





**T.C.**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**

**GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

# ADENOMYOZİSİN ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MYOMETRİAL İNVAZYON,LENF NODU METASTAZI VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Furkan Mert BİLGİN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2025**

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

# ADENOMYOZİSİN ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MYOMETRİAL İNVAZYON,LENF NODU METASTAZI VE GENEL SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Furkan Mert BİLGİN**

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR

ANKARA/2025

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süreci boyunca zengin bilgi ve deneyimi ile bizlere katkısını esirgemeyen, mesleki duruşu ile bizlere örnek olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Melike DOĞANAY'a,

Uzmanlık eğitim sürecim boyunca yoluma ışık tutan, bilgisi, becerisi, çalışma azmi, etik duruşu ile her zaman örnek aldığım, uzmanlık eğitim ve tez yazım sürecimdeki rehberliği için kendimi hep şanslı hissettiğim, klinikteki ilk günümden son günüme dek eğitimi ön planda tutan, mesleki hayatımda desteğini hiçbir zaman esirgemeyeceğini bildiğim Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Eğitim ve İdari Sorumlusu Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR'e,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım hocalarıma, mesleki eğitimimde sabrı ve özverisiyle üzerimde çokça emeği olan uzmanlarıma, asistanlık süresince beraber çalıştığım eş kıdemlerim ve tüm asistan arkadaşlarıma,

Her anımda yanımda olan canım dostum Dr. Muhammed Furkan ALTUN'a, beraber yıllarımızı geçirdiğimiz kıymetli dostlarım Dr. Hikmet KILIÇASLAN'a , Dr. Çağrı TÜRKÜCÜ'ye,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olan değerli teyzem Doç. Dr. Ayşe Gülşen DOĞAN'a ve değerli ağabeyim Doç. Dr. Murat DOĞAN'a,

Bugünleri yaşamamda sonsuz emekleri olan, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım annem Hatice BİLGİN'e, canım babam Ünal BİLGİN'e, hayattaki eksik yönlerimi tamamlayan canım kardeşlerim İkra BİLGİN'e ve Muhammed Kasım BİLGİN'e,

Hayatımın en büyük şansı olan, sevgisi, desteği ve becerisiyle her günümü güzelleştiren sevgili eşim, meslektaşım Dr. Zehra Nur BİLGİN'e sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Furkan Mert BİLGİN

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... i
İÇİNDEKİLER ..... ii
KISALTMALAR ..... v
TABLOLAR DİZİNİ ..... vi
ŞEKİL DİZİNİ ..... vii
ÖZET ..... viii
ABSTRACT ..... x
1.GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2.GENEL BİLGİLER ..... 3
2.1. ENDOMETRİYUM KANSERİ ..... 3
2.1.1. Epidemiyoloji ..... 3
2.1.2. Risk faktörleri ..... 3
2.1.2.1. Östrojen maruziyeti ..... 4
2.1.2.2. Obezite ..... 5
2.1.2.3. Anovulasyon ..... 5
2.1.2.4. Östrojen sentezleyen tümörler ..... 6
2.1.2.5. Yaş ..... 6
2.1.2.6. Soygeçmiş ve genetik ..... 6
2.1.2.7. Menarş ve menapoz yaşı ..... 7
2.1.2.8. Sigara ..... 7
2.1.2.9. Hipertansiyon ..... 8
2.1.2.10. Diyabetes mellitus ..... 8
2.1.2.11. Diyet ve fiziksel aktivite ..... 8
2.1.2.12. Kombine oral kontraseptifler ..... 9
2.1.2.13. Endometriyal hiperplaziler ..... 9
2.1.2.14. Tamoksifen kullanımı ..... 11
2.1.3. Tanı ..... 11
2.1.3.1. Fizik ve jinekolojik muayene ..... 11
2.1.3.2. Pap smear testi ..... 11

2.1.3.3. Endometrial biyopsi ..... 12
2.1.3.4. Laboratuvar testleri: ..... 12
2.1.3.5. Ultrasonografi: ..... 12
2.1.4. Histopatoloji ve patogenez ..... 13
2.1.5. Sınıflandırma ..... 14
2.1.5.1. Endometrioid adenokarsinom ..... 15
2.1.5.2. Musinöz karsinom ..... 15
2.1.5.3. Seröz karsinom ..... 16
2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom: ..... 16
2.1.5.5. Skuamöz hücreli karsinom ..... 16
2.1.5.6. Andiferansiye karsinom ..... 17
2.1.5.7. Mikst karsinom ..... 17
2.1.5.8. Diğer ..... 17
2.1.6. Evreleme ..... 17
2.1.7. Prognoz ..... 19
2.1.8. Tedavi ..... 19
2.1.9. Cerrahi tedavi ..... 19
2.1.10. Sentinel lenf nodu örneklemesi ..... 20
2.1.11. Adjuvan tedavi ..... 20
2.2. ADENOMYOZİS ..... 21
2.2.1. Tanım ..... 21
2.2.2. Adenomyozis mekanizması üzerine teoriler ..... 21
2.2.3. Risk faktörleri ..... 22
2.2.3.1. Hasta öyküsü ..... 22
2.2.3.2. Genetik ..... 23
2.2.3.3. Epigenetik faktörler ..... 23
2.2.4. Klinik bulguları ..... 24
2.2.5. Tanı ..... 24
2.2.5.1. MRG bulguları ..... 26
2.2.6. Tedavi ..... 27
2.3. ENDOMETRİAL KANSER İLE ADENOMYOZİS ARASINDAKİ İLİŞKİ 28
3. GEREÇ VE YÖNTEM ..... 29

3.1. ETİK KURUL ONAYI ..... 29
3.2. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU ..... 29
3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ ..... 29
3.4. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ ..... 30
3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ ..... 30
3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ..... 32
4. BULGULAR ..... 33
5. TARTIŞMA ..... 41
6.SONUÇ ..... 49
8.EKLER ..... 50
EK-1: TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME AKADEMİK KURUL ONAYI ..... 50
EK-2: EĞİTİM PLANLAMA KURULU ONAYI ..... 52
9. ÖZGEÇMİŞ FORMU ..... 54
10. KAYNAKLAR ..... 55

# KISALTMALAR

**ACOG** : American College of Obstetricians and Gynecologists
**AUK** : Anormal uterin kanama
**EK** : Endometriyum kanseri
**EIN** : Endometrial intraepitelyal neoplazi
**ER** : Östrojen reseptörü
**E1** : Estron
**E2** : Estradiol
**FIGO** : International Federation of Gynecology and Obstetrics
**GF** : Büyüme faktörü
**GnRH** : Gonadotropin salgılatıcı hormon
**ICD** : Uluslararası Hastalık Sınıflandırılması
**JZ** : Junctional zone
**KT** : Kemoterapi
**LNG-RİA** : Levonorgestrelli rahim içi araç
**LVAI** : Lenfovasküler alan invazyonu
**MMMT** : Malign miks müllerian tümör
**MRG** : Manyetik rezonans görüntüleme
**Pap** : Papanicolaou
**PKOS** : Polikistik over sendromu
**PR** : Progesteron reseptörü
**RT** : Radyoterapi
**SBÜ** : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
**UPSC** : Uterin papiller seröz karsinom
**VKİ** : Vücut kitle indeksi
**WHO** : Dünya Sağlık Örgütü

# TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. WHO 2014 Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması.....10
Tablo 2. FIGO 2023 Endometriyum Kanseri Evrelemesi.....18
Tablo 3. FIGO 2023 Endometriyum Kanseri Moleküler Evrelemesi.....19
Tablo 4. Endometriyum kanserli hastalarda adenomyozis sayıları.....33
Tablo 5. Adenomyozisli hastalarda gravida, yaş ve tümör çaplarının karşılaştırılması34
Tablo 6. Adenomyozisli hastalarda lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon, üç yıllık sağkalım, perioperatif eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve histolojik subtiplerin karşılaştırılması.....35
Tablo 7. Adenomyozise sahip endometrial kanserlerde subtiplere göre sağkalım karşılaştırılması.....36
Tablo 8. Adenomyozis ile tümör grade'i karşılaştırılması.....36
Tablo 9. Endometriyum kanserli hastaların evrelerinin karşılaştırılması.....37
Tablo 10. Adenomyozisin kanser evresi ile ilişkisi.....37
Tablo 11. Hastaların sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması.....38
Tablo 12. Adenomyozisin postoperatif radyoterapi, kemoterapi ihtiyacı ve tümör grade'ine olan etkisinin incelenmesi.....38
Tablo 13. Üç yıllık sağkalım ile gravida, yaş ve tümör çapı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması.....39

# ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Adenomyozis tanısında kullanılan Morfolojik Uterus Ultrasonografi Değerlendirme (MUSA) kriterleri. Van den Bosch ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (112). ..... 25

# ÖZET

**AMAÇ:** Bu çalışmanın amacı, adenomyozisin endometriyum kanseri(EK) hastalarında klinik ve prognostik etkilerini değerlendirmektir. Özellikle adenomyozisin tümör biyolojisi, hastalık evresi, cerrahi sonuçlar ve tedaviye yanıt üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek, adenomyozisin endometriyum kanseri ile ilişkili risk faktörlerini ve prognostik belirteçlerini ortaya koymaktır. Çalışma, adenomyozisin kanser gelişimindeki rolünü, hastalık seyrindeki değişiklikleri ve tedaviye yanıtı nasıl etkilediğini araştırmayı hedeflemektedir. Ayrıca, adenomyozis varlığının endometriyum kanseri hastalarının sağkalım oranları, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon gibi prognostik faktörler ile ilişkisini değerlendirerek, bu bulguların klinik yönetim üzerindeki etkilerini araştırmak amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışma, retrospektif bir araştırma olarak tasarlanmış olup, 2017-2021 yılları arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde endometriyum kanseri tanısı ile opere edilen 214 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma, hastaların klinik, histopatolojik ve tedavi verilerini içermektedir.

Çalışmaya, endometriyum kanseri tanısı almış ve cerrahi tedavi uygulanmış olan hastalar dahil edilmiştir. Adenomyozis tanısı, patolojik incelemelerle doğrulanmış hastalarla karşılaştırılmıştır. Hastaların yaş, gravida, kanser evresi, tümör grade'i, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastazı, radyoterapi ve kemoterapi uygulama durumu gibi veriler retrospektif olarak toplanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalar, 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 3C, 4A ve 4B evreleri arasında sınıflandırılmıştır.

Klinik veriler, hastaların demografik bilgileri (yaş, gravida), kanser evresi, tedavi süreci (cerrahi, radyoterapi, kemoterapi) ve takibin sonuçları (sağkalım oranları, exitus durumu) elektronik sağlık kayıtlarından elde edilmiştir.

Patolojik veriler, adenomyozis tanısı, hastaların patoloji raporları üzerinden belirlenmiştir. Endometriyum kanseri evrelemesi, tümörün histolojik özellikleri, grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı patoloji raporlarından alınmıştır.

Verilerin analizinde SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılmıştır. Nicel veriler için ortalama, standart sapma ve frekans analizi yapılmıştır. Grubu karşılaştırmak için Fisher'ın Kesin Testi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık, $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. Adenomyozis varlığı ile kanser evresi, tümör çapı, sağkalım oranları, tedaviye yanıt gibi faktörler arasındaki ilişkiler incelenmiştir.

**BULGULAR:** Bu çalışmada, adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarındaki klinik ve prognostik etkileri incelenmiştir. Çalışmamızın başlıca bulguları; adenomyozis varlığı ile kanserin Evre 1 olma olasılığı, Evre 3'e göre 4,7 kat daha yüksek bulunmuş ve adenomyozisin kanserin erken evrelerde tanı almasıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Adenomyozisli hastalarda, tümör çapının daha küçük olduğu ve myometrial invazyonun daha sınırlı olduğu tespit edilmiştir. Adenomyozisli hastalarda lenfovasküler alan invazyonu oranı daha düşük bulunmuş, adenomyozisin lenf nodu metastazı üzerindeki etkisi istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır. Adenomyozisli hastalarda, 3 yıllık sağkalım oranı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş, adenomyozisin hastaların prognozu üzerinde olumlu etkisi olduğu tespit edilmiştir. Adenomyozisi olan hastalarda kemoterapi uygulanma olasılığı %48,5 oranında daha düşük bulunmuştur. Adenomyozis varlığı ile radyoterapi uygulanma durumu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Bu bulgular, adenomyozisin endometriyum kanseri ile ilişkisini daha iyi anlamamıza yardımcı olmuş ve adenomyozisli hastaların daha erken evrede, daha iyi prognozla tedavi edilme olasılıklarının yüksek olduğunu göstermektedir.

**SONUÇ:** Adenomyozis varlığının endometriyum kanseri hastalarının klinik seyrini ve tedavi süreçlerini etkileyebileceği ve bu etkileşimin daha fazla araştırılmasının gerektiği ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, adenomyozisin prognostik bir belirteç olarak dikkate alınması gerektiğini ve klinik yönetimde potansiyel olarak önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Endometriyum kanseri(EK), adenomyozis, prognostik faktörler, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu(LVAI)

# ABSTRACT

**AIM:** The aim of this study is to evaluate the clinical and prognostic effects of adenomyosis in patients with endometrial cancer. Specifically, it aims to examine the potential effects of adenomyosis on tumor biology, disease stage, surgical outcomes, and treatment response, as well as to identify the risk factors and prognostic markers associated with adenomyosis in endometrial cancer. The study aims to investigate the role of adenomyosis in cancer development, its impact on disease progression, and how it affects treatment response. Additionally, it aims to assess the relationship between the presence of adenomyosis and prognostic factors such as survival rates, lymphovascular invasion, and myometrial invasion in endometrial cancer patients, and to explore the implications of these findings for clinical management.

**MATERIAL AND METHODS:** This study is designed as a retrospective research and was conducted on 214 patients who were operated on for endometrial cancer diagnosis at the Obstetrics and Gynecology Oncology Clinic of the GATA Training and Research Hospital between 2017 and 2021. The study includes clinical, histopathological, and treatment data of the patients.

Patients who had been diagnosed with endometrial cancer and undergone surgical treatment were included in the study. The diagnosis of adenomyosis was compared with patients whose pathology reports confirmed the presence of adenomyosis. Data on patients' age, gravida, cancer stage, tumor grade, myometrial invasion, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, and the administration of radiotherapy and chemotherapy were retrospectively collected. Patients included in the study were classified into stages 1A, 1B, 2A, 2B, 3A, 3B, 3C, 4A, and 4B.

Clinical data, including patients' demographic information (age, gravida), cancer stage, treatment process (surgery, radiotherapy, chemotherapy), and follow-up results (survival rates, exitus status), were obtained from electronic health records.

Pathological data regarding the diagnosis of adenomyosis were determined from the patients' pathology reports. Endometrial cancer staging, tumor histological characteristics, grade, myometrial invasion, lymphovascular invasion, and lymph node metastasis were obtained from pathology reports.

Data analysis was performed using the SPSS 25.0 (Statistical Package for Social Sciences) program. For quantitative data, means, standard deviations, and frequency analyses were conducted. Fisher's Exact Test was used to compare groups. Statistical significance was considered at $p<0.05$. The relationships between the presence of adenomyosis and cancer stage, tumor size, survival rates, and treatment response were investigated.

**RESULTS:** In this study, the clinical and prognostic effects of adenomyosis in patients with endometrial cancer were examined. The main findings of our study include the following: The likelihood of being in Stage 1 was found to be 4.7 times higher in the presence of adenomyosis compared to Stage 3, and it was observed that adenomyosis is associated with early-stage diagnosis of cancer. In patients with adenomyosis, tumor size was smaller, and myometrial invasion was more limited. The rate of lymphovascular invasion was lower in patients with adenomyosis, and the effect of adenomyosis on lymph node metastasis was statistically significant. In patients with adenomyosis, the 3-year survival rate was significantly higher, indicating that adenomyosis has a positive effect on the prognosis of patients. The likelihood of chemotherapy being applied in patients with adenomyosis was found to be 48.5% lower. No significant difference was found in the application of radiotherapy between patients with and without adenomyosis.

These findings have helped us better understand the relationship between adenomyosis and endometrial cancer, showing that patients with adenomyosis are more likely to be treated at an earlier stage with a better prognosis.

**CONCLUSION:** It has been revealed that the presence of adenomyosis can affect the clinical course and treatment processes of patients with endometrial cancer, and this interaction needs further investigation. These findings indicate that adenomyosis should be considered as a prognostic marker and could potentially play an important role in clinical management.

**Keywords:** Endometrial cancer (EC), adenomyosis, prognostic factors, myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI)

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanseri (EC), kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserlerden biri olup, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu teşkil etmektedir. Kanserin erken evrelerinde yüksek sağkalım oranları mevcutken, ilerleyen evrelerde tedavi yanıtı ve prognoz daha karmaşık hale gelmektedir. Endometriyum kanserinin patofizyolojisinde, hormonal değişiklikler, genetik mutasyonlar ve mikroyapısal faktörler önemli rol oynamaktadır. Ancak, bu faktörlerin yanı sıra endometriyum kanserinin klinik seyrini etkileyebilecek diğer etmenler, daha fazla araştırılmayı gerektiren bir alan oluşturur. Adenomyozis, uterin dokuda endometrial dokuya benzer lezyonların myometrium içine invazyon yapması sonucu gelişen bir hastalık olup, endometriyum kanseri ile olan ilişkisi henüz net bir şekilde ortaya konulamamıştır.

Adenomyozis, çoğunlukla premenopozal dönemde görülen ve uterusun mikroyapısında fibrozis, inflamasyon gibi değişikliklere yol açan bir durumdur. Adenomyozis ile endometriyum kanseri arasındaki ilişki, bazı çalışmalarda daha az agresif tümör davranışları ile ilişkilendirilmiş, ancak bu iki hastalığın etkileşimi üzerine yapılan çalışmalar sınırlıdır. Adenomyozisin, endometriyum kanseri hastalarının prognozunu, tedavi süreçlerini ve sağkalım oranlarını nasıl etkilediği konusunda daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca, adenomyozisin klinik ve patolojik etkileri, özellikle tümör biyolojisi, lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) ve myometrial invazyon gibi prognostik faktörlerle ilişkisi açısından önemli ipuçları sunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarındaki klinik ve prognostik etkilerini değerlendirmektir. Özellikle adenomyozisin tümör biyolojisi, hastalık evresi, tedaviye yanıt ve prognoz üzerindeki potansiyel etkilerini incelemek, adenomyozisin endometriyum kanseri ile ilişkili risk faktörlerini ve prognostik belirteçlerini belirlemek amaçlanmaktadır. Çalışma, adenomyozisin kanser gelişimindeki rolünü, hastalık seyrindeki değişiklikleri ve tedaviye yanıtı nasıl etkilediğini araştırmayı hedeflemektedir.

Bununla birlikte, adenomyozisin, endometriyum kanseri hastalarının sağkalım oranları, myometrial invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu gibi önemli prognostik faktörlerle olan ilişkisini incelemek de bu çalışmanın ana hedeflerinden biridir. Elde edilen bulgular, adenomyozisin endometriyum kanseri klinik yönetiminde prognostik bir belirteç olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceğini belirlemek ve bu hastaların tedavi süreçlerine yönelik yeni yaklaşımlar geliştirilmesine katkı sağlamak amacı taşımaktadır.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. ENDOMETRİYUM KANSERİ

### 2.1.1. Epidemiyoloji

Endometriyum kanseri uterus iç tabakasından köken alan ; gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Gelişmiş ülkelerdeki kadınlarda meme, akciğer ve kolon kanserinden sonra en sık görülen malignitedir (1). Endometriyum kanseri insidansı 60 ile 70 yaşları arasında pik yapar ancak vakaların 2-5 percentili 40 yaşından önce görülür (2). Son birkaç on yılda, rahim kanserinin genel insidansı %132 oranında artmış olup dünya çapında ciddi bir tıbbi sorun oluşturmaktadır (3). 50 yaş altındaki endometriyum kanserlerinin öncelikli sebepleri arasında kronik anovulasyon ve obezite yer almaktadır (1). Endometriyum kanseri insidansı giderek artış göstermektedir(4). Bu artış, başta obezitenin yaygınlaşması(5), menopoz sonrası progestin içeren hormon tedavisinin daha az kullanılması, diyabetin artan prevalansı ve üreme alışkanlıklarındaki değişiklikler (örneğin, nulliparitenin daha sık görülmesi) gibi birçok faktörle ilişkilendirilmektedir(6).

### 2.1.2. Risk faktörleri

Yaklaşık 4 dekad önce endometriyum kanseri tek, bütün bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Ancak yapılan çalışmalar ve gözlemler sonucunda; histolojik ve moleküler düzeye odaklanan iki ayrı tip endometriyum kanseri ortaya çıkmıştır(7). Tip I endometriyum kanseri (EC)**,** endometrioid tür olarak bilinir ve tüm sporadik endometrial kanser vakalarının %80-90'ını kapsar (7). Histolojik olarak, bu tümörler genellikle adenokarsinom olarak sınıflandırılır ve sıklıkla iyi diferansiye özellikler gösterir(7, 8) . Epidemiyolojik bulgular, Tip I endometrial tümörlerin gelişim sürecinin basit endometrial hiperplazi ile başladığını, karmaşık atipik hiperplaziye ilerlediğini ve nihayetinde endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) adı verilen öncü lezyona dönüştüğünü ortaya koymaktadır (7).

Tip II endometriyum kanseri veya non-endometrioid tümörler, sporadik endometrial tümörlerin geri kalan %10-20'sini temsil eder .Bu alt gruptaki iki histolojik form, uterin papiller seröz karsinom (UPSC) ve clear cell karsinomdur. Her iki kanser türü de atrofik bir endometriyumdan başlayarak endometrial glandüler displazi olarak bilinen öncü lezyona doğru ilerleme gösterir (9).

#### 2.1.2.1. Östrojen maruziyeti

Estrojenler, normal endometriyumda mitojenik bir rol oynayarak adet döngüsü sırasında gebelik beklentisi doğrultusunda doku büyümesini destekler. Adet döngüsünün geç foliküler fazında, estron (E1) ve 17β-estradiol (E2) gibi östrojenler, olgunlaşan folikül tarafından üretilir ve bu süreç endometriyumun büyümesine yol açar. Bu mekanizma, endometriyumun gebeliğe hazırlanmasında önemli bir işlev üstlenir ve hücresel proliferasyonu artırır(10). Östrojen üretimi, ovulasyon döneminde, foliküler fazın sonuna gelindiğinde zirveye ulaşır; ancak, adet döngüsünün ortasında ve geç luteal fazda korpus luteum tarafından daha düşük seviyelerde salgılanmaya devam eder(11). İkinci östrojen dalgası, endometrial hücre proliferasyonunu tetiklemez; bunun başlıca nedeni, progesteron ve diğer progestojenlerin varlığıdır. Adet döngüsünün foliküler fazında progesteron seviyeleri düşüktür, fakat orta ve geç luteal fazda korpus luteum tarafından üretilmesi nedeniyle artar(12). Progesteron, luteal fazda östrojen kaynaklı endometrial büyümeyi inhibe ederken, endometriyumu blastosistin implantasyonuna uygun hale getirir. Bu büyümeyi destekleyen östrojenler ile büyümeyi engelleyen progestojenler arasındaki denge, kanser gelişimi sırasında sıklıkla östrojenlerin etkisiyle bozulur. Hayvan modellerinde, progesteronun engellemediği yüksek östrojen seviyelerinin endometrial hiperplazi veya kansere neden olduğu gözlemlenmiştir(13, 14). Araştırmalar, uzun süreli östrojen maruziyetinin ve progesteron eksikliğinin, endometrial dokuda malign dönüşüm riskini artırabileceğini ortaya koymaktadır. Özellikle obezite ve anovulasyon gibi durumlar hormonal dengeyi bozarak endometrial kanser gelişiminde önemli bir rol oynayabilir.

#### 2.1.2.2. Obezite

Obezite, endometrial kanser için en önemli ve yaygın risk faktörlerinden biridir. Obez kadınların, endometrial kanser gelişim riski, normal kilolu kadınlara göre üç kat daha fazladır. Obezite, hormonal dengesizlikler ve insülin direnci gibi mekanizmalar aracılığıyla bu riski artırmaktadır. Özellikle, adipositlerden salgılanan östrojen miktarının artışı, endometrial dokunun aşırı büyümesine ve potansiyel olarak kanserleşmesine yol açabilir(15). Obezitenin ve yüksek vücut kitle indeksinin (VKİ), hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda endometrial kanser gelişim riskini artırabileceğini göstermektedir. Vücut kitle indeksinin her 5 kg/m² artışı, endometrial kanser riskinin belirgin bir şekilde yükseldiğini ortaya koymaktadır. Hormonal değişiklikler ve metabolik bozukluklar, bu artışın arkasındaki potansiyel mekanizmalar arasında yer almaktadır(16). Östrojenler ile obezite arasındaki ilişki, yağ dokusunun östrojen sentezleme yeteneğinden kaynaklanmaktadır. Yağ dokusunda, hem adipositler (yağ hücreleri) hem de stromal hücreler, androjeni östrojene dönüştürmekten sorumlu olan aromataz enzimini ifade eder. Bu enzim, vücuttaki östrojen seviyelerini artırarak hormonal dengenin bozulmasına ve endometrial kanser gibi hastalıkların riskinin artmasına yol açabilir (17). Aşırı östrojen üretimi, yağ dokusu tarafından sağlanan bir büyüme sinyali oluşturur ve bu sinyal, progesteron ile dengelenmez. Obezite ayrıca anovulasyon oranlarını artırır, bununla birlikte, çoğu obez kadın normal ovülasyon gösteren adet döngülerine sahiptir (18).

#### 2.1.2.3. Anovulasyon

Polikistik over sendromununda(PKOS) başlıca sebep olabildiği durumlardan biri olan anovulasyon durumunda korpus luteumun oluşmamasına bağlı olarak yükselmeyen progesteron seviyeleri östrojen seviyelerini baskılamakta yetersiz kalacaktır (19). Endometrial kanser geliştirme riskini artırdığı bilinen faktörlerden bazıları; obezite, karşılanmamış östrojenlerin uzun süreli kullanımı, nulliparite, kısırlık, hipertansiyon ve diyabettir(20). Bu faktörlerin çoğunun PKOS ile ilişkili olduğu da bilinir. Endometrial hiperplaziler, endometrial adenokarsinomun öncüsüdür. Adenomatöz hiperplazi vakalarının sonraki 2 ila 10 yıl içinde kansere

ilerleyebileceği tahmin edilmektedir. PKOS'lu kadınlarda adet dönemleri arasındaki üç aydan uzun aralıklar öncelikle endometrial hiperplazi ve daha sonra karsinom ile ilişkili olabilir(21).

#### 2.1.2.4. Östrojen sentezleyen tümörler

Sex kord-stromal tümörler, hormon salgılayan tümörlerdir ve bu grup içinde yer alan teka hücreli ve granüloza hücreli tümörler genellikle östrojen üretimi ile bilinir. Ancak bazı durumlarda, bu tümörler androjen de salgılayarak virilizasyon belirtilerine yol açabilir. Bu durum özellikle postmenopozal kadınlarda klinik tanı açısından önem taşır, çünkü anormal hormon üretimi endometrial hiperplazi ve malignite riskini artırabilir (22, 23).

#### 2.1.2.5. Yaş

Endometriyum kanseri görülme yaşı genellikle 40 yaşından itibaren özellikle menapoz ile birlikte de artar. Genellikle tanı aldıklarında 55-64 yaşları arasındalardır. 45 yaşından itibaren insidans giderek artmaktayken; çok büyük kısmı postmenapozal dönemde tanı alır. Premenapozal dönemde tanı alan hasalarda ise öncelikli olarak karşılanmamış östrojen maruziyeti suçlanır (23, 24).

#### 2.1.2.6. Soygeçmiş ve genetik

Yapılan çalışmalarda aile öyküsüne sahip endometrial kanser hastalarının; aile öyküsüne sahip olmayanlara göre daha erken yaşta tanı aldığını göstermektedir (25).

Bazı germ hattı mutasyonları endometrial kanser (EC) riskini artırır ve bunlar arasında Lynch sendromu en güçlü ilişkiye sahiptir. Bu otozomal dominant sendrom, MMR (hata düzeltme) genlerinden biri olan MLH1**,** MSH2**,** MSH6**,** veya PMS2 geninde germ hattı mutasyonu ile karakterizedir. Endometrial kanserlerin yaklaşık %3'ü Lynch sendromuna bağlıdır. 70 yaşına kadar EC gelişme riski, MLH1 mutasyonu taşıyan kadınlar için %46-54, MSH2 mutasyonu taşıyanlar için %21-51,

MSH6 mutasyonu için %16-49 ve PMS2 mutasyonu için %13-24 olarak tahmin edilmektedir (26).

Cowden sendromu; PTEN gen mutasyonu ile ilişkilendirilmiş otozomal dominant bir sendromdur. Bu sendrom 200000 kişiden 1'ini etkiler ve yaşam boyunca meme, tiroid, renal, endometriyum, kolon ve melanom kanserleri riskinde anlamlı şekilde artışa neden olur. Endometrial kanser, Cowden sendromuna sahip olan hastaların %21-28'inde görülür (27).

BRCA1/2 taşıyıcıları üzerinde yapılan iki büyük prospektif çalışmada; risk azaltan bilateral salpingo-ooforektomi sonrasında endometrial kanser riskinde genel bir artış olmadığını bulunmuştur (28, 29).

#### 2.1.2.7. Menarş ve menapoz yaşı

Bazı çalışmalarda erken menarş yaşı endometriyum kanseri (EC) için bir risk faktörü olarak belirlenmiştir; geç menopoz ise hastalığın artan riski ile daha az tutarlı şekilde ilişkilendirilmiştir. Bu durumun altında yatan mekanizma, östrojen uyarısına uzun süre maruz kalma olabilir (30-32). Endometriyum kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada 332625 kadın 16.5 yıl boyunca takip edilmiş, menarş yaşı <13 olanlarda >17 olanlara göre anlamlı derecede endometriyum kanseri riski yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada geç menapoza sahip hastalarda (≥55 yaş) erken menapoza sahip hastalara göre (<45 yaş) anlamlı derecede endometriyum kanseri riski yüksek bulunmuştur (32).

#### 2.1.2.8. Sigara

Sigara kullanımının, kilo kaybı ve menopozun daha erken gerçekleşmesi yoluyla antiöstrojenik etkiye sahip olduğu öne sürülmektedir. Östrojenin endometriyum kanseri gelişimindeki etkisi göz önünde bulundurulduğunda, sigaranın dolaşımdaki östrojen seviyelerini düşürerek endometriyum kanseri riskini azaltabileceği düşünülmektedir (33).

#### 2.1.2.9. Hipertansiyon

Hipertansiyonu olan hastaların endometriyum kanseri geliştirme riskinin arttığı bildirilmektedir (34). Üç ila beş yıl aralıklarla iki değerlendirmede kan basıncı 140/90 mmHg veya üzerinde olan obez kadınlarda riskin 3 katından fazla artması, bu ilişkinin güçlü bir göstergesidir (34).

#### 2.1.2.10. Diyabetes mellitus

Nitelikli veriler kullanılarak yapılan analizlerde, endometriyum kanseri için kanser riskleri değerlendirilmiş ve diyabetli hastalarda anlamlı derecede artmış riskler tespit edilmiştir (35). Diabetes mellitus, genellikle obezite ile birlikte ortaya çıkması nedeniyle endometriyum kanseri riskini artıran faktörlerden biridir . Metabolik sendromun bileşenleri olan obezite, hipertansiyon, insülin direnci, diyabet ve hiperlipidemi, endometriyum kanseri riskinde artışa neden olur (36).

#### 2.1.2.11. Diyet ve fiziksel aktivite

Endometriyum kanseri, genellikle batılı beslenme alışkanlıklarının ve hareketsiz yaşam tarzlarının hakim olduğu, zengin ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülen bir hastalıktır (37). Araştırmalar, Akdeniz tipi beslenmenin endometriyum kanseri riskini azaltabileceğini ortaya koymuştur. Özellikle, sebze ve meyve alımının artması, doymamış yağ asidi tüketiminin yükselmesi ve et, doymuş yağ asidi ile alkol tüketiminin daha düşük seviyelerde olması, azalmış endometriyum kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir (38).

Fiziksel aktivitenin endometriyum kanseri üzerindeki belirgin faydalı etkisi, eğlence amaçlı etkinlikler, mesleki aktiviteler ve ulaşım için yürüyüş/bisiklet kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca, hafif, orta ve şiddetli yoğunluktaki fiziksel aktiviteler için de bu etkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bir arada değerlendirildiğinde, çeşitli fiziksel aktivite katılımının endometriyum kanserine karşı koruyucu bir etki sağladığı yönünde bir öneride bulunmaktadır (39).

#### 2.1.2.12. Kombine oral kontraseptifler

Otuz altı farklı çalışmadan elde edilen veriler, toplamda 27.000 kadının incelendiğini ve kadınların oral kontraseptif kullanma süresinin uzadıkça endometriyum kanseri riskinin azaldığını göstermektedir. Yaklaşık 10-15 yıllık kullanım süresi, riski yarıya indirmektedir. Ayrıca, bu koruyucu etkinin, kullanıma son verildikten sonra en az 30 yıl boyunca devam ettiği ve kontraseptif formülasyonlarındaki östrojen dozunun veya kişisel özelliklerin (parite, obezite veya menopoz durumu gibi) bu etkiyi önemli ölçüde etkilemediği belirlenmiştir . İçerdiği östrojene rağmen, epidemiyolojik araştırmalar oral kontraseptiflerin endometriyum kanseri riskini düşürdüğünü göstermektedir. Bu koruyucu etki, formülasyonlarında bulunan progestinlerden kaynaklanmaktadır (40).

#### 2.1.2.13. Endometriyal hiperplaziler

Histolojik açıdan, endometrial hiperplazi , sağlıklı proliferatif endometriyuma göre daha yüksek bir gland-stroma oranına sahip olan endometrial bezlerin anormal şekilde çoğalmasını ifade eder, ancak endometrial stroma içinde bir invazyon gözlemlenmez. Tanı, endometrial biyopsi, kürtaj veya histerektomi ile elde edilen doku örneğinin histolojik incelemesine dayandırılmalıdır (41). Endometrial hiperplaziler için terminoloji ve sınıflandırma sistemleri zaman içinde önemli ölçüde değiştir. Güncel olarak kullanılan 2014 Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırma sistemi ve endometrial intraepitelyal neoplazi sistemidir (42).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflandırması - 2014 yılında geliştirilen WHO sınıflandırma sistemi aşağıda kategorilerine göre anlatılmıştır (Tablo 1) (42).

**Tablo 1.** WHO 2014 Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

| | | **Endometrial karsinoma progresyon** | **Endometrial karsinom rölatif riski** |
|---|---|---|---|
| **Atipisiz Hiperplazi** | Basit Hiperplazi | 1% | 1.01-1.03 |
| | Kompleks Hiperplazi | 3% | |
| **Atipili Hiperplazi** | Basit Hiperplazi | 8% | 14-45 |
| | Kompleks Hiperplazi | 29% | |

Normal endometriyum – Normal menstrüel döngüde, endometriyum foliküler aşamada proliferatif, luteal aşamada ise sekretuvar haldedir . Normal proliferatif endometriyumda, stroma içinde glandların yoğunlaşması gözlemlenmez (gland-stroma oranı <2:1) (42).

Normal sekretuvar endometriyumda gland-stroma oranı >2:1 olabilir. Sekretuvar aşamadaki glandlar yoğunlaşma gösterse de, düzenli bir yapıda olup, glandları oluşturan hücreler aralıklıdır ve mitotik aktivite göstermezler (42).

Atipisi olmayan endometrial hiperplazide , gland-stroma oranı artar (gland-stroma oranı >2:1); glandlar hafifçe yoğunlaşmış, genişlemiş ve luminal dışa çıkıntılar gösterebilir. Ancak, atipik nükleer özellikler mevcut değildir (43).

Atipisi olmayan hiperplazi – Bu terim daha önce atipisi olmayan basit veya kompleks hiperplazi olarak adlandırılmaktaydı. Atipili endometrial hiperplazide , gland-stroma oranı daha da artar ve glandların düzensizliği, luminal dışa çıkıntılar, hücresel mitozlar ve nükleer atipiler gözlemlenir . Kromatin ya eşit şekilde dağılmış ya da kümelenmiş olabilir; ayrıca belirgin nukleoller de bulunabilir . Nadir durumlarda, belirgin sitolojik atipiden yoksun aşırı karmaşıklık, atipili EH tanısını gerektirebilir.Nükleer atipinin bulunması, gözlemciler arasında göreceli olarak düşük bir uyum göstermektedir (41).

Endometrial hiperplazi gelişmesi için gereken risk faktörleri, endometrioid adenokarsinom için bilinen risk faktörleriyle yakından ilişkilidir. Hem endometrial

hiperplazi hem de endometriyum kanseri için en önemli risk faktörü, östrojenin baskın olduğu sürekli bir östrojen ve progestin dengesizliğidir (31, 44).

#### 2.1.2.14. Tamoksifen kullanımı

Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılan selektif estrojen reseptör modülatörüdür . Tamoksifen endometrial dokular için proliferatif yönde etki göstermekte olup bu proliferasyon endometrial hiperlplazilerin ve daha sonrasında endometrial kanserin öncüsü olarak düşünülebilir (45).

### 2.1.3. Tanı

Endometriyum kanseri tanısı almış hastaların ilk başvuru şikayetleri %70-90 oranında anormal uterin kanamadır (AUK) (46, 47). Anormal uterin kanamaya sahip hastalar değerlendirildiğinde; kanama miktarının endometrial kanser varlığıyla ilişkisiz olduğu anlaşılmıştır. Ancak yaş ve diğer risk faktörlerinin varlığında endometrial kanser görülme olasılığı AUK ile birlikte artar (47). Endometriyum kanseri vakalarının büyük bir kısmı 55 yaş ve üzerindeki hastalarda ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir meta-analiz, endometriyum kanseri teşhisi konan hastaların %91'inde postmenopozal kanamanın görüldüğünü ortaya koymuştur (48).

#### 2.1.3.1. Fizik ve jinekolojik muayene

Endometriyum kanserinde fizik muayene bulguları genellikle azdır. Vajinal veya servikal kaynaklı kanama gibi diğer nedenleri dışlamak amacıyla pelvik muayene yapılmalıdır. Uterus ve adneksler, kitle varlığı açısından dikkatlice palpe edilmelidir. Fizik muayenede saptanan anormallikler, hastalığın ileri evrelerine işaret edebilir (49).

#### 2.1.3.2. Pap smear testi

Papanicolaou (Pap) smear testi, invaziv servikal kanserlerde anlamlı servikal anormallikleri tespit etmek için yaygın kullanılan bir yöntemdir. Bu test basit, düşük maliyetli olup, gerekli ekipman çoğu hastanede mevcuttur. Daha önceki

araştırmalarda, endometriyum kanseri hastalarının %38-51'inde anormal Pap smear bulguları saptandığı ve bu anormalliklerin tümör boyutu, tümör tipi, invazyon derinliği, servikal tutulum ve lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (50). İleri evre hastalarda, sitolojik bulgular atipik glandüler hücreler veya adenokarsinom ile uyumlu olabilmektedir (51).

#### 2.1.3.3. Endometrial biyopsi

Endometriyum kanserinin kesin tanısı için endometrial doku örneği alınması şarttır (49). Geleneksel olarak kürtaj, doku elde etmek için en sık kullanılan yöntemdir; ancak, Pipelle yöntemi günümüzde bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Pipelle ile yeterli örnek alındığında, tanısal doğruluğu yüksektir. Pozitif prediktif değeri %81,7, negatif prediktif değeri ise %99,1'dir. Yine de, bu yöntemle yeterli doku örneği elde etmek zor olabilir. Bir çalışmada, hastaların yalnızca %34'ünde yeterli örnek alınabildiği, ancak endometrial kalınlığı 5 mm ve üzeri olan kadınlarda bu oranın %60'a yükseldiği rapor edilmiştir (52). Eğer yeterli doku alınamıyorsa, dilatasyon ve kürtaj işlemi düşünülmelidir. Benign biyopsi sonucuna rağmen semptomlar devam ediyorsa ek değerlendirme gerekmektedir (53).

#### 2.1.3.4. Laboratuvar testleri:

Endometriyum kanseri tanısı koyabilmek için spesifik bir labaratuar testi yoktur. Anormal uterin kanaması olan hastalarda diğer patolojileri dışlayabilmek adına bazı labaratuar tahlilleri kullanılabilir. Reprodüktif çağdaki kadınlara mutlaka gebelik testi yapılmalıdır. Yoğun kanama tarifleyen hastalardan; tam kan sayımı, protrombin zamanı ve parsiyel tromboplastin zamanı testleri de istenmelidir (49).

#### 2.1.3.5. Ultrasonografi:

Endometriyum kanseri değerlendirilirken, transvajinal ultrasonografi genellikle ilk tercih edilen tanı yöntemidir. Bu, yöntemin yaygın olarak erişilebilir olması, maliyet açısından avantajlı olması ve yüksek duyarlılık göstermesi nedeniyledir. Transvajinal ultrasonografi ile endometrial kalınlık ölçülebilir. Ancak, optimal endometrial kalınlık sınır değeri konusunda kesin bir görüş birliği

bulunmamaktadır. Birkaç meta-analiz, 5 mm ve altındaki bir sınır değer kullanıldığında, postmenopozal kadınlarda yüksek duyarlılık saptamıştır (54, 55).

American College of Obstetricians and Gynecologists' in(ACOG) güncel bir komite görüşünde, normal transvajinal ultrasonografi sonucu için 4 mm veya daha az bir sınır değeri önerilmektedir. Endometrial kalınlığı 5 mm'den fazla olan postmenopozal kadınlarda, özellikle kanama mevcutsa, doku örneği ile değerlendirme yapılması gerekmektedir (56). Amerikan Radyoloji Koleji ise 5 mm veya daha az bir sınır değeri kullanmaktadır. Premenopozal kadınlarda optimal sınır değeri kesin olarak tanımlanmamış olup, bazı öneriler 16 mm veya daha az bir değer kullanılması yönündedir. Tüm hastalarda, normal transvajinal ultrasonografi sonucuna rağmen kanama devam ediyorsa, biyopsi yapılması önerilir (57).

### 2.1.4. Histopatoloji ve patogenez

Östrojenler, normal endometriyumda mitojenik bir rol oynayarak, menstrüel döngü sırasında gebeliğe hazırlık amacıyla doku büyümesini teşvik eder. Menstrüel döngünün geç foliküler fazında, gelişmekte olan folikül tarafından üretilen östrojenler (özellikle östron ve 17β-östradiol, sırasıyla E1 ve E2), endometriyumun büyümesine yol açar (10). Foliküler fazın sonunda, ovulasyon döneminde östrojen üretimi en yüksek seviyeye ulaşır, ancak luteal fazın orta ve geç dönemlerinde korpus luteum tarafından daha düşük seviyelerde salgılanır ve menstrüasyon öncesi dönemde azalır . Bu ikinci östrojen artışı, endometrial hücre proliferasyonuna neden olmaz; bunun sebebi, özellikle progesteron başta olmak üzere progestojenlerin baskılayıcı etkisidir. Progesteron seviyeleri foliküler fazda düşükken, luteal fazın orta ve geç döneminde korpus luteumun artan üretimi ile yükselir (11, 12). Progesteron, luteal fazda östrojen kaynaklı endometrial büyümeyi baskılayarak, endometriyumu blastosistin implantasyonuna uygun hale getirir. Proliferatif etkili östrojenler ve büyümeyi baskılayıcı progestojenler arasındaki bu denge, kanser gelişiminde genellikle östrojenlerin baskın hale gelmesiyle bozulur. Hayvan modellerinde, progesteronun engelleyici etkisinin olmadığı yüksek östrojen seviyeleri, endometrial hiperplaziye veya kanser gelişimine yol açmaktadır (14). Bu durum,

östrojen/progesteron dengesinin bozulmasının, endometrial kanserin erken evrelerine katkıda bulunabileceğini göstermektedir.

Endometrial kanser, geleneksel olarak östrojene bağlı (tip 1) ve östrojenden bağımsız (tip 2) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır (58). Tip 1 endometrial kanserin, östrojen fazlalığına bağlı olarak östrojenle ilişkili yollardan geliştiği düşünülmektedir. Bu tip kanser, genellikle menopoz öncesi ve menopoz döneminde daha sık görülür. Özellikle progesteron desteği olmaksızın yalnızca östrojen kullanımının, tip 1 endometrial kanser riskini artırdığı bilinmektedir (59). Tip 2 endometrial kanser, genellikle aşırı östrojenin etkisiyle ortaya çıkmamakla birlikte, bu tip kanser daha çok yaşlı ve menopoz sonrası kadınlarda görülmektedir (60). Hem östrojen hem de progesteron, etkilerini intra- ve eksterneklülar reseptörler aracılığıyla gösterir. Östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği, endometrial kanserin prognozu ile olumlu bir ilişki göstermekte olup, hayatta kalma oranı ve süresi üzerinde de etkilidir (61, 62). Endometriyumda ER veya PR pozitifliği, endometrial kanserde hormonal tedavi ile ilişkilidir. Tip 1 endometrial kanserin tedavi ile daha iyi bir hayatta kalma oranına sahip olduğu, tip 2'nin ise hastalığın agresif formu ile daha kötü bir prognoza sahip olduğu iyi bilinmektedir. Bu çalışmalar, ER veya PR pozitifliğinin tip 1 ve tip 2 endometrial kanser arasında farklılık gösterebileceğini öne sürmektedir. Ancak, başka bir çalışma, endometrial kanser alt tiplerinin birçok ortak risk faktörünü paylaştığını belirtmiş ve tip 2 endometrial kanserin tamamen östrojene bağımlı olmayabileceğini öne sürmüştür (63).

### 2.1.5. Sınıflandırma

Tarihsel olarak, endometriyum kanseri klinikopatolojik ve moleküler olarak iki ana tipe ayrılmıştır: Tip I, çok daha yaygın olan (%80-90) endometrioid adenokarsinomdur ve Tip II, seröz, berrak hücreli ve diferansiye olmayan karsinomlar ile karkinosarkom/ malign miks Müllerian tümör (MMMT) gibi non-endometrioid alt tipleri içerir (%10-20) (64). Tip 1 tümörler sıklıkla obez hastalarda görülen, östrojen reseptörü (+) endometrioid tipte olan ve endometrial hiperplazi zemininde gelişen tümörlerdir. Tip 1 tümörler tanı aldıklarında genellikle daha düşük

dereceli ve iyi prognozludur. Tip 2 tümörler ise östrojen bağımsız endometrial atrofik zeminden kaynaklanan non-endometrioid tipteki tümörlerdir. Östrojen reseptörü (-), tanı aldıklarında genellikle yüksek dereceli ve kötü prognozludur (65).

#### 2.1.5.1. Endometrioid adenokarsinom

Vakaların %75-80 ini kapsamak üzere en sık görülen endometrial kanser tipi endometrioid tip adenokarsinomdur .

Grade – Endometrioid endometrial kanserler (EC), mimari yapı ve nükleer gradyasyonu değerlendiren Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir (66);

Grade 1 – %5'ten az solid büyüme paterni

Grade 2 – %6 ile %50 arasında solid büyüme paterni

Grade 3 – %50'den fazla solid büyüme paterni

#### 2.1.5.2. Musinöz karsinom

Endometriyumun müsinöz adenokarsinomu, tüm endometrial karsinomların %10'undan daha azını oluşturmaktadır (67). Bu tümörler, premenopozal kadınlara kıyasla postmenopozal veya perimenopozal kadınlarda daha sık görülür ve bu hastaların %40'ından fazlasında eksojen hormonal tedavi öyküsü mevcuttur (68). Bu, endometrioid adenokarsinomun müsinöz diferansiyasyonu, düşük dereceli müsinöz adenokarsinom, mikroglandüler adenokarsinom ve gastrik (gastrointestinal) tip adenokarsinom gibi alt grupları içeren heterojen bir grup olarak kabul edilir (69). Bazı müsinöz adenokarsinom alt tipleri, tipik endometrioid adenokarsinomlara kıyasla daha sakin sitolojik özellikler sergilemekle birlikte hafif ila orta düzeyde mimari karmaşıklık gösterirler. Sitolojik atipi ile mimari karmaşıklık arasındaki bu uyumsuzluğa sahip karsinomlar, küretaj örneklerinde tanı koymayı zorlaştırabilir. Bu tümörler genellikle iyi diferansiye olup, hastaların çoğu erken evrede başvurmaktadır ve prognozları oldukça iyidir (70). Ancak, agresif vakalarda, histerektomi örneklerinde miyometriyal invazyon, lenfovasküler tutulum, lenf nodu veya omental metastaz ya da servikal stromal invazyon gözlenebilir (67). Bazı çalışmalar,

endometrial müsinöz metaplazinin eş zamanlı ve sonraki karsinomlarla güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu öne sürmüştür (71).

#### 2.1.5.3. Seröz karsinom

Over veya tuba uterinanın seröz karsinomuna histolojik olarak benzeyen, agresif seyirli, tip 2 tümörlerdir (72). Tipik olarak postmenapozal hipoestrojenik kadınlarda görülüp, atrofik endometriyum zemininden kaynaklanır (73). Endometrial kanserler içerisinde en agresif olan histolojik tiptir (74). Seröz endometrial kanserler, belirgin hücresel atipi ve papiller yapıların varlığı ile tanımlanır. Hastaların %30-40'ında psammom cisimcikleri saptanabilir ve bu tümörler sıklıkla endometrioid gibi diğer histolojik alt tiplerle birlikte görülebilir. Yüksek dereceli bir malignite olup, kötü prognozla ilişkilendirilir, bu da daha agresif bir klinik seyir ve daha olumsuz uzun dönem sonuçlarla sonuçlanabilir (75).

#### 2.1.5.4. Berrak hücreli karsinom:

Berrak hücreli karsinom, endometrial karsinomlar arasında nadir bir türdür ve prevalansı %1-6 arasında değişmektedir (76). Histolojik olarak papiller, kistik, solid veya tübüler yapılar sergileyebilir. Tübüler ve kistik yapılar genellikle over kaynaklı tümörlerde, papiller yapı ise daha çok endometrial kaynaklı tümörlerde gözlemlenir. Bu tümör hücreleri, belirgin şekilde atipik nükleuslara ve berrak eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Genellikle postmenopozal kadınlarda görülmekte olup, prognozu kötü olarak değerlendirilmektedir (72).

#### 2.1.5.5. Skuamöz hücreli karsinom

Çok nadir rastlanan (%0.5) bir endometrial kanser türüdür. Bu kanser, çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Tanı alan hastaların çoğu genellikle evre III veya IV aşamasında bulunmaktadır. Prognozu genellikle kötü bir seyir izlemektedir (72).

#### 2.1.5.6. Andiferansiye karsinom

Daha önce tanımlanan diğer alt tiplerden ayırt edilemeyen tümör hücreleriyle karakterizedir. Bu tümörler genellikle postmenopozal kadınlarda gözlemlenir ve prognozları genellikle kötü bir seyre sahiptir (77).

#### 2.1.5.7. Mikst karsinom

Bu kanser türleri, en az iki farklı alt tipin birlikte varlığını gerektirir ve bu alt tiplerden birinin en az %10 oranında bulunması şarttır. En sık rastlanan formu, endometrioid karsinomun seröz veya müsinöz bileşenlerle birlikte görülmesidir. Agresif bir klinik seyir sergileyen tümör bileşenlerinin varlığı, klinik açıdan dikkate alınması gereken önemli bir faktördür (78).

#### 2.1.5.8. Diğer

Endometrial transizyonel hücreli tümörler, büyük hücreli ve küçük hücreli diferansiye olmamış karsinomlar, oldukça nadir olarak gözlemlenen kanser türleridir. Bu kanserlerin prognozları genellikle olumsuzdur (79, 80).

### 2.1.6. Evreleme

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Komitesi (FIGO), 2023 yılında endometriyum kanseri evrelemesiyle ilgili en son güncellemeyi yayınlamıştır. Endometriyum kanseri, cerrahi müdahale ile evrelenmektedir. Ancak bu yeni güncellemede, cerrahi evrelemeye ek olarak tümörün moleküler alt tipinin belirlenmesi de gereklilik haline getirilmiştir (Tablo 3 ve 4). Bu ek bilgi, hastalığın prognozunun değerlendirilmesinde ve tedavi kararlarının alınmasında önem taşımaktadır. Moleküler alt tip analizi endometrial biyopsi örneği üzerinde gerçekleştirilebilir ve histerektomi materyalinde tekrar yapılması zorunlu değildir (66).

**Tablo 2.** FIGO 2023 Endometriyum Kanseri Evrelemesi

<table>
<tr><td rowspan="4">Evre 1: Uterin korpus ya da overde sınırlı hastalık</td><td rowspan="3">Evre 1A: Endometriyuma sınırlı hastalık ya da agresif olmayan histolojik tiplerde lenfovaskuler alan invazyonu (LVAI) olmayan veya fokal olan olgularda myometrial invazyonu %50'den az olan ya da iyi prognozlu hastalık</td><td colspan="2">Evre 1A1:Agresif olmayan histolojik tip,endometrial polip veya endometriyum ile sınırlı</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evre 1A2:Agresif olmayan histolojik tip myometriumun %50 den azına invaze ve lenfovasküler alan invazyonu yok</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evre 1A3:düşük derece endometrial karsinom uterus<br>ve over ile sınırlı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Evre 1B:Agresif olmayan histolojik tip myometriumun %50 den fazlasına invaze tümör, lenfovasküler alan invazyonu yok veya fokal invazyon mevcut</td></tr>
<tr><td colspan="4">Evre 1C:Agresif histolojik tip, polip veya endometriyum ile sınırlı</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Evre 2: Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stromal invazyon ya da aşikar lenfovasküler alan invazyonu ya da myometrial invazyonu olan agresif tümörler</td><td colspan="4">Evre 2A:Agresif olmayan histolojik tip servikal stromal tutulumu</td></tr>
<tr><td colspan="4">Evre 2B:Agresif olmayan histolojik tip aşikar (substantial) lenfovasküler alan invazyonu</td></tr>
<tr><td colspan="4">Evre 2C:Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Evre 3:Lokal ve/veya rejyonel tümör yayılımı</td><td rowspan="2">Evre 3A:Uterin seroza adneks ya da her ikisinin tutulumu</td><td colspan="2">Evre 3A1:Over ya da fallop tüp yayılımı (Evre 1A3 dışındakiler)</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evre 3A2:Uterin subserozal tutulum ya da uterin seroza aşımı</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Evre 3B:Metastatik veya direkt yayılım ile vajen ve/veya parametrium ya da pelvik periton tutulumu</td><td colspan="2">Evre 3B1:Vajen ve/veya parametrium direkt yayılım ya da metastaz</td></tr>
<tr><td colspan="2">Evre 3B2:Pelvik periton tutulumu</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Evre 3C:Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı</td><td rowspan="2">Evre 3C1:Pelvik lenf nodu metastazı</td><td>Evre 3C1i:Mikrometastaz</td></tr>
<tr><td>Evre 3C1ii:Makrometastaz</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Evre 3C2:Paraaortik lenf nodu metastazı ± pelvik lenf nodu metastazı</td><td>Evre 3C2i:Mikrometastaz</td></tr>
<tr><td>Evre 3C2ii:Makrometastaz</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Evre 4:Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz</td><td colspan="4">Evre 4A:Mesane mukozası ve/veya barsak mukozası tutulumu</td></tr>
<tr><td colspan="4">Evre 4B:Abdominal peritoneal metastaz</td></tr>
<tr><td colspan="4">Evre 4C:Uzak metastaz,inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer,vs</td></tr>
</table>

**Tablo 3.** FIGO 2023 Endometriyum Kanseri Moleküler Evrelemesi

| |
|---|
| 1. İyi Prognoz: patojenik POLE mutasyonu (POLEmut) |
| 2. Orta (intermediate) prognoz: mismatch repair deficiency (MMRd)/microsatellit instabilite ve no specific molecular profile (NSMP) |
| 3. Kötü prognoz: p53 anormalliği (p53abn) |
| I-FIGO Evre I ve II: Cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda, moleküler sınıflama evreye alt karakter olarak "m" harfi eklenerek yazılmalıdır. |
| II-FIGO Evre III: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz, ancak p53 anormalliği, Evre IIIm-p53abn şeklinde belirtilir. |
| III-FIGO Evre IV: Moleküler klasifikasyona göre modifikasyon yapılmaz. |

### 2.1.7. Prognoz

Endometriyum kanserinde erken evrede tanı konulması, prognozu belirleyen en önemli faktördür. Prognostik açıdan önemli diğer faktörler ise tümörün grade'i, histolojik alt tipi, myometriyum invazyonunun derinliği, servikal yayılım, tümör boyutu, lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) ve lenf nodu metastazıdır. Bu faktörler, hastalığın seyrini öngörmekte ve tedavi planının belirlenmesinde temel rol oynamaktadır (81).

### 2.1.8. Tedavi

Endometrial kanserli hastalarda tedavinin temel yöntemi cerrahidir. Bu kapsamda, lenf nodu örneklemesi yapılsa da yapılmasa da histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı uygulanır. Cerrahiye uygun olmayan, ciddi ek hastalıklara sahip hastalarda ise radyoterapi (RT) veya kemoterapi (KT) tercih edilir. Erken evre kanser tanısı almış, premenopozal dönemde olan ve gebelik isteyen hastalarda hormonal tedavi de bir seçenek olarak değerlendirilebilir (82).

### 2.1.9. Cerrahi tedavi

Endometriyum kanseri cerrahi olarak evrelenmekte olup, bu işlem tedavi planlaması için zorunludur. Cerrahi olarak total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklemesi temel prosedürlerdir. Cerrahi sırasında

ekstrauterin hastalık varlığı mutlaka dışlanmalıdır. Özellikle kötü prognozlu histolojik alt tiplere (örneğin seröz, berrak hücreli veya karsinosarkom) sahip hastalarda omentum örneklemesi de yapılmalıdır. Geleneksel olarak cerrahi evreleme, vertikal orta hat insizyonu ile batına girilerek gerçekleştirilmekteydi. Ancak teknolojik gelişmeler sayesinde, lenf nodu ve omentum örneklemesi laparoskopik ve robotik cerrahi yöntemlerle de yapılabilmektedir. Günümüzde minimal invaziv cerrahi yöntemlerin önemi artmış olsa da, ileri evre vakalarda laparotomi tercih edilmelidir (82).

### 2.1.10. Sentinel lenf nodu örneklemesi

Endometrial kanserin cerrahi evrelemesinde geleneksel olarak lenf nodu diseksiyonu uygulanmakla birlikte, son on yılda sentinel lenf nodu örnekleme yöntemi öne çıkmıştır. Sentinel lenf nodu örneklemesi, lenf düğümlerinin detaylı değerlendirilmesini sağlamakta ve erken evre vakalarda lenf nodu metastazını tespit etme olasılığını artırmaktadır. Retrospektif ve prospektif çalışmalar, sentinel lenf nodu örneklemesinin, lenf nodu diseksiyonuna göre daha üstün sonuçlar sunduğunu göstermektedir (83).

### 2.1.11. Adjuvan tedavi

Adjuvan tedavi planlamasına endometrial kanser rekürrens riskine göre karar verilir. Tedavi planlamasında cerrahi evreleme, tümörün histolojik tipi ve potansiyel advers etkiler düşünülmelidir. Düşük dereceli tümörler ve düşük evrede rekürrens riski azdır. Fakat orta ve yüksek riskli hastalıkta rekürrens riski artmıştır. Genel literatürde tümör grade'i, histolojik tip, myometrial invazyon varlığı, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu ve servikal stromal tutulum değerlendirilerek adjuvan tedavi verilir. Tip II tümörlerde evreye bakılmaksızın yüksek dereceli oldukları için adjuvan tedavi önerilir (83).

## 2.2. ADENOMYOZİS

### 2.2.1. Tanım

Adenomyozis endometrial gland ve stromanın myometrial dokular içerisinde ektopik olarak bulunma durumudur (84). Bu durum, miyometriyumda hücre çoğalması ve hacim artışına neden olarak uterusun genişlemesine yol açar (85).

### 2.2.2. Adenomyozis mekanizması üzerine teoriler

1925 yılında Frankl tarafından "adenomyozis"(86) ve 1927'de Sampson tarafından "peritoneal endometriozis" terimleri ortaya atılmıştır (87). Bu isimlendirme, endometrial bezler ve stromal hücrelerin myometriyumda (adenomyozis) ve pelvik boşlukta (endometriozis) ektopik yerleşimlerini ifade eder. Adenomyozis, "endometriosis interna" olarak tanımlanırken, endometriozis ise "endometriosis externa" olarak adlandırılmıştır. Her iki hastalığın da steroid hormon bağımlılığı ve anormal steroid hormon yanıtları gibi ortak özellikleri paylaşmakla birlikte, endometrial dokudaki ve endometriyum-miyometriyum sınırındaki anormalliklerin her iki hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir (88). Ancak, günümüzde adenomyozis hakkında daha derin bilgi edindikçe bu iki durumun patogenezinin farklılık gösterdiği anlaşılmıştır. Endometriozis, menstrüel dokunun geriye doğru akışı ve pelvik yapılara invazyonu ile gelişirken, nöroanjiogenik ve inflamatuar yanıtlar, pelvik ağrı ve skar dokusu oluşumuna yol açmaktadır. Adenomyozis ise farklı mekanizmalarla gelişmektedir. Buna rağmen, Dünya Sağlık Örgütü'nün 2019 tarihli Uluslararası Hastalık Sınıflandırması'nda (ICD), adenomyozis hâlâ "uterus endometriozisi" olarak sınıflandırılmaktadır.

Adenomyozisin patogenezi net olarak bilinmemektedir. Patogenezde rol aldığı öne sürülen 4 farklı mekanizmaya ait teori üzerinde durulmaktadır (89-93).

- Endomiyometriyal invajinasyon: Endometriyumun, miyometriyuma doğru invajinasyonu yoluyla gelişebileceği düşünülmektedir.

- Müllerian kalıntılarından köken alması: Adenomyozis, Müllerian kökenli artık dokulardan de novo olarak gelişebilir.
- Endometriyum/miyometriyum ara yüzünün mikrotravması: Bu bölgede, yani geçiş bölgesinde (junctional zone - JZ), meydana gelen mikrotravma yapısal değişikliklere ve farklı büyüme faktörü (GF) ekspresyonuna neden olabilir. Bu değişiklikler, endometrial hücrelerin miyometriyuma göç etmesine yol açabilir
- Retrograd menstrüasyon: Endometrial hücrelerin retrograd menstrüasyon ile yerleşim göstermesi.

Endometriyum ile miyometriyum arasında bazal membranda defektlerin olması, bu süreçlerin etkilenmesine yol açabilir (90).

### 2.2.3. Risk faktörleri

#### 2.2.3.1. Hasta öyküsü

Adenomyozis ile ilişkili risk faktörleri arasında erken menarş, kısa menstrüel döngüler, artmış vücut kitle indeksi ve depresyon öyküsü yer almaktadır (94). Sıklıkla 40 yaş üzerinde görülen adenomyozis için sigara içmenin bir risk faktörü olup olmadığı belirsizdir. Parazzini ve arkadaşlarının çalışması, sigara içen kadınlarda adenomyozis oranlarının hiç sigara içmeyen kadınlara kıyasla daha düşük olduğunu bildirmiştir (95). Ancak diğer bazı çalışmalar, adenomyozis hastalarında daha yüksek sigara içme oranları olduğunu ya da bu iki faktör arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir (96). Adenomyozis ile östrojen maruziyeti arasındaki ilişkiye işaret eden kanıtlar da tartışmalıdır. Parazzini ve ark. (95), oral kontraseptif kullanımı ile adenomyozis riski arasında bir ilişki bulamamışken, Templeman ve ark. (97), oral kontraseptif kullanan hastalarda daha yüksek adenomyozis oranları bildirmiştir. Bununla birlikte, oral kontraseptiflerin dismenore ve ağır menstrüel kanama için yaygın bir tedavi yöntemi olması nedeniyle, bu korelasyonun daha fazla araştırılması gerekmektedir. Meme kanseri tedavisinde tamoksifen verilen kadınlarda daha yüksek adenomyozis prevalansı bildirilmiştir (98). Tamoksifen, postmenopozal meme kanseri hastalarında yaygın olarak kullanılan nonsteroid bir antiöstrojendir.

Meme dokusunda östrojen reseptörlerini (ER) bloke ederken, endometriyum gibi diğer dokularda östrojenik etki gösterebilir ve bu durum endometrial proliferasyonu, adenomyozis gelişimini veya mevcut adenomyozis lezyonlarının yeniden aktivasyonunu destekleyebilir (99).

#### 2.2.3.2. Genetik

Adenomyozis yatkınlığı genetik faktörlerle de ilişkili olabilir. Endokrin bozucu kimyasallara, özellikle ftalatlara maruz kalmanın yüksek adenomyozis riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (100). Detoksifikasyon enzimi glutasyon S-transferaz µ1 (GSTM1) için null genetik varyant taşıyan ve idrarda mono-etilheksil ftalat seviyeleri artmış olan bireylerde bu rahatsızlığın prevalansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir . Bu durum, östrojen benzeri etkilere sahip bu kimyasalların ve genetik eksikliklerin ortak etkisinin adenomyozis gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (101, 102).

#### 2.2.3.3. Epigenetik faktörler

Adenomyoziste epigenetik değişiklikler de gözlemlenmiştir. DNA metiltransferazlar (DNMT'ler), DNA'ya metil grubu ekleyerek kromatini daha sıkı hale getiren ve gen baskılanmasına yol açan enzimlerdir (103). Adenomyozisli hastalardaki ektopik endometriyum dokusunda DNMT1 ve DNMT3B'nin yüksek ifadesi, sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında belirlenmiştir (104). Bu bulgularla uyumlu olarak, adenomyozise ait nodüllerde stromal hücrelerde PR-B promotör bölgesinin hipermetilasyonuna bağlı susturulması gözlenmiş olup, bu durum daha önce bildirilen progesteron direnci mekanizması ile uyumludur (105). Ayrıca, histon deasetilazlar (HDAC'ler) gibi epigenetik düzenleyicilerin de adenomyoziste anormal ifadeye sahip olduğu bulunmuştur; HDAC1 ve HDAC3 immünreaktivitesinin adenomyozisli hastaların ektopik ve eutopik endometriyumunda arttığı bildirilmiştir (106). Bu bulgular, histon modifikasyonlarının adenomyozis patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Nitekim, bir HDAC inhibitörü olan valproik asit ile tedavi, adenomyozisli hastalarda dismenore ve hiperaljeziyi hafifletmiş ve

miyometriyal infiltrasyonu yavaşlatmıştır (107). Bu veriler, adenomyozisin endometriozis gibi epigenetik bir hastalık olabileceğini göstermektedir (108).

### 2.2.4. Klinik bulguları

Sıklıkla asemptomatik olmakla beraber adenoymozisin sık görülen semptomları başlıca dismenore, ağır menstrüel kanama ve kronik pelvik ağrıdır (109). Pelvik muayenede hassas, global olarak büyümüş ve yumuşak uterus belirlenebilir (110). Dismenoreik semptomlar menstrüal kanamadan 2 hafta önce başlar ve menstrüal kanama bitene kadar devam eder (111). Nadiren disparoni de semptom olarak karşımıza çıkabilmektedir (110).

### 2.2.5. Tanı

Adenomyozis klinik bir tanıdır. Tanı teknikleri, yıllar içinde daha az invaziv hale gelecek şekilde gelişmiştir.

Tanısında genellikle transvajinal ultrasonografi (TVUSG) kullanılır. Adenomyozis tanısının ultrasonografide standartlaştırılması amacıyla MUSA (Morphological Uterus Sonographic Assessment) kriterleri geliştirilmiştir(112). Bu kriterler, uterusun morfolojik değerlendirmesinde rehberlik sağlar ve adenomyozis tanısında klinik pratikte önemli bir yer tutar.

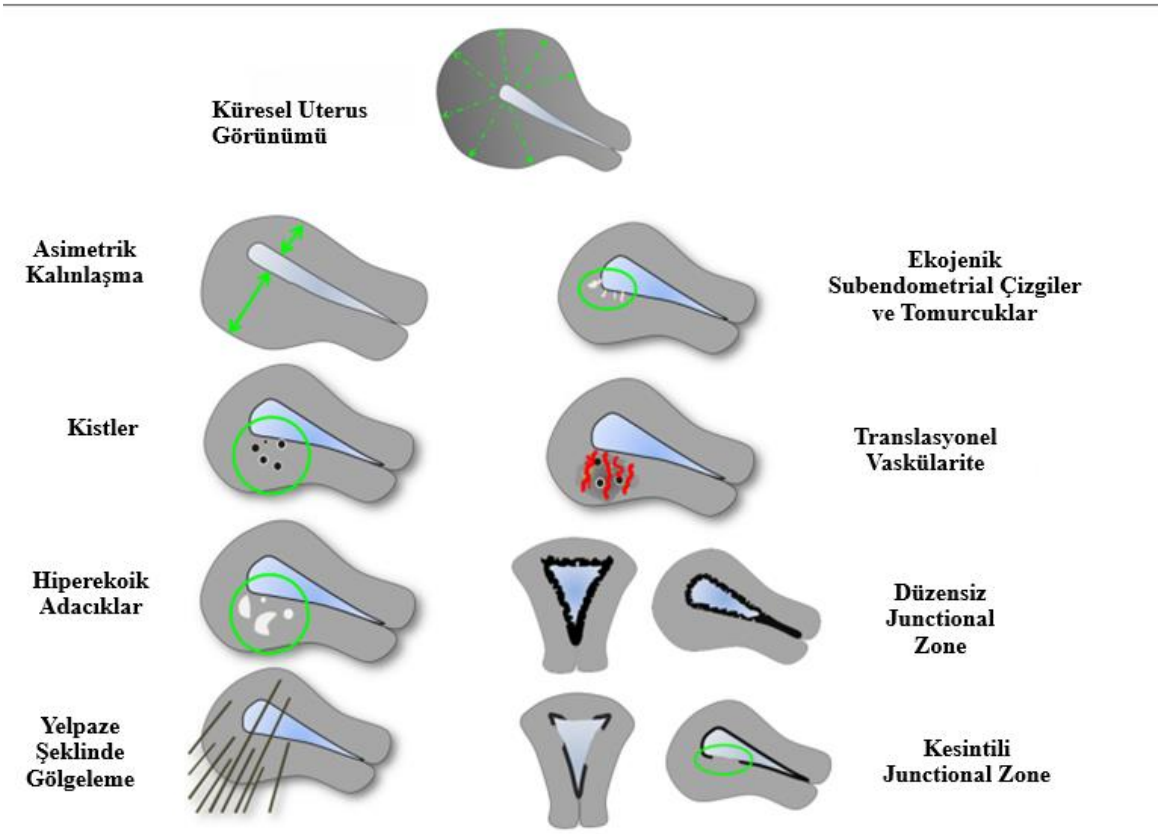
MUSA kriterlerine göre adenomyozisin ultrasonografik bulguları:

1. Uterus büyüklüğü ve şekli: Uterusun difüz veya fokal büyüme göstermesi.
2. Miyometriumda asimetri: Ön ve arka miyometrial duvarlar arasında kalınlık farkı olması.
3. Miyometrial heterojenite: Miyometriumda homojen olmayan bir doku yapısı ve hipoekojenik alanların varlığı.
4. Miyometriumda ince kistik alanlar: 1-7 mm çapında, anekoik veya hipoekoik kistik alanların izlenmesi.
5. Striyasyon (çizgilenme): Miyometriumda çizgi benzeri ekoların görülmesi.

6. Endometriyal-miyometrial sınırın düzensizliği: Endometriyal tabaka ile miyometrial tabaka arasındaki sınırın belirsizleşmesi veya düzensizlik göstermesi.
7. Vaskülarite değişiklikleri: Miyometriumda artmış veya düzensiz damar yapısının renkli Doppler ultrasonografi ile gözlenmesi.

MUSA kriterleri, adenomyozis tanısında subjektif değerlendirmeyi azaltarak daha standardize bir yaklaşım sunmayı amaçlar. Bu sayede, klinik karar verme süreçleri kolaylaştırılır ve farklı merkezler arasında uyum artırılır.

**Şekil 1.** Adenomyozis tanısında kullanılan Morfolojik Uterus Ultrasonografi Değerlendirme (MUSA) kriterleri. Van den Bosch ve arkadaşlarından uyarlanmıştır (112).



#### 2.2.5.1. MRG bulguları

Bu hastalığın tanısında manyetik rezonans görüntüleme (MRG), yüksek çözünürlüğü ve doku kontrastı sayesinde önemli bir rol oynar. Özellikle MRG'de junctional zone (geçiş zonu) değerlendirmesi adenomyozisin saptanmasında temel bir parametre olarak öne çıkar. Junctional zone, endometriyum ile miyometriyum arasında yer alan, MRG'de düşük sinyal yoğunluğu ile tanımlanan bir tabakadır. Bu bölge, adenomyotik dokuların yerleşim yeri olması nedeniyle adenomyozis tanısında kritik bir öneme sahiptir.

Junctional zone, histopatolojik analizde miyometriyumun en iç tabakasına karşılık gelir. MRG'de adenomyozisle birlikte görülen T2 sinyal hipointensliği, junctional zone'un kalınlaşması ve genişlemesi, düz kas hiperplazisini yansıtır. Junctional zone, MRG'de belirgin bir yapı olarak görünürken, histopatolojide bu düz kas proliferasyonu genellikle ayrı bir doku tabakası olarak deline edilmez.

Junctional zone'un görünümü, hastanın yaşı ve hormonal döngüsüne bağlı olarak değişir. Postmenopozal kadınlarda, junctional zone birkaç nedenle daha az belirgin hale gelir. İlk olarak, miyometriyum, junctional zone ile benzer sinyal yoğunluğuna sahip şekilde daha hipointens hale gelir ve ikinci olarak miyometriyum atrofiye uğrar. Postmenopozal kadınların %30'unda junctional zone, MRG'de ölçülemeyecek kadar silikleşebilir. Kadın üreme döngüsü sırasında junctional zone'un maksimum kalınlığı, menstrüel fazda görülür.

Junctional zone kalınlığı 12 mm'den fazla olduğunda adenomyozis göstergesi olarak kabul edilir, 8 mm'den az bir kalınlık ise hastalığın dışlanmasını sağlar. 8-12 mm arası junctional zone kalınlığı, adenomyozis tanısını koyabilmek için ek destekleyici özellikler gerektirir(113).

Junktional zon kalınlığı ≥ 12 mm'dir. Fokal, sınırları net ayırt edilemeyen yüksek veya düşük intensite izlenir (114).

#### 2.2.5.2. Transvaginal ultrason bulguları

Anterior veya posterior duvar kalınlıkları birbirinden farklı olabilir. Myometrial yapıda heterojenite, myometrial lokasyonda hipoekoik kistler görülebilir. Endometriyumdan myometriuma uzanan doğrusal çizgilenmeler- endometriyum ile myometrium arasındaki sınırda kaybolma değerlendirilebilir. Bozulmuş endometrial eko ve global olarak büyümüş uterus görüntülenebilir (115).

Kesin tanı histerektomi materyalinin histopatolojik incelenmesi sonucunda konulur (96).

### 2.2.6. Tedavi

Tedavi hasta yaşına ,fertilite isteğine ve semptomların şiddetine göre değişiklik göstermektedir (116).

Non-steroid antienflamatuar ilaçlar, 52 miligram levonorgestrel içeren rahim içi araç kullanabilir(117). Bu tedavi rejimlerini tercih etmeyen ya da kontrendikasyon nedeni ile kullanılamayan hastalarda estrojen ve progestin içeren oral kombine kontraseptifler ,GnRH agonist ve antagonistleri, aromataz inhibitörleri, oksitosin antagonistleri ve progesteron reseptör modülatörleri dahil olmak üzere diğer hormonal seçeneklerin kullanımı açıklanmıştır , ancak veriler sınırlıdır ve bunlar günümüz pratiğinde çok tercih edilmemektedir(118).

Geçmişte, adenomyozisin hem tanı hem de tedavisinde histerektomi kesin bir yöntem olarak kabul edilmiştir, çünkü patolojik odağı tamamen ortadan kaldırır. Ancak, adenomyozis tanısı konulan genç hasta sayısının artmasıyla, doğurganlığı korumaya yönelik cerrahi dışı tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir ve histerektomi, diğer konservatif tedaviler başarısız olduğunda kabul edilen bir seçenek haline gelmiştir. Servikal patolojinin bulunmadığı durumlarda serviks korunarak supraservikal histerektomi uygulanabilir, çünkü bu yöntemin total histerektomiye kıyasla semptomların devam etme riskini artırmadığı gösterilmiştir (118).

Uterus koruyucu cerrahi (119), uterin arter embolizasyonu (120), radyofrekans ablasyonu ( özellikle LNG-RİA ile birlikte tercih edildiğinde)(121) ve

High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU)(122) gebelik isteği olan veya uterus korunmasını isteyen hastalarda önde gelen girişimsel tedavi seçenekleridir.

## 2.3. ENDOMETRİAL KANSER İLE ADENOMYOZİS ARASINDAKİ İLİŞKİ

Endometriyuma ait bez ve stroma yapısından kaynaklanan malignitelerin sınıflandırılmasında kullanan FIGO evreleme sistemi üzerinden değerlendirildiğinde; myometrial invazyon malignitenin evrelemesinde önemli bir yer tutmaktadır(66). Bu durum tanım olarak adenomyozis ile birlikte düşünüldüğünde endometriyumdan kaynaklanmış bir malignitenin myometriuma olan invazyonu hakkında farklı soruları da beraberinde getirir. Endometriyuma ait malignitenin myometriuma invazyonu ve bunun akabinde lenf nodlarına, çevre dokulara ve lenf nodlarına ve hatta uzak dokulara metastazında adenomyozisin rolü araştırılmalıdır. Adenomyotik dokunun bu invazyonu kolaylaştırabileceği veya bariyer etkisi göstererek tersi bir duruma neden olup olamayacağı çok net olarak ortaya konulmamış ve araştırılmamış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (123).

Bazı çalışmalarda, endometrioid tip endometrial adenokarsinomda adenomyozisin önemi araştırılmış ve adenomyozisin endometrial kanser üzerinde olumsuz etkileri olabileceği öne sürülmüştür (124, 125).

Bazı çalışmalarda ise adenomyozis mevcut endemetriyum kanserli hastalarda daha düşük evre ile ilişkili olduğu gösterilmiş ve bunun invazyonu sınırlandırıcı bir etkiye sebep olabileceği görülmüştür. Bu durumda adenomyozisin endometriyum kanserinde iyi bir prognostik faktör olarak düşünülebileceğinin altı çizilmiştir (123).

# 3. GEREÇ VE YÖNTEM

## 3.1. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Sağlık Bilimleri Üniversitesi(SBÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 24.04.2024 tarihli toplantısında alınan 2024/200 no'lu kararla etik açıdan uygun bulunmuş olup çalışma protokolümüz Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak düzenlenmiştir. Toplanan veriler bilimsel araştırma amacıyla kullanılmıştır ve hastaların kişisel verileri üçüncü şahıs ve kurumların erişimine açılmamıştır.

## 3.2. ÇALIŞMANIN POPÜLASYONU

Çalışmamız retrospektif kesitsel tanımlayıcı türde bir araştırmadır. 01.01.2017-01.12.2021 tarihleri arasında SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve endometrial kanser tanısı alarak evreleme cerrahisi yapılmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verileri FONET ve hasta dosyası üzerinden temin edilmiştir. Çalışmaya 126 kontrol, 88 çalışma grubu olmak üzere 214 hasta dahil edilmiştir.

## 3.3. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışma grubu:

1- Endometriyal biyopsi yapılan ve patoloji sonucu endometriyum kanseri olan hastalar

2- SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde evreleme cerrahisi sonrası patoloji incelemesinde adenomyozis tespit edilen hastalar

3- 30-85 yaş arası hastalar

4- İmmunsupresif tedavi almayan, kronik inflamatuar hastalığı olmayan, bilinen başka malignitesi olmayan, devamlı antienflamatuar kullanmayan, renal ve hepatik yetmezliği olmayan hastalar

Kontrol grubu:

1- SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde evreleme cerrahisi yapılan, endometrial kanser tanısı alan ve patoloji incelemesinde adenomyozis olmayan hastalar

2- İmmunsupresif tedavi almayan, kronik inflamatuar hastalığı olmayan, bilinen malignitesi olmayan, devamlı antienflamatuar kullanmayan, renal ve hepatik yetmezliği olmayan 30-85 yaş arası hastalar

### 3.4. ÇALIŞMAYA ALINMAMA KRİTERLERİ

1- 30 yaş altındaki ve 85 yaşın üstündeki hastalar
2- İmmünsupresif tedavi alan hastalar
3- Kronik inflamatuar hastalığı olan hastalar
4- Bilinen başka bir malignite tanısı olan hastalar
5- Renal ve hepatik yetmezlik tanısı olan hastalar
6- Son 3 ay içerisinde cerrahi müdahale geçirmiş olan hastalar
7- Tam kan tahlili, patoloji değerlendirmesi ve operasyonu SBÜ Gülhane EAH dışında yapılmış olan hastalar

### 3.5. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma kriterlerini karşılamış hastalardan patoloji sonucu endometrial kanser olan ve kanser cerrahisi SBÜ Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde gerçekleştirilmiş ve patoloji sonucunda adenomyozis belirlenen hastalar çalışma grubunu ve patoloji sonucunda adenomyozis belirlenmeyen hastalar ise kontrol grubunu oluşturmuştur. Hastaların verilerine hastanenin tıbbi veri kayıt sistemi (Fonet) üzerinden ulaşılmıştır. Veri toplama formu oluşturulmuştur.

Veri toplama formu ile toplanan veriler aşağıda belirtilmiştir;

- Yaş
- Gravida
- Parite
- Kronik hastalık
- Kanser hastalarında operasyon sonrası final patoloji sonucu
- Histolojik tip
- Tümör grade'i
- Tümör boyutu
- Lenfovasküler invazyon durumu
- Myometrial invazyon (%50 den az veya %50 den fazla)
- Lenf nodu metastazı
- Kanser evresi (FIGO 2023 endometrial kanser evrelemesine göre düzenlenmiştir)
- Hemoglobin, platelet, lökosit sayısı
- Peroperatif eritrosit süspansiyonu ihtiyacı

Hastaların fonet sistemi üzerinden verileri elde edilmiş ve patoloji sistemi üzerinden cerrahi evreleme sonuçlarına ulaşılmıştır. Elde edilen verilerle istatistiksel analiz yapılmıştır.

### 3.6. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler, Windows için SPSS 27.0 yazılım programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup $p<0,05$ değeri anlamlı, kabul edilmiştir. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler yüzde ve frekans; sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler ortalama, standart sapma, enküçük (min)-enbüyük (max) değerler olarak ifade edilmiştir.

Sayısal değişkenler için önce Kolmogorov-Smirnov ile normallik testi yapılmıştır. Bu test sonucunda normal dağılıma sahip olmayan değişkenlere ait; iki bağımsız grup için Mann-Whitney U testi, kategrorik değişkenler için Ki kare testi kullanılmıştır.

# 4. BULGULAR

2017-2021 yılı tarihleri arasında SBÜ Gülhane EAH'de endometriyum kanseri tanısı ile jinekolojik onkolojik cerrahi prosedürler uygulanan 214 hasta retrospektif olarak incelendi. Patoloji sonuçları ve klinik seyirleri karşılaştırılan 214 hastanın 88 tanesinde doku tanısı olarak adenomyozis mevcutken, 126 hastada adenomyozis bulunmamaktadır (Tablo 4).

**Tablo 4.** Endometriyum kanserli hastalarda adenomyozis sayıları

| | | Sayı | Yüzde% |
|---|---|---|---|
| Adenomyozis | VAR | 88 | 41,1 |
| | YOK | 126 | 58,9 |
| | Total | 214 | 100,0 |

Adenomyozisin eşlik ettiği endometriyum kanseri olgularında yaş ortalaması 56,98 ± 10,27 yıl olarak saptanırken, adenomyozisin eşlik etmediği olgularda bu ortalama 56,4 ± 11,28 yıl olarak belirlenmiştir. Yaş ile adenomyozis varlığı arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 5).

Adenomyozisli grubun gravida ortalaması 3,7 ± 2,16 olarak saptanırken, adenomyozis bulunmayan olgularda bu ortalama 3,12 ± 2,01 olarak belirlenmiştir. Gravida sayısındaki artışın, adenomyozis sıklığını istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artırdığı gösterilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 5).

Adenomyozis ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Adenomyozis bulunan olgularda tümör çapı daha küçük ölçülmüştür. Adenomyozisli olgularda tümör çapı ortalaması 2,43 ± 1,79 cm (0,1-7 cm) olarak belirlenirken, adenomyozis bulunmayan olgularda bu ortalama 3,48 ± 2,88 cm (0,2-14 cm) olarak saptanmıştır ($p = 0,024$) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Adenomyozisli hastalarda gravida, yaş ve tümör çaplarının karşılaştırılması

| Parametreler | Adenomyozis durumu | | |
|---|---|---|---|
| | Var, (n=88) Ortalama±SS | Yok, (n=126) Ortalama±SS | P |
| **Gravida** | 3,7±2,16 (0-10) | 3,12±2,01 (0-11) | **0,043** |
| **Yaş (yıl)** | 56,98±10,27 (31-76) | 56,4±11,28 (30-84) | 0,703 |
| **Tümör çapı (cm)** | 2,43±1,79 (0,1-7) | 3,48±2,88 (0,2-14) | **0,024** |

Adenomyozis bulunan hastalarda lenfovasküler alan invazyonu, adenomyozis bulunmayan hastalara göre %54,3 oranında daha az saptanmıştır. Bu durum, adenomyozisli hastalarda lenfovasküler alan invazyonunun azaldığını göstermektedir. Adenomyozis varlığı ile lenfovasküler alan invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Fisher'ın kesin testi sonuçları, Adenomyozis ve Lenf nodu metastazı durumu arasında yapılan analizde p-değerinin 0.0297 olduğu bulunmuştur. Bu p-değeri, 0.05 anlamlılık seviyesinden küçük olup, adenomyozis varlığının lenf nodu metastazını azalttığını göstermiştir.

Adenomyozis bulunan hastalarda, myometrial invazyonun %50'den küçük olma olasılığı, adenomyozis bulunmayan hastalara göre 2,2 kat daha yüksek saptanmıştır. Bu bulgu, adenomyozisli hastalarda myometrial invazyonun azaldığını göstermektedir. Adenomyozis varlığı ile myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Adenomyozis bulunan hastalarda, 3 yıllık sağ kalma olasılığı, kanserle ilişkili ölümle sonuçlanan hastalara göre 3,1 kat daha yüksek bulunmuştur. Adenomyozis varlığı ile 3 yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,05$) (Tablo 6).

Histolojik subtip, adenomyozis için önemli bir faktör değildir. Adenomyozis varlığı ile histolojik subtip arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Adenomyozisli hastalarda lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon, üç yıllık sağkalım, perioperatif eritrosit süspansiyonu ihtiyacı ve histolojik subtiplerin karşılaştırılması

| **Parametreler** | | **Adenomyozis durumu** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Var, n(%)** | **Yok, n(%)** | **P** |
| **Lenfovasküler alan invazyonu** | **Var** | 11 (%12,5) | 30 (%23,8) | **0,039** |
| | **Yok** | 77 (%87,5) | 96 (%76,2) | |
| **Myometrial invazyon** | **Mevcut <%50** | 74 (%84,1) | 89 (%70,6) | **0,023** |
| | **Mevcut ≥%50** | 14 (%15,9) | 37 (%29,4) | |
| **Üç yıllık sağkalım** | **Sağ** | 84 (%95,5) | 110 (%87,3) | **0,044** |
| | **Endometrial kanser ilişkili ölüm** | 4 (%4,5) | 16 (%12,7) | |
| **Perioperatif ES İhtiyacı** | **Var** | 14 (%15,9) | 15 (%11,9) | 0,400 |
| | **Yok** | 74 (%84,1) | 111 (%88,1) | |
| **Histolojik subtip** | **Endometrioid Karsinoma** | 81 (%92) | 119 (%94,4) | 0,485 |
| | **Seröz-berrak endometriyum kanseri** | 7 (%8) | 7 (%5,6) | |

Adenomyozis bulunan hastalarda, seröz-berrak endometriyum kanseri olanların, endometrioid karsinomu olanlara kıyasla 3 yıllık sağ kalım olasılığı, endometrial kanserle ilişkili ölümler açısından %98,3 daha azdır. Başka bir ifadeyle, adenomyozisli hastalarda seröz-berrak endometriyum kanseri olanların, endometrioid karsinomu olanlara göre 3 yıllık sağ kalımda endometrial kanserle ilişkili ölüm riski 60 kat daha yüksek bulunmuştur(Tablo 7).

**Tablo 7.** Adenomyozise sahip endometrial kanserlerde subtiplere göre sağkalım karşılaştırılması

| | Adenomyozisi olan olgular | | |
|---|---|---|---|
| | Seröz-berrak endometriyum kanseri | Endometrioid karsinoma | Toplam |
| Sağkalım | 4 | 80 | 84 |
| Endometrial kanser ilişkili ölüm | 3 | 1 | 4 |
| Toplam | 7 | 81 | 88 |

Adenomyozis varlığı ile tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Adenomyozis ile tümör grade'i karşılaştırılması

| **Parametreler** | | **Adenomyozis durumu** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Var, n(%)** | **Yok, n(%)** | **P** |
| **Tümör grade** | **Grade 1** | 51 (%58) | 58 (%46) | 0,124 |
| | **Grade 2** | 34 (%38,6) | 57 (%45,2) | |
| | **Grade 3** | 3 (%3,4) | 11 (%8,7) | |

Endometriyum kanseri nedeniyle opere edilen olgular değerlendirildiğinde, cerrahi evrelemeye göre en sık görülen evre Evre 1A2 olup, bu grup hastaların %40,2'sini oluşturmaktadır. Evre 1 hastalar tüm olguların %74,3'ünü kapsarken, geri kalan %25,7'si Evre 2 ve Evre 3 hastalığı olan olgulardan oluşmaktadır(Tablo 9).

**Tablo 9.** Endometriyum kanserli hastaların evrelerinin karşılaştırılması

| | | Hasta sayısı | Yüzde% | Kümülatif yüzde% |
|---|---|---|---|---|
| Endometriyum kanseri evreleri( FIGO ) | EVRE 1A1 | 50 | 23,4 | 23,4 |
| | EVRE 1A2 | 86 | 40,2 | 63,6 |
| | EVRE 1B | 23 | 10,7 | 74,3 |
| | EVRE 2A | 8 | 3,7 | 78,0 |
| | EVRE 2B | 17 | 7,9 | 86,0 |
| | EVRE 2C | 7 | 3,3 | 89,3 |
| | EVRE 3A1 | 2 | ,9 | 90,2 |
| | EVRE 3B1 | 1 | ,5 | 90,7 |
| | EVRE 3C1 | 8 | 3,7 | 94,4 |
| | EVRE 3C2 | 10 | 4,7 | 99,1 |
| | EVRE 4A | 1 | ,5 | 99,5 |
| | EVRE 4B | 1 | ,5 | 100,0 |
| | Total | 214 | 100,0 | |

Adenomyozis bulunan hastalarda, kanser evresinin Evre 1 olma olasılığı, Evre 3'e göre 4,7 kat daha yüksek saptanmıştır. Bu durum, adenomyozis varlığında kanser evresinin daha düşük olduğunu göstermektedir. Adenomyozis ile kanser evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ($p < 0,017$) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Adenomyozisin kanser evresi ile ilişkisi

| **Kanser evresi** | **Adenomyozis durumu** | | |
|---|---|---|---|
| | **Var, n(%)** | **Yok, n(%)** | **P** |
| **Evre-1** | 71 (%83) | 88 (%69,8) | **0,015** |
| **Evre-2** | 11 (%13,6) | 21 (%16,7) | |
| **Evre-3** | 3 (%3,4) | 18 (%13,5) | |
| **Evre 1&3** | 73 (%96,1) & 3 (%3,9) | 88 (%83,8) & 17 (%16,2) | **0,010** |

Endometriyum kanseri tanısıyla opere edilen olguların 3 yıllık sağ kalım oranı %93,5 olarak saptanmıştır. Operasyon sonrası ilk 3 yıllık takip sürecinde, endometriyum kanserine bağlı ölümle sonuçlanan olguların tüm olgular içerisindeki oranı %3,7 olarak belirlenmiştir ve bu olguların postopere 2. yıl içerisinde exitus olduğu gösterilmiştir. Tüm olgular arasında, ilk 2 yıl içinde exitus olmayan hastaların %0,9'unun 3. yıl içerisinde exitus olduğu tespit edilmiştir(Tablo 11).

**Tablo 11.** Hastaların sağ kalım sürelerinin karşılaştırılması

| | Sayı | Yüzde% | Kümülatif Yüzde% |
|---|---|---|---|
| SAĞKALIM | 200 | 93,5 | 93,5 |
| POSTOPERE 1. YIL İÇİNDE ÖLÜM | 4 | 1,9 | 95,3 |
| POSTOPERE 2. YIL İÇİNDE ÖLÜM | 8 | 3,7 | 99,1 |
| POSTOPERE 3. YIL İÇİNDE ÖLÜM | 2 | ,9 | 100,0 |
| Toplam | 214 | 100,0 | |

**Tablo 12.** Adenomyozisin postoperatif radyoterapi, kemoterapi ihtiyacı ve tümör grade'ine olan etkisinin incelenmesi

| **Parametreler** | | **Adenomyozis durumu** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Var, n(%)** | **Yok, n(%)** | **P** |
| **Radyoterapi** | **Var** | 30 (%34,1) | 43 (%34,1) | 0,996 |
| | **Yok** | 58 (%65,9) | 83 (%65,9) | |
| **Kemoterapi** | **Var** | 17 (%19,3) | 40 (%31,7) | **0,043** |
| | **Yok** | 71 (%80,7) | 86 (%68,3) | |

Tümör çapı küçük olan hastalarda, 3 yıllık sağ kalım oranı daha yüksek saptanmıştır. Üç yıllık sağ kalım ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı

bir fark tespit edilmiştir (p < 0,05). Endometrial kanserle ilişkili ölümlerde ise tümör çapının daha büyük olduğu belirlenmiştir(Tablo 13).

Gravida, 3 yıllık sağ kalım açısından önemli bir faktör olarak değerlendirilmemiştir. Üç yıllık sağ kalım ile gravida arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p > 0,05) (Tablo 13).

Endometrial kanserle ilişkili ölümlerde hastaların yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Üç yıllık sağ kalım ile yaş arasında istatistiksel olarak çok yüksek derecede anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p < 0,05) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Üç yıllık sağkalım ile gravida, yaş ve tümör çapı arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

| **Parametreler** | **Üç yıllık sağ kalım** | | |
|---|---|---|---|
| | **Sağ, (n=194) Ortalama±SS (Enk-Enb)** | **Endometrial kanser ilişkili ölüm, (n=20) Ortalama±SS (Enk-Enb)** | **P** |
| **Gravida** | 3,35±1,97 (0-11) | 3,45±3,09 (0-9) | 0,828 |
| **Yaş (yıl)** | 55,83±10,5 (31-77) | 64,5±11,41 (30-84) | **<0,001** |
| **Tümör çapı (cm)** | 2,88±2,44 (0,1-14) | 4,67±2,97 (0,5-14) | **0,003** |

Hipertansiyon ile adenomyozis arasındaki ilişkinin p değeri 0,377 olarak bulunmuş olup, bu değer genelde kullanılan anlamlılık düzeyi olan 0,05'in üzerindedir. Bu nedenle, hipertansiyon ve adenomyozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu bulgu, iki değişkenin birbirinden bağımsız olduğunu göstermektedir.

Yapılan ki-kare testi sonucunda, p değeri 0,05 anlamlılık düzeyinden büyük bulunmuştur. Bu nedenle, diyabet ile adenomyozis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir.

Preoperatif hemoglobin değeri ile 3 yıllık sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p > 0,05).

Çalışmamızda elde edilen bulgular, adenomyozis varlığının yaş ile ilişkilendirilmediğini göstermektedir. Yapılan analizde, adenomyozis varlığı ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Adenomyozis varlığı ile perioperatif eritrosit süspansiyonu ihtiyacı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0,05$)(Tablo 6).

# 5. TARTIŞMA

Endometrial kanser dünyada en yaygın görülen jinekolojik malignitedir. Bu nedenle bir toplum sağlığı sorunudur. Hastalar genellikle anormal uterin kanama şikayeti ile başvurmaktadır. Hastaların tanısı yapılan endometrial örnekleme ile konulmaktadır. Hastalığın evrelemesi cerrahi yöntem ile yapılmaktadır.Hastalığın prognostik faktörlerini ise; tümörün grade'i, histolojik subtipi, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, tümör boyutu, LVAI ve lenf nodu metastazı oluşturmaktadır (126).

Adenomyozis endometrial gland ve stromanın myometrial dokular içerisinde ektopik olarak bulunma durumudur ve özellikle geçirilmiş gebelikleri bulunan kadınlarda sık rastlanan bir jinekolojik hastalıktır. Bu durum genellikle kadının üreme döneminde ortaya çıkar ve kronik pelvik ağrı, düzensiz kanama gibi semptomlarla seyredebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalar, adenomyozisin endometriyum kanseri ile ilişkisini ve bu kanserin klinik seyrini etkileyebileceğini göstermektedir. Adenomyozis varlığı ile endometriyum kanseri arasındaki ilişki, patofizyolojik mekanizmalar açısından ilgi çekici bir konu olup literatürde hala tartışmalıdır. Adenomyozisin inflamasyon, östrojen fazlalığı ve mikroyapısal değişiklikler gibi faktörler üzerinden tümör mikroçevresini etkileyebileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda adenomyozisi olan hastaların klinik seyirleri ile olmayan hastaların seyirleri karşılaştırılmış ve bu iki grup arasında belirli farklar tespit edilmiştir.

Casadio ve arkadaşlarının yaptığı 5681 kadın hastayı içeren meta anilizinde adenomyozisin ilerleyen yaşla birlikte menapoza kadar olan dönemde artış gösterdiğini ancak menapoz sonrası dönemde gerileme eğiliminde olduğu gösterildi(127). Çalışmamızda adenomyozisin eşlik ettiği ve etmediği endometriyum kanserli olgular arasında yaş ortalamalarının karşılaştırılması sonucunda, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır . Adenomyozisin eşlik ettiği hastaların yaş ortalaması 56,98±10,27, eşlik etmediği hastaların ise 56,4±11,28 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuç, adenomyozisin endometriyum kanserli hastalar arasında belirli bir yaş grubunu daha fazla etkilemediğini, adenomyozisin

endometriyum kanserli hastalarda prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmüştür. Literatürde, adenomyozisin sıklıkla premenopozal ve erken postmenopozal dönemde görüldüğü bildirilmiştir. Ancak, çalışmamızdaki bulgular, endometriyum kanseri ile adenomyozisin eşzamanlı görülmesinin yaşa özgü bir farklılık göstermediğini ortaya koymaktadır. Endometriyum kanserinin patogenezi, hormonal bağımlı ve bağımsız mekanizmalar aracılığıyla çeşitlilik gösterebilirken, adenomyozisin östrojen bağımlı bir süreçle ilişkili olduğu bilinmektedir. Her iki durumun etiyolojik olarak farklı yollardan gelişebileceği varsayımı bu bulgularla uyumlu olabilir.

Erkılınç ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 2007-2016 yılları arasında endometriyum kanseri tanısı almış 1242 hastanın verileri retrospektif olarak incelenmiştir, bu verilerin incelenmesi sonucunda adenomyozis varlığında myometrial invazyonun az olduğu hastalar %83,8 'lik çoğunluk oluşturmaktayken, adenomyozisi olmayan endometriyum kanserli hastalarda myometrial invazyonun az oldduğu hastalar %57,2 oranında görülmüştür ve bu durum adenomyozisin myometrial invazyon üzerinde pozitif prognostik faktör olduğu çıkarımına varılmıştır(123). Bu çıkarımlarla örtüşmeyen bir diğer çalışmada Ismiil ve arkadaşları, 93 adenomyozisli hastanın patoloji sonuçlarını aynı patologlar tarafından myometrial invazyon açısından tekrar değerlendirtmiş ve adenomyozisi myometrial invazyon için riski artıran bir faktörü olarak belirlemiştir(128). Çalışmamızda, adenomyozisin eşlik ettiği endometriyum kanserli hastalarda myometrial invazyonun %50'den küçük olma olasılığının, adenomyozis bulunmayan hastalara göre 2,2 kat daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, adenomyozisin myometrial invazyon üzerindeki sınırlayıcı etkisine işaret etmektedir. Adenomyozisin, endometrial dokunun myometrium içine invazyonu ile karakterize olan ve myometriumda yapısal değişikliklere yol açan bir durum olduğu bilinmektedir. Bu yapısal değişiklikler, fibrozis, inflamasyon ve değişen hormonal mikroçevre gibi faktörleri içerir. Adenomyozisin varlığı, bu değişiklikler aracılığıyla tümör hücrelerinin myometrial tabakalara derinlemesine ilerlemesini mekanik veya biyolojik olarak engelleyebilir. Bu durum, adenomyozisli hastalarda daha sınırlı bir myometrial invazyon görülmesiyle uyumludur. Literatürde, adenomyozisin endometriyum kanserli hastalarda daha az agresif tümör davranışları ile

ilişkilendirilebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Özellikle, adenomyozisli hastalarda daha yüzeyel myometrial invazyonun görülmesi, bu hasta grubunda daha iyi prognoz ile ilişkilendirilebilir. Çalışmamızdaki bulgular, adenomyozis ve endometriyum kanseri arasındaki bu potansiyel ilişkiyi destekler niteliktedir. Myometrial invazyon, endometriyum kanserinde hastalık evrelemesi ve prognostik değerlendirme açısından kritik bir öneme sahiptir. Derin myometrial invazyon, lenf nodu metastazı ve kötü prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir.

Sanci ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu (LVAI) ve tümör çapını adenomyozis dışı grupta adenomyozis grubuna kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuş. Erken evre hastalık, adenomyozisli hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur(123). Çalışmamızda, adenomyozisin eşlik ettiği endometriyum kanserli hastalarda lenfovasküler alan invazyonunun (LVAI) sıklığının, adenomyozisin bulunmadığı hastalara göre %54,3 oranında daha az olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu, adenomyozisin tümör biyolojisi üzerindeki koruyucu veya sınırlandırıcı bir etkisi olabileceği hipotezini desteklemektedir. Lenfovasküler alan invazyonu, endometriyum kanserinde tümör yayılımını kolaylaştıran ve hastalığın prognozunu olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Adenomyozisin, endometriyum kanseri mikroçevresinde inflamasyon, fibrozis ve hormonal düzensizlikler gibi faktörler aracılığıyla tümörün lenfovasküler yapılara invazyonunu azaltabileceği öne sürülmektedir. Adenomyozisin LVAI üzerindeki etkisini doğrudan ele alan çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmamızdaki bulgular, adenomyozisin bu bağlamdaki olası etkilerini ortaya koyması açısından önemli bir katkı sağlamaktadır. Adenomyozisin LVAI'yi azaltıcı etkisi, hastalık prognozu üzerinde olumlu bir etki yaratabilir. LVAI'nin daha az görülmesi, daha düşük metastatik potansiyel ve daha iyi genel sağkalım oranları ile ilişkilendirilebilir. Erkılınç ve arkadaşlarının çalışmasında lenf nodu metastazı kanser evresi üzerinden değerlendirilmiş ve adenomyoziste erken evre ile birlikte azalan lenf nodu metastazı tespit edilmiştir(123). Buna karşılık Raimondo ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif gözlemsel kohort çalışmasında adenomyozis varlığının lenf nodu metastazına istatiskisel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı bildirilmiştir. Bulgularımız adenomyozisin lenf nodu metastazını azaltıcı bir etkisi olduğunu

göstermektedir. Adenomyozisli hastalarda lenf nodu metastazının daha nadir görülmesi, adenomyozisin tümörün mikroçevresinde sınırlayıcı bir rol oynadığını gösterebilir.

Wang ve arkadaşları tarafından yapılan 21 farklı çalışma 46420 hastanın dahil edildiği bir metaanalizde adenomyozis olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında 2 cm'den büyük tümör boyutuna sahip olma riski benzer olarak sonuçlanmış. Ortalama tümör çapı her iki grupta da benzer olarak sonuçlanmış(129). Çalışmamızda ise, adenomyozisin eşlik ettiği endometriyum kanserli olguların tümör çaplarının, adenomyozis bulunmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha küçük olduğu tespit edilmiştir ($P<0,05$). Bu bulgu, adenomyozisin endometriyum kanseri üzerindeki olası etkilerine dair literatürde tartışılan mekanizmalarla ilişkilendirilebilir. Adenomyozisin endometriyum kanserinde tümör çapını azaltıcı bir etkisinin olabileceği, muhtemelen adenomyozisin uterus mikroyapısında yarattığı değişikliklere bağlıdır. Adenomyozis, endometrial dokunun myometrium içine doğru invazyonu sürecinde lokal inflamasyon, fibrozis ve değişen hormonal mikroçevre ile ilişkilidir. Adenomyozisli uterusta, bu değişikliklerin tümör büyümesi üzerinde sınırlayıcı bir etkisi olabileceği öne sürülebilir. Ayrıca, fibrotik doku ve myometrium kalınlaşmasının, tümör yayılımını mekanik olarak sınırlandırabileceği de düşünülmektedir. Daha küçük tümör çapları, cerrahi müdahalede teknik kolaylık sağlayabileceği gibi, hastalığın prognostik açıdan daha iyi bir seyir gösterebileceği olasılığını da akla getirmektedir.

Raimondo ve arkadaşlarının çok merkezli retrospektif kohort çalışmasında 147 endometrial kanser hastası değerlendirilmiş ve tümör gradeleri arasında adenomyozis ve adenomyozisi olmayan grup karşılaştırılmıştır. Adenomyozisli ve adenoymozis olmayan endometrial kanser hastarında tümör grade'i açısından istatistiki bir fark bulunamamıştır(130). Çalışmamızda, adenomyozis varlığı ile tümör grade'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ($P>0,05$). Adenomyozisin eşlik ettiği hastalarda grade 1 tümör oranı %58,0 (51/88), grade 2 tümör oranı %38,6 (34/88) ve grade 3 tümör oranı %3,4 (3/88) olarak belirlenmiştir. Adenomyozis bulunmayan hastalarda ise grade 1 tümör oranı %46,0 (58/126), grade 2 tümör oranı %45,2 (57/126) ve grade 3 tümör oranı %8,8

(11/126) olarak saptanmıştır. Tümör grade'i, endometriyum kanserinin prognostik değerlendirilmesinde kritik bir parametredir. Yüksek grade'ler (grade 3), daha agresif tümör biyolojisi ve kötü prognoz ile ilişkilendirilirken, düşük grade'ler (grade 1) genellikle daha iyi bir seyir göstermektedir. Adenomyozis varlığının, tümör grade'si üzerinde anlamlı bir farklılık yaratmaması, adenomyozisin tümör diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu doğrudan etkileyen bir faktör olmadığını düşündürmektedir. Literatürde, adenomyozisin endometriyum kanseri üzerindeki etkileri genellikle tümör invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu ve tümör çapı gibi parametrelerle ilişkilendirilmiştir. Ancak adenomyozisin tümör grade'si üzerindeki etkileri hakkında sınırlı bilgi bulunmaktadır. Çalışmamızdaki bulgular, adenomyozisin tümör biyolojisinin farklılaşma özelliklerini doğrudan etkilemediğini desteklemektedir.

Literatür incelendiğinde adenomyozis ile endometriyum kanserinin histolojik subtipleri arasındaki ilişkiyi inceleyen fazla çalışma bulunmamaktadır; yine Raffone ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada adenomyozis varlığında anlamlı bir fark bulunmamıştır(131). Benzer şekilde Raimondo ve arkadaşlarının çalışmasında endometrioid ve endometrioid olmayan grup değerlendirildiğinde adenomyozis varlığı tümör histolojik subtipi açısından anlamlı bir fark oluşturmamaktadır(130). Çalışmamızda, adenomyozis varlığı ile endometriyum kanserinin histolojik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($P>0,05$) tespit edilmiştir. Bu bulgu, adenomyozisin endometriyum kanserinin histolojik sınıflamasını etkileyen belirleyici bir faktör olmadığını göstermektedir. Endometriyum kanseri, histolojik olarak farklı alt tiplere ayrılmakta ve bu alt tipler, tümör biyolojisi, klinik davranış ve prognoz açısından belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Bu sonuç endometriyum kanseri tanı, takip ve tedavisinde adenomyozis kullanılması açısından pozitif bir durumdur. Adenomyozisin farklı histolojik tiplerde istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunmaması, tüm tiplerde bir prognostik faktör olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Raffone ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada adenomyozis varlığının endometrial kanser FIGO evresinin düşük olması ile ilişkisi tespit edilmiştir(131). Çalışmamızda, endometriyum kanseri nedeniyle opere edilen hastaların cerrahi

evreleme sonuçları değerlendirilmiş ve genel hasta grubunda Evre 1A2'nin %40,2 ile en sık görülen evre olduğu belirlenmiştir. Tüm hastaların %74,3'ü Evre 1 olarak sınıflandırılmışken, %25,7'si Evre 2 ve Evre 3 evresine sahiptir. Ayrıca, adenomyozis varlığının kanser evresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterdiği (P<0,017) saptanmıştır. Adenomyozis bulunan hastalarda kanserin Evre 1 olma olasılığı, Evre 3'e göre 4,7 kat daha yüksek bulunmuş ve bu durum daha erken evre bir hastalık seyri ile ilişkilendirilmiştir. Adenomyozisli hastalarda Evre 1 hastalık görülme oranı %83 iken, adenomyozisi olmayan hastalarda bu oran %69,8'dir. Buna karşılık, Evre 3 hastalık adenomyozisi olmayan hastalarda (%13,5) adenomyozisi olan hastalara (%3,4) göre anlamlı derecede daha sık gözlenmiştir. Bu bulgular, adenomyozisin daha erken evrede tanı konulan ve muhtemelen daha sınırlı tümör yayılımı gösteren bir hastalık seyri ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Adenomyozisin varlığı ile kanser evresi arasındaki bu ilişki, prognoz ve tedavi planlaması açısından önemli klinik çıkarımlara sahiptir. Daha erken evrelerde tanı konulan hastalarda cerrahi tedavi genellikle yeterli olmakta ve adjuvan tedavi gerekliliği azalabilmektedir. Buna ek olarak, Evre 1 hastalarda daha iyi sağkalım oranları gözlemlendiği için adenomyozisin prognostik etkisi daha ayrıntılı olarak araştırılmalıdır.

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir metaanalizde endometriyum kanseri olan hastalarda adenomyosiz varlığı  sağ kalımda artış ve hastalıksız sağ kalım süresinde artışla ilişkili bulunmuştur. Yine aynı meta analizde eşlik eden adenomyozis varlığı, ileri tümör derecesine (grade 2 veya 3) sahip olma riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir(129). Çalışmamızda, adenomyozisin eşlik ettiği endometriyum kanserli hastalarda 3 yıllık sağkalım olasılığının, adenomyozis bulunmayan hastalara göre 3,1 kat daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (P<0,05). Bu bulgu, adenomyozisin endometriyum kanserinde daha iyi bir prognoz ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Adenomyozisin, uterusun mikroyapısında oluşturduğu inflamasyon, fibrozis ve hormonal değişiklikler gibi etkilerle tümör biyolojisini modifiye edebileceği ve böylece tümör agresifliğini azaltabileceği öne sürülmektedir. Çalışmamızda,

adenomyozisli hastalarda daha küçük tümör çapları, azalmış lenfovasküler alan invazyonu ve sınırlı myometrial invazyon gibi daha iyi prognostik göstergelerin bulunması bu ilişkiyi desteklemektedir. Tüm bu faktörler, 3 yıllık sağkalım oranlarının artmasına katkıda bulunmuş olabilir. Bu durum Adenomyozisin tümör yayılımını mekanik veya biyolojik olarak sınırlandırıcı etkileriyle açıklanabilir. Bunun yanı sıra, adenomyozisli uterusta değişen hormonal mikroçevrenin de tümör progresyonunu yavaşlatabileceği ileri sürülmektedir. Çalışmamızdaki bulgular, adenomyozisin varlığının endometriyum kanserli hastalarda daha iyi sağkalım sonuçları ile ilişkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu durum, adenomyozisli hastalarda cerrahi ve adjuvan tedavi yaklaşımlarını şekillendirirken dikkate alınabilir. Adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarında daha yüksek sağkalım oranları ile ilişkisi çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu bulgunun klinik yönetimde dikkate alınması önemlidir. Çalışmamızda, endometriyum kanseri nedeniyle opere edilen hastaların 3 yıllık sağkalım oranı %93,5 olarak saptanmıştır. Bu sonuç, cerrahi müdahalenin etkinliğini ve genel sağkalım oranlarını iyileştirme üzerindeki önemli rolünü göstermektedir. Operasyon sonrası ilk 3 yıllık takipte, endometriyum kanseri ile ilişkili ölümler tüm olguların %3,7'sini oluşturmuş ve bu ölümlerin büyük bir kısmının operasyon sonrası ikinci yıl içinde gerçekleştiği (%3,7) belirlenmiştir. Ayrıca, ilk 2 yıl içinde exitus olmayan hastaların %0,9'unun üçüncü yıl içinde kaybedildiği tespit edilmiştir. Bu bulgular, endometriyum kanserinde cerrahi tedavi sonrası sağkalımın ilk 2 yıl içinde daha kritik olduğunu ve bu dönemin hastalık progresyonu ve mortalite açısından daha dikkatli bir şekilde takip edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde, endometriyum kanseri sonrası sağkalımın tümör evresi, histolojik alt tip, lenfovasküler alan invazyonu ve myometrial invazyon gibi prognostik faktörlerle güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda, 3 yıllık sağkalım oranının yüksek olması, cerrahi sonrası tedavi yönetiminin etkinliği ve erken evrede yakalanan hastaların oranının yüksek olması ile ilişkilendirilebilir. Postoperatif takip sürecinde, mortalite oranlarının özellikle ikinci yıl içinde yoğunlaşması, bu dönemde hastaların klinik değerlendirme ve izlem planlarının daha sıkı bir şekilde yapılandırılması gerektiğini düşündürmektedir. Üçüncü yıl içinde mortalitenin %0,9'a düşmesi, cerrahi ve adjuvan tedavi yaklaşımlarının uzun dönem sağkalım üzerindeki olumlu etkisini

desteklemektedir. Bununla birlikte, postoperatif erken dönemde gözlenen ölümler, endometriyum kanseri ile ilişkili kötü prognostik faktörlerin varlığına işaret edebilir.

Çalışmamızdaki veriler ışığında adenoyozis ve endometriyum kanseri arasında bir ilişki olduğu ve iyi prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceği çıkarımı yapılmakla birlikte; tüm bu ilişkilerin daha iyi anlaşılabilmesi için adenomyozis ile tümör biyolojisi arasındaki potansiyel mekanizmaları araştıran ileri düzey moleküler çalışmalar yapılmalıdır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Öncelikle, retrospektif bir tasarım kullanılmış olması, verilerin geçmişe dönük olarak toplanması nedeniyle bazı hastalara ait eksik veya yetersiz verilerin bulunmasına yol açmış olabilir. Ayrıca, çalışmanın tek merkezli olması, elde edilen bulguların yalnızca bu hastanenin hasta popülasyonu için geçerli olabileceği anlamına gelmektedir, dolayısıyla sonuçların genellenebilirliği sınırlıdır. Çalışmada yer alan örneklem büyüklüğü, bazı alt gruplarda istatistiksel olarak anlamlı farkların tespit edilmesini zorlaştırmış olabilir. Veri toplama sürecinde, hastaların elektronik sağlık kayıtlarından elde edilen klinik verilerin doğruluğu, zaman zaman eksik ya da hatalı olabilmesi nedeniyle kısıtlılık arz etmektedir. Adenomyozis tanısının yalnızca patolojik incelemelere dayandırılması, potansiyel tanı hatalarına yol açabilecek bir başka sınırlamadır. Ayrıca, çalışmada potansiyel karışan faktörler, özellikle hormonal profil, genetik etmenler ve çevresel faktörler gibi unsurlar dikkate alınmamıştır. Son olarak, çalışmada hastaların yalnızca 3 yıl süreyle takip edilmesi, adenomyozisin uzun dönem etkilerini değerlendirme açısından kısıtlı kalmıştır. Bu kısıtlamalar, elde edilen sonuçların doğruluğunu ve genelleştirilebilirliğini etkileyebilir ve gelecekte yapılacak daha kapsamlı prospektif araştırmalarla bu sınırlamaların giderilmesi gerekebilir.

# 6. SONUÇ

Bu çalışma, adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarında klinik ve prognostik etkilerini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Çalışmamızda, adenomyozisin varlığı ile hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte, adenomyozisi olan hastalarda gravida ortalamasının daha yüksek olduğu ve artan gravida sayısının adenomyozis sıklığını artırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca, adenomyozisin tümör çapının daha küçük olması, lenfovasküler alan invazyonunun azalması ve myometrial invazyonun sınırlı kalması gibi olumlu prognostik göstergelerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Adenomyozisin varlığı, kanser evresinin daha erken tanı almasıyla ilişkili bulunmuş ve bu durum adenomyozisin tümör büyümesini ve yayılımını sınırlandırıcı etkileri olabileceğini düşündürmüştür. Buna paralel olarak, adenomyozisi olan hastalarda 3 yıllık sağkalım oranları anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış, bu da adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarında daha iyi bir prognoz ile ilişkilendirilebileceğini göstermiştir.

Bu bulgular, adenomyozisin endometriyum kanseri ile ilişkisini aydınlatan önemli veriler sunmaktadır. Adenomyozisin varlığı, daha az agresif tümör davranışları ve daha iyi sağkalım oranları ile ilişkilendirilebilecek bir faktör olarak değerlendirilmelidir. Bu durum, cerrahi ve adjuvan tedavi planlamasında dikkate alınabilir. Bununla birlikte, adenomyozisin tümör biyolojisi üzerindeki etkilerinin moleküler düzeyde daha kapsamlı bir şekilde araştırılması gerekmektedir.

Adenomyozisin endometriyum kanseri hastalarında prognostik bir belirteç olarak değerlendirilebileceği, ancak bu ilişkinin klinik pratiğe yansımasını anlamak için daha geniş örneklem grupları ve prospektif çalışmaların gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Adenomyozisin hormonal, genetik ve inflamatuar etkilerini inceleyen ileri düzey çalışmalar, bu iki durum arasındaki etkileşimi daha iyi anlamaya katkı sağlayacaktır. Ayrıca, postoperatif izlem ve tedavi süreçlerinin bu veriler ışığında yeniden değerlendirilmesi, hasta yönetiminde daha etkili sonuçlar elde edilmesine olanak tanıyabilir.

# 8.EKLER

## EK-1: TEZ İNCELEME VE DEĞERLENDİRME AKADEMİK KURUL ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 17.02.2023-215591

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--215591 17.02.2023
Konu : GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu Kararları

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu 09.02.2023 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Doç.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır. Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 87 (seksen yedi) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet ÖZLER
Dekan V.

Ek:Karar

Dağıtım:
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilimdalı Başkanlığına
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına
Sualtı Hekimliği ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Başkanlığına
Fizyoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Gaziler Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSR5MRE82B* Pin Kodu :66352 Belge Takip Adresi : https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618 Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SUAM | dijital sağlıklı diyet okuryazarlığı ile | |
| 55. | Dr. Rüştü Deniz ZEYREK | GTF Nükleer Tıp.AD. Bşk.lığı | Meme Kanseri Hastalarında Neoadjuvan Kemoterapi Yanıtını Öngöremede F 18 FDG PET/BT Radiomics Bulgularının ve Makine Öğrenmesinin Katkısı | Kabul edildi. |
| 56. | Dr. Servet TURGUT | Ankara Şehir SUAM | Mitral kapak cerrahisi uygulanan hastalarda preoperatif pulmoner arter basıncının postoperatif sonuçlara ve mortaliteye etkisi " | Kabul edildi. |
| 57. | Dr. Merve ASLAN' | Ankara Şehir SUAM | Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Maligniteyi Öngermede Mucin 5AC'nin Rolü' | Kabul edildi. |
| 58. | Dr. Edanur SAVAŞ | Ankara Şehir SAUM | Akut Kolanjit Tanılı Hastalarda Serum Amiloid A (SAA) Düzeyinin Hastalığın Şiddeti ve Klinik Prognoz ile İlişkisi" | Kabul edildi. |
| 59. | Dr. Hüsnü Mutlu TURAN' | Ankara Şehir SUAM | Tüm ekzom dizi analizi (TED) normal olarak sonuçlanan hastaların verilerinin güncel literatür ve veri tabanları eşliğinde yeniden analizi" | Kabul edildi. |
| 60. | Dr. Emrah YALVAÇ | Ankara Sağlık SUAM | Pakikoroid pigment epitelyopati hastaların uzun dönem takiplerinde retina ve koroid tabakalarındaki anatomik ve fonksiyonel değişiklikler | Kabul edildi. |
| 61. | Dr. Şeyma CEYLAN | Ankara Sağlık SUAM | Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği veya Getat poliniklerinde bel ağrısı şikayeti olan hastaların uyguladıkları tedavi yöntemlerinin duygu durumlarıyla ilişkisinin değerlendirilmesi | Kabul edildi. |
| 62. | Dr. Kübra Dilşad SÖNMEZ | GTF Kadın Doğ.ve Hst AD.Bşk.lığı | Açıklanamayan infertil çiftlerde depresyon ankisiyete ve bilişsel esneklik düzeylerinin gebelik oranlarına etkisi nedir? | Kabul edildi. |
| 63. | Dr. Merve Hanım ERTİLAV MUCUK | Ankara Şehir SUAM | Ankara Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatışı yapılan 22- 26 hafta arasında doğan prematur bebeklerde retrospektif olarak mortalite ve morbiditenin değerlendirilmesi" t | Kabul edildi. |
| 64. | Dr.Doğucan Nuri UĞUR | GTF Üroloji AD.Bşk.lığı | Üretra darlığı hastalarında internal üretrotomi operasyonu sonrası üretral kateterin kalma süresinin üretra darlığı rekürrensi üzerine etkisi. | Kabul edildi. |
| 65. | Dr. Şifa KOÇ | Ankara Şehir SUAM | Akut kolanjit ile takip edilen hastalarda interlökim-6'nın hastalığının şiddeti ve prognozu ile ilişkisi" | Kabul edildi. |
| 66. | Dr.Halenur ÖNER SOY | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Tubaovaıyan Abseli Hastalarda Cerrahi Müdahale Gereksiniminin Klinik Öngörüleri ve Risk skorlaması | Kabul edildi. |
| 67. | Dr.Furkan Mert BİLGİN | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Adenomyozisin,endometrium kanserlerinde myometrial invazyon.lenf nodu metastazı ve genel sağ kalım üzerine etkisi. | Kabul edildi. |
| 68. | Dr.Kevser ESKİCİOĞLU | GTF Kadın Hst ve Doğ.AD.Bşk.lığı | Endometrioid adenokanserlerde tümör çapının lenf nodu metastazını belirlemedeki etkisi | Kabul edildi. |
| 69. | Dr.Ozan KÖKSAL | GTF Kardiyoloji AD.Bşk.lığı | Diyabetik Hastalarda Atriyal Fibrilasyon ile proteinüri arasındaki İlişki | Kabul edildi. |
| 70. | Dr. Elif DANIŞMAN | Ankara Sağlık SUAM | Tip 2 diyabetli hastalarda SGLT-2 inhibitörü kullanımının polisitemi ile ilişkisi ve tromboembolik olay gelişim oranlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi | Kabul edildi. |
| 71. | Dr. Ali AMCA | Ankara Şehir SUAM | Polipli ve polipsiz kronik rinosinüzit tanılı hasta gruplarında serum inflamatuar biyobelirteçlerin koku fonksiyonlarıyla ilişkisi' | Kabul edildi. |
| 72. | Dr. Ayşe Merve AKÇAY | GTF Ruh Sağ ve Hst AD.Bşk.lığı | Majör depresif bozukluk tanılı hastalarda ruminasyon ve üstbiliş özelliklerinin incelenmesi | Kabul edildi. |
| 73. | Dr. Tuba AKKURT | Ankara Şehir SUAM | Asit saptanan olgularda etiyolojik tanı ve klinik sonlanım | Kabul edildi. |
| 74. | Dr. Emin ÇAĞIL | Ankara Şehir SUAM | Beyin Tümörlerinde Glenfatik Disfonksiyonun Değerlendirilmesi' | Kabul edildi. |

## EK-2: EĞİTİM PLANLAMA KURULU ONAYI

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**EĞİTİM PLANLAMA KURULU (EPK)**
**KARAR DEFTERİ**

**KARAR TARİHİ: 06.03.2024**
**KARAR NO: 5**

1. GEAH Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Ramazan DENİZ'**in 23.02.2024 tarihli, SAYI: E-50687469-929.237613043 sayılı "Dr. Ramazan DENİZ'in Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Deneysel Yanık Modeli Oluşturulan Ratlarda Amlodipinin Staz Zonu Üzerine Etkisinin Araştırılması"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **kayıt altına alınmıştır.**

2. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Furkan Mert BİLGİN**'in 22.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469.799.237442575 sayılı "Dr. Furkan Mert BİLGİN'in Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Adenomyozisin, Endometrium Kanserlerinde Miyometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Genel Sağ Kalım Üzerine Etkisi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

3. GEAH Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Mustafa KARA**'nın 19.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469.929.237166602 sayılı "Dr. Mustafa KARA'nın Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Femur Boyun Kırığı Tanısıyla Hemiartroplasti Uygulanan Hastalarda Nutrisyon Durumunun Postoperatif Hastalarca Bildirilen Sonuçlara, Komplikasyonlara ve Mortaliteye Etkisi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

4. GEAH Radyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Muhammet İkbal IŞIK**'ın 23.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469.770.237589214 sayılı "Dr. Muhammed İkbal IŞIK'ın Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Koroner Arter Hastalığı Şüphesi İle Koroner BT Anjiografi İncelemesi Yapılan Olgularda Koroner Arter Dışı Patolojilerin Analizi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

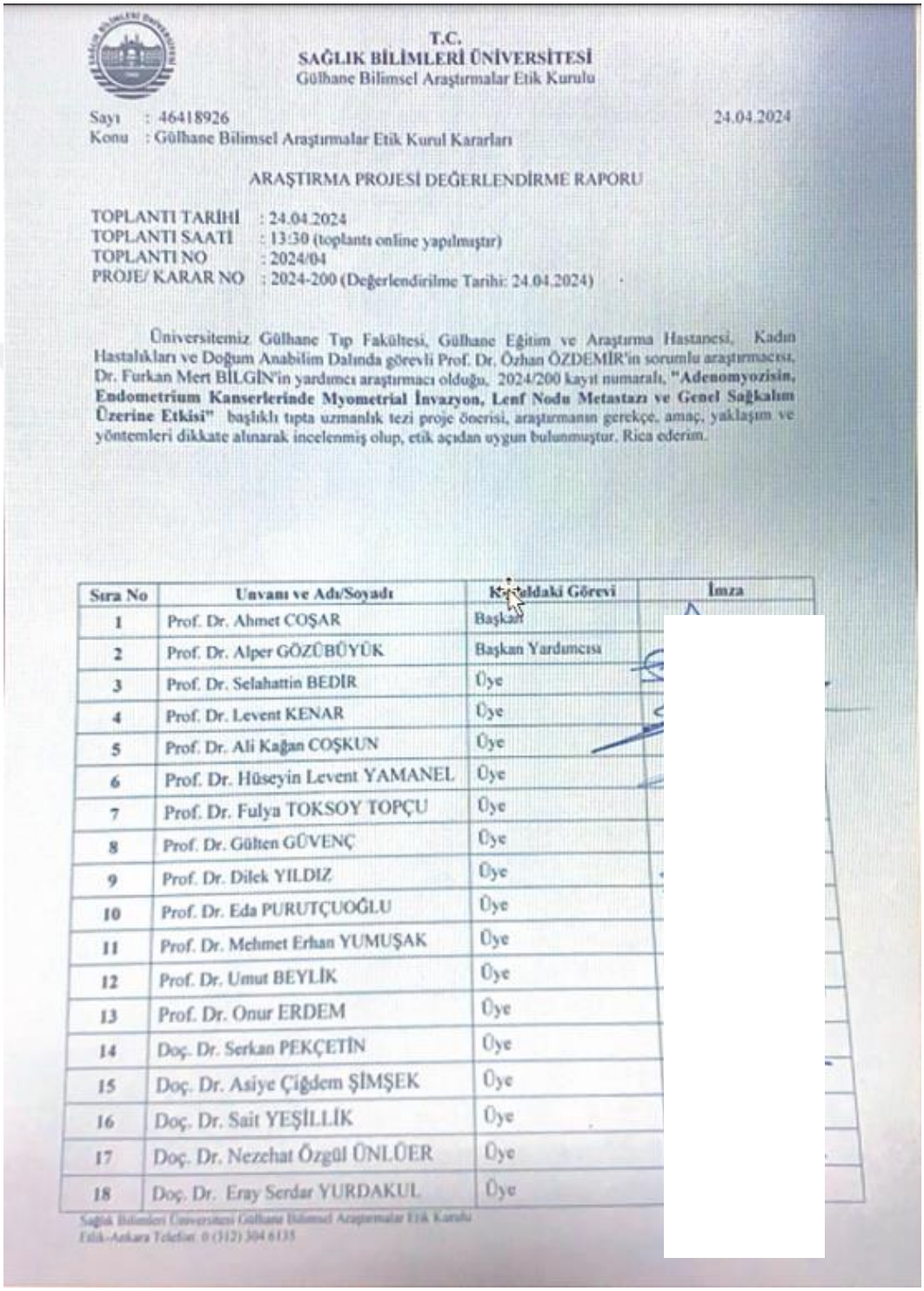
5. GEAH Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Mina MISIRLIGİL**'in 16.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469.771.236892193 sayılı "Dr. Mina MISIRLIGİL'in Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Anne Sütünün Antibakteriyal Etkisinin Sirkadyen Ritmle İlişkisinin Değerlendirilmesi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

6. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Elif Gökselin ÖZEKEN**'in 27.02.2024 tarihli, SAYI: 50687469.799.237814893 sayılı "Dr. Elif Gökselin ÖZEKEN'in Tez Çalışması Hk." konulu dilekçesi ve **"Sağlıklı Term Gebelerde Planlı Sezaryen ve Plansız Sezaryenler Arasında Postpartum Depresyon ve Anne Bebek Bağlanma Skorlarının Karşılaştırılması"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

7. GEAH Sağlık Bakım Hizmetleri Müdürlüğünün 26.02.2024 tarihli, SAYI: E-50687469.799. 237683792 sayılı "Ebelik Haftası Kutlama Programı" konulu yazısı ve **"Ebelik Haftası Kutlama Programı"** başlıklı toplantının Prof.Tbp.Tümg. Fahrettin ALPASLAN Amfisinde 25 Nisan 2024 tarihinde 13.00-17.00 saatleri arasında yapılması talebi incelenmiş ve oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

General Tevfik Sağlam Cad. No:1 Etlik-Keçiören/ANKARA Telefon:0312 304 61 05 Faks: 0312 304 2150
gulhanetuek@gmail.com **gulhaneeah.saglik.gov.tr**

## EK-3: ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 24.04.2024
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 24.04.2024
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır)
TOPLANTI NO : 2024/04
PROJE/ KARAR NO : 2024-200 (Değerlendirilme Tarihi: 24.04.2024)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında görevli Prof. Dr. Özhan ÖZDEMİR'in sorumlu araştırmacısı, Dr. Furkan Mert BİLGİN'in yardımcı araştırmacı olduğu, 2024/200 kayıt numaralı, **"Adenomyozisin, Endometrium Kanserlerinde Myometrial İnvazyon, Lenf Nodu Metastazı ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi"** başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

| Sıra No | Unvanı ve Adı/Soyadı | Kuruldaki Görevi | İmza |
|---|---|---|---|
| 1 | Prof. Dr. Ahmet COŞAR | Başkan | |
| 2 | Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK | Başkan Yardımcısı | |
| 3 | Prof. Dr. Selahattin BEDİR | Üye | |
| 4 | Prof. Dr. Levent KENAR | Üye | |
| 5 | Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN | Üye | |
| 6 | Prof. Dr. Hüseyin Levent YAMANEL | Üye | |
| 7 | Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU | Üye | |
| 8 | Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ | Üye | |
| 9 | Prof. Dr. Dilek YILDIZ | Üye | |
| 10 | Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU | Üye | |
| 11 | Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK | Üye | |
| 12 | Prof. Dr. Umut BEYLİK | Üye | |
| 13 | Prof. Dr. Onur ERDEM | Üye | |
| 14 | Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN | Üye | |
| 15 | Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK | Üye | |
| 16 | Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK | Üye | |
| 17 | Doç. Dr. Nezahat Özgül ÜNLÜER | Üye | |
| 18 | Doç. Dr. Eray Serdar YURDAKUL | Üye | |

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

# 9. ÖZGEÇMİŞ FORMU

**I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Furkan Mert BİLGİN

Yabancı dili: İngilizce

**II- Eğitimi**

Mezun olduğu üniversite: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2020)

Mezun olduğu lise: İçel Anadolu Lisesi (2013)

**III- Ünvanları**

Tıp Doktoru (2020)

**IV- Mesleki Deneyimi**

İstanbul Tuzla Devlet Hastanesi Acil Servisi: Pratisyen hekim (2020)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği: Asistan hekim

**V- Sertifikalar**

Anne Sütü ve Emzirme Danışmanlığı Sertifikası, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi (2021 Ankara)

# 10. KAYNAKLAR


1. Chen L-m, Bereck J. Endometrial carcinoma: Clinical features, diagnosis, prognosis, and screening. UpToDate, Waltham, MA[acesso em 2021 Set 1] Disponível em: https://www uptodate com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening. 2019.
2. Shi J, Kraft P, Rosner BA, Benavente Y, Black A, Brinton LA, et al. Risk prediction models for endometrial cancer: development and validation in an international consortium. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2023;115(5):552-9.
3. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. The Lancet. 2022;399(10333):1412-28.
4. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. CA: a cancer journal for clinicians. 2024;74(1).
5. Smrz SA, Calo C, Fisher JL, Salani R. An ecological evaluation of the increasing incidence of endometrial cancer and the obesity epidemic. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2021;224(5):506. e1-. e8.
6. Cote ML, Ruterbusch JJ, Olson SH, Lu K, Ali-Fehmi R. The growing burden of endometrial cancer: a major racial disparity affecting black women. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2015;24(9):1407-15.
7. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes & Control. 2010;21:1851-6.
8. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. Cell and tissue research. 2005;322:53-61.
9. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2002;11(12):1531-43.
10. Groothuis PG, Dassen H, Romano A, Punyadeera C. Estrogen and the endometrium: lessons learned from gene expression profiling in rodents and human. Human reproduction update. 2007;13(4):405-17.
11. Reed BG, Carr BR. The normal menstrual cycle and the control of ovulation. 2015.
12. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2015;42(1):135-51.
13. Erdemoglu E, Güney M, Giray SG, Take G, Mungan T. Effects of metformin on mammalian target of rapamycin in a mouse model of endometrial hyperplasia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2009;145(2):195-9.
14. Yang CH, Almomen A, Wee YS, Jarboe EA, Peterson CM, Janát-Amsbury MM. An estrogen-induced endometrial hyperplasia mouse model recapitulating human disease progression and genetic aberrations. Cancer Medicine. 2015;4(7):1039-50.
15. Dobbins M, Decorby K, Choi BC. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. International Scholarly Research Notices. 2013;2013(1):680536.
16. 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.

17. Santen R, Brodie H, Simpson E, Siiteri P, Brodie A. History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. Endocrine reviews. 2009;30(4):343-75.
18. Giviziez CR, Sanchez EG, Approbato MS, Maia MC, Fleury EAB, Sasaki RS. Obesity and anovulatory infertility: a review. JBRA assisted reproduction. 2016;20(4):240.
19. Johanson R. Clinical green top guidelines no. 20: the management of breech presentation. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2001.
20. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. Human reproduction update. 2002;8(3):231-41.
21. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. Obstetrics & Gynecology. 2001;98(2):325-31.
22. Arteaga E, Valenzuela F, Martinez A, Huete A, Aspee M. Ovarian thecoma: A very unusual cause of postmenopausal bleeding. Post Reproductive Health. 2021;27(3):175-7.
23. 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.
24. Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG, Mourits MJ, Hollema H, Pras E, et al. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1999;82(2):139-41.
25. Sandles LG, Shulman LP, Elias S, Photopulos GJ, Smiley LM, Posten WM, et al. Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. Gynecologic oncology. 1992;47(2):167-71.
26. Vicky M, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Daisuke A, et al. Endometrial cancer (primer). Nature Reviews: Disease Primers. 2021;7(1).
27. 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.
28. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. JAMA oncology. 2016;2(11):1434-40.
29. Kitson SJ, Bafligil C, Ryan NA, Lalloo F, Woodward ER, Clayton RD, et al. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variant carriers and endometrial cancer risk: a cohort study. European Journal of Cancer. 2020;136:169-75.
30. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. Journal of the National Cancer Institute. 1984;73(3):667-71.
31. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. American journal of obstetrics and gynecology. 1992;167(5):1317-25.
32. Katagiri R, Iwasaki M, Abe SK, Islam MR, Rahman MS, Saito E, et al. Reproductive factors and endometrial cancer risk among women. JAMA network open. 2023;6(9):e2332296-e.
33. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu L-C, McDuffie K, Liu LQ, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. Cancer research. 1997;57(22):5077-85.
34. 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.
35. Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M. Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. Journal of Diabetes and its Complications. 2010;24(5):345-53.

36. Friedenreich CM, Biel RK, Lau DC, Csizmadi I, Courneya KS, Magliocco AM, et al. Case–control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention. 2011;20(11):2384-95.
37. Curado M, Edwards B, Shin H, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents, vol. IX: IARC scientific publications Lyon; 2007.
38. Filomeno M, Bosetti C, Bidoli E, Levi F, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean diet and risk of endometrial cancer: a pooled analysis of three Italian case-control studies. British journal of cancer. 2015;112(11):1816-21.
39. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. European journal of epidemiology. 2015;30:397-412.
40. 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.
41. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. Cancer. 1982;49(12):2547-59.
42. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, Group UcotGOW. New WHO classification of endometrial hyperplasias. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2015;75(02):135-6.
43. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. Cancer. 1985;56(2):403-12.
44. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case—control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 1996;88(16):1127-35.
45. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. New England Journal of Medicine. 2003;348(7):618-29.
46. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. International Journal of Gynecology & Obstetrics. 2004;85(2):145-50.
47. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, Hefler-Frischmuth K, Leipold H, Concin N, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. BMC cancer. 2009;9:1-5.
48. 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.
49. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and management of endometrial cancer. American family physician. 2016;93(6):468-74.
50. Khumthong K, Aue-Aungkul A, Kleebkaow P, Chumworathayi B, Temtanakitpaisan A, Nhokaew W. Association of Abnormal Pap Smear with Occult Cervical Stromal Invasion in Patients with Endometrial Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP. 2019;20(9):2847.
51. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H, et al. Preoperative cervical cytology in endometrial carcinoma and its clinicopathologic relevance. Gynecologic oncology. 1999;72(3):273-7.
52. Elsandabesee D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. Journal of obstetrics and gynaecology. 2005;25(1):32-4.
53. Saso S, Chatterjee J, Georgiou E, Ditri A, Smith J, Ghaem-Maghami S. Endometrial cancer. BMJ 343: d3954. 2011.

54. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. Jama. 1998;280(17):1510-7.
55. Jk G. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: A meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002;81:799-816.
56. Kanmaz AG, İnan AH, Beyan E, Budak A. Importance of transvaginal ultrasonography before endometrial sampling in asymptomatic postmenopausal patients. Journal of gynecology obstetrics and human reproduction. 2019;48(1):25-8.
57. Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstetrics & Gynecology. 2012;120(2 Part 1):383-97.
58. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecologic oncology. 1983;15(1):10-7.
59. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstetrics & Gynecology. 1995;85(2):304-13.
60. Barakat RR, Markman M, Randall M. Principles and practice of gynecologic oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
61. Srijaipracharoen S, Tangjitgamol S, Tanvanich S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Thavaramara T, et al. Expression of ER, PR, and Her-2/neu in endometrial cancer: a clinicopathological study. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(1):215-20.
62. Köbel M, Atenafu EG, Rambau PF, Ferguson SE, Nelson GS, Ho T, et al. Progesterone receptor expression is associated with longer overall survival within high-grade histotypes of endometrial carcinoma: A Canadian high risk endometrial cancer consortium (CHREC) study. Gynecologic Oncology. 2016;141(3):559-63.
63. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? Journal of Clinical Oncology. 2013;31(20):2607-18.
64. 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).
65. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. The Lancet Oncology. 2014;15(7):e268-e78.
66. 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.
67. Fujiwara M, Longacre TA. Low-grade mucinous adenocarcinoma of the uterine corpus: a rare and deceptively bland form of endometrial carcinoma. The American journal of surgical pathology. 2011;35(4):537-44.
68. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases. International journal of gynecological pathology. 1987;6(4):347-55.
69. Wong RW-C, Ralte A, Grondin K, Talia KL, McCluggage WG. Endometrial gastric (gastrointestinal)-type mucinous lesions: report of a series illustrating the spectrum of benign and malignant lesions. The American journal of surgical pathology. 2020;44(3):406-19.
70. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R, Haley MM, Yoon J, Mahan M, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. International Journal of Gynecologic Cancer. 2012;22(5).

71. Nucci MR, Prasad CJ, Crum CP, Mutter GL. Mucinous endometrial epithelial proliferations: a morphologic spectrum of changes with diverse clinical significance. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 1999;12(12):1137-42.
72. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. Advances in anatomic pathology. 2002;9(3):145-84.
73. Buza N. HER2 testing in endometrial serous carcinoma: time for standardized pathology practice to meet the clinical demand. Archives of pathology & laboratory medicine. 2021;145(6):687-91.
74. Huang C-Y, Tang Y-H, Chiang Y-C, Wang K-L, Fu H-C, Ke Y-M, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer—A Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. Gynecologic oncology. 2014;133(2):221-8.
75. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, Ngoi NY, Morice P, Enomoto T, et al. Uterine serous carcinoma. Gynecologic oncology. 2021;162(1):226-34.
76. Olawaiye AB, Boruta II DM. Management of women with clear cell endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. Gynecologic oncology. 2009;113(2):277-83.
77. 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.
78. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma a morphologically diverse neoplasm with unifying Clinicopathologic features. The American journal of surgical pathology. 1992;16(6):600-10.
79. 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.
80. Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small-cell carcinoma of the endometrium. The American journal of surgical pathology. 1994;18(4):364-75.
81. Coll-de la Rubia E, Martinez-Garcia E, Dittmar G, Gil-Moreno A, Cabrera S, Colas E. Prognostic biomarkers in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Journal of clinical medicine. 2020;9(6):1900.
82. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, Hampel H, Slavin TP, Hall MJ, et al. NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: colorectal, version 3.2017. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2017;15(12):1465-75.
83. Passarello K, Kurian S, Villanueva V, editors. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. Seminars in oncology nursing; 2019: Elsevier.
84. OWOLABI TO, STRICKLER RC. Adenomyosis: a neglected diagnosis. Obstetrics & Gynecology. 1977;50(4):424-7.
85. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. American journal of obstetrics and gynecology. 1972;112(5):583-93.
86. Frankl O. Adenomyosis uteri. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1925;10(5):680-4.
87. JA S. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol. 1927;14:422-69.
88. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertility and sterility. 2012;98(3):511-9.
89. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. Human reproduction update. 1998;4(4):312-22.

90. Mori T, Singtripop T, Kawashima S. Animal model of uterine adenomyosis: is prolactin a potent inducer of adenomyosis in mice? American journal of obstetrics and gynecology. 1991;165(1):232-4.
91. Zou Y, Liu F-Y, Wang L-Q, Guo J-B, Yang B-C, Wan X-D, et al. Downregulation of DNA methyltransferase 3 alpha promotes cell proliferation and invasion of ectopic endometrial stromal cells in adenomyosis. Gene. 2017;604:41-7.
92. Enatsu A, Harada T, Yoshida S, Iwabe T, Terakawa N. Adenomyosis in a patient with the Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Fertility and sterility. 2000;73(4):862-3.
93. Zhai J, Vannuccini S, Petraglia F, Giudice LC, editors. Adenomyosis: mechanisms and pathogenesis. Seminars in reproductive medicine; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc.
94. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans M-M. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? Fertility and Sterility. 2018;109(3):371-9.
95. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani P. Risk factors for adenomyosis. Human reproduction (Oxford, England). 1997;12(6):1275-9.
96. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, Rothmund R, Rall K, Kraemer B, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. Archives of gynecology and obstetrics. 2012;285:1571-6.
97. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. Fertility and sterility. 2008;90(2):415-24.
98. McCluggage W, Desai V, Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasias. Histopathology. 2000;37(4):340-6.
99. Varras M, Polyzos D, Ch A. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: review of the literature. European journal of gynaecological oncology. 2003;24(3-4):258-68.
100. Huang P-C, Li W-F, Liao P-C, Sun C-W, Tsai E-M, Wang S-L. Risk for estrogen-dependent diseases in relation to phthalate exposure and polymorphisms of CYP17A1 and estrogen receptor genes. Environmental Science and Pollution Research. 2014;21:13964-73.
101. Huang P-C, Tsai E-M, Li W-F, Liao P-C, Chung M-C, Wang Y-H, et al. Association between phthalate exposure and glutathione S-transferase M1 polymorphism in adenomyosis, leiomyoma and endometriosis. Human Reproduction. 2010;25(4):986-94.
102. Yen C-F, Huang SJ, Lee C-L, Wang H-S, Liao S-K. Molecular characteristics of the endometrium in uterine adenomyosis and its biochemical microenvironment. Reproductive sciences. 2017;24(10):1346-61.
103. Cedar H, Bergman Y. Linking DNA methylation and histone modification: patterns and paradigms. Nature Reviews Genetics. 2009;10(5):295-304.
104. Liu X, Guo S-W. Aberrant immunoreactivity of deoxyribonucleic acid methyltransferases in adenomyosis. Gynecologic and obstetric investigation. 2012;74(2):100-8.
105. Nie J, Liu X, Guo S-W. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. Reproductive Sciences. 2010;17:995-1005.
106. Liu X, Nie J, Guo S-W. Elevated immunoreactivity against class I histone deacetylases in adenomyosis. Gynecologic and obstetric investigation. 2012;74(1):50-5.
107. Liu X, Guo SW. Valproic acid alleviates generalized hyperalgesia in mice with induced adenomyosis. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2011;37(7):696-708.
108. Gordts S, Koninckx P, Brosens I. Pathogenesis of deep endometriosis. Fertility and sterility. 2017;108(6):872-85. e1.

109. Squillace ALA, Simonian DS, Allegro MC, Júnior EB, de Mello Bianchi PH, Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts-A literature review. JBRA Assisted Reproduction. 2021;25(2):303.
110. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. Human reproduction update. 2020;26(3):392-411.
111. Sammour A, Pirwany I, Usubutun A, Arseneau J, Tulandi T. Correlations between extent and spread of adenomyosis and clinical symptoms. Gynecologic and obstetric investigation. 2003;54(4):213-6.
112. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone F, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2015;46(3):284-98.
113. O'Shea A, Figueiredo G, Lee SI, editors. Imaging diagnosis of adenomyosis. Seminars in Reproductive Medicine; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc.
114. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Fertility and sterility. 2009;91(1):201-6.
115. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The impact of adenomyosis on women's fertility. Obstetrical & gynecological survey. 2016;71(9):557-68.
116. Kho KA, Chen JS, Halvorson LM. Diagnosis, evaluation, and treatment of adenomyosis. JAMA. 2021;326(2):177-8.
117. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. Contraception. 2009;79(3):189-93.
118. Cope AG, Ainsworth AJ, Stewart EA, editors. Current and future medical therapies for adenomyosis. Seminars in reproductive medicine; 2020: Thieme Medical Publishers, Inc.
119. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. Fertility and sterility. 2014;101(2):472-87. e8.
120. Kim M, Won J, Lee D, Ahn C-S. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. Clinical radiology. 2004;59(6):520-6.
121. Hai N, Hou Q, Guo R. Ultrasound-guided transvaginal radiofrequency ablation combined with levonorgestrel-releasing intrauterine system for symptomatic uterine adenomyosis treatment. International Journal of Hyperthermia. 2021;38(1):65-9.
122. Marques ALS, Andres MP, Kho RM, Abrao MS. Is high-intensity focused ultrasound effective for the treatment of adenomyosis? A systematic review and meta-analysis. Journal of minimally invasive gynecology. 2020;27(2):332-43.
123. Sanci M, Erkilinç S, Taylan E, Gülseren V, Erkilinç G, Karadeniz T, et al. The effect of adenomyosis in myometrial invasion and overall survival in endometrial cancer. International Journal of Gynecologic Cancer. 2018;28(1).
124. Puppa G, Shozu M, Perin T, Nomura K, Gloghini A, Campagnutta E, et al. Small primary adenocarcinoma in adenomyosis with nodal metastasis: a case report. BMC cancer. 2007;7:1-6.
125. Kucera E, Hejda V, Dankovcik R, Valha P, Dudas M, Feyereisl J. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrioid adenocarcinoma. Eur J Gynaec Oncol-ISSN. 2011;32(2):2011.

126. Murali R, Delair DF, Bean SM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Evolving roles of histologic evaluation and molecular/genomic profiling in the management of endometrial cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2018;16(2):201-9.
127. Casadio P, Raffone A, Maletta M, Travaglino A, Raimondo D, Raimondo I, et al. Clinical characteristics of patients with endometrial cancer and adenomyosis. Cancers. 2021;13(19):4918.
128. Ismiil N, Rasty G, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Bernardini M, Ackerman I, et al. Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion. Annals of diagnostic pathology. 2007;11(4):252-7.
129. Wang D-G, Ji L-M, Jia C-L, Shao M-J. Effect of coexisting adenomyosis on tumour characteristics and prognosis of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology. 2023;62(5):640-50.
130. Raimondo D, Raffone A, Virgilio A, Ferla S, Maletta M, Neola D, et al. Molecular Signature of Endometrial Cancer with Coexistent Adenomyosis: A Multicentric Exploratory Analysis. Cancers. 2023;15(21):5208.
131. Raffone A, Raimondo D, Maletta M, Travaglino A, Renzulli F, Neola D, et al. Endometrial cancer arising in adenomyosis (ec-aia): a systematic review. Cancers. 2023;15(4):1142.