research and opinion. 2009;25(5):1105-9.
185. Pitakkarnkul S, Chanpanitkitchot S, Tangjitgamol S. Management of inoperable endometrial cancer. Obstetrics & Gynecology Science. 2022;65(4):303-16.
186. Griffiths CT, editor Surgical Resection of Tumor Bulk in the Primary Treatment of Ovarian Carcinoma[1] C. Thomas Griffiths 2 SUMMARY-The effect of tumor bulk resection on survival was studied in 102 patients with stages II and III ovarian cancer. A multiple linear regression equation provided both simultane. Symposium on Ovarian Carcinoma [held at Reston, Virginia, November 15 and 16, 1974; 1975: US Department of Health and Human Services, Education, and Welfare, Public ….
187. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Yuce K, Kucukali T. The influence of cytoreductive surgery on survival and morbidity in stage IVB endometrial cancer. International Journal of Gynecologic Cancer. 2002;12(5).
188. Chi DS, Welshinger M, Venkatraman ES, Barakat RR. The role of surgical cytoreduction in stage IV endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1997;67(1):56-60.
189. Shih K, Yun E, Gardner G, Barakat R, Chi D, Leitao Jr M. Surgical cytoreduction in stage IV endometrioid endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 2011;122(3):608-11.

190. Bristow RE, Zerbe MJ, Rosenshein NB, Grumbine FC, Montz F. Stage IVB endometrial carcinoma: the role of cytoreductive surgery and determinants of survival. Gynecologic oncology. 2000;78(2):85-91.
191. Thomas MB, Mariani A, Cliby WA, Keeney GL, Podratz KC, Dowdy SC. Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma. Gynecologic oncology. 2007;107(2):190-3.
192. Lambrou NC, Gómez-Marín O, Mirhashemi R, Beach H, Salom E, Almeida-Parra Z, et al. Optimal surgical cytoreduction in patients with Stage III and Stage IV endometrial carcinoma: a study of morbidity and survival. Gynecologic oncology. 2004;93(3):653-8.
193. Karam A. Cytoreduction and Adjuvant Treatment in Patients with Advanced Endometrial Cancer: A Single Institution Experience. European Journal of Gynaecological Oncology. 2020;41(2):197-202.
194. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. Gynecologic oncology. 2010;118(1):14-8.

EK 4: Orjinallik Raporu

ORİJİNALLİK RAPORU

%10	%7	%7	%4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Saglik Bilimleri Universitesi Öğrenci Ödevi	%1
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	%1
3	openaccess.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	%1
4	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	<%1
6	www.openaccess.ogu.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<%1
7	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	<%1
8	Yarong Liu, Aiwei Song, Hongfei Wu, Yin Sun, Min Dai. "Paeonol inhibits apoptosis of vascular smooth muscle cells via up-regulation of autophagy by activating class III	<%1
9	acikerisim.erbakan.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
10	trsgo.org İnternet Kaynağı	<%1
11	acikerisim.uludag.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
12	Submitted to Ankara University Öğrenci Ödevi	<%1
13	Dölek, Rabia. "Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom Olgularının Morfolojik Karakteristik Özelliklerinin Retrospektif Araştırılması", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 Yayın	<%1
14	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<%1
15	acikerisim.afsu.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
16	Çeşmeci, Yusuf. "Glomerülopati Tiplerinde Pan Immün Inflamasyon Değerinin Retrospektif Incelenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 Yayın	<%1

17	Ergün, Bişar. "Endometrium Kanserli Hastalarda Klinik ve Patolojik Özelliklerin Değerlendirmesi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
18	Göç, Göksu. "Rekürren Epitelyal Over Kanserlerinde Sekonder Sitoredüktif Cerrahinin Sağkalıma Etkisi", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
19	thesesante.ups-tlse.fr İnternet Kaynağı	<%1
20	Virginia Benito, Amina Lubrano, Octavio Arencibia, Miguel Andújar et al. "Clinicopathologic analysis of uterine sarcomas from a single institution in the Canary Islands", International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009 Yayın	<%1
21	9lib.net İnternet Kaynağı	<%1
22	books.akademisyen.net İnternet Kaynağı	<%1
23	Akıncı, Tuğçe. "Erken Evre Endometriyum Kanserlerinde Sentinel Lenf Nodu Uygulamasının Lenfatik Yayılım Saptamadaki Başarısı", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
24	Hoffman-Goetz, L.. "Effect of protein malnutrition and interleukin 1 on in vitro rabbit lymphocyte mitogenesis", Nutrition Research, 198507 Yayın	<%1
25	Taylan, Abdullah. "Endometrium Kanserinde Myometrial Invazyon Derinliğinin Preoperatif Olarak Belirlenmesinde Difüzyon Ağırlıklı Mrg'nin Etkinliği", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
26	pejoss.com İnternet Kaynağı	<%1
27	Çiftçi, Havva. "Bireylerin Suriyeli Sığınmacılara Yönelik Tutumları ve Dindarlık Ilişkisi Üzerine Nicel Bir Araştırma", Marmara Universitesi (Turkey), 2023 Yayın	<%1
28	Submitted to Universidade de Sao Paulo Öğrenci Ödevi	<%1
29	rcastoragev2.blob.core.windows.net İnternet Kaynağı	<%1
30	Soylu, Derya. "Pankreatik Nöroendokrin Tümörlerde Tümör Evresi, Derecesi, Hastanın	<%1

	Laboratuvar Verileri ile Sağ Kalım Arasındaki Ilişkinin Değerlendirilmesi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	
31	egetipdergisi.com.tr İnternet Kaynağı	<%1
32	ezheah.saglik.gov.tr İnternet Kaynağı	<%1
33	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	<%1
34	"第26回国際膵臓学会・第53回日本膵臓学会大会講演要旨", Suizo, 2022 Yayın	<%1
35	Elyamany, Ghaleb, Ali Matar Alzahrani, Muna Aljuboury, Najlah mogadem, Nagham Rehan, Omar Alsuhaibani, Abdulaziz Alabdulaaly, Eman Al-Mussaed, Imad Elhag, and Abdullah AlFiaar. "Clinicopathologic features of plasmablastic lymphoma: Single-center series of 8 cases from Saudi Arabia", Diagnostic Pathology, 2015. Yayın	<%1
36	Karabacakoğlu, Pinar. "Serum Ca-125, Ykl-40, He-4 and Dkk-3 Seviyelerinin Endometrium Kanseri Tanısında Tümör Belirteci Olarak Yeri", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
37	TOPGÜL, Koray, ÇETİNKAYA, Mehmet Bilge, ARSLAN, N Çiğdem, GÜL, Mustafa Kemal, ÇAN, Murat, GÜRSEL, Mahmut Fikret, ERDEM, Dilek and MALAZGİRT, Zafer. "Peritoneal karsinomatoz tedavisinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK): Teknik detaylar ve başlangıç deneyimimiz", Türk Cerrahi Derneği, 2015. Yayın	<%1
38	d197for5662m48.cloudfront.net İnternet Kaynağı	<%1
39	www.cjter.com İnternet Kaynağı	<%1
40	www.mdpi.com İnternet Kaynağı	<%1
41	Henry M. Keys. "Cisplatin, Radiation, and Adjuvant Hysterectomy Compared with Radiation and Adjuvant Hysterectomy for Bulky Stage IB Cervical Carcinoma", New England Journal of Medicine, 04/15/1999 Yayın	<%1
42	www.uhod.org İnternet Kaynağı	<%1
43	Güler, Buse. "Over Kanserli Kadinlarin Hemşirelik Bakim Gereksinimlerinin	<%1

	Belirlenmesi ve Adneksiyal Kitle Tanisi Alan Kadinlara Uygulanan Preoperatif Eğitimin Bakim Sonuçlarina Etkisi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	
44	Jafarlı, Osman. "Tamoksifen Tedavisi Alan Meme Kanserli Hastalarda CYP2D6 gen Polimorfizmlerinin Araştırılması", Bursa Uludag University (Turkey), 2023 Yayın	<%1
45	es.scribd.com İnternet Kaynağı	<%1
46	www.ichastaliklarihemsireligi.com İnternet Kaynağı	<%1
47	www.researchgate.net İnternet Kaynağı	<%1
48	Şeref DOKCU, Mehmet Ali ÇAPARLAR, Özhan ÇETİNDAĞ, Aydan EROĞLU. "The Relationship Between Drain Removal Day and Breast Weight in Patients with Breast Cancer After Mastectomy: A Retrospective Study", Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2022 Yayın	<%1
49	Albayrak, Merve Fatima. "20-45 yas arasi kadinlarda Premenstruel Sendromun Beslenme Durumuna Etkisinin saptanmasi", Marmara Universitesi (Turkey), 2020 Yayın	<%1
50	Aygun, Sevilcan. "Postoperatif Radyoterapi Ile es Zamanli Kapesitabin Uygulanan Lokal Ileri Evre Rektum Kanserli Olgularda Etkinlik (Lokal Kontrol ve Sagkalim) ve Toksisitenin Degerlendirilmesi", Bursa Uludag University Yayın	<%1
51	Danişkan, İzel. "Jinekolojik Onkoloji Hastalarının Destekleyici Bakım Gereksinimleri ve Etkileyen Faktörler", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
52	Sözdinler, Sadik. "Endometriumun Endometrioid Kanserlerinde Glut-1 ve Maspin Ekspresyon Insidansı, Rekürrens ve Sağkalım Ile Ilişkisi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
53	Sülün, Gizem İşlek. "HER2 Pozitif metastatik mide kanseri hastaların retrospektif incelenmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2024 Yayın	<%1
54	Uçar, Yildiz. "Kadinlarda Akciger Kanseri Genel Özellikleri ve Prognostik Faktörler.", Ankara Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1

55	Valentina Mantegazza, Annalisa Pasquini, Luciano Agati, Laura Fusini et al. "Comprehensive Assessment of Mitral Valve Geometry and Cardiac Remodeling with Three-Dimensional Echocardiography after Percutaneous Mitral Valve Repair", The American Journal of Cardiology, 2018 Yayın	<%1
56	Yilmaz, İnan. "Mide Adenokarsinomlarinda Duodenal Güdük Kaçağı Gelişmesinde Rol Oynayan Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Tedavi Yöntemlerinin Karşilaştirilmasi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
57	acikerisim.gelisim.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
58	bedirhaber.com İnternet Kaynağı	<%1
59	gcris.pau.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
60	hacilarhabergazetesi.com İnternet Kaynağı	<%1
61	nottingham-repository.worktribe.com İnternet Kaynağı	<%1
62	russian.hilarispublisher.com İnternet Kaynağı	<%1

63	www.coreknowledge.org İnternet Kaynağı	<%1
64	Öz, Meltem. "Metastatik olmayan HER2 pozitif adjuvan kemoterapi alan meme kanserli hastaların retrospektif değerlendirilmesi", Bursa Uludag University (Turkey), 2024 Yayın	<%1
65	Özmen, Samican. "Endometrium Kanserli Olgularda Myometrial İnvazyon Derinliğinin Öngörülmesinde İnsan Epididim Proteini-4 (Human Epididim Protein-4 [HE-4]) İle Manyetik Rezonans Görüntülemenin (MRG) Karşilaştirilmasi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1
66	İbrahim Ömeroğlu, Osman Aşıcıoğlu, Serpil Kırım, Osman Temizkan, Bülent Arıcı, Sibel Özsoy. "Endometriyum Kanserinde Preoperatif Serum CA-125 Değerlerinin Prognozla İlişkisi", SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital, 2014 Yayın	<%1
67	Joanne W. Y. Chung. "Postoperative pain management: Study of patients' level of pain and satisfaction with health care providers'	<%1

	responsiveness to their reports of pain", Nursing and Health Sciences, 3/2003 Yayın	
68	Süs, Merve. "Jinekolojik Kanserli Hastalar ve Eşlerinin Ameliyat Sonrası Destekleyici Bakım Gereksinimlerinin Belirlenmesi", Marmara Universitesi (Turkey), 2022 Yayın	<%1
69	"Abstracts", European Heart Journal, 1999. Yayın	<%1
70	Temir, Pinar. "Levonorgestrel salgilayan Rahim ici Sistem Kullanan Hastalarda Endometrial tabakanin degerlendirilmesinde Saline Infuzyon Sonohisterografinin Yeri Ve onemi", Marmara Universitesi (Turkey), 2021 Yayın	<%1
71	U. Solmaz, E. Mat, M. L. Dereli, V. Turan, A. Ekin, G. Tosun, A. Dogan, I. A. Ozdemir, O. Oztekin, M. Sanci. "Stage-III and -IV endometrial cancer: A single oncology centre review of 104 cases", Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015 Yayın	<%1
72	Ünal, Sevgi. "Prematür Adrenarş Olgularının Özellikleri ve Metabolik Sendrom Geliştirme Risklerinin Retrospektif Analizi", Dokuz Eylul Universitesi (Turkey), 2024 Yayın	<%1