T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARDA PREOPERATİF, İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA ASLIHAN DUMLU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. MEHMET ANIL ONAN

ANKARA
Aralık, 2015

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARDA PREOPERATİF, İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. FATMA ASLIHAN DUMLU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. MEHMET ANIL ONAN

ANKARA
Aralık, 2015

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve tezimin hazırlanmasının her aşamasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Mehmet Anıl ONAN' a teşekkür ederim.

Asistanlık eğitim sürecime katkısı olan diğer tüm hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yazım aşamasından istatistiklerine her adımında emeği ve yardımı olan sevgili dostum Sayın Güliz SAYAT GÜREL'e sonsuz minnetimi ve şükranlarımı sunarım.

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan sevgili babam Dr. İbrahim KARA ve annem Gülay KARA'ya, zorlu uzmanlık eğitimimde her zaman destekçim olan eşim Yrd. Doç. Dr. Gürkan DUMLU' ya ve mutluluk kaynağım oğlum Can'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Aslıhan DUMLU

ANKARA 2015

ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARDA PREOPERATİF, İNTRAOPERATİF VE POSTOPERATİF PATOLOJİ SONUÇLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Endometrium kanseri Gelişmiş ülkelerde kadın üreme sisteminin en sık görülen malignitesidir ve meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. Endometrial biyopsi ya da fraksiyone küretaj sonuçları pozitif olan hastalarda tedavi cerrahi evreleme ile başlar. Cerrahi sırasında evreleme için kilit basamak uterin spesimenin açılarak invazyon derinliğinin gross incelenmesidir. İntraoperatif frozen inceleme gross incelemeye yardımcı ya da alternatif olarak kullanıma girmiş bir metoddur ancak literatürde frozen inceleme ile nihai patoloji sonucunu karşılaştıran çalışmalarda,özellikle erken evre ve düşük histolojik grade gruplarında tutarlılık yönünden çelişkili sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmada kliniğimizde endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaların sonuçları karşılaştırılarak preoperatif ve intraoperatif incelemeler ile nihai inceleme arasındaki tutarlılık düzeyinin ortaya konması amaçlanmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalında Ocak 2010 – Nisan 2015 tarihleri arasında histerektomi ameliyatı yapılan hastalardan patoloji sonucu endometrium kanseri olarak raporlanan tüm hastalar hastane bilgi işletim sistemi ENLIL® üzerinden tarandı. Çalışmaya endometrial örneklemesi de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiş olan 134 hasta dahil edildi. Preoperatif endometrial örnekleme sonuçları ve intraoperatif frozen inceleme sonuçları nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Endometrial örnekleme ile nihai patolojik sonuçlar arasında histopatolojik tanı yönünden %76,1, patolojik derece yönünden %66 oranında tutarlılık tespit edildi. Frozen inceleme sonuçları nihai patolojik sonuçlarla karşılaştırıldığında tutarlılık düzeyi histopatolojik tanıda %68,5, myometrial invazyon boyutunda %61,9 servikal uzanımda ise %93 olarak bulundu.

Mevcut bulgular göz önüne alındığında frozen incelemenin hastalığın evresini öngörmede ve dolayısıyla cerrahi planlamasında etkinliğinin ve güvenilirliğinin düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda endometrium kanseri nedeniyle operasyona alınacak hastaların, eğer uzun süreli operasyonu tolere edemeyecek mevcut bir komorbiditeleri yoksa, lenf nodu disseksiyonunu da içeren tam cerrahi evrelemeden geçirilmelerini önermekteyiz.

Anahtar sözcükler: Endometrium kanseri, endometrial örnekleme, frozen inceleme, patoloji

ABSTRACT

COMPARISON OF PREOPERATIVE, INTRAOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PATHOLOGICAL RESULTS OF PATIENTS OPERATED FOR ENDOMETRIAL CANCER

Endometrial cancer is the most common malignancy of the female reproductive system in developed countries and the fourth most common cancer in women following breast, lung and colorectal cancers. The treatment begins with surgical staging for patients with a positive endometrial sampling result. During surgery the most crucial step is the opening of the uterin specimen in the operating room and gross examination of the deepest myometrial invasion. Intraoperative frozen section is used to assist or as an alternative to the gross examination. However controversial results have been reported in studies that evaluate the consistency of the frozen section and its comparison to the final pathologic resuls. In this study, it is our purpose to compare the preoperative, intraoperative and postoperative results of endometrial cancer patients and evaluate the results for consistency.

Data of patients who underwent an hysterectomy and had a pathology result of endometrial cancer between January 2010 and April 2015 in Gazi University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology were obtained from ENLIL® hospital information management system. 134 patients who also had an endometrial sampling procedure in our clinic were included. Preoperative endometrial sampling and intraoperative frozen section results were compared to the final pathology results. Endometrial sampling results were 76,1%consistent with the final results for histopathologic diagnosis and 66%for histologic grade. Frozen section results were 68,5%consistent for histopathologic diagnosis, 61,9%for depth of myometrial invasion and 93%for servical involvement.

In light of this recent information, it is apparent that frozen section is inefficient and unreliable in predicting the surgical stage of endometrial cancer. Therefore we suggest standard surgical staging including lymph node dissection for patients with endometrial cancer, unless the patient has any comorbidities that would make the complete staging impossible.

Keywords: Endometrial cancer, endometrial sampling, frozen section, pathology

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iii
İÇİNDEKİLER iv
SİMGE VE KISALTMALAR vi
TABLOLAR vii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 4
2.1. Epidemiyoloji 4
2.2. Histopatoloji ve Patogenez 5
2.1.1. Histopatoloji 5
2.1.1.1. Endometrioid Karsinom 6
2.1.1.2. Seröz ve Berrak Hücreli Karsinom 7
2.1.1.3. Mikst Karsinomlar 8
2.1.2. Patogenez 9
2.1.2.1. Endometrioid Karsinom 9
2.1.2.2. Nonendometrioid Histoloji 10
2.3. Risk Faktörleri 10
2.1.3. Tip 1 Tümörler 10
2.1.4. Tip 2 Tümörler 17
2.4. Klinik Özellikler Ve Tanı 18
2.4.1. Klinik Özellikler 18
2.4.2. Tanı 20
2.5. Evreleme ve Primer Tedavi 25
2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri 29
3. GEREÇ VE YÖNTEM 31
4. SONUÇLAR 33
4.1. Şikayet 33
4.2. Sistemik Hastalıklar 34

4.3. Tamoksifen Kullanımı 34
4.4. Örnekleme Sonuçları 35
4.5. Yapılan Operasyon 36
4.6. Sitoloji 37
4.7. Frozen İnceleme 37
4.7.1. Myometrial İnvazyon 37
4.7.2. Korpus-Serviks Sınırı 38
4.8. Nihai Patoloji Sonuçları 38
4.8.1. Patolojik Tanı 38
4.8.2. Myometriyal İnvazyon 39
4.8.3. Tümör derecesi 39
4.8.4. Korpus-Serviks Sınırı 40
4.8.5. Lenf Nodu Patolojisi 40
4.9. Örnekleme ve Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması 40
4.10. Frozen ve Nihai Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması 43
5. TARTIŞMA 47
6. KAYNAKLAR 53
7. EKLER 72
Ek-1: Etik Kurul Onam Raporu 72

SİMGE VE KISALTMALAR

PTEN **:** Phosphatase and tensin homolog

PIK3CA **:** Phosphatidylinositol-4, 5-Biphosphate 3-Kinase, Catalytic Subunit Alpha

K-ras **:** Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

CTNNB1 **:** Beta-catenin

p53 **:** Tumor protein 53

ABD **:** Amerika Birleşik Devletleri

WHO **:** Dünya Sağlık Örgütü

ISGP **:** Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği

HER-2 **:** Human epidermal growth factor receptor 2

EIC **:** Endometrial İntraepitelyal Karsinom

ACOG **:** Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği

VKİ **:** Vücut kitle indeksi

BRCA 1 **:** Breast cancer 1

IGF **:** Insulin like growth factor

BT **:** Bilgisayarlı Tomografi

MRI **:** Manyetik Rezonans görüntüleme

β-Hcg **:** İnsan koryonik gonadotropini

D&C **:** Dilatasyon ve küretaj

FIGO **:** Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu

BSO **:** Bilateral salpingo-ooforektomi

PLND **:** Pelvik lenf nodu disseksiyonu

PPLND **:** Pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu

TABLOLAR

Tablo 1: Endometrial karsinomların histolojik alt tipleri 6
Tablo 2: Endometrioid tümörler için risk faktörleri 11
Tablo 3: Endometrium Kanseri İçin 2010 FIGO Evrelemesi 26
Tablo 4: Klinik olarak evre-I olan endometrial karsinomlarda pelvik ve para-aortik lenf nodu metastazları 28
Tablo 5: Hastaların Başvuru Anındaki Şikayetleri 33
Tablo 6: Hastalara Ait Sistemik Hastalıklar ve Sıklıkları 34
Tablo 7: Raporlanan Patolojik Tanı 35
Tablo 8: Raporlanan Patolojik Tanının Derecesi 35
Tablo 9: Örnekleme Metodu 36
Tablo 10: Operasyon Dağılımı 36
Tablo 11: Frozen sonuçları 37
Tablo 12: Myometrial İnvazyon Oranları 38
Tablo 13: Patolojik Tanı Dağılımı 39
Tablo 14: Lenf nodu invazyon durumları ve lokasyonları 40
Tablo 15: Endometrial örnekleme ile ameliyat sonrası patoloji sonuçları 42
Tablo 16: Tümör Derecesi 43
Tablo 17: Frozen ve Patoloji Sonuçları 44
Tablo 18: Frozen İnceleme ve Nihai Patoloji Sonuçlarının Myometrial İnvazyon Düzeyi 45
Tablo 19: Korpus-Serviks Sınırında Tümör Varlığı Yönünden Frozen İnceleme ve Patoloji Sonuçları Arasındaki Tutarlılık 46

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde kadın üreme sisteminin en sık görülen malignitesidir ve meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir. İnsidansı gelişmekte olan ülkeler ve Japonya'da 4-5 kat daha azdır [1].

Amerika Birleşik Devletleri'nde 2014 yılında 53.630 yeni vaka olacağı ve hastalığa bağlı 8590 ölüm olacağı öngörülmüştür [2]. Afrika kökenli Amerikalı kadınların hastalık geliştirme riskinde %40 'lık bir düşüş mevcuttur ancak esasen geç tanı almaya bağlı olarak hastalıktan ölme riski %54 daha fazladır [3].

Endomterium kanserinin tanımlanmış iki klinikopatolojik alt tipi vardır: Östrojene bağımlı (Tip 1, endometrioid) ve Östrojen bağımsız (Tip 2, nonendometrioid). Her iki alt tipin spesifik genetik değişiklikleri mevcuttur. Bu değişiklikler endometrioid tiplerde mikrosatellit instabilitesi ve *PTEN, PIK3CA, K-ras* ve *CTNNBI* (*β-catenin*) mutasyonları şeklindeyken nonendometrioid tiplerde (daha çok seröz ve berrak hücreli tip) *p53* mutasyonu ve kromozomal instabilite şeklindedir [4].

Gelişmiş ülkelerde tanı alan endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir [4]. Karşılanmamış östrojen maruziyetini arttırabilecek her türlü etken (östrojen replasman tedavisi, obezite, anovulasyon, östrojen salgılayan tümörler gibi) bu tip tümörlerin görülme riskini arttırırken, östrojen maruziyetini azaltan ya da progesteron düzeyini arttıran durumlar (oral kontraseptifler ya da sigara kullanımı gibi) koruyucu etkiye sahiptir [1].

Endometrioid tip endometrial kanser tanısı alan hastaların ortalama yaşı 63 olup, tanı anında %70'ine yakınında hastalık korpusta sınırlıdır. Beş yıllık sağkalım %83'tür [5]. Buna karşılık nonendometrioid tipte hastaların tanı alma yaşı ortalama 69 iken en az yarısında hastalık tanı anında korpus dışına yayılmış durumdadır. Beş yıllık sağkalım berrak hücreli tipte yaklaşık %62, seröz tipte %53'tür [5].

Endometrial kanser hastalarının %90'ında başlıca şikayet anormal vaginal kanama olup en sık postmenopozal kanama şeklindedir. Perimenopozal ve anovulatuar premenopozal hastalarda intermenstrüel kanama ya da uzun süreli yoğun kanama durumlarında da şüphe duyulmalıdır.

Endometrial kanserden şüphe duyulan her hastadan endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi alınmalıdır. Pozitif endometrial biyopsi durumunda tanımlayıcı tedavi için planlama yapılır. Yaklaşık %10'luk yalancı negatiflik olasılığından dolayı ağır kanaması olan ya da endometrial kalınlığı 4 mm'den fazla olan hastalarda genel anestezi altında fraksiyonel küretaj yapılmalıdır [6].

Endometrial biyopsi ya da fraksiyone küretaj sonuçları pozitif olan hastalarda tedavi cerrahi evreleme ile başlar. Cerrahi evreleme ile makroskopik tümör içeren odaklar çıkarılarak tümör yükü minimale indirilirken, aynı zamanda hastalığın prognozu ve postoperatif yönetimi için gerekli veriye ulaşılır.

Cerrahi sırasında evreleme için kilit basamak uterin spesimenin açılarak invazyon derinliğinin gross incelenmesidir. Bu inceleme cerrahi evrelemenin boyutunu (lenf nodu gerekliliği gibi) belirlemede yol gösterici olup dolayısıyla postoperatif dönemde adjuvan tedavi planlamasını da etkiler. 2567 hastayı içeren

16 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde intraoperatif gross incelemenin hatalık prognozu ve evresinin belirlenmesindeki sensitivitesi %75, spesifitesi ise %92 olarak bulunmuştur [7].

İntraoperatif frozen inceleme gross incelemeye yardımcı ya da alternatif olarak kullanıma girmiş bir metoddur ancak literatürde frozen inceleme ile nihai patoloji sonucunu karşılaştıran çalışmalarda, özellikle erken evre ve düşük histolojik grade gruplarında tutarlılık yönünden çelişkili sonuçlar alınmıştır [8-13]. Spesimen incelemesinin jineko-patolog ya da genel patolog tarafından yapılmış olması da bu durumda etken olarak öne çıkmış ve endişe uyandırmıştır [14]. Örneğin evre 1 endometrial kanseri olan 482 hastalık geniş bir çalışmada hastaların %15'inde nihai patolojik grade intraoperatif frozen incelemeden daha yüksek bulunmuş, bunların da %1'inde grade 2'den fazla olarak raporlanmıştır [15]. Diğer yandan 784 hastalık diğer bir çalışmada hastaların sadece %1,3'ünde frozen inceleme ile nihai patolojik inceleme arasında klinik olarak farklı sonuç raporlanmıştır [16].

Bu çalışmada kliniğimizde endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaların sonuçları karşılaştırılarak preoperatif ve intraoperatif incelemeler ile nihai inceleme arasındaki tutarlılık düzeyinin ortaya konması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

2008 yılında tüm dünyada, 208.000 kadın uterin kanser tanısı almıştır. Uterin kanser gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik malignite olup insidansı 100.000 kadında yılda 12,5, mortalite oranı 100.000'de 2,4'tür [2]. Gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik maligniteler arasında 2. sıradadır (servikal kanserden sonra) ve insidansı 5,9/100.000/yıl; mortalite oranı ise 1,7/100.000/yıl'dır.

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) uterin kanser en sık görülen jinekolojik malignitedir ve görülme sıklığı diğer gelişmiş ülkelere göre daha fazladır. Bu durum ABD nüfusu arasında sıklığı giderek artan obezite ve diğer risk faktörlerine bağlanabilir. Her yıl 50.000'in üzerinde yeni vaka ve neredeyse 8600 ölüm bildirilmektedir [2]. US National Cancer Database Surveillance, Epidemiology and End Results 'tan alınan bilgilere göre 2004 – 2008 yılları arası uterin kanser insidansı 23,9/100.000 kadın idi. İnsidans oranları beyazlarda (24,8/100.000) siyahlara (20,9/100.000), Latinlere (18,9/100.000) ve Asya/Pasifik ırkı mensuplarına (18,2/100.000) göre fazlaydı. Bununla birlikte mortalite oranları siyahlarda beyazlara oranla, muhtemelen daha agresif histolojik tiplerin daha fazla olması ya da kaliteli sağlık hizmetine ulaşımdaki farklılıklara bağlı olarak neredeyse 2 kat fazlaydı (7,1'e 3,9/100.000) [17-19].

50-70 yaşları arasında kadınların uterin kanser tanısı alma riskleri %1,4'tür. ABD'de kadınların yaşam boyu uterin kanser tanısı alma riskleri %2,6'dır.

Literatürde insidans ve prevelans çalışmalarının çoğu genel olarak uterin kanser üzerine yapılmıştır. Endometriumun adenokarsinomu ise uterin kanserin en sık lokasyon ve hitolojik tipini oluşturur.

2.2. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrial karsinomlar içinde insidans, östrojene yanıt ve prognoz açısından farklılıklar gösteren iki histolojik alt tip mevcuttur [20, 21];

Tip 1: Endometrioid histolojide grade 1 ya da 2 tümörleri içerir; tüm endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluştururlar. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozludur, östrojene duyarlıdırlar ve endometrial bir neoplazi zemininde gelişmişlerdir (basit ya da kompleks atipili endometrial hiperplazi).

Tip 2: Endometrial kanserlerin %10-20'sini oluşturur. Grade 3 endometrioid tümörleri ve ek olarak, endometrioid histolojide olmayan tümörleri içerir (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, tranzisyonel hücreli, mezonefrik ve andiferansiye). Bu tümörler genellikle yükek grade'li, kötü prognozlu, östrojene yanıtı tam ortaya konamamış tümörlerdir ve prekürsör lezyon nadiren ortaya konur.

2.1.1. Histopatoloji

Endometrial kanserler histolojik olarak Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliği (ISGP)'nin sınıflamalarına göre ayrılır (1).

Yüksek dereceli endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinom ayrımı genellikle sınırlı bir immünohistokimyasal çalışma üzerinden yapılır.

Tablo 1: Endometrial karsinomların histolojik alt tipleri

Endometrioid karsinom ➢ **Skuamöz differansiyasyon gösteren varyant** ➢ **Sekretuar varyant** ➢ **Silyalı hücreli varyant**
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli karsinom
Mikst adenokarsinom
Müsinöz adenokarsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Tranzisyonel hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom

2.1.1.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomun bu en sık görülen tipinde endometrioid büyüme paterni mevcuttur (vakaların %70-80'i). Endometrioid karsinomların çoğu iyi diferansiye, gland formasyonu gösteren neoplazilerdir. Endometriumda invazyonu belirlemek güçtür; ve araya giren stroma görülmeksizin peşpeşe glandların izlenmesi ya da kribriform büyüme paterni çoğu kez invazyon lehine yorumlanan özelliklerdir.

Endometrioid karsinomlar gland formasyon yüzdesi ve nükleer grade kombinasyonu kullanılarak derecelendirilir. Grade 1 karsinomlar %5'ten fazla solid (nonglandüler) büyüme içermezler. Grade 2 karsinomlar %6-50 arası solid büyüme içerirler. Grade 3 karsnomlarda ise solid büyüme %50'den fazladır. Skuamoz metaplazi solid büyüme gibi görünebilir ancak tipik olarak gland yapısı içine sınırlıdır ve solid büyüme yüzdesini belirlerken göz önüne alınmaz. Neoplastik hücrelerin tuhaf nükleer atipisi grade'i 1 derece arttırır.

Endometrioid karsinomun varyantlarının yüksek dereceli endometrioid tipten ve seröz karsinomdan ayrımı zor olabilir. Skuamöz differansiyasyonlu endometrioid karsinom skuamöz metaplazinin yanlışlıkla solid büyüme olarak değerlendirilmesine bağlı olarak olduğundan yüksek dereceli olarak sınıflandırılabilir. Villoglandüler büyüme, seröz karsinomu düşündüren papiller büyüme paterni gösterebilir; ancak villoglandüler varyantta seröz karsinomda görülen tuhaf nükleer yapı, kısıtlı sitoplazma ve nükleer stratifikasyon gibi histolojik özellikler görülmez. Bu varyantlar endometrioid karsinomla aynı prognostik özelliklere sahiptir [20].

2.1.1.2. Seröz ve Berrak Hücreli Karsinom

Seröz ve berrak hücreli karsinomlar genellikle endometrioid karsinomlardan daha ileri evrede kendilerini gösteren son derece agresif tümörlerdir. Myometrial ve vasküler invazyon daha sıktır ve metastaz bunların yokluğunda bile görülebilir. Bu alt tipler endometrial kanserlerin sırasıyla %1-5

ve %5-10'unu oluşturur. İkisi de yüksek dereceli kabul edilir ve endometrioid karsinomlardan daha kötü prognoza sahiptir [21].

Seröz karsinomlar overin seröz karsinomuna benzer kompleks papiller yapıya sahiptir ve her zaman dikkat çeken nükleer atipi görülür; Psammoma cisimleri izlenebilir.

Berrak hücreli karsinomlar tubulokistik, papiller ya da solid paternlerle karakterizedir. Seröz karsinomlardan farklı olarak Psammoma cisimleri çok daha az görülür. Glikojen varlığına bağlı olarak sitoplazmaları berraktır. Bazı patologlar neoplaziyi berrak hücreli olarak sınıflamak için %50' lik berrak hücre görünümü gerektiğini belirtirken [22], bazıları için bu oran en az %25' tir [23, 24].

Myometrial invazyon berrak hücreli ve seröz karsinomların yaklaşık %80'inde mevcuttur.

2.1.1.3. Mikst Karsinomlar

Hem endometrioid hem seröz pattern gösteren mikst karsinomlar da görülebilir. Eğer karsinomun %50 ya da fazlasında seröz komponent varsa seröz olarak, %10-50 arası seröz komponent varsa mikst karsinom olarak sınıflandırılır. Mikst karsinomların prognozu hasta sayısının azlığından dolayı tartışmalı olup, tedavi yaklaşımı seçiminde dikkatli olunmalıdır [25-27].

2.1.2. Patogenez

Endometrial karsinomun moleküler patogenezi her histolojik alt tip için farklıdır.

2.1.2.1. Endometrioid Karsinom

Endometrioid histoloji karşılanmamış östrojen, endometrial hiperplazi (intraepitelyal neoplazi) ve daha genç hasta yaşıyla ilişkilidir. Bu karsinomların hormonal faktörler ve mutajenik olayların kombinasyonları sonucu oluştuğu düşünülür. Endometrial epiteldeki gen ekspresyonu hormonal faz ile değişiklik gösterir [28]; sekretuar endometriumda en fazla eksprese edilen gen grupları endometrial karsinomda düşük düzeylerdedir. Genetik ekspresyon profilinden yola çıkılırsa bu neoplaziler sekretuardan çok proliferatif epitele benzemektedirler. Bu durum progestinlerin anti-neoplastik etkilerini kısmen açıklayabilir [29].

Endometrioid neoplazilerde (intraepitelyal neoplazi/hiperplazi ve endometrioid karsinom)tanımlanan ve sık görülen genetik anormallikler mikrosatellit instabilitesi, K-ras ve PTEN mutasyonları ve DNA mismatch tamir defektlerini içerir [30-32]. p53 mutasyonları nadirdir; tip 1 karsinomlarda geç dönemde, tip 2 karsinomlarda ise erken dönemde ortaya çıkar ve bu iki endometrial karsinom tipinin progresyon özelliklerinin ortaya çıkmasında kısmi rol oynuyor olabilir [31]. Epigenetik alanındaki keşiflerin klinik uygulamaları endometrial karsinomun önlenmesi tanısı ve tedavisinde önemli hale gelebilir [33].

2.1.2.2. Nonendometrioid Histoloji

Endometrioid histolojiden farklı olarak, nonendometrioid karsinomlar genellikle p53 mutasyonlarıyla birliktelik gösterirler, ki bu durum anormal p53 proteini birikimine ve yüksek Ki-67 etiketlemesine neden olur [34-37]. Bu karsinomların diğer çelişen özellikleri nondiploid karyotip ve human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu (c-erbB-2) overekspresyonudur [38].

Seröz karsinomların endometrial atrofi zemininde, yüzey epitelinin neoplastik transformasyonu sonucu gelişen bir lezyon olan "Endometrial İntraepitelyal Karsinom" (EIC) geliştiğine inanılmaktadır [30].

Berrak hücreli karsinomlar için ise tanımlanmış herhangi bir prekürsör lezyon ya da epidemiyolojik risk faktörü yoktur. Varsayılan bir prekürsör lezyon mevcuttur ancak konfirmasyon için daha çalışmaya ihtiyaç var görünmektedir [39]. Bu karsinomlar gen ekspresyon profili bakımından belirgin bir patern gösterirler [40]. Genellikle östrojen ya da progesteron reseptörü eksprese etmezler ve seröz karsinomlara kontrast olarak p53 mutasyonu içermezler.

2.3. Risk Faktörleri

2.1.3. Tip 1 Tümörler

Endometrioid endometrial tümörler östrojene duyarlıdır ve bu hastalık için ana risk faktörü endojen ya da eksojen östrojene progestin olmaksızın uzun süreli maruziyettir [41]. Diğer risk faktörleri obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi durumları içerir. Endometrioid tümörler için risk faktörleri Tablo 2'de görülmektedir.

Eksojen östrojen maruziyeti postmenopozal östrojen terapisi ya da tamoksifen yoluyla gerçekleşebilirken, endojen östrojen maruziyeti obezite, anovulatuar menstrüel sikluslar ya da östrojen salgılayan tümörlere bağlı olarak gelişebilir.

Tablo 2: Endometrioid tümörler için risk faktörleri

Risk Faktörü	Relatif Risk
Artan yaş	50-70 yaş arası kadınlarda %1,4
Karşılanmamış östrojen tedavisi	2-10
Tamoksifen tedavisi	2
Erken menarş	Bilinmiyor
Geç menopoz (55 yaştan sonra)	2
Nulliparite	2
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)	3
Obezite	2-4
Diabetes Mellitus	2
Östrojen salgılayan tümör	Bilinmiyor
Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser)	Yaşam boyu risk %22-50
Cowden sendromu	Yaşam boyu risk %13-19
Ailede endometrium, over, meme ya da kolon kanseri öyküsü	Bilinmiyor

Smith ve ark. Amerikan Kanser Cemiyeti Endometrial Kanserde Erken Tanı Kılavuzları: 2001 Güncellemesi 'nden uyarlanmıştır.

Karşılayan progestin olmaksızın sistemik östrojen tedavisi uterusu olan bir kadında endometrial hiperplazi ya da karsinom için anlamlı risk artışına neden olur. Progestin olmaksızın 1 yıl süren östrojen tedavisi sonrası hastaların %20-50'sinde endometrial hiperplazi geliştiği çalışmalarla ortaya konmuştur [42-44]. Pek çok vaka kontrol ve prospektif çalışmada, rölatif riski 1,1 ile 15 arasında değişen artmış endometrial karsinom riski ortaya konmuştur [45-47]. Risk hem östrojen dozuna hem de kullanım süresine bağımlıdır. Bazı yazarlar bu hasta grubunda görülen tümörün hormon kullanmayanlara göre daha az agresif olduğunu rapor etse de [48], bazıları da bu hastalarda artmış metastaz riski bildirmişlerdir [49].

Tamoksifen postmenopozal kadınlarda endometrial kanser riskini arttıran [50], premenopozal kadınlarda ise risk arttırıcı etkisi tam olarak ortaya konamamış [51] bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, hedef organ ve dolaşımdaki östrojen miktarına göre hem agonist hem antagonist etkiler gösterebilen bir ajandır [52, 53]. Meme dokusunda östrojen uyarısını bloke ederek meme kanseri önleme ve tedavisinde kullanılır. Endometrial dokuda ise aktivitesi menopozal durumla bağlantılı gibi görünmektedir [53]. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile artan endometrial kanser riski iyi ortaya konmuştur. Etki doz ve süreye bağımlıdır. Bununla birlikte, premenopozal kadınlarda, temoksifen kullanımının endometrium kanseri riskini arttırdığına yönelik kanıt eksikliği söz konusudur [50,51]. Tamoksifen kullanıp endometrial kanser gelişen hastalardaki kanser evre ve histoloji yönünden tamoksifen kullanmayanlarla benzerdir. Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Birliği (ACOG) tamoksifen kullanan

kadınlarda endometrial kanser yönünden rutin tarama önermemektedir; ancak hastalara tamoksifenin riskleri ile ilgili danışmanlık verilmesi, hiperplazi ya da kanser semptomları yönünden yakın takip ve semptom görülmesi durumunda ileri tetkik önermektedir.

Artmış endojen östrojen maruziyetinin ise sık görülen nedenleri kronik anovulasyon ya da obez kadınlarda yağ hücrelerinde adrenal prekürsörlerin östron ya da östradiole artmış dönüşümüdür [54]. Birkaç çalışmada postmenopozal bir kadının endometrial kanser geliştirme riskinin dolaşımdaki yüksek östrojen ve androjen düzeyleriyle; artmış steroid hormon aktivitesine neden olan azalmış seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerine bağlı olduğu ortaya konmuştur [54-57]. Östrojen salgılayan tümörler nadirdir, ama onlar da endometrial kansere neden olabilir.

Anovulatuar kadınlarda seks steroidleri üretilir; ancak siklik olmadığından düzensiz uterin kanamaya neden olur. Özellikle düzenli progestin üretimi ile karşılanmayan kronik östrojen üretimi endometriumun düzenli proliferasyonuna neden olur. Bu durum endometrial hiperplazi ya da kansere neden olabilir. Anovulasyon hem menarş hem menopozal geçiş dönemlerinde yaygındır. Polikistik over sendromu en sık görülen anovulasyon ilişkili endokrin bozukluktur. Tiroid disfonksiyonu ve artmış prolaktin düzeyleri anovulasyonla ilişkili diğer endokrin bozukluklardır.

Obez kadınların da endometrium kanseri geliştirme riskleri daha fazladır. 3 milyondan fazla kadını içeren 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir meta-analizde vücut kitle indeksi (VKİ)'deki her 5 kg/m^2'lik artışın endometrial kanser

gelişim riskinde anlamlı olarak artışla ilişkili olduğu ortaya konmuştur [58]. VKİ artışı genç yaşta(<45 yaş) endometrium kanseri geliştirme riski ile de ilişkili bulunmuştur [59]. Bu durum obez kadınların dolaşımlarında periferal yağ dokuda androstenedionun östrona ve testosteronun aromatizasyon yoluyla östradiole dönüşümü sonucu daha fazla östrojen bulunuyor olması ile açıklanabilir. Bununla birlikte diğer bazı hastalıkların aksine, endometrial kanseri gelişim riski yağ dokusunun dağılım şekli ile ilişkili değildir [60, 61]. Ciddi obez kadınlar (VKİ>40kg/m^2) endometrium kanseri geliştirdiğinde; hastalık VKİ 30kg/m^2'nin altında olan kadınlardakine göre daha agresif histolojik alttipte olma eğilimindedir [62]. Bu durum muhtemelen dolaşımdaki yüksek östrojen miktarına bağlı olarak bu hastaların östrojene hassas tümörler geliştirmelerinden kaynaklanmaktadır. Bununla bağlantılı olarak şiddetli obez hastalarda tanı anında hastalığın evre 1 ve düşük dereceli olma sıklığı da fazladır.

Menarş yaşının erken olması endometrium kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür; geç menopoz yaşı endometrial kanserle daha az tutarlı birliktelik gösterir [41, 63-65]. Her iki faktör de reprodüktif çağın anovulasyonun sık görüldüğü dönemlerinde uzamış östrojen maruziyetine neden olarak riski arttırır.

Bazı over tümörleri östrojen salgılayarak endometrium kanserine neden olabilirler. Granuloza hücreli tümörler endometrial neoplazi ile en fazla ilişki gösteren tümörlerdir. Endometrial biyopsi granuloza hücreli tümörü olan kadınların %25-50'sinde endometrial hiperplazi, %5-10'unda da endometrium kanseri tespit edecektir [66, 67]. Granulosa hücreli tümör ile ilişkili endometrium kanserleri genellikle iyi differansiye ve erken evrededir [67].

Endometrial kanser genellikle postmenopozal dönemin hastalığıdır (ortalama tanı alma yaşı 61). Endometrium kanseri tanısı aldığında yaşı 50'nin altında olan hastalar çoğu zaman obezite ya da kronik anovulasyon gibi risk faktörlerine sahiptirler [68-70].

Tek başına endometrium kanseri için birinci derece akrabalar arasında ailesel yatkınlık olduğu literatürde öne sürülmüştür [71-73]. Buna rağmen hiçbir gen tutarlı olarak tespit edilememiştir. 16 karşılaştırmalı çalışmayı içeren bir meta-analizde birinci derece yakınında endometrial kanser öyküsü olan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski anlamlı olarak yüksek bulunmuştur; ancak bu çalışmadaki çalışmalardan sadece 3'ü Lynch sendromunu dışlamıştır [74]. Ailesinde endometrium kanseri öyküsü olan kadınların 70 yaşına kadar hastalık geliştirmesindeki kümülatif risk 3,1'ken, normal popülasyonda bu risk %2'nin altındadır.

Lynch sendromuna sahip kadınlar (herediter nonpolipozis kolorektal kanser) artmış endometrium kanseri görülme riskine sahiptir ve hastalığın genç yaşta ortaya çıkma riski yüksektir. Lynch sendromu olan kadınlarda ayrıca diğer malignensilerin yanında artmış over ve kolon kanseri görülme riski vardır. Lynch sendromu birkaç DNA mismatch tamir geninden birinde ortaya çıkan germline bir mutasyona bağlı oluşan otozomal dominant bir bozukluktur. Tüm endometrium kanserlerinin %2-5'inden sorumludur [75, 76]. Lynch sendromu olan kadınlar için yaşam boyu endometrial kanser görülme riski %27-71 iken bu risk normal popülasyon için %2,6'dır. Bu kadınlarda endometrium kanseri tanısı alma yaşı ortalama 46-54 iken normal popülasyonda 61'dir. Lynch sendromu ilişkili

endometrium kanserlerinin çoğunluğu sporadik kanserler gibi endometrioid histolojidedir ve erken evrede prezente olur.

BRCA geninde mutasyon taşıyıcısı olan bireyler meme ve over kanseri yönünden risk altındadırlar. BRCA1 mutasyonunun endometrium kanseri ile ilişkili olduğunu bildiren veriler mevcuttur. 11.847 BRCA1 mutasyonu taşıyıcısını kapsayan çok uluslu bir kohort çalışmasında uterin kanser riskinde anlamlı bir artış bildirilmiştir [77]. Bununla birlikte prospektif vaka serilerinden alınan bilgiye göre endometrium kanseri riski yalnızca tamoksifen alan BRCA1 mutasyonu taşıyıcılarında artmış görünmektedir [78]. BRCA mutasyonu taşıyıcılarında endometriumun seröz karsinomu görülme riskinde artış olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [79-83].

PTEN tümör supressör geninde mutasyonla kendini gösteren otozomal dominant bir bozukluk olan Cowden sendromunda karakteristik mukokutanöz lezyonlar, artmış uterin leiomyomlar ve artmış endometrial, tiroid, kolorektal ve renal kanser riski mvcuttur. Bu nadir görülen sendromla ilgili veri kısıtlıdır, mevcut çalışmalar yaşam boyu endometrium kanseri riskini %13-19 olarak vermektedir [84-86]

Endometrial kanser riski parite ile ter ilişkilidir [63, 87, 88]. Nulliparite ve infertilite endometrium kanseri için bağımsız risk faktörleri değil gibi görünmekte; daha çok infertil hastalarda daha sık görülen kronik anovulasyonun bu durumun altında yattığı düşünülmektedir.

Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan kadınlar endometrium kanseri için artmış risk altındadırlar [89-91]. Başta obezite olmak üzere komorbid

faktörler bu durumda etkilidir [92, 93]; ancak bağımsız etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur [41, 94-98]. Endometrium kanseri gelişme riski tip 2 diabetiklerde tip 1'e göre daha fazladır. Karbonhidrattan zengin diyet ve bununla ilişkili hiperinsülinemi, insülin rezistansı ve artmış insülin-like growth factor (IGF) düzeyleri endometrial proliferasyon ve endometrium kanseri gelişiminde rol oynuyor olabilir. Bu konu günümüzde aktif olarak araştırılmaktadır [95, 99-102].

Meme kanseri öyküsü endometrium kanseri gelişimi için risk faktörüdür. Bunun nedeni meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen olduğu gibi, kısmen de her iki malignitenin benzer risk faktörlerine sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Bazı çalışmalar meme kanseri olup endometrium kanseri gelişen hastalardaki tümörün seröz histolojide olma riskinin fazla olduğunu belirtmektedir [103, 104]. Bu ilişkinin nedeni açık değildir; zira seröz karsinomlar tipik olarak çoğu meme kanserinin aksine östrojene duyarlı değillerdir.

2.1.4. Tip 2 Tümörler

Tip 2 endometrial kanserler geleneksel olarak birkaç yönden tip 1 kanserlerden ayrılırlar. Bunlardan bazıları iyi anlaşılmışken bazıları halen tartışmalıdır [105, 106]

Çoğu çalışmada tanı anındaki ortalama yaş tip 2 tümörlerde daha fazladır [70, 107]. Bununla birlike, 1 milyondan fazla Norveçli kadını kapsayan ve 25 yıl süren bir prospektif çalışmada 992 tip 2 kanserli kadın bildirilmiş ve ortalama tanı yaşı hem tip 1 hem tip 2 kanser grubunda 65 olarak bulunmuştur [108].

Obezite tip 1 kanserler için bilinen bir risk faktörüdür ancak tip 2 kanserle ilişkili olmadığı düşünülmektedir [105]. Ancak, obezitenin tüm endometrium kanser tipleri için risk faktörü olduğuna dair kanıtlar mevcuttur [108, 109]. Örneğin, yukarıda bahsedilen Norveç kohortunda obezite her iki tümör tipi için artmış riskle ilişkili bulunmuş ancak tip 1 ile ilişkisi daha fazla olarak raporlanmıştır [108].

Tip 2 tümörlü kadınlar nullipardan çok paröz olma eğilimindedirler [110, 111].

Tip 2 kanserler tip 1 kanserlerden farklı bir ırksal dağılım gösterirler. Endometrium kanseri olan kadınlara bakıldığında siyahlarda tip 2 tümörlerin beyazlara göre daha sık görüldüğü rapor edilmiştir [106, 112]. Bu durum endometrium kanseri olan siyah kadınların beyaz kadınlara göre daha kötü olan prognozlarına katkıda bulunuyor olabilir [113, 114].

2.4. Klinik Özellikler Ve Tanı

2.4.1. Klinik Özellikler

Endometrium kanseri tipik olarak postmenopozal kadınlarda ve premenopozal dönemin ileri evrelerindeki kadınlarda anormal uterin kanama olarak kendini gösterir. Zaman zaman anormal uterin kanama şikayeti olmayan kadınlarda da anormal servikal sitoloji bulgusu sonucu tanı konur. Endometrial neoplazi (hiperplazi ya da karsinom) şüphesi semptomlar, yaş ve risk faktörlerinin varlığına bağlı olarak oluşur. Anormal uterin kanama endometrium kanseri olan

hastaların %75-90'ında mevcuttur [115, 116]. Kanama miktarı kanser riski ile korelasyon göstermez.

Farklı hasta popülasyonları için aşağıdaki kanama paternleri endometrial değerlendirmeyi gerektirir;

Postmenopozal kadınlarda damlama ya da lekelenme şeklinde dahi olsa her türlü kanamada endometrial inceleme gereklidir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken; %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir [117-119].

45 yaşından büyük premenopozal kadınlarda, ovulatuar kadınlardaki intermenstrüel kanama, 21 günden daha sık aralıklarla olan düzenli kanama, total hacmi 80 ml'yi aşan kanama ve 7 günden uzun süren kanamalar incelemeyi gerektirir. Ek olarak 6 aydan daha uzun süren amenore dönemleri tarifleyen anovulatuar kadınlarda da endometrial neoplaziden şüphelenilmelidir. Endometrial kanser vakaları içinde %19'u 45-54 yaş arası kadınlarda görülürken, 35-44 yaş arasında bu oran %6'dır

45 yaşından küçük kadınlarda, persiste eden, karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü sonrasında ortaya çıkan (obezite ya da kronik anovulasyon), medikal tedaviyle önüne geçilememiş ya da Lynch sendromu gibi endometrial kanser riskinin yüksek olduğu bir durumu mevcut olan hastalarda endometrial inceleme gereklidir

45 yaşın, endometrial neoplazi araştırması planlanırken eşik olarak kullanılması endometrial hiperplazi ya da kanserin bu yaştan önce anlamlı olarak

düşük görüldüğünü bildiren literatür ile desteklenmektedir [120]. Bu yaş eşiği ayrıca ACOG tarafından yayınlanan kılavuzlarla da tutarlılık göstermektedir.

Genel olarak bakıldığında anormal uterin kanamalar çoğunlukla benign nedenlere bağlı görülmektedir. Bununla birlikte endometrial neoplazi riski göz önüne alındığında her anormal uterin kanama, özellikle postmenopozal kanama ileri tetkik gerektirir.

Bazı servikal sitoloji bulguları da endometrial neoplazi ile ilişkilidir. Servikal sitolojilerinde adenokarsinom, atipik glanduler hücreler ya da endometrial hücrelerin varlığı raporlanan hastalar endometrial neoplazi açısından değerlendirilmelidir.

Bazen başka endikasyonlarla yapılan ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntülemede (MRI) tesadüfen endometrial kalınlaşma görülebilir. Bu gibi durumlarda endometriumun ileri incelemesi gerekebilir.

Benign endikasyonlarla yapılan histerektomilerde de bazen endometrial hiperplazi ya da kanser tespit edilebilir. Histerektomi öncesi anormal uterin kanama semptomu görülen tüm kadınlara bu nedenle endometrial örnekleme yapılmalıdır. Endometrial neoplazinin preoperatif dönemde tespit edilmesi cerrahi planlamaya önemli katkıda bulunur.

2.4.2. Tanı

Endometrial hiperplazi ya da kanser açısından şüphe uyandıran klinik prezentasyonla başvuran kadınlarda ilk aşama olarak pelvik muayene yapılmalıdır. Pelvik muayene uterusun hacmi, mobilitesi ve aksı ile ilgili bilgi

verir. Böylece cerrahi endometrial örnekleme öncesi uterus hakkında bilgi sahibi olunup işlem sırasında perforasyon gibi muhtemel komplikasyonlardan kaçınabilinir. Muayene sırasında her ne kadar erken evre kanser ve hiperplazide çok olası olmasa da pelvik bir kitle palpe edilebilir. Büyümüş ve fikse bir uterus uterin leiomyomlar ya da pelvik malignensiyle uyumlu olabileceğinden ileri araştırma gerektirir. Ek olarak pelvik muayene kanama kaynağının uterus olduğunun konfirme edilmesine yardımcı olur ve olası diğer kanama nedenlerini de ortaya koyar (uterin leiomyomlar gibi). Ayrıca endike ise cerrahinin kapsamının ve cerrahi yolun planlanmasına yardımcı olur.

Endometrial hiperplazi ya da kanser şüphesi olan reprodüktif çağdaki kadınlarda kan ya da idrar β-hCG değeri incelenerek anormal uterin kanama nedeni olarak gebelik olasılığı ekarte edilmelidir. Böylece olası bir endometrial örnekleme durumunda gebeliğin yanlışlıkla sonlandırılmasından da kaçınılmış olur. Eğer kanama ağırsa ya da anemi ve koagulopatiden şüpheleniliyorsa serum hematokriti ve pıhtılaşma faktörleri incelenebilir.

Endometrial incelemede kullanılan birinci basamak görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Bu yolla anormal uterin kanamaya neden olabilecek diğer patolojiler (leiomyomlar gibi) ekarte edilebilir. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın transvaginal ultrason ile değerlendirilmesi seçilmiş hastalarda endometrial neoplazi açısından ilk basamak inceleme olarak kullanılabilir. Bu hastalarda, eğer endometrial kalınlık 4 mm'nin altında ise endometrial örneklemeyi ertelemek mantıklı bir seçenektir. Bu yaklaşım, endometrial kalınlık artışının incelenmesinde altın standart yöntem olan

endometrial örneklemeye bir alternatiftir. Bununla birlikte endometrial kalınlık 4 mm'nin altında olmasına rağmen hasta kanamaya devam ediyorsa örnekleme gereklidir. Premenopozal kadınlarda ise endometrial kalınlık ölçümü örneklemeye alternatif olarak kullanılamaz.

Endometrial örnekleme için genellikle anestezi ihtiyacı olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen, aynı zamanda en az invazif yaklaşım olan ofis endometrial örnekleme yöntemi kullanılır. Ofis bazlı örnekleme tetkikleri, özellikle Pipelle yöntemi endometrial hiperplazinin tespitinde son derece etkindir. Negatif örnekleme sonucu gibi bazı klinik durumlarda endometrial örneklemeyi takiben dilatasyon ve küretaj (D&C) işlemi uygulanabilir. Bazı durumlarda da cerrah ilk metod olarak D&C'yi tercih edebilir. Bu durumlar ofis biyopsiyi tolere edemeyen hastalar, ağır kanaması olan hastalarda eş zamanlı tedavi etkisinin olması ve Lynch sendromu gibi endometrial kanser riski yüksek olan hastalardır. Baız cerrahlar fokal odakların da görülüp örneklenmesi amacıyla D&C ile eş zamanlı olarak histeroskopi işlemini de uygulayabilirler.

Endometrium kanseri tanısı endometrial biyopsi, küretaj örneği ya da histerektomi spesimeninin histopatolojik incelemesi sonucu konur.

Endometrial örnekleme negatif olarak raporlanırsa sensitivitesinin %90'ın üzerinde olduğu gözönüne alınarak planlama yapılmalıdır. Yalancı negatif endometrial örnekleme için risk faktörleri kolorektal kanser öyküsü, morbid obezite ve endometrial poliplerdir [121].

Endometrial örnekleme sonucunda yetersiz endometrial hücre elde edilmiş hastalara ikinci bir ofis biyopsi ya da D&C yapılmalıdır. Yetersiz örneklemenin

önemli bir nedeni olan servikal stenoz problemi, servikal hazırlık ya da dilatasyon ile çözülebilir.

Benign bulgular olarak raporlanan endometrial örnekleme sonrası kanama devam eder ya da tekrarlarsa ek inceleme gereklidir. Bu durumda hastaların 3 ila 6 ay sonra tekrar incelenmesi mantıklı görünmektedir. İncelemede anormal uterin kanamaya neden olabilecek yapısal lezyonları ekarte etmek için transvaginal ultrasonografi, sonohisterografi ve histeroskopi yapılabilir. Yapısal lezyonların ekarte edilmesine ek olarak endometrial örneklemenin tekrarlanması hayati önem taşır. Persistan ya da tekrarlayan postmenopozal kanamalı kadınlara endometrial örneklemenin tekrarı ile neoplazi tespit edilme yüzdesi %4-21 arasında değişmektedir [119, 122].

Örnekleme sonucu endometrial kanser tanısı alan hastalar uygun şekilde evrelenmeli ve tedavi edilmelidir. (Alternatif olarak endometrial hiperplazi tanısı da konabilir.) Tümörün derecelendirilmesi histerektomi spesimeninde değil de örnekleme baz alınarak yapıldığında daha düşük derece verilme olasılığı akılda tutulmalıdır [123, 124]. Histerektomi spesimenine göre daha düşük derecelendirilen örnekleme oranı %30'u bulmaktadır. Sadece endometrial örnekleme ile tümör derecelendirilmesi inoperabl ve cerrahi evrelemesi tam yapılmamış hastalar için önemlidir.

Postmenopozal ve östrojen eksikliği olduğu varsayılan bir kadında endometrial hiperplazi ya da kanser tanısı konduğunda ileri inceleme gereklidir. Diğer östrojen kaynaklarının yokluğunda (östrojen tedavisi, obezite gibi) bu kadınlar muhtemel bir östrojen salgılayan tümör yönünden incelenmelidir. Böyle

bir durumda öncelikle serum östradiol ve östron düzeyleri incelenmelidir. Postmenopozal kadınlarda unkonjuge östradiol <20 pg/ml, östron ≤ 5,5 pg/ml olmalıdır (Değerler laboratuvarlar arası farklılık gösterebilir). Eğer östrojen düzeyleri yüksekse overler ve adrenal glandlar muhtemel bir östrojen algılayan tümör açısından ultrason ile incelenebilir.

Endometrial kanser tanısı alan hastaların, aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılamaları durumunda Jinekolojik Onkologlar Birliği tarafından Lynch sendromu yönünden araştırılması önerilmektedir;

- 50 yaşından önce tanı almış olmak
- Lynch sendromuyla ilişkili diğer kanserlerin senkron ya da metakron olarak mevcut olması
- Tümörü infiltre eden lenfosit, peritumoral lenfosit ya da andifferansiye tümör histolojisi; 60 yaşından genç hastada alt uterin segmentten köken almış tümör tanısı
- Kanserlerden birinin 50 yaştan önce tanınması koşuluyla birinci derece akrabalardan biri ya da fazlasında Lynch sendromu ile ilişkili kanser öyküsü olması
- Yaştan bağımsız olarak, iki ya da daha fazla birinci ya da ikinci derece akrabada endometrial ya da kolorektal kanser tanısı konmuş olması
- Birinci ya da ikinci derece akrabalarından birinde bilinen mismatch onarım geni öyküsü olan hastalarda

2.5. Evreleme ve Primer Tedavi

Endometrium kanseri 2010 yılında alınan Uluslararası Jinekolog ve Obstetrisyenler Federasyonu (FIGO) kararına göre cerrahi olarak evrelenir (Tablo3) [125].

2010 cerrahi evreleme sisteminde evre I sadece 2 altevre içerecek şekilde değiştirilmiştir: IA(tümör endometriumda sınırlı ya da endometriumun %50'den azına invaze) ve IB (tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze). Önceki sistemde ise evre IA (tümör endometriuma sınırlı), IB(tümör myometriumun %50'den azına invaze) ve IC(tümör myometriumun %50 ya da fazlasına invaze) olacak şekilde 3 altevre vardı. 2010 evrelemesi prognozu öngörme açısından daha önceki sisteme göre daha başarılı gibi görünmektedir [126].

Düşük risk hastalığı olan kadınlarda tek başına cerrahi genellikle kür sağlar (endometrioid tip, grade 1 ya da 2, endometriuma sınırlı, persistans ya da rekürrens yönünden herhangi bir risk faktörü yok).

Tablo 3. Endometrium Kanseri İçin 2010 FIGO Evrelemesi

Evre	**Açıklama**
Evre I	Tümör corpus uteride sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok/%50'nin altında
IB	Myometrial invazyon %50 ya da fazla
Evre II	Tümör servikal stromaya invaze ama uterus ötesine uzanım yok
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel tümöral yayılım
IIIA IIIB IIIC IIIC1 IIIC2	Tümör korpus uteri serozasına ve/veya adnekslere invaze Vajinal ve/veya parametrial invazyon Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz Pozitif pelvik lenf nodları Pozitif paraaortik lenf nodları (pelvik lenf nodu durumundan bağımsız olarak)
Evre IV	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze, ve/veya uzak metastazlar
IVA IVB	Mesane ve/veya barsak mukozasında tümör invazyonu İntraabdominal metastazlar ve/veya inguinal lenf nodları dahil olmak üzere uzak metastazlar

Total ekstrafasyal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve pelvik-paraaortik lenf nodu disseksiyonu endometrium kanseri için standart cerrahi evreleme yöntemidir [127]. Vaginal, laparoskopik ya da robotik yaklaşımlar da mümkündür.

Diğer intraabdominal jinekolojik malignitelerde olduğu gibi tam evreleme, metastazdan şüphelenilen her alandan biyopsi alınmasını içerir. Çoğu cerrah peritoneal sitolojiyi de not eder ancak FIGO evrelemesinin bir parçası değildir. Metastaz varlığında sıklıkla sitoredüktif cerrahi uygulanır. Seröz ya da berrak

hücreli tümör vakalarında omentektomi de sıklıkla uygulanır. Pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemesi ya da disseksiyonu seçilmiş vakalarda yapılır. En azından yapılması gereken lenf nodlarının palpe edilerek şüpheli bulunan nodların çıkartılmasıdır [128].

Hastalık yayılımının değerlendirilmesi için uterin spesimen ameliyathanede açılmalıdır. Uterin yayılımın boyutları evrelemenin kapsamı yönünden yol göstericidir (örn; lenf nodu disseksiyonu ihtiyacı), dolayısıyla adjuvan tedavi için de öngörü sağlayabilir. Endometrium kanseri olan 2567 kadını içeren 16 çalışmalık bir meta-analizde intraoperatif gross incelemenin myometrial invazyonu belirlemedeki performansı incelenmiş ve sensitivitesi %75, spesifitesi %92 olarak bulunmuştur [7].

En derin invazyon görülen alanın frozen incelemesi gross incelemeye yardımcı veriler sağlar, ancak frozen sonuçlarını final patoloji sonuçlarıyla karşılaştıran çalışmalarda, özellikle düşük evre ve düşük grade hastalarda tutarlı olarak yüksek uyum raporlanmamıştır [8-13]

Endometrium kanseri için en önemli prognostik faktörlerden biri de uterus dışı hastalık varlığı, özellikle pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazıdır. Lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım, özellikle erken evre olduğu kabul edilmiş kadınlarda tartışmalıdır. Nodal yayılım tümör evresi ve derecesine göre değişkenlik gösterir. Yüzeyel invazyon gösteren iyi differansiye tümörlerde nodal invazyon riski %3-5 iken, kötü differansiye ve derin invazyon gösteren tümörlerde bu risk %20'ye kadar çıkmaktadır (Tablo 4) [129-131].

Tablo 4: Klinik olarak evre-I olan endometrial karsinomlarda pelvik ve para-aortik lenf nodu metastazları

Histolojik Derece	n	Myometrial İnvazyon Derinliği			
		Yok	İç 1/3	Orta 1/3	Dış 1/3
		Pelvik Lenf Lonu İnvazyon Yüzdesi			
1	180	0	3	0	11
2	288	3	5	9	19
3	153	0	9	4	34
		Para-Aortik İnvazyon Yüzdesi			
1	180	0	1	5	6
2	288	3	4	0	14

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al, Cancer 1987; 60(8 Suppl):2035 den uyarlanmıştır.

Ek olarak aşağıdaki etkenlerden en az 1 tanesinin varlığı, evre 1 hastalık için bile nodal hastalık açısından yüksek risk göstergesidir, dolayısıyla lenf nodu disseksiyonu hastanın yararına olacaktır;

- Seröz, berrak hücreli ya da yüksek dereceli histoloji
- %50'den fazla myometrial invazyon
- Geniş tümör (> 2cm ya da kaviteyi dolduran tümör)

Endometrium kanserinde prognoz primer olarak hastalığın evresine ve histolojisine bağlıdır (histolojik grade ve alttip). Neyse ki endometrium kanseri olan kadınların çoğunda, hastalığın çoğu endometrioid histolojide ve erken evrede tanı aldığından prognoz iyidir.

Genel olarak, evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %80-90, evre 2 hastalıkta %70-80 ve evre 3 ve 4 hastalıkta da %20-60 civarındadır.

2.6. Evrelemede Frozen İncelemenin Yeri

Yüksek riskli endometrium kanserinin evrelemesinde lenf nodu metastaz riski yüksek olduğundan tam cerrahi evreleme yapılmasında görüş birliği olmasına karşın [129], düşük risk endometrium kanseri için aynı işlemin gerekliliği konusunda yoğun tartışmalar olagelmiştir [131-134]. Bazı yazarlar düşük risk endometrium kanseri için sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi tercih ederken [135] bazıları düşük risk de olsa tüm endometrium kanserlerine lenf nodu disseksiyonunun da eklenmesini önermektedir [136]. Bazıları da orta yolu tercih ederek düşük risk endometrium kanseri vakalarından küçük bir kısmının tam cerrahi evrelemeden fayda göreceğine inanıp; diğerlerinin sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi ile yeterli tedaviyi alacağını belirtmektedirler [137].

Burada kilit soru, düşük riskli görünen bu hastalardan hangilerinin, aslında tam cerrah, evrelemeden fayda göreceklerine karar vermektir. Bu amaçla geniş kullanım alanına sahip işlemlerden biri de intraoperatif frozen incelemedir. Burada, cerrah histerektomiyi tamamlar ve eğer frozen incelemede yüksek risk telkin eden özellikler (yüksek derece, derin myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal ya da servikal invazyon gibi) tespit edilirse tam evreleyici cerrahi tercih edilir.

Bu yaklaşımın da kendi içinde problemleri mevcuttur. Grade ve myometrial invazyon değerlendirmesi kısıtlı bir örnek üzerinden yapıldığı için final patolojik sonuçla çelişkiler barındırma ihtimali sözkonusudur. Bununla birlikte görüntüyü belirsizleştiren frozen artefaktı ve gross tümör

değerlendirmesinin gözlemciler arasında değişkenlik göterebilmesi gibi nedenler de mikroskobik incelemeye etki eden önemli faktörlerdir. Bu nedenle frozen incelemenin final patoloji sonucunu öngörmedeki katkı oranını ortaya koyabilmek önemlidir. Bu konuda şimdiye kadarki literatür tartışmalı olup, bazı çalışmalar frozen incelemenin güvenli olduğunu gösterirken [9, 138], bazıları ise bunun tersini ortaya koymaktadır [139]. Bu çelişki Soliman ve ark.'ın yaptığı ve lenf nodu gerekliliği için frozen kullandığını ve kullanmadığını belirten cerrahların eşit sayıda olduğunu ortaya koyan çalışma ile daha da ortaya çıkmış durumdadır [140]. Bu nedenle frozen incelemenin evrelemedeki rolünü ortaya koyan ve bu konu ile ilgili tartışmaların önüne geçecek düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmadaki amacımız kliniğimizin kayıtlarını inceleyerek endometrial örnekleme ile endometrium kanseri tanısı almış hastaları ortaya çıkarıp, bu hastaların cerrahi evresini öngörmede endometrial örnekleme ve intraoperatif frozen incelemenin oynadığı rolü ortaya koymak, bu amaçla da örnekleme ve frozen inceleme sonuçlarını tümör derecesi, histolojik alttip, myometrial invazyon, tümör boyutu, servikal invazyon gibi parametreler bakımından nihai patoloji sonuçlarıyla karşılaştırarak tutarlılık düzeylerini ortaya koymaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için gerekli etik kurul onayı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında Ocak 2010 – Nisan 2015 tarihleri arasında histerektomi ameliyatı yapılan hastalardan patoloji sonucu endometrium kanseri olarak raporlanan tüm hastalar hastane bilgi işletim sistemi ENLIL® üzerinden tarandı. Çalışmaya endometrial örneklemesi de Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirilmiş olan 134 hasta dahil edildi.

Hastaların dosyaları araştırmacı klinisyen tarafından incelendi. Dosyalardan araştırmada kullanılmak üzere aşağıdaki bilgiler toplanarak veri kayıt ve istatistik programına aktarıldı;

- Yaş
- Parite
- Şikayet
- Sistemik hastalıklar
- Tamoksifen öyküsü
- Örnekleme sonucunda raporlanan tümör tipi, derecesi ve örnekleme metodu
- Yapılan operasyon
- Sitoloji gönderilip gönderilmediği ve gönderildiyse sonucu

- Frozen sonucu ve malignite varsa tümör çapı, myometrial invazyon oranı, derecesi, servikal uzanım durumu
- Nihai patoloji sonucundaki tümör tipi, çapı, myometrial invazyon oranı, derecesi, servikal uzanım durumu
- Lenf nodu örneklemesi ya da disseksiyonu yapıldıysa sonucu

İstatistiksel analiz IBM Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22.0 software (Chicago, Illinois, United States) kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama ± standart sapma kullanıldı. Tutarlılık incelemeleri için Pearson korelasyon testi ve Ki- kare testleri uygulandı.

4. SONUÇLAR

Çalışmaya 134 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastaların yaş ortalaması 59,2 ±11,697 olarak hesaplandı. Bu hastaların paritesi ortalama 2,65±2,012'ydi.

4.1. Şikayet

Hastaların başvuru anındaki şikayetleri menoraji, metroraji, menometroraji, postmenopozal kanama, pelvik ağrıdan oluşmaktaydı. En fazla görülen başvuru şikayeti %65,6 ile postmenopozal kanama olarak izlendi. Diğer şikayetler ve sıklıkları Tablo 5'de ayrıntılı olarak görülmektedir.

Tablo 5: Hastaların Başvuru Anındaki Şikayetleri

	Hasta Sayısı **(n)**	Yüzde (%)
Şikayeti Yok	11	8,3
Menoraji	8	6,0
Metroraji	6	4,5
Menometroraji	15	11,3
Postmenopozal kanama	88	65,4
Pelvik agrı	6	4,5

4.2. Sistemik Hastalıklar

Ameliyat öncesi hastaneye yatışlarında hastaların %40,3'ünde tanı konmuş bir sistemik hastalık belirtilmemişti. Diğer belirtilen hastalıklar ve sıklıkları Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Hastalara Ait Sistemik Hastalıklar ve Sıklıkları

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	54	40,6
Diabetes Mellitus (DM)	9	6,8
Hipertansiyon (HT)	28	21,1
DM + HT	12	9,0
Koroner Arter Hastalığı (KAH)	2	1,5
DM + HT + KAH	12	9,0
Guatr	7	5,3
DM + HT + Guatr	1	,8
Astım	3	2,3
DM + HT + Guatr + Astım	3	2,3
DM+HT+KAH+Guatr	1	0,8
Kolon kanseri	1	0,8

4.3. Tamoksifen Kullanımı

Çalışmaya alınan 4 hastada (%3) Tamoksifen kullanım öyküsü mevcutken diğer hastaların öyküsünde Tamoksifen kullanımına rastlanmadı.

4.4. Örnekleme Sonuçları

Örnekleme sonucunda raporlanan patolojik tanı (Tablo 7), derecesi (Tablo 8) ve örnekleme metodu (Tablo 9) alttaki tablolarda belirtilmiştir.

Tablo 7: Raporlanan Patolojik Tanı

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal histoloji	2	1,5
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	1	,7
Kompleks Atipili Hiperplazi	5	3,7
Endometrioid tip adenokarsinom	114	85,1
Karsinosarkom	2	1,5
Berrak hücreli karsinom	1	0,7
Seröz karsinom	7	5,2
Müsinöz karsinom	1	0,7
Stromal Sarkom	1	0,7

Tablo 8: Raporlanan Patolojik Tanının Derecesi

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
1.Derece	45	42,5
2.Derece	35	33,0
3.Derece	26	24,5

Tablo 9: Örnekleme Metodu

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Pipelle	16	11,9
Probe küretaj	91	67,9
Fraksiyone küretaj	18	13,4
Histeroskopi	9	6,7

4.5. Yapılan Operasyon

Örnekleme sonrası operasyon kararı alınan hastalara histerektomi, histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (BSO), intraoperatif bulgulara dayanarak ihtiyaç görüldüyse pelvik ya da pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PLND veya PPLND) ve omentektomi işlemleri uygulanmıştır. Hastalara yapılan operasyon dağılımı Tablo 10'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 10: Operasyon Dağılımı

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Histerektomi	6	4,5
Histerektomi + BSO	30	22,4
Histerektomi + BSO + PLND	47	35,1
Histerektomi + BSO + PPLND	27	20,1
Histerektomi + BSO + PPLND + omentektomi	24	17,9

4.6. Sitoloji

112 hastadan (%83,6) batın yıkama sıvısı sitolojik incelemeye gönderilmiş, bu hastaların 11'inde (%8,2) batın yıkama sıvısında atipik hücre tespit edilmiştir.

4.7. Frozen İnceleme

Toplam 111 hastanın (%82,8) histerektomi spesimeni intraoperatif frozen incelemeye gönderilmiş, bu hastaların 84'ünde (%75,7) sonuç endometrioid tip adenokarsinom olarak raporlanmıştır (Tablo 11).

Tablo 11: Frozen sonuçları

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal histoloji	21	17,1
Kompleks Atipili Hiperplazi	4	3,6
Endometrioid tip adenokanser	84	75,7
Karsinosarkom	1	0,9
Berrak hücreli karsinom	1	0,9

4.7.1. Myometrial İnvazyon

Frozen sonucu endometrium kanseri olan toplam 86 hastadaki myometrial invazyon oranlarının dağılımı Tablo 12'te görülmektedir.

Tablo 12: Myometrial İnvazyon Oranları

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	16	17,6
<%50	50	58,8
≥%50	20	23,5

4.7.2. Korpus-Serviks Sınırı

Korpus-serviks sınırında tümör durumu belirtilen toplam 58 hastanın 43'ünde (%74,1) tümör yokken 15'inde(%25,9) tümör var olarak raporlanmıştır.

4.8. Nihai Patoloji Sonuçları

Nihai patoloji sonucundaki patolojik tanı, tümör çapı, myometrial invazyon oranı, derecesi, servikal uzanım durumları aşağıdaki tablolarda tek tek incelenmiştir.

4.8.1. Patolojik Tanı

Ameliyat sonrası gelen patoloji sonuçlarında sadece 1 hastada malignite izlenmemiştir. Patolojik tanı dağılımı tablo 13' de verilmiştir.

Tablo 13: Patolojik Tanı Dağılımı

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Normal histoloji	1	0,7
Kompleks Atipili	4	3,0
Endometrioid tip adenokarsinom	112	83,6
Karsinosarkom	6	4,5
Berrak hücreli karsinom	4	3,0
Seröz karsinom	5	3,7
Nöroendokrin tümör	1	0,7
Müsinöz karsinom	1	0,7

4.8.2. Myometriyal İnvazyon

Toplam 129 hastada tümör tespit edilmiştir. 32 (%24,8) hastada myometriyal invazyon izlenmezken; 62' (%48,1) sinde yüzde ellinin altında (<%50), 35 (%27,1) hastada yüzde elli ve üzerinde (≥%50) myometriyal invazyon izlenmiştir.

4.8.3. Tümör derecesi

Tümör tespit edilen 129 hastanın 44'ünde (%33,6) 1.derece, 58 hastada (%45,3) 2.derece, 27 hastada (%21,1) ise 3.derece tümör tespit edilmiştir.

4.8.4. Korpus-Serviks Sınırı

Tümör tespit edilen 129 hastanın 104'ünde (%81,1) korpus-serviks sınırında tümör mevcut değilken, 25'inde (%18,9) tümör mevcut olarak raporlanmıştır.

4.8.5. Lenf Nodu Patolojisi

Toplam 97 hastaya lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu invazyon durumları ve lokasyonları Tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 14: Lenf nodu invazyon durumları ve lokasyonları

	Hasta Sayısı (n)	Yüzde (%)
Yok	87	89,7
Pelvik (+)	7	7,2
Paraaortik (+)	3	3,1

4.9. Örnekleme ve Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Ameliyat öncesi alınan endometrial örnekleme ile ameliyat sonrası patoloji sonuçları Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analiz sonucunda ameliyat sonrası patoloji sonucu endometrioid tip adenokarsinom olarak raporlanan 112 hasta tespit edilmiş, bu hastaların 102'sinin örnekleme sonuçlarının da endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlenmiştir. Endometrioid tip adenokarsinom grubunda örnekleme ve patoloji sonuçları arasındaki tutarlılık

%76,1 olarak hesaplanmıştır. Diğer patolojik tip gruplarında hasta sayıları çok az olduğundan istatistiksel analiz yapılmamıştır (Tablo 15).

Tablo 15: Endometrial örnekleme ile ameliyat sonrası patoloji sonuçları

		Patoloji Sonucu							
		Normal Histoloji	Kompleks Atipili	Endometrioid Adenokarsinom	Karsinosarkom	Berrak Hücre	Seröz Karsinom	Nöroendokrin Tümör	Müsinöz Karsinom
Örneklem e Sonucu	**Normal Histoloji**	0	0	2	0	0	0	0	0
	Kompleks Atipisiz	0	0	1	0	0	0	0	0
	Kompleks Atipili	0	0	5	0	0	0	0	0
	Endometrioid Adenokarsinom	1	4	102	1	4	1	1	0
	Karsinosarkom	0	0	0	2	0	0	0	0
	Berrak Hücre	0	0	1	0	0	0	0	0
	Seröz Karsinom	0	0	1	2	0	4	0	0
	Müsinöz Karsinom	0	0	0	0	0	0	0	1
	Stromal Sarkom	0	0	0	1	0	0	0	0

Nihai patoloji sonucunda verilen tümör derecesi örnekleme raporundaki tümör derecesiyle karşılaştırıldığında toplamda tutarlılık oranı %66 olarak hesaplanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Tümör Derecesi

		Patoloji Sonucu		
		1.Derece n (%)	**2.Derece n (%)**	**3.Derece n (%)**
Örnekleme Sonucu	**1.Derece n (%)**	23 (%23)	17 (%17)	0 (%0)
	2.Derece n (%)	8 (%8)	23 (%23)	4 (%4)
	3. Derece n (%)	1 (%1)	4 (%4)	20 (%20)

4.10. Frozen ve Nihai Patoloji Sonuçlarının Karşılaştırılması

Ameliyat sırasında gönderilen frozen inceleme ile ameliyat sonrası patoloji sonuçları Ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. Yapılan analizde patoloji sonucu endometrioid tip adenokarsinom olarak raporlanan 111 hasta tespit edilmiş, bu hastaların 76'sının frozen inceleme sonuçlarının da endometrioid tip adenokarsinom olduğu izlenmiştir. Endometrioid tip adenokarsinom grubunda intraoperatif frozen inceleme ve patoloji sonuçları arasındaki tutarlılık %68,5 olarak hesaplanmıştır. Diğer patolojik tip gruplarında hasta sayıları çok az olduğundan istatistiksel analiz yapılmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17: Frozen ve Patoloji Sonuçları

		Patoloji Sonuçları							
		Normal Histoloji	Kompleks Atipili	Endometrioid Adenokarsinom	Karsinosarkom	Berrak Hücre	Seröz Karsinom	Nöroendokrin Tümör	Müsinöz Karsinom
Frozen Sonuçları	Normal Histoloji	1	2	16	0	0	0	0	0
	Kompleks Atipili	0	1	3	0	0	0	0	0
	Endometrioid Adenokarsinom	0	1	76	2	2	1	1	1
	Karsinosarkom	0	0	0	1	0	0	0	0
	Berrak Hücre	0	0	1	0	0	0	0	0

Frozen inceleme ve nihai patoloji sonuçları myometrial invazyon düzeyi açısından karşılaştırıldığında toplamda tutarlılık oranı %61,9 olarak hesaplanmıştır. Tutarlılık yönünden en yüksek oran %40,5 ile %50 altı grupta yakalanmıştır (Tablo 18).

Tablo 18: Frozen İnceleme ve Nihai Patoloji Sonuçlarının Myometrial İnvazyon Düzeyi

		Patoloji İnvazyon			
		Yok (n)	**<%50** (n)	**>%50** (n)	**%50** (n)
Frozen İnvazyon	Yok (n)	6	7	1	0
	< %50 (n)	6	34	6	4
	> %50 (n)	0	1	10	2
	%50 (n)	0	3	2	2

Korpus-serviks sınırında tümör durumu yönünden nihai patoloji sonucu ile frozen inceleme sonucu arasındaki tutarlılık %93 olarak hesaplanmıştır (Tablo 19).

Tablo 19: Korpus-Serviks Sınırında Tümör Varlığı Yönünden Frozen İnceleme ve Patoloji Sonuçları Arasındaki Tutarlılık

		Patolojik Sonuç	
		Tümör Var (n)	Tümör Yok (n)
Frozen İnceleme	Tümör Var (n)	39	3
	Tümör Yok (n)	1	14

5. TARTIŞMA

Amerika Birleşik Devletleri'nde kadınların endometrium kanseri tanısı aldıkları yaş ortalama 61'dir [2]. Bu hastaların %32,6'sı 55-64 yaş arası, %22,6'sı 65-74 yaş arası tanı almaktadır. Çalışmamızda incelenen hastaların tanı alma yaşı 59,2±11,697 olup mevcut literatürle benzerlik göstermektedir. Bu hastaların pariteleri ise 2,65±2,01 olarak hesaplanmıştır. Bu yönüyle nulliparite ya da infertilitenin endometrium kanseri gelişimindeki etkisi yönünden bir data ortaya konulamamaktadır. İnfertil ve nullipar hastalar üzerinde planlanacak geniş hasta sayılı çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koymakta yardımcı olabilir.

Endometrium kanseri en sık postmenopozal dönemde görüldüğünden en sık görülen başvuru şikayeti de bununla bağlantılı olarak postmenopozal kanama olarak izlenmiştir. Postmenopozal kanaması olan kadınların %3-20'sinde endometrium kanseri mevcutken %5-15'inde de endometrial hiperplazi tespit edilmektedir [117-119].

İlerleyen yaşla birlikte en sık görülen hastalıklardan biri olan hipertansiyon hastalarda en sık görülen komorbidite olarak dikkati çekmiştir. Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan kadınlar endometrium kanseri için artmış risk altındadırlar [89-91]. Başta obezite olmak üzere komorbid faktörler bu durumda etkilidir [92, 93]; ancak bağımsız etkilerini gösteren çalışmalar da mevcuttur [41, 94-98]. Şaşırtıcı olan hastaların %40,6'sında tespit edilmiş herhangi bir hastalık bulunmamasıdır. Bu durumda çalışmanın retrospektif olması ve hasta kayıtlarına hastaneye yatışlarından sonra ulaşılmış olması da ek katkı sağlamış olabilir.

Sistemik hastalıklarla endometrium kanserini ortaya koymak için prospektif olarak tasarlanan çalışmalar daha güvenilir sonuç verecektir.

Tamoksifen postmenopozal kadınlarda endometrial kanser riskini arttıran [50], premenopozal kadınlarda ise risk arttırıcı etkisi tam olarak ortaya konamamış [51] bir selektif östrojen reseptör modülatörü olup, hedef organ ve dolaşımdaki östrojen miktarına göre hem agonist hem antagonist etkiler gösterebilen bir ajandır [52, 53]. Meme dokusunda östrojen uyarısını bloke ederek meme kanseri önleme ve tedavisinde kullanılır. Endometrial dokuda ise aktivitesi menopozal durumla bağlantılı gibi görünmektedir [53]. Postmenopozal kadınlarda tamoksifen kullanımı ile artan endometrial kanser riski iyi ortaya konmuştur. Etki doz ve süreye bağımlıdır. Bununla birlikte, çalışmamızda incelenen hastalardan sadece %3'ünde tamoksifen kullanım öyküsü mevcuttur. Bu nedenle tamoksifen ve endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi ortaya koyacak data elde edilememektedir. Daha fazla sayıda hastayı içeren prospektif çalışmalar ya da tamoksifen kullanan popülasyonda endometrium kanseri gelişimini inceleyen çalışmalarla bu konuda daha net bilgi ortaya koyulabilecektir.

Endometrial örnekleme için genellikle anestezi ihtiyacı olmayan ve hastaneye yatış gerektirmeyen, aynı zamanda en az invazif yaklaşım olan ofis endometrial örnekleme yöntemi kullanılır. Ofis bazlı örnekleme tetkikleri, özellikle Pipelle yöntemi endometrial hiperplazinin tespitinde son derece etkindir. Negatif örnekleme sonucu gibi bazı klinik durumlarda endometrial örneklemeyi takiben dilatasyon ve küretaj (D&C) işlemi uygulanabilir. Bazı durumlarda da cerrah ilk metod olarak D&C'yi tercih edebilir. Bu durumlar ofis biyopsiyi tolere

edemeyen hastalar, ağır kanaması olan hastalarda eş zamanlı tedavi etkisinin olması ve Lynch sendromu gibi endometrial kanser riski yüksek olan hastalardır. Bu çalışmada ise en sık uygulanan örnekleme metodunun %67,9 ile D&C olduğu görülmektedir. Bu durumda cerrahın alışkanlıklarının olduğu kadar ülkemizde kadınların jinekolojik muayene ve işlemler ile ilgili anksiyetesi de etken olmuş olabilir.

Endometrial örnekleme yapılan hastaların da %85,1'inde endometrioid tip adenokarsinom sonucu raporlanmıştır. Çalışmaya endometrial örnekleme ya da histerektomi spesimeninden en az birinde endometrium kanseri rapor edilen hastaların alındığı göz önüne alınırsa bu durum şaşırtıcı değildir. Örnekleme ve histerektomi spesimeni sonuçları ile ilgili detaylı bilgi daha sonra verilecektir.

Operasyon tercihi en sık olarak standart tedavi olan histerektomi + bilateral salpingo-ooforektomi ve lenf nodu disseksiyonundan yana olmuştur. Hastaların %83,6'sından da 2010 yılında evrelemeden çıkarılmış olmasına rağmen periton yıkama sıvısından sitolojik inceleme yapılmıştır.

Hastaların %82,8'inin histerektomi spesimeni frozen incelemeye gönderilmiş, bunların da %75,7'si endometrioid tip adenokarsinom, %76,4'ü myometrial invazyon yüzde elli altı veya yok olarak raporlanmıştır. Yüksek riskli endometrium kanserinin evrelemesinde lenf nodu metastaz riski yüksek olduğundan tam cerrahi evreleme yapılmasında görüş birliği olmasına karşın [129], düşük risk endometrium kanseri için aynı işlemin gerekliliği konusunda yoğun tartışmalar olagelmiştir [131-134]. Bazı yazarlar düşük risk endometrium kanseri için sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi tercih ederken [135]

bazıları düşük risk de olsa tüm endometrium kanserlerine lenf nodu disseksiyonunun da eklenmesini önermektedir [136]. Bazıları da orta yolu tercih ederek düşük risk endometrium kanseri vakalarından küçük bir kısmının tam cerrahi evrelemeden fayda göreceğine inanıp diğerlerinin sadece histerektomi + salpingo-ooforektomi ile yeterli tedaviyi alacağını belirtmektedirler [137]. Bu durum kliniğimizde frozen incelemenin düşük riskli tümör grubunda cerrahinin kapsamını belirlerken başvurulan metod olduğunu göstermektedir.

Ofis koşullarında alınan endometrial biyopsiler ile D&C spesimenleri arasında histopatolojik yönden mükemmel korelasyon bulunmaktadır [141-143]. Bununla birlikte, endometriumun %50'sinden azı örneklenebildiğinden malignite atlanabilir. Bazı kısıtlılıklarına rağmen endometriumun ofis örnekleme metodlarıyla yeterli düzeyde değerlendirilebildiği çalışmalarla ortaya konmuştur. Örneğin 39 çalışma ve toplamda 7914 hastayı içeren bir meta-analizde tüm endometrial örnekleme cihazlarının toplamda endometrium kanseri tanısında spesifiteleri %98-100 olarak bulunmuş ve %5'ten daha az hastada örnek alınamadığı ya da yetersiz örnek bildirildiği raporlanmıştır [144].

Sözkonusu patolojik derece olduğunda ise durum biraz daha farklıdır. Endometrium kanseri tanısı alan 183 hastanın incelendiği bir çalışmada ofis örneklemenin tümör derecesini doğru olarak bildirme oranı %58 iken; D&C için bu oran %77 olarak raporlanmıştır [123]. Bu farkın altında yatan en önemli etken D&C metodu ile daha fazla miktarda endometrial doku elde edilebiliyor olmasıdır. Bizim çalışmamızda örneklem küçüklüğü nedeniyle sensitivite ve spesifite analizleri yapılamamış, örnekleme ve nihai patoloji sonuçları

histopatolojik tanı ve tümör derecesi yönünden tutarlılık karşılaştırması yapılmıştır. Örneklemede konulan histopatolojik tanının nihai tanı ile tutarlılığı %76, patolojik derecenin tutarlılığı ise %66 olarak bulunmuştur.

İntraoperatif frozen inceleme gross incelemeye yardımcı ya da alternatif olarak kullanıma girmiş bir metoddur ancak literatürde frozen inceleme ile nihai patoloji sonucunu karşılaştıran çalışmalarda, özellikle erken evre ve düşük histolojik grade gruplarında tutarlılık yönünden çelişkili sonuçlar alınmıştır [8-13]. Spesimen incelemesinin jineko-patolog ya da genel patolog tarafından yapılmış olması da bu durumda etken olarak öne çıkmış ve endişe uyandırmıştır [14]. 460 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada tümör derecesi ve myometrial invazyon yönünden nihai patoloji ile frozen incelemenin tutarlılık oranı sırasıyla %88,6 ve %94,7 olarak bildirilmiştir [9]. Endometrioid adenokarsinom tanısı alan ve frozen inceleme yapılmış 79 hastayı içeren bir diğer çalışmada tutarlılık düzeyi derece için %89,9, myometrial invazyon boyutu için %88,6, servikal uzanım için de %100 olarak raporlanmıştır [145]. Bizim çalışmamızda ise histolojik derece raporlarımızda değinilmediği için değerlendirmeye alınmamış, frozen inceleme ve nihai patoloji sonuçları arasında histolojik tip yönünden %68,5, myometrial invazyon boyutu yönünden %61,9, servikal uzanım yönünden ise %93'lük tutarlılık ortaya konmuştur.

Mevcut bulgular göz önüne alındığında frozen incelemenin hastalığın evresini öngörmede ve dolayısıyla cerrahi planlamasında etkinliğinin ve güvenilirliğinin düşük olduğu görülmektedir. Bu durumda endometrium kanseri nedeniyle operasyona alınacak hastaların, eğer uzun süreli operasyonu tolere

edemeyecek mevcut bir komorbiditeleri yoksa, lenf nodu disseksiyonunu da içeren tam cerrahi evrelemeden geçirilmelerini önermekteyiz.

6. KAYNAKLAR

1. Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol Oncol, 1991. 41(1): p. 1-16.
2. Siegel, R., et al., Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin, 2014. 64(1): p. 9-29.
3. Madison, T., D. Schottenfeld, and V. Baker, Cancer of the corpus uteri in white and black women in Michigan, 1985-1994: an analysis of trends in incidence and mortality and their relation to histologic subtype and stage. Cancer, 1998. 83(8): p. 1546-54.
4. Prat, J., et al., Endometrial carcinoma: pathology and genetics. Pathology, 2007. 39(1): p. 72-87.
5. Creasman, W., et al., Carcinoma of the corpus uteri. Journal of epidemiology and biostatistics, 2001. 6(1): p. 45-86.
6. Bakour, S.H., K.S. Khan, and J.K. Gupta, Controlled analysis of factors associated with insufficient sample on outpatient endometrial biopsy. BJOG, 2000. 107(10): p. 1312-4.
7. Mavromatis, I.D., et al., Validity of intraoperative gross examination of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand, 2012. 91(7): p. 779-93.

8. Fanning, J., Y. Tsukada, and M.S. Piver, Intraoperative frozen section diagnosis of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol, 1990. 37(1): p. 47-50.

9. Quinlivan, J.A., R.W. Petersen, and J.L. Nicklin, Accuracy of frozen section for the operative management of endometrial cancer. BJOG, 2001. 108(8): p. 798-803.

10. Goff, B.A. and L.W. Rice, Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol, 1990. 38(1): p. 46-8.

11. Kucera, E., et al., Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Obstet Invest, 2000. 49(1): p. 62-6.

12. Case, A.S., et al., A prospective blinded evaluation of the accuracy of frozen section for the surgical management of endometrial cancer. Obstet Gynecol, 2006. 108(6): p. 1375-9.

13. Egle, D., et al., Validation of intraoperative risk assessment on frozen section for surgical management of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol, 2008. 110(3): p. 286-92.

14. Kwon, J.S., et al., When Is a Pathology Review Indicated in Endometrial Cancer? Obstetrics & Gynecology, 2007. 110(6): p. 1224-1230.

15. Leitao, M.M., Jr., et al., Accuracy of preoperative endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol, 2008. 111(2): p. 244-8.

16. Kumar, S., et al., A prospective assessment of the reliability of frozen section to direct intraoperative decision making in endometrial cancer. Gynecologic Oncology, 2012. 127(3): p. 525-531.

17. Yap, O.W. and R.P. Matthews, Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus. J Natl Med Assoc, 2006. 98(12): p. 1930-3.

18. Allard, J.E. and G.L. Maxwell, Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. Cancer Control, 2009. 16(1): p. 53-6.

19. Smotkin, D., et al., Histopathologic differences account for racial disparity in uterine cancer survival. Gynecol Oncol, 2012. 127(3): p. 616-9.

20. Zaino, R.J., et al., Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. Am J Surg Pathol, 1998. 22(11): p. 1379-85.

21. Boruta, D.M., 2nd, et al., Uterine serous and grade 3 endometrioid carcinomas: is there a survival difference? Cancer, 2004. 101(10): p. 2214-21.

22. Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer, 1982. 49(8): p. 1511-23.

23. Murphy, K.T., et al., Outcome and patterns of failure in pathologic stages I-IV clear-cell carcinoma of the endometrium: implications for adjuvant radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003. 55(5): p. 1272-6.

24. Cirisano, F.D., Jr., et al., The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol, 2000. 77(1): p. 55-65.

25. Williams, K.E., et al., Mixed serous-endometrioid carcinoma of the uterus: pathologic and cytopathologic analysis of a high-risk endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer, 1994. 4(1): p. 7-18.

26. Tornos, C., et al., High-stage endometrioid carcinoma of the ovary. Prognostic significance of pure versus mixed histologic types. Am J Surg Pathol, 1994. 18(7): p. 687-93.

27. Carcangiu, M.L. and J.T. Chambers, Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. Gynecol Oncol, 1992. 47(3): p. 298-305.

28. Mutter, G.L., et al., Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(6): p. 2334-8.

29. Mutter, G.L., et al., Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. Gynecol Oncol, 2001. 83(2): p. 177-85.

30. Sherman, M.E., Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Mod Pathol, 2000. 13(3): p. 295-308.

31. Lax, S.F. and R.J. Kurman, A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. Verh Dtsch Ges Pathol, 1997. 81: p. 228-32.

32. Bussaglia, E., et al., PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. Hum Pathol, 2000. 31(3): p. 312-7.

33. Zhou, X.C., et al., Epigenetic considerations for endometrial cancer prevention, diagnosis and treatment. Gynecol Oncol, 2007. 107(1): p. 143-53.

34. Kinzler, K.W. and B. Vogelstein, Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. Nature, 1997. 386(6627): p. 761, 763.

35. Mutter, G.L., et al., Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. J Natl Cancer Inst, 2000. 92(11): p. 924-30.

36. Mutter, G.L., et al., Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. Cancer Res, 2001. 61(11): p. 4311-4.

37. Lax, S.F., Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. Virchows Arch, 2004. 444(3): p. 213-23.

38. Amant, F., et al., Endometrial cancer. Lancet, 2005. 366(9484): p. 491-505.

39. Fadare, O., et al., Precursors of endometrial clear cell carcinoma. Am J Surg Pathol, 2006. 30(12): p. 1519-30.

40. Zorn, K.K., et al., Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. Clin Cancer Res, 2005. 11(18): p. 6422-30.

41. Brinton, L.A., et al., Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. Am J Obstet Gynecol, 1992. 167(5): p. 1317-25.

42. Woodruff, J.D. and J.H. Pickar, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol, 1994. 170(5 Pt 1): p. 1213-23.

43. Schiff, I., et al., Endometrial hyperplasia in women on cyclic or continuous estrogen regimens. Fertil Steril, 1982. 37(1): p. 79-82.

44. Furness, S., et al., Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev, 2009(2): p. CD000402.

45. Persson, I., et al., Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. BMJ, 1989. 298(6667): p. 147-51.

46. Henderson, B.E., The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. Am J Obstet Gynecol, 1989. 161(6 Pt 2): p. 1859-64.

47. Beral, V., et al., Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet, 2005. 365(9470): p. 1543-51.

48. Chu, J., A.I. Schweid, and N.S. Weiss, Survival among women with endometrial cancer: a comparison of estrogen users and nonusers. Am J Obstet Gynecol, 1982. 143(5): p. 569-73.

49. Shapiro, S., et al., Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. N Engl J Med, 1985. 313(16): p. 969-72.

50. Iqbal, J., et al., Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. Cancer Treat Rev, 2012. 38(4): p. 318-28.

51. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, G., et al., Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet, 2011. 378(9793): p. 771-84.

52. Riggs, B.L. and L.C. Hartmann, Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. N Engl J Med, 2003. 348(7): p. 618-29.

53. Mourits, M.J., et al., Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review. Obstet Gynecol, 2001. 97(5 Pt 2): p. 855-66.

54. Siiteri, P.K., Adipose tissue as a source of hormones. Am J Clin Nutr, 1987. 45(1 Suppl): p. 277-82.

55. Lukanova, A., et al., Body mass index, circulating levels of sex-steroid hormones, IGF-I and IGF-binding protein-3: a cross-sectional study in healthy women. Eur J Endocrinol, 2004. 150(2): p. 161-71.

56. Nyholm, H.C., et al., Plasma oestrogens in postmenopausal women with endometrial cancer. Br J Obstet Gynaecol, 1993. 100(12): p. 1115-9.

57. Potischman, N., et al., Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. J Natl Cancer Inst, 1996. 88(16): p. 1127-35.

58. Renehan, A.G., et al., Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-78.

59. Pellerin, G.P. and M.A. Finan, Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. Am J Obstet Gynecol, 2005. 193(5): p. 1640-4.

60. Gredmark, T., et al., Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. Gynecol Oncol, 1999. 72(2): p. 138-42.

61. Folsom, A.R., et al., Association of incident carcinoma of the endometrium with body weight and fat distribution in older women: early findings of the Iowa Women's Health Study. Cancer Res, 1989. 49(23): p. 6828-31.

62. Everett, E., et al., The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2003. 90(1): p. 150-7.

63. McPherson, C.P., et al., Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. Am J Epidemiol, 1996. 143(12): p. 1195-202.

64. Xu, W.H., et al., Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. Int J Cancer, 2004. 108(4): p. 613-9.

65. Karageorgi, S., et al., Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. Int J Cancer, 2010. 126(1): p. 208-16.

66. Schumer, S.T. and S.A. Cannistra, Granulosa cell tumor of the ovary. J Clin Oncol, 2003. 21(6): p. 1180-9.

67. Zanagnolo, V., B. Pasinetti, and E. Sartori, Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. Eur J Gynaecol Oncol, 2004. 25(4): p. 431-8.

68. Soliman, P.T., et al., Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol, 2005. 105(3): p. 575-80.

69. Schmeler, K.M., et al., Endometrial cancer in young, normal-weight women. Gynecol Oncol, 2005. 99(2): p. 388-92.

70. Lachance, J.A., et al., The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2006. 101(3): p. 470-5.

71. Ollikainen, M., et al., Molecular analysis of familial endometrial carcinoma: a manifestation of hereditary nonpolyposis colorectal cancer or a separate syndrome? J Clin Oncol, 2005. 23(21): p. 4609-16.

72. Lucenteforte, E., et al., Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. Eur J Cancer Prev, 2009. 18(2): p. 95-9.

73. Sandles, L.G., et al., Endometrial adenocarcinoma: genetic analysis suggesting heritable site-specific uterine cancer. Gynecol Oncol, 1992. 47(2): p. 167-71.

74. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol, 2015. 125(1): p. 89-98.

75. Lancaster, J.M., et al., Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol, 2015. 136(1): p. 3-7.

76. Kwon, J.S., et al., Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. J Clin Oncol, 2011. 29(16): p. 2247-52.

77. Thompson, D., D.F. Easton, and C. Breast Cancer Linkage, Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst, 2002. 94(18): p. 1358-65.

78. Beiner, M.E., et al., The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol Oncol, 2007. 104(1): p. 7-10.

79. Biron-Shental, T., et al., High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2006. 32(10): p. 1097-100.

80. Hornreich, G., et al., Is uterine serous papillary carcinoma a BRCA1-related disease? Case report and review of the literature. Gynecol Oncol, 1999. 75(2): p. 300-4.

81. Lavie, O., et al., BRCA1 germline mutations in women with uterine serous papillary carcinoma. Obstet Gynecol, 2000. 96(1): p. 28-32.

82. Goshen, R., et al., Is uterine papillary serous adenocarcinoma a manifestation of the hereditary breast-ovarian cancer syndrome? Gynecol Oncol, 2000. 79(3): p. 477-81.

83. Lavie, O., et al., BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma--still a debate. Int J Gynecol Cancer, 2010. 20(9): p. 1531-4.

84. Heald, B., et al., Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology, 2010. 139(6): p. 1927-33.

85. Riegert-Johnson, D.L., et al., Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract, 2010. 8(1): p. 6.

86. Pilarski, R., et al., Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. J Med Genet, 2011. 48(8): p. 505-12.

87. Lochen, M.L. and E. Lund, Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. Acta Obstet Gynecol Scand, 1997. 76(4): p. 373-7.

88. Parazzini, F., et al., Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. Int J Cancer, 1998. 76(6): p. 784-6.

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

90. Noto, H., et al., Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. J Diabetes Complications, 2010. 24(5): p. 345-53.

91. Friberg, E., et al., Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia, 2007. 50(7): p. 1365-74.

92. Lindemann, K., et al., Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. Br J Cancer, 2008. 98(9): p. 1582-5.

93. Shoff, S.M. and P.A. Newcomb, Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol, 1998. 148(3): p. 234-40.

94. Soler, M., et al., Hypertension and hormone-related neoplasms in women. Hypertension, 1999. 34(2): p. 320-5.

95. Soliman, P.T., et al., Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. Cancer, 2006. 106(11): p. 2376-81.

96. Zendehdel, K., et al., Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(23): p. 1797-800.

97. Weiderpass, E., et al., Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). Cancer Causes Control, 2000. 11(2): p. 185-92.

98. Parazzini, F., et al., Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. Int J Cancer, 1999. 81(4): p. 539-42.

99. Mulholland, H.G., et al., Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Br J Cancer, 2008. 99(7): p. 1170-5.

100. Hale, G.E., C.L. Hughes, and J.M. Cline, Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. J Clin Endocrinol Metab, 2002. 87(1): p. 3-15.

101. Giovannucci, E., Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. Horm Metab Res, 2003. 35(11-12): p. 694-704.

102. Session, D.R., et al., Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. Gynecol Endocrinol, 2003. 17(5): p. 405-7.

103. Gehrig, P.A., et al., Association between uterine serous carcinoma and breast cancer. Gynecol Oncol, 2004. 94(1): p. 208-11.

104. Liang, S.X., et al., Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger. Int J Cancer, 2011. 128(4): p. 763-70.

105. Moore, K.N. and A.N. Fader, Uterine papillary serous carcinoma. Clin Obstet Gynecol, 2011. 54(2): p. 278-91.

106. Boruta, D.M., 2nd, et al., Management of women with uterine papillary serous cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. Gynecol Oncol, 2009. 115(1): p. 142-53.

107. Felix, A.S., et al., Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control, 2010. 21(11): p. 1851-6.

108. Bjorge, T., et al., Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. Int J Cancer, 2007. 120(2): p. 378-83.

109. McCullough, M.L., et al., Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008. 17(1): p. 73-9.

110. Wilson, T.O., et al., Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol, 1990. 162(2): p. 418-23; discussion 423-6.

111. Abeler, V.M. and K.E. Kjorstad, Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathological and clinical study of 97 cases. Gynecol Oncol, 1991. 40(3): p. 207-17.

112. Wright, J.D., et al., Racial disparities for uterine corpus tumors: changes in clinical characteristics and treatment over time. Cancer, 2009. 115(6): p. 1276-85.

113. Sherman, M.E. and S.S. Devesa, Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. Cancer, 2003. 98(1): p. 176-86.

114. Maxwell, G.L., et al., Racial disparity in survival among patients with advanced/recurrent endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer, 2006. 107(9): p. 2197-205.

115. Kimura, T., et al., Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet, 2004. 85(2): p. 145-50.

116. Seebacher, V., et al., The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. BMC Cancer, 2009. 9: p. 460.

117. Espindola, D., K.A. Kennedy, and E.G. Fischer, Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. Obstet Gynecol Clin North Am, 2007. 34(4): p. 717-37, ix.

118. Montgomery, B.E., G.S. Daum, and C.J. Dunton, Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv, 2004. 59(5): p. 368-78.

119. Ronghe, R. and M. Gaudoin, Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. Menopause Int, 2010. 16(1): p. 9-11.

120. Reed, S.D., et al., Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol, 2009. 200(6): p. 678 e1-6.

121. Torres, M.L., et al., Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. Obstet Gynecol, 2012. 120(5): p. 998-1004.

122. Twu, N.F. and S.S. Chen, Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei), 2000. 63(8): p. 628-33.

123. Larson, D.M., et al., Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. Obstet Gynecol, 1995. 86(1): p. 38-42.

124. Frumovitz, M., et al., Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol, 2004. 95(3): p. 463-8.

125. Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet, 2000. 70(2): p. 209-62.

126. Lewin, S.N. and J.D. Wright, Comparative Performance of the 2009 International Federation of Gynecology and Obstetrics' Staging System for Uterine Corpus Cancer. Obstet Gynecol, 2011. 117(5): p. 1226.

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

128. Benedet, J.L., Editorial. Int J Gynaecol Obstet, 2000. 70(2): p. 207-8.

129. Creasman, W.T., et al., Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer, 1987. 60(8 Suppl): p. 2035-41.

130. Boronow, R.C., et al., Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol, 1984. 63(6): p. 825-32.

131. group, A.s., et al., Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet, 2009. 373(9658): p. 125-36.

132. Benedetti Panici, P., et al., Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst, 2008. 100(23): p. 1707-16.

133. Seracchioli, R., et al., Controversies in surgical staging of endometrial cancer. Obstet Gynecol Int, 2010. 2010: p. 181963.

134. Uccella, S., et al., Re: Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst, 2009. 101(12): p. 897-8; author reply 898-9.

135. Mourits, M.J., et al., Safety of laparoscopy versus laparotomy in early-stage endometrial cancer: a randomised trial. Lancet Oncol, 2010. 11(8): p. 763-71.

136. Walker, J.L., et al., Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol, 2009. 27(32): p. 5331-6.

137. Mariani, A., et al., Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? Am J Obstet Gynecol, 2000. 182(6): p. 1506-19.

138. Shim, J.U., et al., Accuracy of frozen-section diagnosis at surgery in clinical stage I and II endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol, 1992. 166(5): p. 1335-8.

139. Frumovitz, M., et al., Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. J Am Coll Surg, 2004. 199(3): p. 388-93.

140. Soliman, P.T., et al., Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. Gynecol Oncol, 2010. 119(2): p. 291-4.

141. Lipscomb, G.H., et al., A randomized comparison of the Pipelle, Accurette, and Explora endometrial sampling devices. Am J Obstet Gynecol, 1994. 170(2): p. 591-4.

142. Silver, M.M., P. Miles, and C. Rosa, Comparison of Novak and Pipelle endometrial biopsy instruments. Obstet Gynecol, 1991. 78(5 Pt 1): p. 828-30

143. Stovall, T.G., S.K. Solomon, and F.W. Ling, Endometrial sampling prior to hysterectomy. Obstet Gynecol, 1989. 73(3 Pt 1): p. 405-9.

144. Dijkhuizen, F.P., et al., The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. Cancer, 2000. 89(8): p. 1765-72.

145. Karabagli, P., et al., The evaluation of reliability and contribution of frozen section pathology to staging endometrioid adenocarcinomas. Arch Gynecol Obstet, 2015. 292(2): p. 391-7.

7. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Onam Raporu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif, intraoperatif postoperatif patoloji sonuçlarının karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Eğitim Merkezi Danışma Birimi B Blok -1.Kat Altındağ Ankara
	TELEFON	03125085174
	FAKS	3125084938
	E-POSTA	cirakogluten@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Mehmet Anıl Onan				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum-Jinekolojik Onkoloji				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-				
	DESTEKLEYİCİ	-				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-				
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐			
		FAZ 2	☐			
		FAZ 3	☐			
		FAZ 4	☐			
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐			
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐			
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐			
		İlaç dışı klinik araştırma	☐			
		Diğer ise belirtiniz: Retrospektif çalışma				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

T.C. ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU SEKRETERLİĞİ Etik Kurul Sekreteri

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Süreyya BARUN
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 527/2015	Tarih: 02.09.2015
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mehmet Anıl Onan sorumluluğunda yapılması planlanan ve Dr. Fatma Aslıhan Dumlu'nun uzmanlık tez çalışması olan "Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastalarda preoperatif, intraoperatif ve postoperatif patoloji sonuçlarının karşılaştırılması" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Adil ERYILMAZ	Kulak Burun Boğaz	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Betül BOZKURT	Genel Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Numune EAH	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Ecz. Dilek ATABEY	Eczacılık	Ankara Numune EAH	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Selma Kobal	İş İdaresi	Emekli	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ HASTANELER KURUMU HİZMET İÇİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HİZMETLERİ YÖNETİCİLİĞİ

ASLI DEMİR
Etik Kurul Sekreteri