



T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA ADENOMYOZİS
BİRLİKTELİĞİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan Can POLAT

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

HATAY-2023

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA ADENOMYOZİS
BİRLİKTELİĞİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ozan Can POLAT
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA ADENOMYOZİS
BİRLİKTELİĞİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ**

Dr. Ozan Can POLAT

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

.....
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

.....
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1.

2.

3.

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. KISALTMALAR LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	viii
VIII. ÖZET.....	x
IX. ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Endometrium Kanseri.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Risk Faktörleri	4
2.1.3. Patogenez ve Histopatoloji	7
2.1.4. Semptom ve Bulgular	9
2.1.5. Tanı	10
2.1.6. Yayılım Şekli	11
2.1.7. Evreleme ve Prognostik Faktörler	12
2.1.8. Tedavi	13
2.1.9. Hastalıkta Nüks.....	15
2.1.10. Prognoz ve Sağkalım	15
2.2. Adenomyozis.....	16
2.2.1. Klinik Semptom ve Bulgular	17
2.2.2. Patofizyoloji.....	17
2.2.3. Tanı	19
2.2.4. Tedavi	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik Kurul İzni.....	21
3.2. Hasta Seçimi.....	21
3.3. Verilerin Toplanması.....	21
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	22
4. BULGULAR.....	23

5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ	40
7. KAYNAKLAR	41
8. EKLER.....	54
Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı.....	54
9. ÖZGEÇMİŞ	55



IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Endometrium kanseri risk faktörleri	4
Tablo 2. Endometrium kanserinde bochmann sınıflaması	7
Tablo 3. Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme.....	8
Tablo 4. Endometrium kanserinde patolojik sınıflandırma	9
Tablo 5. Endometrium kanseri gradelemesi.....	12
Tablo 6. Endometrium kanseri FIGO sınıflaması	13
Tablo 7. Endometrium kanseri tedavi yaklaşımı.....	14
Tablo 8. Adjuvan tedavi uygulanması açısından risk belirleme kategorizasyonu	14
Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	24
Tablo 10. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları.....	25
Tablo 11. Hastaların endometriyal biyopsi ve cerrahi histopatolojik bulguları	26
Tablo 12. Endometrioid kanserinin tespitinde küret biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	27
Tablo 13. Endometrioid kanserinin tespitinde pipel biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması	27
Tablo 14. Hastaların histopatolojik bulguları.....	29
Tablo 15. Hastaların ameliyat tipi ve yapılan işlemlerin özellikleri	30
Tablo 16. Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu ile lenfovasküler alan invazyonu arasındaki ilişki	30
Tablo 17. Hastaların tedavi, nüks ve exitus durumları.....	31
Tablo 18. Adenomyozis ile ilişkili risk faktörleri	32
Tablo 19. Hastaların adenomyozis durumuna göre 3 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması	33

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Dünyada 2020 yılında kanser tanısı alan hastaların dağılımı	4
Şekil 2. SEER (2021) verilerine göre endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım yüzdeleri.....	16
Şekil 3. Hastaların adenomyozis durumuna göre 3 yıllık sağkalım grafiği.....	33



VI. KISALTMALAR LİSTESİ

AUK	: Anormal Uterin Kanama
BSO	: Bilateral Salpingoooferektomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser Antijeni-125
D&C	: Dilatasyon Küretaj
EK	: Endometrium kanseri
ER/PR	: Östrojen Resptörü/Progesteron Reseptörü
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE-4	: Human Epididymis Protein 4
IP	: İnfindubulopelvik Ligament
K-Ras	: Kristen Rat Sarcoma
KT	: Kemoterapi
LS	: Lynch Sendromu
Mİ	: Myometrial İnvazyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
PDW	: Platelet Dağılım Hacmi
PET/BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLO	: Platelet Lenfosit Oranı
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homologue
RT	: Radyoterapi
SHGB	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
TVUSG	: Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

VII. TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgisini esirgemeyen, her zaman en doğrusunu yapmamı isteyen ve beni bunun için teşvik eden değerli anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi'ye saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta hayatının her şeyden üstün olduğunu benimsemiş ve benimsetmiş, cerrahi gelişimimde en büyük katkıya sahip, zor vakalarla başa çıkabilmeyi öğreten, her zaman yanımda olup bana güvenen ve kendime güvenmemi sağlayan, sabrı ve özverisiyle her zaman örnek alacağım değerli Prof. Dr. Kenan S. Dolapçioğlu'na teşekkürü borç biliyor ve şükranlarımı sunuyorum.

Asistanlık süreci boyunca her zorlukta yanımda hissettiğim, her şeyden önce iyi, adil, dürüst, saygın bir insan olmanın önemini öğreten ve hayatının her alanında da uygulayan, her daim yanımda olacağından hiç şüphem olmayan Prof. Dr. Arif Güngören'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Hasta takibinin ve mesleki disiplinin önemini öğreten, hastalar için en doğrusunun yapılmasını isteyen ve bu konuyu her zaman önemsememizi sağlayan Prof.Dr. Ayşe Güler Okyay'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Vakalarda olan desteği, zor vakalarda verdiği destekle vakaların altından kalkmamı sağlayan, teşvik edici tutumuyla cerrahiye daha fazla bağlanmamı sağlayan değerli hocam Doç. Dr. Oya Soylu Karapınar'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Yrd. Doç. Dr. Mustafa Doğan Özçil'e ve tıp fakültesine geldiğim ilk günden asistanlık sürecimin sonuna dek yanımda olan tüm hocalarıma özverileri ve katkıları için saygılarımı sunar ve çok teşekkür ederim.

Asistanlıktan uzmanlığa uzanan bu zorlu süreci kolaylaştıran, dayanışmanın ve iyi bir ekip olmanın değerini anlamamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığımız tüm hemşire, sekreter ve personel arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen, her türlü fedakarlıkta bulunan ve bana güvenen her zor anımda yetişen sevgili annem Sebah Polat’a, sevgili babam Ali Polat’a ve sevgili kardeşlerim Volkan Berk Polat ve Ekin Polat’a çok teşekkür ederim.

Cerrahi gibi bir yolda her türlü zor zamanımda beni anlayan, dinleyen ve desteğini devamlı hissettiğim sevgili eşim Dr. Selen Eryetli Polat’a çok teşekkür ederim.

6 Şubat 2023’te meydana gelen depremde hayatını kaybeden birçok zorluğu birlikte atlattığımız sevgili arkadaşım Op. Dr. Elif Nedime Tiryaki ve sevgili personelimiz Yeliz Görüroğlu’nu sevgiyle ve rahmetle anıyorum.

Dr. Ozan Can POLAT

VIII. ÖZET

ENDOMETRİUM KANSERLİ OLGULARDA ADENOMYOZİS BİRLİKTELİĞİ VE SAĞKALIMA ETKİSİ

Amaç: Bu çalışmada endometrium kanseri tanısı alan ve bu nedenle ameliyat edilen hastalarda adenomyozis birlikteliğinin sağkalım üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız tek merkezli retrospektif olarak planlanmıştır. Çalışmaya 1 Ocak 2015-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında kurumumuzda endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 124 hasta dahil edildi. Hastalar adenomyozisi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı. Demografik ve klinik özellikler, histopatolojik faktörler ve sağkalım sonuçları, adenomyozis varlığına veya yokluğuna göre analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 124 hastanın yaş ortalaması $60,0 \pm 10,2$ yıl olarak saptandı. 124 hastanın 31'inde (%25) endometrium karsinomu ile adenomyozis birlikteliği saptandı. 124 hastanın 115'ine (%92,7) endometriyal biyopsi örnekleme yapıldığı saptandı. Histopatolojik olarak 115 hastanın %91,3'ünde endometrioid karsinom, %5,2'sinde seröz karsinom, %2,6'sında clear cell karsinom ve %0,9'unda müsinöz karsinom saptandı. Tümör histolojisi ile adenomyozis birlikteliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,766$). Leiomyom varlığı ile adenomyozis arasında anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,002$). 124 hastanın 5 yıllık mortalite oranı %19,4 idi. Adenomyozis birlikteliği olan hastalarda mortalite oranı %22,6, olmayan hastalarda ise %17,3 olarak saptandı ($p=0,600$). 124 hastanın 3 yıllık sağkalım oranı %88, adenomyozis birlikteliği olanlarda %86,4, adenomyozis birlikteliği olmayanlarda %88,7 olarak saptanmış olup, aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p=0,427$).

Sonuç: Hastaların %25'inde endometrium karsinomu ile adenomyozis birlikteliği tespit edildi. Adenomyozis birlikteliğinin endometrium karsinomu olgularında sağkalımı etkilemediği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Endometrium Karsinomu, Adenomyozis, Sağkalım, Histerektomi

IX. ABSTRACT

COEXISTENCE OF ADENOMYOSIS AND ITS EFFECT ON SURVIVAL IN CASES WITH ENDOMETRIUM CANCER

Aims: In this study, it was aimed to evaluate the effect of adenomyosis coexistence on survival in patients diagnosed with endometrial cancer and therefore operated.

Materials and Methods: Our study was planned as a single-center retrospective. A total of 124 patients operated for endometrial cancer in our institution between January 1, 2015 and May 31, 2022 were included in the study. The patients were divided into two groups as those with and without adenomyosis. Demographic and clinical features, histopathological factors, and survival outcomes were analyzed according to the presence or absence of adenomyosis.

Results: The mean age of 124 patients included in the study was 60.0 ± 10.2 years. Coexistence of endometrial carcinoma and adenomyosis was found in 31 (25%) of 124 patients. Endometrial biopsy sampling was performed in 115 (92.7%) of 124 patients. Histopathologically, 91.3% of 115 patients had endometrioid carcinoma, 5.2% had serous carcinoma, 2.6% had clear cell carcinoma, and 0.9% had mucinous carcinoma. There was no significant relationship between tumor histology and adenomyosis coexistence ($p=0.766$). A significant correlation was found between the presence of leiomyoma and adenomyosis ($p=0.002$). The 5-year mortality rate of 124 patients was 19.4%. The mortality rate was 22.6% in patients with concomitant adenomyosis and 17.3% in patients without ($p=0.600$). The 3-year survival rate of 124 patients was 88%, 86.4% in those with adenomyosis and 88.7% in those without adenomyosis, and the difference was not significant ($p=0.427$).

Conclusion: A coexistence of endometrial carcinoma and adenomyosis was detected in 25% of the patients. It was concluded that adenomyosis association did not affect survival in endometrial carcinoma cases.

Key words: Endometrial Carcinoma, Adenomyosis, Survival, Hysterectomy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri; gelişmekte olan ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Gelişimini tamamlamayanlarda ise serviks kanserinden sonra 2. sırada görülür. Dünyada ise 5. sıklıkta görülürken mortalite ve morbidite açısından oldukça önem teşkil eder (1).

Risk faktörleri arasında en önemlisi, karşılanmamış östrojendir. Nulliparite, obezite, diyabet, ileri yaş, erken menarş-geç menopoz, tamoksifen kullanımı majör risk faktörlerini oluşturur (2).

Hastalıkta en sık bulgu klinik olarak anormal şekilde uterin kanama (AUK)'dır. Bu bulgu aynı zamanda en çok şüphe uyandıran bulgudur. Tanısı kesin olarak endometrial biyopsi yapılarak konulmaktadır (1,3).

Hastaların tanı sırasında yaklaşık %90'ı 50 yaşın üzerindedir ve ortalama yaş yaklaşık 63 olarak bulunmuş olup, %75-80'i postmenopozal dönemdedir (4). Tarama testleri kullanılsa da premenapozal ve postmenapozal çağda irregüler kanaması ve endometrial patoloji şüphesi olan (anormal endometrial kalınlık artışı, düzensiz endometrium, endometriumda kistik dejenerasyon) hastalara endometrial örnekleme yapıldığı için hastalar genelde erken evrede tanı alırlar ve bu sebeple hastalığın prognoz durumu genel olarak iyidir (3).

Uterin kanserlerin yaklaşık olarak %90'ı, epitel kaynaklı endometrial kanserler olup; geri kalan kısmı ise mezenkimal kökenlidir. Genellikle myometriumdan, çok nadir de endometrial stromal kaynaklıdır (5).

Endometrium kanserlerinin en sık görüleni endometrioid adenokarsinomlardır. Bütün endometrium karsinomlarının %75-80'ini oluşturur (6). Histerektomi ve bilateral salpingooferektomiyle birlikte lenf nodu disseksiyonu ve omentektomi tedavinin temelini oluşturan cerrahi tedavilerdir. Histopatolojik olarak uygun görülmesi durumunda radyoterapi veya kemoterapi adjuvan tedavi olarak uygulanır (7). 5 yıllık sağkalımı %80-85, lenf nodu tutulumunda ise %60'tan daha az

bulunmuştur (1). Prognozu etkileyen en önemli etken ise kanserin histolojik tipidir (Tip 1 ve 2) (4).

Adenomyozis, endometrial yapıların myometriuma invaze olması ile, endometrial gland ve stromanın hipertrofik-hiperplastik myometrium dokusu tarafından çevrelenmiş olması olarak tanımlanmıştır (8). Görülme yaşı genellikle 40-50 olan adenomyoziste semptomlar tipik olarak anormal uterin kanama, pelvik ağrı ve dismenoreidir. Tanısı kesin olarak bu şikayetlerle başvuran hastalara yapılan operasyonlar sonrası materyalin patolojik incelemesi sonrası konulmaktadır. Adenomyozisin materyalde görülme oranı ise %25-30'dur (9).

Operasyon sonrası bakılan materyallerde adenomyozisin birçok başka patolojiyle birlikteliği görülmüştür. Endometrium kanserli hastalarda adenomyozis görülme oranı da %15-70 arasında değişmektedir (10). Yapılan çalışmalarda endometrium kanserine eşlik eden adenomyozisin prognozda ve sağkalımda ne denli etkin olduğu tartışma konusudur (11). Adenomyozisin neden olduğu endometrium kanserlerinin varlığını açıklayan ve adenomyozis ile myometrial invazyon derinliğinin birbiriyle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (12-14). Bununla birlikte adenomyozis-endometrium kanseri ilişkisini reddeden, adenomyozisin kanser oluşumunda koruyucu etkisi olduğunu prognozu iyileştirdiğini düşünen çalışmalar da vardır (11).

Bu çalışmada endometrium kanseri tanısı alıp bu nedenle ameliyat edilen hastalarda adenomyozis birlikteliğinin hasta sağkalımına etkisini değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanseri

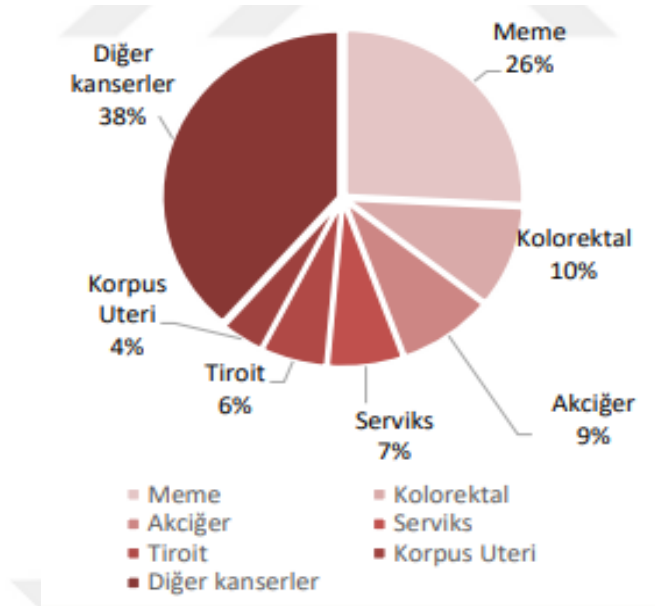
2.1.1. Epidemiyoloji

Görülme sıklığı gün geçtikçe artan endometrium kanseri; gelişmiş olan ülkelerde en sık jinekolojik kanserdir. Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanserinden sonra 2. sırada görülürken, dünyada 5. en sık görülen kanserdir (1)(Şekil 1).

En sık 55-65 yaş arasında görülürken, %70'i postmenopozal dönemde, %25'i ise premenopozal dönemde görülür. Bütün vakaların yaklaşık %5'i ise 40 yaşın altında görülür. Ortalama görülme yaşı 63'tür (15). Bütün kanserler düşünüldüğünde %5,6'sını endometrium kanseri oluşturur (16). Mortalite oranı olarak bakılınca kanserler arasında 14. sırada bulunur (17).

Diğer kanserler de gözönüne alınarak bakıldığında obezitenin endometrium kanserinde görece daha yüksek risk teşkil ettiği görülmüştür (17). Gün geçtikçe dünyada obezitenin artması endometrium kanserinin oranında önemli bir yükselme olabileceği ihtimalini güçlendirmektedir. Aynı şekilde vücut kitle indeksi (VKİ)'nin de 30'dan büyük olması bu riski 3-4 kat arttırmaktadır (15).

Önümüzdeki 20 yılda metabolik sendrom, erken menarş, yaşlı nüfus gibi risk faktörlerinin daha da artması ve koruyucu etkenlerin ortadan kalkmasıyla endometrium karsinomunun artması beklenmektedir (18).



Şekil 1. Dünyada 2020 yılında kanser tanısı alan hastaların dağılımı

2.1.2. Risk Faktörleri

Risk faktörleri arasında en önemlisi, karşılanmamış östrojendir. Nulliparite, obezite, diyabet, ileri yaş, erken menarş-geç menopoz, tamoksifen kullanımı majör risk faktörlerini oluşturmaktadır (2). Tablo 1’de endometrium kanseri ile ilgili bütün riskler görülmektedir.

Tablo 1. Endometrium kanseri risk faktörleri (19)

Endometrium Kanseri Risk Faktörleri	Rölatif Risk
Obezite	2-5
Polikistik over sendromu	>5
Yüksek doz menopozal östrojenlerin uzun süre kullanımı	10-20
Erken menarş yaşı	1,5-2
Geç doğal menopoz yaşı	2-3
İnfertilite öyküsü	2-3
Nulliparite	3
Menstrüel düzensizlik	1,5
Kuzey Amerika ya da kuzey Avrupa’da oturma	3-18
Yüksek eğitim düzeyi ya da gelir	1,5-2
Beyaz ırk	2

İleri yaş	2-3
Tamoksifenin toplum dozunun yüksek olması	3-7
Diyabet, hipertansiyon ya da safra kesesi hastalığı öyküsü	1,3-3
Kombine oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımı	0,3-0,5
Sigara kullanımı	0,5

2.1.2.1. Östrojenler

a) Eksojen östrojenler

Sadece östrojen içeren preparatlar ile verilen tedavi postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi ve karsinom riskini arttırmaktadır (20). Bir yıl boyunca progesteronsuz sadece östrojen kullanan kadınlarda %20-50 oranında endometrial hiperplazi olduğu belirlenmiştir. Endometrial karsinom insidansının da arttığı belirlenmiştir (21). Östrojen ve progesteronu kombine olarak kullananlarda ise riskin azaldığı belirlenmiştir (22).

b) Endojen östrojenler

Yağ dokuda adrenal androstenedionun aromataz enziminin aktivitesiyle östrona dönüşümünün artmasını takiben endojen östrojen seviyesi de artar (23). Dolaşımda progesteron ve seks hormon bağlayıcı globulin azalır, buna bağlı olarak östrojen miktarı yükselmesi endometrial hiperplazi ve endometrium kanserine neden olmaktadır (24, 25). Polikistik Over Sendromu (PKOS)'nda ovulatuvar problemler sebebiyle progesteron azalır. Bu durum karşılanmamış östrojen maruziyetini doğurur. Bu maruziyet endometrial karsinoma gidişi tetikleyebilir (26). Nulliparite, erken menarş-geç menopoz gibi durumlarda ise yine östrojen maruziyeti söz konusudur. Bu durumlarla endometrium kanseri arasında güçlü bir ilişki vardır (27). Paritenin artması riski azaltırken, infertilitenin riski arttırdığı görülmektedir (23).

2.1.2.2. Genetik

Aile öyküsü artmış endometrium kanseriyle ilişkilidir. Birinci ve 2. derece akrabalarından en az 2 kişide endometrium kanseri görülmesi halinde risk artışı oldukça

fazla olmaktadır (28). Birinci derece akrabası kanser olanlarda risk 1,8 kat artarken bu kadınların hayatı boyunca endometrium kanseri olma ihtimali %3'tür (29).

Endometrium kanseri ile en ilişkisi olan genetik hastalık Lynch Sendromu (LS)'dur. Otozomal dominant olarak geçiş gösterir (26). Endometrium kanserli vakalar %2-5 oranında LS'dir (30). LS, DNA mismatch geninde bozukluk sonucu oluşan bir hastalıktır. Bu hastalarda %18-60 oranında endometrial kanser riski vardır ve tanı yaklaşık %50'sinde endometrium kanseri tanısı sonrasında konmuştur (15,31,32).

Cowden sendromu da PTEN (Fosfat Tensin homologu) geninde mutasyondan kaynaklanan bir hastalıktır. Otozomal dominant geçiş gösterir (33). Bu hastalarda yaşamları süresince endometrial kanser ihtimali %15-19 olarak görülmüştür (34).

2.1.2.3. Tamoksifen Kullanımı

Östrojen reseptör selektif modülatörü olan tamoksifen östrojenin hedef organdaki miktarına göre agonist-antagonist olarak etkinlik gösterir (35). Meme kanserinin tedavisinde ve önlenmesinde önemli rol oynar. Endometrium üzerindeki etkisi östrojen benzeri etkidir. Endometrium karsinomunda risk faktörü olduğuna dair birçok çalışma vardır (36). Özellikle 50 yaş üzeri kadınlarda tamoksifenin riski arttırdığı ortaya konulmuştur (37). Tamoksifeni bıraktıktan sonra da risk devam etmektedir (36).

2.1.2.4. Metabolik Hastalık ve Obezite

Obezitede adipoz dokudaki androstenedionun aromatzasyonu sonucu endojen östrojen düzeyi obez kadınlarda daha fazla bulunur. Bunun yanında serum seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyi düşük, biyolojik aktif östrojen miktarı ise yüksek olarak bulunur. Östrojenin fazlalığı karsinom gelişimini doğurur. Obeziteyle ilişkisi bakımından diyabet ve hipertansiyon da endometrial hiperplazi ve karsinom gelişimi açısından risk faktörüdür (38,39). VKİ'nin 30'dan büyük olması da endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (15).

2.1.3. Patogenez ve Histopatoloji

Endometrium kanseri, tümör yerleşimi, invazyonu, boyutu, organ tutulumuna bakılarak değerlendirilir. Histopatolojik özelliklerine, karsinogeneze göre Tip 1 ve Tip 2 şeklinde 2 sınıfa ayrılmıştır. En sık görüleni Tip 1'dir ve bütün vakaların yaklaşık %75'ini oluşturur (40). Tip 1 genelde Tip 2'ye kıyasla tümör grade'i düşük, pozitif (+) hormon reseptörü olan, karyotipi diploid, hiperplazi zemininde oluşan, mikrosatellit instabilite gösteren; PIK3CA, PTEN, BETA CATENİN (CTNNB1) mutasyonu görülen daha iyi prognozlu kanserdir (41). Tip 2 ise, karyotipi anöploidi, negatif (-) hormon reseptörüne sahip, TP 53 mutasyonu bulunan grade'i yüksek, direk endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak başlayan prognozu daha kötü kanserdir. Tip1'de genelde prognozu iyi adenokarsinomlar bulunurken, Tip 2'de daha kötü prognozlu tipler (berrak hücreli, papiller seröz, endometrioid grade 3 adenokarsinom) bulunur (42).

Sınıflama değeri prognostik olarak sınırlıdır. Bununla birlikte endometrium karsinomları %15-20 yüksek grade'tir. Bu vakaların bu sınıflamada hangi tipe uygun olduğu belirsizliğini korur (43).

Tablo 2. Endometrium kanserinde bochmann sınıflaması (44)

	Tip 1	Tip 2
Yaş	45-55	55 ve üzeri
Obezite	+	-
Östrojenik uyarı	+	-
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
Prognoz	İyi	Kötü
Öncü lezyon	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal karsinom (EIN)
Tümör grade	İyi farklılaşmış	Az farklılaşmış
Mİ	Minimal, yüzeysel	Derin
Histolojik tip	Endometrioid, müsinöz	Seröz, şeffaf hücreli
ER/PR	+	-
Ki-67 proliferasyon indeksi	Düşük	Yüksek

Moleküler genetik	PTEN, K-ras, Beta-katenin ve Mikrosatellit instabilite	p53 over ekspresyonu
-------------------	--	----------------------

EK:Endometrium kanseri, Mİ:Myometrial invazyon, ER/PR:Östrojen resptörü/Progesteron reseptörü, PTEN:Phosphatase and tensin homologue, K-ras:Kristen rat sarcoma

Patolojik olarak sınıflandırılmada en çok görülen endometrioid tip adenokarsinomlardır. Bütün endometrium karsinomlarının %75–80’ini oluşturmaktadır (45).

Endometrioid adenokarsinom, endometrial glandlarda differansiyasyon farklı derecelerde oluşmasıyla olur. Büyümüş çekirdek, kromatin kümelenmesi, skuamöz epitelin farklılaşması ve geniş papiller çıkıntı mevcuttur (46). Endometrial glandlara benzeyen glandlar mevcuttur ve iç yüzeyler düzgündür. Solid alanlar arttıkça glandüler bölgeler azaldıkça grade yükselir. Endometrioid tipte, skuamöz differansiyon bulunan, silyalı, villoglandüler, sekretuar gibi alt tipler bulunur (47). Histopatolojik olarak değişik derecelerde differansiye olma özelliği gösteren glandlardan oluşur. Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik derecelendirilme; Tablo 3’te gösterildiği gibi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FİGO)’nun gradeleme sistemidir (48).

Tablo 3. Endometrioid adenokarsinomlarda histolojik derecelendirme (48)

Grade 1	İyi diferansiye	Tümörde %5’in altında solid büyüme alanının varlığı
Grade 2	Orta diferansiye	Tümörde %5-50 arasında solid büyüme alanının varlığı
Grade 3	Kötü diferansiye	Tümörde %50’den fazla solid büyüme alanının varlığı

Belirgin sitolojik atipi varlığında grade arttırılır. Grade 1 iyi diferansiye, grade 3 ise kötü diferansiye olmakla birlikte grade 3 lenfovasküler invazyon derin myometrial invazyon ve ilişkilidir (49).

Müsinöz adenokarsinom çoğunlukla ileri evrelerde ve ileri yaşlarda tanı konulan tiptir. Sitoplazma içerisinde musin birikimi görülür ve endometrium kanserlerin %5’ini oluşturur. Vimentin ile boyanınca perinukleer boyanma gösterir. Myometrial invazyon ihtimali yüksektir (50).

Seröz adenokarsinom, agresif, overdeki seröz kanserle büyüme ve hücresel özellik olarak benzerlik gösteren, myometrial invazyon ihtimalinin ve lenfovasküler invazyonun yüksek olduğu tiplerden olup metastaz ihtimali yüksektir. Genelde hiperplazi, polip ve atrofi zemininden gelişirler (50).

Berrak hücreli adenokarsinom, bütün endometrium karsinomlarının %4'ünü oluşturur. Beş yıllık sağkalım %25-65 arasında olup oldukça agresif tümörlerdir. Tipik özelliği tümör hücrelerinin sitoplazmalarının berrak ve glikojenden bol olmasıdır (50).

Tablo 4. Endometrium karsinomunda patolojik sınıflandırma (45)

Endometrioid adenokarsinom • Villoglandüler • Sekretuar • Silialı hücreli • Adenokarsinoma ile skuamoz differensiasyon
Musinöz adenokarsinom
Seroz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Küçük hücreli karsinom
Transizyonel hücreli karsinom
Undiferansiye karsinom
Karışık tip
Diğer tipler
Metastatik karsinoma

2.1.4. Semptom ve Bulgular

Hastalarda yaklaşık %90 AUK şeklinde semptom veren endometrium kanseri, en yaygın olarak postmenopozal dönemde ortaya çıkar. Hastalar genellikle obez ve hipertansiftir. Bu dönemde kanamaların hepsi ciddiye alınmalıdır. Bunun dışında vajinal kanama olmadan serviks sitolojisinde de postmenopozal smearde endometrial hücrelerin görülmesiyle bulgu verebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde uterus büyümesine bağlı bası hissiyatı, püylü vajinal akıntı ve stenozun neden olduğu hematometra şeklinde de semptom verebilir (51).

2.1.5. Tanı

2.1.5.1. Fizik Muayene

Batın muayenesi çoğunlukla normal olup palpasyon yapılarak ileri dönemde yaygın kitleler, omental ve hepatik metastatik alanların tespiti mümkündür. Dış genital bölgenin inspeksiyonu iyi yapılmalı ve bimanuel muayene iyi yapılarak eşlik edebilecek diğer malignitelere dikkat edilmelidir (42).

2.1.5.2. Smear

Serviksten alınan smear örneğinde endometriumu ait hücrelerin görülmesi durumunda endometrium kanseri ihtimali %4-5 civarındadır. Bunun yanında bir çalışmaya göre endometrium kanseri tanısı olan hastaların smear testleri tarandığında yaklaşık %55 oranında anormal sitoloji belirlenmiştir. Postmenopozal dönemde smear pozitif kadınlarda endometrial kanser görülme sıklığı %13,5'tir (52).

2.1.5.3. Endometrial Örnekleme Yöntemleri

Endometrial maligniteden şüphe duyulan her durumda mutlaka endometrial örnek alınmalıdır. Biyopsi yapılabilecek yöntemler; pipelle biyopsi, dilatasyon küretaj (D&C), histereskopi eşliğinde biyopsidir.

Pipelle biyopsi, düşük maliyetli, genel anesteziye yapılabilen biyopsi türüdür (53). Endometrial karsinomu saptamada sensitivitesi %82 ve spesifitesi %91,1'dir. Pipelle biyopsi sonucu bulgular yetersiz görülen, yüksek kanser riski, şiddetli vajinal kanaması olan hastalarda D&C önerilir (53).

Histereskopi eşliğinde biyopsi de kör bir teknik olmaması dolayısıyla yüksek güvenilirliğe sahiptir (54).

2.1.5.4. Laboratuvar Parametreleri

Yapılan bazı çalışmalarda, hastalığın şiddeti ile kanser antijeni-125 (CA-125) ve human epididymis protein 4 (HE-4) seviyeleri arasında bağ olduğu düşünülmekle

birlikte endometrium kanserindeki yeri net olarak açıklanamamıştır. Tanı esnasında bakılan CA-125 düzeyinin postoperatif dönemde takip amaçlı kullanılmasında faydalı olabileceği düşünülmüştür (55).

2.1.5.5. Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile görüntüleme, lenfovasküler ve myometrial invazyonu görüntülemeye yetersiz olsa da maliyetinin düşük olması ve pratik olması nedeniyle endometrium kanseri açısından ilk tercih görüntüleme yöntemidir (56). Özellikle endometrial kalınlık (EK) ölçümünde kullanılır. Postmenopozal hastalarda TVUSG'nin endometrium kanseri tanı sensitivitesi %95, spesifitesi %62'dir (57).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye kıyasla bilgisayarlı tomografi (BT)'nin servikal tutulum ve myometrial invazyonu göstermedeki sensitivite ve spesifitesi daha düşüktür. BT, hastalıkta ileri dönem metastazlara ve lenf nodu tutulumuna bakılarak evrelemede kullanılır (58). MRG, özellikle preoperatif evrelemede servikal ve myometrial invazyonu, komşu organ tutulumlarını, lenfovasküler invazyonu belirleme açısından yüksek duyarlılık ve spesifiteye sahiptir. Ayrıca primer malignite kaynağının endometrium olup olmamasının belirlenmesinde de kullanılır (58,59).

Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) görüntüleme ile de organ metastazı belirlenebilir (60).

2.1.6. Yayılım Şekli

Temelde 4 yolla yayılım görülür:

1. Direk yayılım
2. Transtubal-Peritoneal yayılım
3. Hematojen yayılım
4. Lenfatik yayılım

En sık yayılım şekli direk invazyondur. Myometriuma invazyonu takiben uterus serozasına penetre olması ile gerçekleşir. Kan yoluyla yayılımda en çok görülen metastaz yeri akciğerdir. Diğer organlarda daha nadir metastaz görülür (15).

Lenfatik yayılımı, endometriumdaki lenfatikler infundibulopelvik ligament (IP)'ten geçip pleksuslara giderek eksternal iliak lenf nodlarına ve paraaortik lenf nodlarına yayılırlar. Uterusun orta-alt kısmındakiler ise latum ligamentinin yapraklarının arasından obturator ve iliak lenf nodlarına, buradan da paraaortik lenflere yayılabilirler (15).

Transtubal invazyonda, peritoneal boşluğa fallop tüplerinden tümör geçişi olduğu düşünülür. Fakat tubal ligasyonlu vakalarda da peritonda sitoloji pozitifliği görülmüştür (26).

2.1.7. Evreleme ve Prognostik Faktörler

Evreleme sistemi 2009 yılında yayınlanan FIGO sınıflandırmasında cerrahi olarak yenilenmiştir. Bu evreleme sisteminde gradeleme, endometrioid ve müsinöz tiplerde kullanılmaktadır. Diğer türler için gradeleme kullanılmayıp, grade 3 olarak tanımlanır. Histolojik farklılaşma derecesine bakılarak Tablo 5'teki gibi gradeleme yapılır (61). Tablo 6'da FIGO sınıflamasına göre evreleme sistemi gösterilmiştir.

Tablo 5. Endometrium kanseri gradelemesi (61)

Grade 1	Non skuamoz veya non morular solid büyüme paterni $\leq$ %5
Grade 2	Non skuamoz veya non morular solid büyüme paterni %6-50
Grade 3	Non skuamoz veya non morular solid büyüme paterni $>$ %50

Tablo 6. Endometrium kanseri FIGO sınıflaması (61)

Evre I	Uterin korpusta sınırlı tümör
IA	Myometrial invazyon yok ya da %50'den az invazyon
IB	%50 ya da daha fazla myometrial invazyon
Evre II	Servikal stromal tutulum
Evre III	Lokal, reyonel ya da lokoreyonel tümöral yayılım
III A	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut
III B	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
III C	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
III C1	Pelvik lenf nodu tutulumu
III C2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın para-aortik lenf nodu tutulumu
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IV A	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IV B	Uzak metastaz (İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu dâhil)

2.1.8. Tedavi

Tedavide temel başlangıç uygulama total abdominal histerektomi (TAH)+bilateral salpingooferektomi (BSO)'dir. Genel olarak göbekte orta hattan insizyonla (göbek üstü, göbek altı median) yapılır (62). Çıkarılacak dokuların ve organların genişliğine genellikle operasyon sırasında çıkarılan materyalin frozen yardımıyla değerlendirilmesi sonrası karar verilir (44).

Lenf nodunun disseksiyonu radyoterapi gerekliliğinin belirlenmesinde önemlidir. Tümör endometriuma sınırlı veya miyometrial invazyon 1/2'den az ise, tümör G1-G2 yani düşük riskli ise cerrahi evreleme ve lenf nodu disseksiyonu önerilmemektedir (63). G3 kitlelerde, tümör boyutunun 2 cm'i geçtiği, tümör hücresinin berrak veya seröz olması ve 1/2 den fazla myometrial invazyon olması durumunda cerrahi olarak evrelemenin ve lenf nodu disseksiyonunun kesinlikle yapılması önerilir (64). Bununla birlikte servikal tutulum mevcut ise yine pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu tavsiye edilmektedir (65). Tümör endometrioid tipte değilse, yüksek riskli ise bütün bunlara ek olarak appendektomi, peritoneal biyopsi ve omentektomi uygulanmaktadır (65). Paraaortik lenf nodu disseksiyonuna

pelvik lenf nodu tutulumu olmadığı takdirde gerek duyulmamaktadır. Pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu , orta-yüksek riskli vakalarda yapılır (66). Genel tedavi protokolü Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Endometrium kanseri tedavi yaklaşımı (44)

Evre		Tedavi
Evre I	IA G1-G2	Histerektomi+BSO
	IA G3	Histerektomi +BSO±PPLND
	IB G1-G2-G3	Histerektomi +BSO±PPLND
Evre II		Radikal histerektomi+BSO+PPLND
Evre III		Maksimum cerrahi sitoredüksiyon
Evre IV	IV A	Anterior ve posterior ekzenterasyon
	IV B	Sistemik terapötik yaklaşım+palyatif cerrahi

BSO: Bilateral salpingooferektomi, PPLND: Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu

2.1.8.1. Adjuvan Tedaviler

Kemoterapi (KT) daha sık olarak uzak metastaz durumlarında verilirken, radyoterapi (RT) nükslerin lokal olarak önlenmesinde kullanılır. Kemoterapide en yaygın karpoplatin+paklitaksel protokolü verilir (67). Tablo 8’de adjuvan tedavi risk belirleme kategorizasyonu gösterilmiştir.

Tablo 8. Adjuvan tedavi uygulanması açısından risk belirleme kategorizasyonu (68)

Risk Kategorisi	Histoloji
Düşük	Evre IA
Orta	Evre IB ve II
• Orta-düşük	Patolojik risk faktörü yok
• Orta-yüksek	Patolojik risk faktörü var
Yüksek	Evre III-IV
	Endometrial histoloji yok

Riski düşük olan vakalarda (evre IA, G 1-2 tümörler) nüks ihtimali oldukça düşüktür. Genelde adjuvan tedavi önerilmez. Yakın takip yapılması önerilir. Gerektiğinde vajinal nüksleri önlemek açısından vajinal brakiterapi uygulanabilir (44).

Lenf nodunda tutulum varsa pelvik-paraaortik radyoterapi tedavisi uygulanabilir bir seçenektir. Omentumda, peritonda ve adnekslerde yayılımı olan vakalarda bütün abdomene radyoterapi verilebilir (69).

Düşük orta riskli vakaların prognozu genelde iyidir ve RT-KT tedavisi yerine daha çok gözlem önerilip; yüksek –orta risklilerde cerrahiden sonra adjuvan RT/ takip önerilmiştir (70).

Yüksek riskli hastalık grubunda; berrak hücreli ve seröz tümörler, invazyonu derin vakalar, G3 endometrioid tümörler, endometriumun evre III ve IV bütün maligniteleri yer almaktadır. Uzak metastaz ve nüks yüksek riskli vakalarda arttığından RT ve KT birlikte verilebilmektedir (71).

Kemoterapi ve RT ile ilgili yapılan bir çalışmada risk grubu yüksek ve orta olan vakalarda pelvik RT ve platin bazlı kemoterapi karşılaştırıldığında sağkalım açısından önemli bir farklılık bulunmamıştır (72).

2.1.9. Hastalıkta Nüks

Nüksler tedaviyi takiben genelde ilk 2-3 yılda ortaya çıkmaktadır. Erken evre-ileri evre hastalarda nüks oranı %15-50 arasında değişmektedir. Erken evrede genelde pelvik bölge veya vajinal cuff'ta nüks görülürken bu hastaların uzak metastaz açısından da değerlendirilmesi gereklidir. Akciğer, vajen ve pelvik bölge özellikle nüks görülen bölgelerdir (73). Nüks durumu ile ilgili çalışmalarda hastalardaki nükslerin %65-70'i semptomatiktir. Bu semptomlar genellikle pelvik ağrı, öksürük, kanama, kiloda azalma gibi şikayetlerdir. İzole nükste cerrahi, KT-RT uygulanırken, abdominal nüks durumunda sitoredüktif operasyon yapılması uygundur (74).

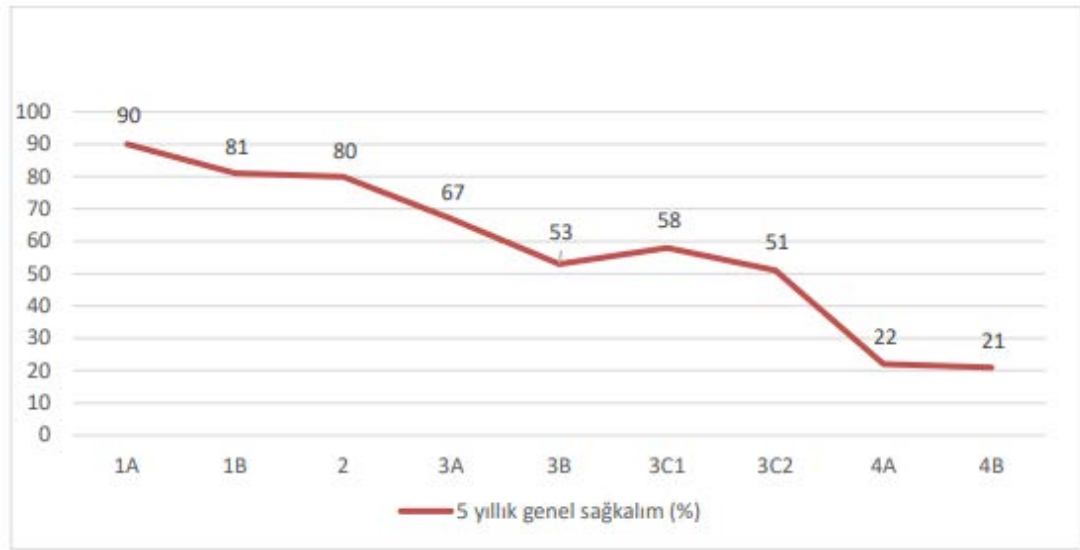
2.1.10. Prognoz ve Sağkalım

Bütün evreler birlikte düşünüldüğünde 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80'dir. Bunda en önemli etkenlerden biri vajinal kanama sonrası erken başvuru ve tanının erken konulmasıdır. Genç hastalarda sağkalım süresi daha iyidir. Grade, lenfovasküler invazyon, serviksin stromasının tutulumu arttıkça sağkalım süreleri azalır (75).

Cerrahi evreleme prognozda önemli bir yere sahiptir. 5 yıllık sağkalım evre I ve evre II’de %78-91 arasında iken, evre III’te %58-63’tür. Evre IV’ te %21-26’dır. Şekil 1’de de belirtilmiştir (1).

Myometrial invazyonun derinliğinin artması da sağkalımda olumsuz etki gösterir. Lenf nodunda metastazı olan hastalarda sağkalım %61-72 iken, olmayan hastalarda %90’a kadar yükselir. Çalışmalara bakıldığında endometrioid adenokarsinom %75, papiller seröz adenokarsinom %40-42, şeffaf hücreli adenokarsinom %27 oranında 5 yıllık sağkalım yüzdesine sahiptir (76).

İki cm’den küçük, 2 cm’den daha büyük ve tüm kaviteyi dolduran tümörlerin 5 yıllık sağkalım yüzdesi sırayla %97, %85 ve %63’tür. Östrojen veya östrojen+progesteron reseptörü pozitif olgularda, negatif olanlara kıyasla sağkalım daha uzundur (76).



Şekil 2. SEER (2021) verilerine göre endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım yüzdeleri

2.2. Adenomyozis

Adenomyozis, patogenezi henüz net olarak anlaşılamamakla birlikte endometriuma ait stromal ve glandüler yapıların myometrium dokusuna invaze olması olarak tanımlanmıştır. Birçok teori tartışılmakla birlikte bunlar arasında en yaygın kabul göreni de bu tanıımı destekleyen teoridir (8). Endometrium dokusu invaze olarak myometriumda hiperplazik ve hipertrofik dokuyla birlikte yaygın olarak

genişleyip uterusun yaklaşık 12 haftalık gebe uterusu boyutuna kadar büyümesine neden olur (77). Adenomyozis'te insidans, histerektomi sonrası mikroskopiyile inceleme sonrası konulması nedeniyle netleştirilememiştir. Fakat kadınlarda insidansının %20-30 olduğu tahmin edilmektedir (78). Paritenin artması, erken menarş, mens döngüsünün kısa olması, yüksek östrojen seviyesi (kontraseptif kullanımı, artmış VKİ gibi) ve geçirilen uterus cerrahisi adenomyozis gelişiminde etkisi olduğu düşünülen risk faktörleridir (79,80).

2.2.1. Klinik Semptom ve Bulgular

Adenomyozis hastalarında genelde polip, myom gibi başka patolojiler de eşlik ettiğinden spesifik semptomlar belirlemek zordur (81). Vakaların 1/3'ünün asemptomatik olmasıyla birlikte semptom görülen hastalarda %50 oranında AUK, %30-35 oranında da dismenore görülür (82). Bunların yanında kronik pelvik ağrı ve dispareni de görülebilen semptomlardır. Jinekolojik muayenede yaygın olarak büyüyen uterus hafif ve yumuşaktır (83).

Menorajinin, uterustaki genişleme sonucu endometrial yüzeyde artış ile ilişkili olduğu düşünülürken; ağrının, endometrial adaların myometriumla sınırlandırılarak genişlemesi ve kanamasından kaynaklı olabileceği düşünülür (84). Adenomyozis odaklarının derinliğin de semptom şiddeti ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (85). Semptomların en sık 40-50 yaş grubunda görüldüğü düşünülse de histerektomi kararının en çok bu yaşlarda verilmesinin de bunda etkili olabileceği öne sürülmüştür. (84).

2.2.2. Patofizyoloji

Gravidanın artmasıyla adenomyozis sıklığını arttırdığı düşünülmektedir. Düşükler ve küretajlar arttıkça, hiperöstrojenemiye bağlı olarak peristaltizm artar. Bu durum endo-myometrial sınırdaki endometrial bazal membranda invazyon yaratıp hasar meydana getirerek adenomyozise sebep olur (86,87). Bunun yanında gebelik–adenomyozis ilişkisinin olmadığını gösteren yayınlar da mevcuttur (88). Plasenta yerleşiminin derin olmasının da adenomyozis oluşumunu tetikleyebileceği düşünülmektedir (89).

Adenomyozis-endometriozis ilişkisi yoğun bir şekilde tartışılmaya devam etmektedir. Patofizyolojik olarak belirgin ortak mekanizmaların mevcudiyetini gösteren birçok çalışma vardır. Ortak semptom olarak dismenore ve dispareni olan endometriozislilerde yaklaşık %43 oranında adenomyozis de eşlik etmektedir (90). Bunun dışında bu oran infertilitesi olan endometriozislilerde yaklaşık olarak %70'e kadar yükselir (83,91).

E-kadherin eksikliğinde myometriumdaki liflerin birleşme gücünün azalmasıyla myometrial invazyon kolaylaşır ve adenomyozis hızlanır. Matriks metalloproteinaz (MMP) enzimi için de benzer durum geçerlidir (92). Adenomyozisteki ve normal myometriumdaki düz kas hücrelerinin görünümünde mikroskopik farklılıklar mevcuttur. Adenomyoziste miyositik hücrelerde büyüme, hücrelerarası bağlantıların farklılıkları olduğu görülmüştür. Ayrıca adenomyoziste, endoplazmik retikulum sayısında artış gözlenmiştir. Bu da hücre hipertrofisini arttırmaktadır (93). Stromal adenomyotik hücrelerin miyosit hücrelerinin invazyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Endometriozisli hücrelerde de normal endometriuma ait hücrelere kıyasla invazyonun daha yüksek olduğu düşünülmektedir (94).

Apoptoz ve hücre peristaltizminin kontrolünü sağlayan WNT5A geniyle ilgili ürünlerde görülen azalmanın adenomyoziste belirgin olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Bu regülasyon azalması sebebiyle invazyonun arttığı düşünülmektedir (95). Buna ek olarak adenomyotik dokularda büyüme faktörlerinin aşırı salgılanması ve buna bağlı olarak myometrium hücrelerinin invazyonunun artışı görülmüştür (96,97).

Mens kanında östrojenin yüksek olması, hiperöstrojeneminin lokal olarak da myometriumda hiperplazi-hipertrofiyi besleyerek adenomyoziste etkili olduğunu gösterir (98,99). Benzer şekilde dietilstilbestrol ve yüksek doz tamoksifen kullanımının hiperöstrojeneminin etkisini desteklemektedir (100). Hayvanlarda hiperprolaktinemi-adenomyozis ilişkisinin gösterildiği çalışmalar olsa da insanlarda yapılmamıştır (101).

Bir başka teori de lenfovasküler invazyon teorisidir. Bu teoriye göre, adenomyoziste lenf damarlarında patolojik olarak yapılan incelemede adenomyotik nodüller görülmüştür. Bunun görülmesi, myometriumda bir zayıflık değil de bazı

malign hastalıklarda görüldüğü gibi lenfovasküler yayılımın adenomyoziste etkin olduğunu düşündürmüştür (102).

Neoanjiogenezin adenomyoziste artması da öne sürülen teorilerden biridir. Mikroskobik düzeyde MMP5-MMP9 artışıyla birlikte damar oluşumunda artışın damar invazyonunu da arttırdığı görülmüştür (98).

2.2.3. Tanı

Tanı kesin olarak patolojik inceleme yapılarak endometrial stromal ve glandüler dokuların myometriumda görülmesiyle konulur. Tanıda öncelikle MRG ve TVUSG kullanılır. BT ise yumuşak dokuyu göstermede yüksek etkinliğe sahip olmaması nedeniyle daha yetersizdir (89).

Kolay kullanımı ve ucuzluğu nedeniyle TVUSG, adenomyozisi değerlendirmede en sık kullanılan görüntülemedir (103). Hassaslığı %80 özgüllüğü ise %86 oranında bulunmuştur (104). TVUSG de; uterusu yaygın boyut artışı, düzensiz myometrium görünümü ve dansitede artış, asimetrik duvar, myometriumda damarlanmanın artması, myometriumun patolojik ve normal dokuları sınırın belirgin olmaması gibi bulgular izlenir (105,106). MRG ve TVUSG kıyaslandığında yumuşak doku patolojilerinde MRG daha üstündür (103). Adenomyoziste MRG'nin hassaslığı %75 özgüllüğü ise %90 oranında bulunmuştur (104). Tanıda MRG ile TVUSG'ye benzer şekilde bulgular görülür. Bunlar asimetrik-büyük uterus ve junctional zone'da 12 mm'den daha fazla kalınlık oluşmasıdır (107).

2.2.4. Tedavi

Tedavide fertilité ve klinik bulgu durumuna göre medikal ve cerrahi tedavi olarak farklı yollar tercih edilebilir. Medikal tedavide progestinler, GnRH agonist ve antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar (NSAİİ) oral kontraseptifler, aromataz inhibitörleri, danazol ve gestrinon kullanılabilir. Hipoöstrojenemik ve hiperprogestajenik bir ortam, azalmış prostoglandin sentezi, ovulasyonun inhibisyonu gibi etkiler amaçlanır. Bu tedavilerle dismenore, kramplar, menoraji gibi semptomların azaltılması sağlanmaya çalışılır (108). Gestrinon ve danazolde hiperandrojenemik, hiperprogestajenik bir ortam yaratılarak etki sağlanmaya çalışılır

(19). Fakat danazol, yan etkilerinin şiddetli olması sebebiyle pek kullanılmamaktadır. GnRH agonistleri ise kemik mineral dansitesini azalttığı gerekçesiyle uzun dönem kullanılmamaktadır (79).

Levonorgestrel salınımı yapan intrauterin araç ile östrojen reseptörleri azaltılarak uterus boyutlarında küçülme sağlanır. Bu küçülme dismenore ve menorajinin tedavisini olumlu etkiler. Prostoglandin sentezini de baskılayarak direk uterus üzerine etki eder ve sistemik salınımı düşüktür. Uzun süreli kullanımı da avantajdır (109).

Endometrial ablasyon-rezeksiyonda, endometrium dokusunda tahribat oluşturularak kanama yaratan adenomyotik dokunun hacim olarak azaltılması sağlanır. Fakat bu yöntem, adenomyozisin derin olduğu vakalarda kanamayı arttırabilir. Diğer tedavi şekillerinin daha yaygın tercih edilmeye başlanmasıyla bu yöntemin kullanımı gün geçtikçe azalmıştır (108).

Uterin arter embolizasyonunda, uterin arterlerin blokasyonu sağlanarak adenomyotik odaklara giden kan azalmakta ve yayılım engellenmektedir. MRG ölçümlerinde de uterus boyutlarının belirgin küçüldüğü görülmüştür. Semptomların şiddetinde ise %60-75 arasında azalma görülmüştür (108,110).

Histerektomi, artık gebelik düşünmeyen ve klinik bulgularının şiddeti diğer yöntemlerle azalmayan adenomyozislilerde tercih edilir ve adenomyozisin son ve kesin tedavisi olarak uygulanır. Postmenopozal semptomların erken başlamasını önlemek amacıyla overlerin alınmaması önerilir (111).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli ve Etik Kurul İzni

Bu çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 1 Ocak 2015-31 Mayıs 2022 tarihleri arasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaları kapsayan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmanın etik kurul onayı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 16/06/2022 tarih ve 11 protokol karar numarası ile alındı (Ek-1).

3.2. Hasta Seçimi

Belirlenen tarihler arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi'nde endometrium kanseri tanısıyla opere olmuş, en az total histerektomi+bilateral salpingooferektomi yapılmış ve kesin histopatolojik tanısı endometrium kanseri olarak rapor edilen 124 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların patoloji raporları incelenerek adenomyozisi olan hastalar adenomyozis birlikteliği olan gruba alındı. Tüm patolojik spesmenler hastanemizdeki patologlar tarafından hazırlanıp incelendi. Bilgilerine ulaşılamayan, takiplerine başka hastanede devam eden, endometrium metastaz yapan başka herhangi bir tümörü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma kapsamında hastaların dosyaları, hastane bilgi yönetim sistemi ve Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi üzerindeki bilgileri retrospektif olarak tarandı. Sistemde ölüm kaydı olmayıp, takiplerine hastanemizde devam etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Verilerin Toplanması

Dosya taramasında hastaların demografik özellikleri (yaş, gravida, parite), eşlik eden sistemik hastalık öyküsü (hipertansiyon, diabetes mellitus vb.), ailede kanser öyküsü, VKİ, geçirilen cerrahiler (meme, gis ve jinekolojik operasyonlar) ve sigara kullanımına ait bilgiler kayıt altına alındı. 5 yıllık sağkalım, nüks durumu, nüks tedavisi, son kontrol tarihi ve mortalite varlığı hastane bilgi sistem programı kullanılarak değerlendirildi. Veriler kayıt altına alındı.

Sağkalım süreleri ve oranları operasyon tarihinden tanı, ölüm ve son kontrol tarihleri dikkate alınarak hesaplandı. Preoperatif görüntüleme bulguları [USG, BT, MRG (daha önceden epikrizde kaydedilen endometrium çift duvar kalınlığı)] ve preoperatif ve postoperatif histopatolojik bulgular [Probe küretaj (pipel, küret, novak, karmen), biyopsi tanısı, histopatolojik tanı, kanser tipi, tümör çapı, tümör grade, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon, lenfo-vasküler alan invazyonu, leiomyom birlikteliği, adneks tutulumu] patoloji raporları incelenip değerlendirilerek kayıt altına alındı.

Hastalara ait preoperatif ve postoperatif laboratuvar bulguları (CA-125, nötrofil lenfosit oranı (NLO), platelet lenfosit oranı (PLO), platelet dağılım hacmi (PDW)) değerlendirildi. NLO, nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile PLR, platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplandı. Tam kan analizinde, cihaz tarafından otomatik olarak hesaplanan PDW değerleri taranmıştır. Uygulanan cerrahi tedavi ve eğer almışsa adjuvan tedaviler kayıt edildi.

3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogrov Smirnov testi ile Q-Q plot ve histogram grafikleri ile bakıldı. Sayısal değişkenler ortalama (standart sapma), ortanca (minimum-maksimum) şeklinde verildi. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile verildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Testi ile karşılaştırıldı. Sayısal değişkenlerde iki grup arası karşılaştırmalarda; normal dağılıma uyan verilerde Independent Sample T testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann Whitney U testi kullanıldı. Tekli logistik regresyon analizi ile adenomyozis ile ilişkili faktörlerin analizi yapıldı. Pipel ve küret ile yapılan biyopsi tanısı ile cerrahi tanı arasındaki uyumu değerlendirmede Kappa testi kullanıldı. Pipel ve küret yönteminin endometrioid karsinom tespiti açısından sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değerleri ve doğruluk hesaplandı. Adenomyozis varlığına göre sağkalım, Log Rank (Mantel-Cox) testi ile incelendi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak belirlendi ve SPSS 22 istatistiksel paket programından yararlanıldı.

4. BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri Tablo 9’da yer almaktadır. Çalışmamıza dahil edilen 124 hastanın yaş ortalaması $60,0 \pm 10,2$ (min:36, max:91) yıl saptandı. 124 hastanın 31’inde (%25) endometrium karsinomu ile adenomyozis birlikteliği saptandı. Adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastaların yaş ortalaması arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $59,0 \pm 10,1$ ve $60,3 \pm 10,2$, $p=0,545$).

Hastaların VKİ ortalaması $34,2 \pm 4,6$ kg/m^2 olarak saptandı. Bu oran DSÖ yetişkin VKİ sınıflamasına göre 1. derece obez sınıfına girmektedir. VKİ ortalaması adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında benzerdi (sırasıyla; $35,6 \pm 4,2$ ve $33,8 \pm 4,6$, $p=0,052$).

Adenomyozis (+) ve adenomyozis (-) grupları arasında gravide sayısı, parite sayısı, sigara kullanımı, DM, HT, guatr varlığı, ailede kanser öyküsü, geçirilmiş operasyon, menopozal durum ve menopoz yaşı açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,055$).

Tablo 9. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=124)	Adenomyozis (+) (n=31)	Adenomyozis (-) (n=93)	p
Yaş (yıl) Ortalama±SS	60,0±10,2	59,0±10,1	60,3±10,2	0,545*
VKİ (kg/m ²) Ortalama±SS	34,2±4,6	35,6±4,2	33,8±4,6	0,052*
Gravide Ortanca (min-maks)	5 (0-12)	5 (0-9)	4 (0-12)	0,405**
Parite Ortanca (min-maks)	4 (0-12)	4 (0-8)	4 (0-12)	0,530**
Sigara Kullanımı (n/%) Var Yok	25 (20,2) 99 (79,8)	9 (29,0) 22 (71,0)	16 (17,2) 77 (82,8)	0,155***
DM (n/%) Var Yok	43 (34,7) 81 (65,3)	12 (38,7) 19 (61,3)	31 (33,3) 62 (66,7)	0,586***
HT (n/%) Var Yok	41 (33,1) 83 (66,9)	9 (29,0) 22 (71,0)	32 (34,4) 61 (65,6)	0,582**
Guatr (n/%) Var Yok	6 (4,8) 118 (95,2)	1 (3,2) 30 (96,8)	5 (5,4) 88 (94,6)	1,000***
Ailede Kanser Öyküsü (n/%) Var Yok	6 (4,8) 118 (95,2)	1 (3,2) 30 (96,8)	5 (5,4) 88 (94,6)	1,000***
Geçirilmiş Operasyon (n%) Myomektomi Mastektomi Kolesistektomi İleus Apendektomi	2 (1,6) 1 (0,8) 14 (11,3) 2 (1,6) 5 (4,0)	0 (0,0) 0 (0,0) 1 (3,2) 1 (3,2) 1 (3,2)	2 (2,2) 1 (1,1) 13 (14,0) 1 (1,1) 4 (4,3)	1,000*** 1,000*** 0,186*** 0,439*** 1,000***
Menopoz (n/%) Var Yok	98 (79,0) 26 (21,0)	24 (77,4) 7 (22,6)	74 (79,6) 19 (20,4)	0,799***
Menopoz Yaşı (yıl) Ortanca (min-maks)	49 (39-74)	49 (44-56)	49,5 (39-74)	0,253**

n:Sayı, VKİ:Vücut kitle indeksi, DM:Diabetes mellitus, HT:Hipertansiyon, * Independent sample t test, ** Mann Whitney U test, ***Chi Square test veya Fisher's exact test

Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları Tablo 10'da yer almaktadır. Hastaların preoperatif ultrasonografik değerlendirmesinde endometrium kalınlığı ortanca değeri 14,5 (3-50) mm saptandı. Adenomyozis birlikteliği olan hastalarda endometrium kalınlığı ortanca değeri 14,0 (6,0-35,0) mm, adenomyozis birlikteliği olmayan hastalarda ise 15,0 (3,0-50,0) mm saptandı. Gruplar arasında endometrium kalınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,704).

Hastaların preoperatif CA-125 ortanca değeri 10,3 (2,0-293,6) IU/ml, postoperatif CA-125 ortanca değeri 7,4 (1,0-390,2) IU/ml saptandı. Preoperatif ve postoperatif CA-125 değeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; p=0,526, p=0,153).

Hastaların preoperatif NLO ortanca değeri 2,1 (0,6-14,5) olarak saptanmış olup preoperatif NLO açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,952). Hastaların preoperatif PLO ortanca değeri 123,6 (56,3-632,7) olarak saptanmış olup preoperatif PLO değeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,337). Hastaların preoperatif PDW ortanca değeri 15,7 (6,0-30,0) olarak saptanmış olup preoperatif PDW değeri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,408).

Tablo 10. Hastaların laboratuvar ve görüntüleme bulguları

Değişkenler	Tüm Hastalar (n=124)	Adenomyozis (+) (n=31)	Adenomyozis (-) (n=93)	p*
Endometrium Kalınlığı (mm) Ortanca (min-maks)	14,5 (3-50)	14,0 (6,0-35,0)	15,0 (3,0-50,0)	0,704
Preop CA-125 (IU/mL) Ortanca (min-maks)	10,3 (2,0-293,6)	9,7 (2,0-293,6)	10,8 (2,2-284,8)	0,526
Postop CA-125 (IU/mL) Ortanca (min-maks)	7,4 (1,0-390,2)	6,1 (1,4-47,9)	7,6 (1,0-390,2)	0,153
Preop NLO Ortanca (min-maks)	2,1 (0,6-14,5)	2,1 (0,6-7,9)	2,0 (1,0-14,5)	0,952
Preop PLO Ortanca (min-maks)	123,6 (56,3-632,7)	114,3 (56,3-632,7)	124,3 (56,5-392,1)	0,337
Preop PDW Ortanca (min-maks)	15,7 (6,0-30,0)	15,9 (8,6-30,0)	15,7 (6,0-16,8)	0,408

n:Sayı, NLO:Nötrofil lenfosit oranı, PLO:Platelet lenfosit oranı, PDW: Platelet dağılım genişliği, *Mann Whitney U test

Hastaların endometriyal biyopsi ve cerrahi histopatolojik bulguları Tablo 11’de yer almaktadır. Hastaların 115’ine (%92,7) endometriyal biyopsi örnekleme yapıldığı saptandı. Endometriyal biyopsi işleminin %73’ünün küret, %27’sinin ise pipel yöntemi ile yapıldığı saptandı. Geriye kalan 9 hastanın biyopsi veya operasyon sonucu sarkom olarak raporlanmıştır.

Küret biyopsi işlemi yapılan hastaların 74’ünde (%88,1) endometrioid karsinom tipi, 4’ünde (%4,8) seröz karsinom tipi, 5’inde (%6,0) clear cell karsinom

tipi ve 1'inde (%1,2) müsinöz adenokarsinom tipi saptandı. Pipel biyopsi işlemi yapılan hastaların 30'unda (%96,8) endometrioid karsinom tipi, 1'inde (%1,2) ise seröz karsinom tipi saptandı.

Endometriyal biyopsi yapılan hastaların postoperatif histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde; hastaların 105'inde (%91,3) endometrioid karsinom tipi, 6'sında (%5,2) seröz karsinom, 3'ünde (%2,6) clear cell karsinom ve 1'inde (%0,9) müsinöz adenokarsinom tipi saptandı.

Tablo 11. Hastaların endometriyal biyopsi ve cerrahi histopatolojik bulguları

Değişkenler (n=124)		n (%)
Biyopsi Yöntemi	Küret ile örnekleme	84 (73,0)
	Pipel ile örnekleme	31 (27,0)
Küret Tanı Sonucu	Endometrioid karsinom	74 (88,1)
	Seröz karsinom	4 (4,8)
	Clear cell karsinom	5 (6,0)
	Müsinöz adenokarsinom	1 (1,2)
Pipel Tanı Sonucu	Endometrioid karsinom	30 (96,8)
	Seröz karsinom	1 (3,2)
Cerrahi Patoloji	Endometrioid karsinom	105 (91,3)
	Seröz karsinom	6 (5,2)
	Clear cell karsinom	3 (2,6)
	Müsinöz adenokarsinom	1 (0,9)

n:Sayı

Endometrioid karsinom tespitinde küret biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 12'de yer almaktadır.

Küret biyopsi işleminin endometrioid karsinomu tespit etmedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %96,0, %77,7, %97,2, %70'tir'. Tanı doğruluğu %94'tür. Endometrioid karsinom/non-endometrioid karsinom

açısından küret biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçları arasında anlamlı ve önemli düzeyde uyum olduğu saptandı (Kappa değeri:0,703, $p<0,001$).

Tablo 12. Endometrioid karsinomun tespitinde küret biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Küret Biyopsi Sonucu		Cerrahi Histopatoloji Sonucu		
		Endometrioid karsinom	Non-endometrioid karsinom	Toplam
Endometrioid karsinom	N	72	2	74
	Sütun%	96,0	22,2	88,1
Non-endometrioid karsinom	N	3	7	10
	Sütun%	4,0	77,8	11,9
Toplam	N	75	9	84
	Sütun%	100,0	100,0	100,0

Kappa değeri: 0,703; $p<0,00$; Sensitivite: %96,0; Spesifite: %77,7; Pozitif Prediktif Değer: %97,2; Negatif Prediktif Değer: %70; Doğruluk:%94

Endometrioid karsinom tespitinde pipel biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 13’de yer almaktadır.

Pipel biyopsi işleminin endometrioid karsinomu tespit etmedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100, %100, %100, %100’dür. Tanı doğruluğu %100’dür. Endometrioid karsinom/non-endometrioid karsinom açısından pipel biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçları arasında anlamlı ve çok yüksek düzeyde uyum olduğu saptandı (Kappa değeri:1,000, $p<0,001$).

Tablo 13. Endometrioid karsinomun tespitinde pipel biyopsi ve cerrahi histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Pipel Biyopsi Sonucu		Cerrahi Histopatoloji Sonucu		
		Endometrioid karsinom	Non-endometrioid karsinom	Toplam
Endometrioid karsinom	N	30	0	30
	Sütun%	100,0	0,0	96,8
Non-endometrioid karsinom	N	0	1	1
	Sütun%	0,00	100,0	3,2
Toplam	N	30	1	31
	Sütun%	100,0	100,0	100,0

Kappa değeri: 1,000; $p<0,00$; Sensitivite: %100; Spesifite: %100; Pozitif Prediktif Değer: %100; Negatif Prediktif Değer: %100; Doğruluk:%100

Hastaların histopatolojik bulguları Tablo 14’de yer almaktadır. Endometriyal biyopsi yönteminin dağılımı açısından adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,449$). Küret ve pipel biyopsi sonuçları açısından adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,783$, $p=0,806$).

Cerrahi histopatoloji sonuçları değerlendirildiğinde; adenomyozis birlikteliği olan hastalarda endometrioid karsinom görülme oranı %92,9 iken, adenomyozis birlikteliği olmayan hastalarda %90,8 olarak saptandı. Cerrahi histopatoloji sonuçları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,766$).

Hastaların tümör dereceleri değerlendirildiğinde; %22,6’sı grade 1 tümör, %54,8’i grade 2 tümör ve %22,6’sı grade 3 tümördü. Tümör çapı ortanca değeri 35,2 (2,0-180,0) mm olarak hesaplanmıştır. Tümör grade oranları ve tümör çapı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,279$, $p=0,184$).

Hastaların %16,1’inde lenfovasküler alan invazyonu, %12,9’unda servikal stromal invazyon ve %9,7’sinde adneks tutulumu saptandı. Lenfovasküler invazyon, servikal stromal invazyon ve adneks tutulumu açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,573$, $p=0,353$, $p=1,00$).

Hastaların %67,7’sinde $\frac{1}{2}$ ’den az myometrial invazyon varken, %32,3’ünde $\frac{1}{2}$ ’den daha fazla myometrial invazyon saptandı. Myometrial invazyon derinliği açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=1,000$).

Hastaların %24,2’sinde endometrium karsinomu ile leiomyom birlikteliği saptandı. Adenomyozis birlikteliği ile leiomyom varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$). Adenomyozis birlikteliği olmayan hastaların %82,8’inde leiomyom birlikteliği görülmedi.

Tablo 14. Hastaların histopatolojik bulguları

Değişkenler	Tüm Hastalar	Adenomyozis (+) (n=31)	Adenomyozis (-) (n=93)	p
Biyopsi Yöntemi				
Küret	84 (73,0)	22 (78,6)	62 (71,3)	0,449*
Pipel	31 (27,0)	6 (21,4)	25 (28,7)	
Küret Tanı Sonucu				
Endometrioid karsinom	74 (88,1)	21 (95,5)	53 (85,5)	0,783*
Seröz karsinom	4 (4,8)	0 (0,0)	4 (6,5)	
Clear cell karsinom	5 (6,0)	1 (4,5)	4 (6,5)	
Müsinöz adenokarsinom	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,6)	
Pipel Tanı Sonucu				
Endometrioid karsinom	30 (96,8)	6 (100,0)	24 (96,0)	0,806*
Seröz karsinom	1 (3,2)	0 (0,0)	1 (4,0)	
Cerrahi Tanı Sonucu				
Endometrioid karsinom	105 (91,3)	26 (92,9)	79 (90,8)	0,766*
Seröz karsinom	6 (5,2)	2 (7,1)	4 (4,6)	
Clear cell karsinom	3 (2,6)	0 (0,0)	3 (3,4)	
Müsinöz adenokarsinom	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (1,1)	
Tümör Grade				
Grade 1	28 (22,6)	10 (32,3)	18 (19,4)	0,279*
Grade 2	68 (54,8)	16 (51,6)	52 (55,9)	
Grade 3	28 (22,6)	5 (16,1)	23 (24,7)	
Tümör Çapı (mm)				
Ortanca (min-maks)	35,2 (2,0-180,0)	30,0 (2,0-67,5)	37,5 (2,0-180,0)	0,184**
Lenfovasküler Alan İnvazyonu				
Var	20 (16,1)	4 (12,9)	16 (17,2)	0,573*
Yok	104 (83,9)	27 (87,1)	77 (82,8)	
Myometrial İnvazyon Derinliği				
1/2'den az	84 (67,7)	21 (67,7)	63 (67,7)	1,000*
1/2'den fazla	40 (32,3)	10 (32,3)	30 (32,3)	
Servikal Stromal İnvazyon				
Var	16 (12,9)	2 (6,5)	14 (15,1)	0,353*
Yok	108 (87,1)	29 (93,5)	79 (89,1)	
Leiomyom Birlikteliği				
Var	30 (24,2)	14 (45,2)	16 (17,2)	0,002*
Yok	94 (75,8)	17 (54,8)	77 (82,8)	
Adneks Tutulumu				
Var	12 (9,7)	3 (9,7)	9 (9,7)	1,000*
Yok	112 (90,3)	28 (90,3)	84 (90,3)	

n:Sayı, *Chi Square test veya Fisher's exact test (veriler sayı ve yüzde olarak verilmiştir), ** Mann Whitney U test

Hastaların ameliyat tipi değerlendirildiğinde; 12'sine (%9,7) TAH+BSO, 93'üne (%75,0) TAH+BSO+PPLND ve 19'una (%15,3) TAH+BSO+PPLND+Omentektomi yapıldığı saptandı. Ameliyat tipi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,279) (Tablo 15).

Hastaların %90,3'üne PPLND yapıldığı saptandı. Adenomyozis birlikteliği olan hastaların %83,9'una, adenomyozis birlikteliği olmayan hastaların ise %92,5'ine

PPLND yapıldığı saptandı. PPLND oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,173) (Tablo 15).

Hastaların %17,7'sine omentektomi yapıldığı saptandı. Adenomyozis birlikteliği olan hastaların %12,9'una, adenomyozis birlikteliği olmayan hastaların ise %19,4'üne omentektomi yapıldığı saptandı. Omentektomi oranları açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,415) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların ameliyat tipi ve yapılan işlemlerin özellikleri

Değişkenler	Tüm Hastalar	Adenomyozis (+) (n=31)	Adenomyozis (-) (n=93)	p*
Ameliyat Tipi (n/%)				
TAH+BSO	12 (9,7)	5 (16,1)	7 (7,5)	0,279
TAH+BSO+PPLND	93 (75,0)	23 (74,2)	70 (75,3)	
TAH+BSO+PPLND+Omentektomi	19 (15,3)	3 (9,7)	16 (17,2)	
PPLND (n/%)				
Yapıldı	112 (90,3)	26 (83,9)	86 (92,5)	0,173
Yapılmadı	12 (9,7)	5 (16,1)	7 (7,5)	
Omentektomi (n/%)				
Yapıldı	22 (17,7)	4 (12,9)	18 (19,4)	0,415
Yapılmadı	102 (82,3)	27 (87,1)	75 (80,6)	

n:Sayı, TAH:Total abdominal histerektomi, BSO:Bilateral salpingooferektomi, PPLND:Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu, *Chi Square test veya Fisher's exact test

Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaların %17,9'unda lenfovasküler alan invazyonu saptandı. PPLND yapılmayan hastaların ise hiçbirinde lenfovasküler alan invazyonu saptanmadı (p=0,212) (Tablo 16).

Tablo 16. Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu ile lenfovasküler alan invazyonu arasındaki ilişki

	PPLND Yapılan (n=112)	PPLND Yapılmayan (n=12)	p*
Lenfovasküler Alan İnvazyonu (n/%)			
Var	20 (17,9)	0 (0,0)	0,212
Yok	92 (82,1)	12 (100,0)	

n:Sayı, PPLND:Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu, * Fisher's exact test

Hastaların tedavi, nüks ve exitus durumları Tablo 17’de yer almaktadır. Hastaların 81’inin (%65,3) radyoterapi, 26’sının (%21) ise kemoterapi aldığı saptandı. Radyoterapi ve kemoterapi alma oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0,157, p=0,799).

Hastaların 20’sinde (%16,1) nüks saptanmış olup, nüks gelişme oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,573).

Hastaların 24’ünün (%19,4) ex olduğu ve genel sağkalım oranının %80,6 olduğu saptandı. Adenomyozis birlikteliği olan hastaların 7’sinin (%22,6), adenomyozis birlikteliği olmayan hastaların ise 17’sinin (%17,3) ex olduğu saptandı. Ex oranı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,600).

Hastaların ortalama sağkalım süresinin 44,0±26,4 ay olduğu saptandı. Sağkalım süresi açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,130).

Tablo 17. Hastaların tedavi, nüks ve exitus durumları

Değişkenler	Tüm Hastalar	Adenomyozis (+) (n=31)	Adenomyozis (-) (n=93)	p
Radyoterapi (n/%)				
Aldı	81 (65,3)	17 (54,8)	64 (68,8)	0,157*
Almadı	43 (34,7)	14 (45,2)	29 (31,2)	
Kemoterapi (n/%)				
Aldı	26 (21,0)	6 (19,4)	20 (21,5)	0,799*
Almadı	98 (79,0)	25 (80,6)	73 (78,5)	
Nüks (n/%)				
Var	20 (16,1)	6 (19,4)	14 (15,1)	0,573*
Yok	104 (83,9)	25 (80,6)	79 (84,9)	
Exitus (n/%)				
Var	24 (19,4)	7 (22,6)	17 (18,3)	0,600*
Yok	100 (80,6)	24 (77,4)	76 (91,7)	
Genel Sağkalım süresi (ay)				
Ortalama±SS	44,0±26,4	50,4±28,1	41,9±25,6	0,130**

n:Sayı, SS:Standart sapma, * Chi Square test, ** Mann Whitney U test

Adenomyozis gelişimi ile yaş (OR:1,01, p=0,542), VKİ (OR:0,91, p=0,055), gravide (OR:0,94, p=0,450), parite (OR:0,95, p=0,617) ve lenfovasküler alan invazyon varlığı (OR:0,71, p= 0,574) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Leiomyom varlığı ile adenomyozis arasında anlamlı bir ilişki saptandı (OR:3,96, p=0,002). Adenomyozis görülme olasılığı; leiomyom birlikteliği olmayan hastalara göre leiomyom birlikteliği olan hastalarda 3,96 kat fazladır (Tablo 18).

Tablo 18. Adenomyozis ile ilişkili risk faktörleri

Değişkenler		OR Exp(b)	%95 Güven Aralığı		p*
			Alt	Üst	
Yaş (yıl)		1,013	0,972	1,055	0,542
VKİ (kg/m ²)		0,916	0,837	1,002	0,055
Gravide		0,944	0,814	1,096	0,450
Parite		0,958	0,808	1,135	0,617
Leiomyom Birlikteliği	Yok (Referans)	1	1	1	1
	Var	3,963	1,629	9,641	0,002
Lenfovasküler Alan İnvazyonu		0,713	0,219	2,320	0,574

OR; ODDS oranı, * Logistik regresyon analizi

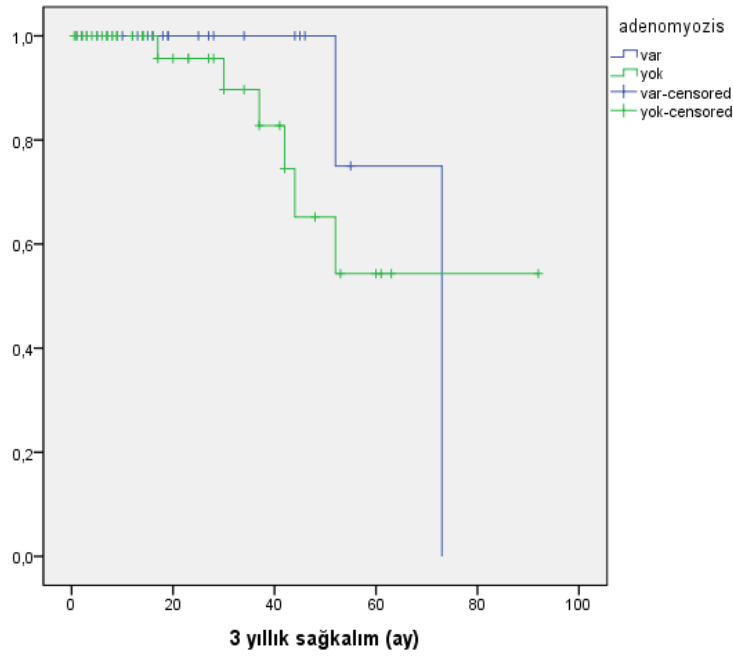
Hastaların adenomyozis durumuna göre 3 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması Tablo 19’da yer almaktadır. Çalışmamızda 3 yıllık sağkalım 101 hasta ile değerlendirilmiştir. İnterval kısalığı nedeniyle zaman olarak uygun olmayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. 5 yıllık sağkalım interval kısalığından dolayı değerlendirilemedi.

Adenomyozis birlikteliği olan hastalarda 3 yıllık sağkalım %86,4, adenomyozis birlikteliği olmayan hastalarda 3 yıllık sağkalım %88,7 olarak saptandı. Sonuç olarak, 3 yıllık sağkalımda gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,427) (Şekil 3).

Tablo 19. Hastaların adenomyozis durumuna göre 3 yıllık sağkalım oranlarının karşılaştırılması

3 yıllık sağkalım (n=101)	Sağkalım Oranı (%)	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	p*
Adenomyozis (+)	86,4	5,56	56,83-78,66	0,427
Adenomyozis (-)	88,7	7,48	53,6-82,94	
Toplam	88,0	5,36	54,99-76,03	

*Log Rank (Mantel-Cox) analizi



Şekil 3. Hastaların adenomyozis durumuna göre 3 yıllık sağkalım grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda endometrium kanseri tanısı alıp bu nedenle ameliyat edilen hastalarda adenomyozis birlikteliğinin hasta sağkalımına etkisi değerlendirildi, elde edilen bulgular literatür ile karşılaştırıldı. Hastalar adenomyozis birlikteliği olan ve adenomyozis birlikteliği olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı, adenomyozis gelişimini etkileyebilecek risk faktörleri ve adenomyozisin hasta sağkalımına etkisi değerlendirildi.

Çalışmamıza dahil edilen 124 hastanın yaş ortalaması $60,0 \pm 10,2$ yıl olarak saptandı. Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Gözetim, Epidemiyoloji ve Son Sonuçlar programı (SEER- Surveillance, Epidemiology and End Results Program) 2021 yılı verilerine baktığımızda, endometrium kanserlerinin en sık 55-64 yaş aralığında görüldüğü, bunu sırasıyla 65-74 yaş aralığı ve 45-54 yaş aralığı izlediği bildirilmiş, ortalama yaşın 63 olduğu bildirilmiştir (112). Bu veriye göre hastanemizde endometrium kanseri tanısı alan ve opere olan hastaların, Türkiye ortalamasından daha genç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda histerektomi yapılan 124 hastanın histopatolojik incelemesinde 31 (%25) hastada adenomyozis saptandı. Yapılan çalışmalarda toplumda ve histerektomi yapılan hastalarda %20-70 oranında adenomyozis varlığı tanımlanmıştır. Bu farkın çalışmalardaki hasta seçiminden, histopatolojik kesitlerin sayısındaki farklılıklardan ve histopatolojik kesitlerin farklı patologlar tarafından değerlendirilmesinden dolayı olduğu düşünülmektedir (113,114). Ülkemizde yapılan bir çalışmada benign nedenlerle yapılan histerektomilerde adenomyozis sıklığı %20,9 olarak bildirilmiştir (115). Literatüre baktığımızda, adenomyozis ile endometrium karsinomu arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmalar olduğu, fakat aralarındaki ilişkinin altında yatan patofizyolojinin henüz net olmadığı bildirilmiştir (116-119). Matsuo ve ark.'nın 2014 yılında yaptığı çalışmada endometrioid karsinomlu hastalarda adenomyozis sıklığı %47,4 bulunmuştur (116). Mao ve ark.'nın 2017 yılında yaptığı

çalışmada endometrioid karsinomlu hastalarda adenomyozis sıklığı %18,9 bulunmuştur (117). Boonlak ve ark.'nın 2019 yılında yapmış olduğu çalışmada endometrioid karsinomlu hastalarda adenomyozis sıklığı %37,7 bulunmuştur (118).

Obezite ve obeziteyle ilişkisi bakımından diyabet ve hipertansiyon da endometriyal hiperplazi ve karsinom gelişimi açısından risk faktörüdür (38,39). VKİ'nin 30'dan büyük olması da endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (15). Çalışmamızda hastaların %34,7'sinde DM ve %33,1'inde HT hastalığı mevcut olup, VKİ ortalaması $34,2 \pm 4,6$ kg/m² bulunmuştur. Adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalarda DM ve HT varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Tiroid disfonksiyonunun çeşitli karsinom tiplerinde yer aldığı, yalnızca belirli kanserlere yakalanma riski açısından değil, aynı zamanda bu kanserler için tedaviden sonra sağkalımı da etkilediği düşünülmektedir (120,121). Dolaşımdaki tiroid hormonunun artan fizyolojik düzeylerinin, hem tip I hem de tip II endometriyal kanserlerde hücre büyümesini ve invazivliği desteklediği düşünülmektedir (122). Çalışmamızda hastaların %4,8'inde guatr hastalığı mevcut olup, adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalarda guatr varlığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Hastaların geçirilen operasyonları değerlendirildiğinde; en sık geçirilen operasyonun %11,3 ile kolesistektomi olduğu görülmüştür. Obez olan ve eksojen hormon kullanan kadınlarda daha sık görülen safra taşı ve buna bağlı olarak kolesistektominin (safra kesesinin çıkarılması ameliyatı) endometriyal kanser ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (123). Çalışmamızda adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastaların kolesistektomi oranı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Parite, gravide, erken menarş, yüksek östrojen seviyesi (kontraseptif kullanımı, artmış VKİ gibi) ve geçirilen uterus cerrahisi adenomyozis gelişiminde etkisi olduğu düşünülen risk faktörleridir (79,80). Özellikle gebelik travmasının adenomyozisi daha çok etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda parite, gravide, menopoz, geçirilen uterus cerrahisi ve VKİ ile adenomyozis arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bergholth ve ark. ve Kairi-Vassilatou ve ark.'nın yapmış oldukları

çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde gebelik durumu ile adenomyozis arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (124,125).

Endometriyal kanserinin tanı, tedavi ve prognozunu öngörmede laboratuvar tetkikleri önemini korumaktadır. Epitelyal over kanserinde tümör belirteci olarak kullanılan CA-125'in endometrium kanserinde de operasyon öncesi yüksek olması, ileri evre hastalık, derin miyometriyal invazyon ve lenf nodu tutulumunun öngörülmesinde önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (126). Çalışmamızda preoperatif CA-125 ortanca değeri 10,3 IU/ml, postoperatif CA-125 ortanca değeri 7,4 IU/ml bulunmuştur. Yapılan alışmalarda CA-125 düzeyinin adenomyozis tanısında pratik ve non-invazif bir yöntem olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (127-130). Çalışmamızda literatürden farklı olarak preoperatif ve postoperatif CA-125 değerleri ile adenomyozis arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Endometrium kanseri tanısı konulurken kör endometrial örneklemenin yaklaşık %90 tanı koydurucu olduğu bilgisi mevcuttur (131). Çalışmamızda hastaların 115'ine küret ve pipel ile endometriyal biyopsi örnekleme yapıldığı saptandı. Geriye kalan 9 hastanın biyopsi veya operasyon sonucu sarkom olması nedeniyle değerlendirmeye alınmamıştır. Küret biyopsi işleminin endometrioid karsinomu tespit etmedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %96,0, %77,7, %97,2, %70, tanı doğruluğu ise %94 bulunmuştur. Endometrioid karsinom/non-endometrioid karsinom tespiti açısından küret biyopsi ve cerrahi patoloji sonuçları arasında anlamlı ve önemli düzeyde uyum olduğu bulunmuştur. Pipel biyopsi işleminin endometrioid karsinomu tespit etmedeki duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değeri sırasıyla %100, %100, %100, %100, tanı doğruluğu ise %100 bulunmuştur. Endometrioid karsinom/non-endometrioid karsinom tespiti açısından pipel biyopsi ve cerrahi patoloji sonuçları arasında anlamlı ve çok yüksek düzeyde uyum olduğu bulunmuştur. Bu oran mevcut bilginin günümüzde hala geçerliliğini koruduğunu göstermektedir.

Endometrium kanseri, kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesi olup, en sık görülen histolojik alt tipi ise endometrioid karsinomdur (132). Çalışmamızda da en sık görülen histolojik alt tipin %91,3 ile endometrioid karsinom olduğu bulunmuş, literatüdeki diğer çalışmalar ile benzer olduğu görülmüştür (133-135). Musa ve

ark.'nın endometrioid adenokarsinomu olan hastalarda adenomyozis birlikteliğini araştırdığı çalışmada adenomyozis sıklığının, histolojik alt tipler arasında kıyaslandığında endometrioid adenokarsinomlu hastalarda diğer histolojik tiplere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (133). Bu çalışmadan farklı olarak bizim çalışmamızda adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında tümör histolojinin dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Endometrial kanserde prognozu belirleyen patolojik faktörler arasında tümör boyutu, miyometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, tümör derecesi, servikal invazyon varlığı yer alır. Çalışmamızda hastaların %54,8'inin tümör derecesi 2 olarak saptandı. Ayrıca hastaların %16,1'inde lenfovasküler alan invazyonu, %67,7'sinde ½'den az myometrial invazyon, %32,3'ünde ½'den daha fazla myometrial invazyon, %12,9'unda servikal stromal invazyon, %9,7'sinde adneks tutulumu saptanmıştır. Çalışmamızda adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon ve adneks tutulumu açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Musa ve ark.'nın yaptığı çalışmada adenomyozis varlığının düşük dereceli tümör, daha az myometrial invazyon ve negatif lenfovasküler alan invazyonu ile ilişkili olduğu bulunmuştur (133). Yine çok sayıda çalışma, adenomyozisin daha düşük lenfovasküler alan invazyonu ve myometrial invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (116,136,137). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise çalışmamıza benzer şekilde, adenomyozis ile tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu ve servikal stromal invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (115).

Matsuo ve ark. tarafından yapılan çalışmada, adenomyozisin endometrial kanser vakalarında tümör ilerlemesini ve hayatta kalma sonuçlarını önemli ölçüde etkilediğini bulmuştur. Ayrıca, adenomyozisin azalmış miyometrial invazyon ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (116). Bu ilişkilerin olası açıklamaları, adenomyozisin anti-tümör etkiler sergileyen bazı sitokinlerin seviyelerini arttırması, östrojen salgılanmasına bağlı olarak endometrial stromanın kalınlaşması ya da adenomyozisdeki inflamatuvar sitokinlerin miyometriyumdaki endometrial kanser invazyonuna karşı mekanik bir blok oluşturmalarıdır (118). Çalışmamızda adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan hastalar arasında lenfovasküler alan invazyonu, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal invazyon ve adneks tutulumu açısından anlamlı

fark bulunmamıştır. Çok sayıda çalışma, adenomyozisin daha düşük lenfovasküler alan invazyonu ve myometrial invazyonu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (116,133,136,137). Bulgularımız bu çalışmaların bulguları ile örtüşmemektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde, adenomyozis ile tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu ve servikal stromal invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (115).

Leiomyom uterusu en sık görülen iyi huylu tümör olup, premenopozal kadınların %20-77'sinde saptandığı bildirilmiştir (138). Çalışmamızda literatüre benzer şekilde hastaların %24,2'sinde leiomyom saptanmıştır. Adenomyozis varlığında uterus diffuz olarak sürekli büyümekte, uterin leiomyom ve adenomyozis birlikteliği çok sık görülmektedir (138). Adenomyozisin uterin leiomyom riskini artırabileceğine dair bazı kanıtlar vardır (139). Ülkemizde yapılan bir çalışmada endometrioid karsinomlu hastaların %32'sinde leiomyom saptanmış, leiomyom varlığı ile adenomyozis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (115). Bizim çalışmamızda da adenomyozis birlikteliği olan hastaların %45,2'sinde leiomyom vardı. Leiomyom varlığı ile adenomyozis arasında anlamlı bir ilişki saptanmış, leiomyomu olan hastalarda adenomyozis görülme oranı 3,96 kat artmış olarak bulunmuştur.

Hastaların ameliyat tipleri değerlendirildiğinde; en sık yapılan ameliyat tipinin %75 ile TAH+BSO+PPLND olduğu görülmüştür. Adenomyozis birlikteliği olan hastaların %16,1'i TAH+BSO, %74,2'si TAH+BSO+PPLND ve %9,7'si TAH+BSO+PPLND+omentektomi geçirmiştir. Adenomyozis birlikteliği olmayan hastaların ise %7,5'i TAH+BSO, %75,3'ü TAH+BSO+PPLND ve %17,2'si TAH+BSO+PPLND+omentektomi geçirmiştir. Gruplar arasında ameliyat tipi dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Batman'ın 2021 yılında histerektomi yapılan hastalarda adenomyozis sıklığını araştırdığı çalışmasında adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan gruplar arasında ameliyat tipi dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (141).

Sancı ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometriyal kanserli ve adenomyozis olmayan grupta adenomyozis grubuna kıyasla daha yüksek adjuvan tedavi oranları bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak adenomyozis

birlikteliği olan ve olmayan gruplar arasında tedavi oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Matsuo ve ark. tarafından yapılan çalışmada, adenomyozun endometriyal kanser vakalarında tümör prognozunu ve sağkalımı olumlu yönde etkilediği bulunmuştur (116). Sancı ve ark.'nın yaptığı çalışmada adenomyozisli hastalarda erken evre hastalık ve genel sağkalım oranları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (142). Bizim çalışmamızda ise adenomyozis birlikteliği olan ve olmayan gruplar arasında nüks ve sağkalım durumları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalarımızın %81,4'ünde 3 yıllık sağkalım oranını değerlendirdiğimizde; adenomyozis birlikteliği olan hastalarda %86,4, adenomyozis birlikteliği olmayan hastalarda ise %88,7 idi. Bu sonuç, adenomyozis varlığının sağkalım sonuçları üzerinde bağımsız bir etkisi olmadığını bulan bazı önceki çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Musa ve ark.'nın yaptığı çalışmada adenomyozis varlığının genel sağkalım üzerine bir etkisi olmadığı bulunmuştur (133). Taneichi ve ark.'nın endometrioid adenokarsinomu olan hastalarda adenomyozisin sağkalım üzerine etkisini araştırdığı çalışmada adenomyozisi olan ve olmayanlar arasında progresyonsuz ve genel sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamıştır (143).

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Tek merkezde yapılan retrospektif ve kesitsel bir çalışma olması, ulaşılan hasta sayısının azlığı bu çalışmanın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada endometrium kanseri tanısı alan ve bu nedenle ameliyat edilen hastalarda adenomyozis birlikteliğinin hasta sağkalımına etkisini değerlendirdik. Çalışmamızda hastaların %25'inde endometrium karsinomu ile adenomyozis birlikteliği görülmüş olup, adenomyozis birlikteliğinin endometrium karsinomu olgularında sağkalımı etkilemediği bulunmuştur.

Endometrium karsinomu olgularında adenomyozis birlikteliğinin prognoz ve sağkalım üzerine etkisi net olarak gösterilememiştir. Bu konuda literatürde yeterli yayın olmadığı ve mevcut yayınlara bakıldığında ise tartışmalı sonuçların olduğu görülmüştür. Bu konuda çok merkezli, daha kapsamlı ve multiparametrik çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Lewin, S.N., et al., Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 2010. 116(5): p. 1141-1149.
2. Purdie, D.M. and A.C. Green, Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2001. 15(3): p. 341-354.
3. Hashim, H.A., E. Ghayaty, and M. El Rakhawy, Levonorgestrel-releasing intrauterine system vs oral progestins for non-atypical endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis of randomized trials. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2015. 213(4): p. 469-478.
4. Sorosky, J.I., Endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 2008. 111(2 Part 1): p. 436-447.
5. <https://www.cancer.net/cancer-types/uterine-cancer/statistics>.
6. Raffone, A., et al., Prevalence of adenomyosis in endometrial cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2021. 303(1): p. 47-53.
7. Wright, J.D., et al., Contemporary management of endometrial cancer. *The Lancet*, 2012. 379(9823): p. 1352-1360.
8. Ferenczy, A., Pathophysiology of adenomyosis. *Human reproduction update*, 1998. 4(4): p. 312-322.
9. Stoelinga, B., et al., Real-time elastography in the detection of adenomyosis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 2014. 43(2): p. 218-226.
10. Kairi-Vassilatou, E., et al., A clinicopathological study of the relationship between adenomyosis and other hormone-dependent uterine lesions. *European journal of gynaecological oncology*, 2004. 25(2): p. 222-224.
11. Hanley, K.Z., et al., The significance of tumor involved adenomyosis in otherwise low-stage endometrioid adenocarcinoma. *International journal of gynecological pathology*, 2010. 29(5): p. 445-451.
12. Hernandez, E. and J.D. Woodruff, Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1980. 138(7): p. 827-832.

13. Sasaki, T., et al., Endometrioid adenocarcinoma arising from adenomyosis: report and immunohistochemical analysis of an unusual case. *Pathology international*, 2001. 51(4): p. 308-313.
14. Ismiil, N., et al., Adenomyosis involved by endometrial adenocarcinoma is a significant risk factor for deep myometrial invasion. *Annals of diagnostic pathology*, 2007. 11(4): p. 252-257.
15. Tzur, T., R. Kessous, and A.Y. Weintraub, Current strategies in the diagnosis of endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017. 296(1): p. 5-14.
16. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. 2021.
17. Calle, E.E. and R. Kaaks, Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer*, 2004. 4(8): p. 579-591.
18. Trabert, B., et al., Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER–medicare linked database. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2015. 24(1): p. 261-267.
19. Vercellini, P., et al., Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 2014. 10(5): p. 261-275.
20. Kamal, A., et al., Hormones and endometrial carcinogenesis. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 2016. 25(2): p. 129-148.
21. Shapiro, S., et al., Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *New England Journal of Medicine*, 1985. 313(16): p. 969-972.
22. Sjögren, L.L., L.S. Mørch, and E. Løkkegaard, Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. *Maturitas*, 2016. 91: p. 25-35.
23. Gallup, D.G. and R.J. Stock, Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics & Gynecology*, 1984. 64(3): p. 417-420.
24. Narice, B.F., B. Delaney, and J.M. Dickson, Endometrial sampling in low-risk patients with abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-synthesis. *BMC family practice*, 2018. 19(1): p. 1-13.
25. Griffiths, C., E. Jimenez, and E. Chalas, Causal effect of obesity on gynecologic malignancies. *Current Problems in Cancer*, 2019. 43(2): p. 145-150.

26. Gentry-Maharaj, A. and C. Karpinskyj, Current and future approaches to screening for endometrial cancer. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2020. 65: p. 79-97.
27. Gruber, S.B. and W.D. Thompson, A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 1996. 5(6): p. 411-417.
28. Bharati, R., et al., Does risk of endometrial cancer for women without a germline mutation in a DNA mismatch repair gene depend on family history of endometrial cancer or colorectal cancer? Gynecologic oncology, 2014. 133(2): p. 287-292.
29. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics & Gynecology, 2015. 125(1): p. 89-98.
30. general, N.C.r.i.L.s.b.g.c.t.t. and population, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf 2019.
31. Cerretelli, G., et al., Molecular pathology of Lynch syndrome. The Journal of Pathology, 2020. 250(5): p. 518-531.
32. Hampel, H., NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2014. 12(5S): p. 829-831.
33. Hedjoudje, A., et al., Case of Cowden syndrome with 15 spinal arteriovenous fistulas. World neurosurgery, 2020. 139: p. 567-576.
34. Riegert-Johnson, D.L., et al., Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hereditary cancer in clinical practice, 2010. 8(1): p. 1-7.
35. Güleç, Ü.K., S. Paydaş, and A.B. Güzel, Tamoksifen Kullanan Hastaların Jinekolojik Yönden Değerlendirilmesi. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2021. 30(1): p. 45-51.
36. Fleming, C.A., et al., Meta-analysis of the cumulative risk of endometrial malignancy and systematic review of endometrial surveillance in extended tamoxifen therapy. Journal of British Surgery, 2018. 105(9): p. 1098-1106.

37. 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 treatment reviews*, 2012. 38(4): p. 318-328.
38. 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. 185-192.
39. Perez-Lopez, F.R., et al., Systematic review and meta-analysis of the effect of metformin treatment on overall mortality rates in women with endometrial cancer and type 2 diabetes mellitus. *Maturitas*, 2017. 101: p. 6-11.
40. Güleç, Ü.K. and M.A. Vardar, Endometrium Kanseriinde Moleküler Sınıflama ve Klinik Önemi. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*, 2020. 29(4): p. 227-236.
41. Soslow, R.A., et al., Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International journal of gynecological pathology*, 2019. 38(1 Suppl 1): p. S64.
42. Clarke, M.A., et al., Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: a systematic review and meta-analysis. *JAMA internal medicine*, 2018. 178(9): p. 1210-1222.
43. Visser, N.C., et al., Accuracy of endometrial sampling in endometrial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*, 2017. 130(4): p. 803-813.
44. Solmaz, U., et al., Endometriyum Kanseriinde Güncel Yaklaşımlar. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 2016. 19(1): p. 7-16.
45. Hacker, N. and J. Vermorken, Cervical cancer. In 'Berek & Hacker's Gynecologic oncology, Eds Berek JS and Hacker NF. 2015, Wolters Kluwer, Philadelphia.
46. Na, K. and H.-S. Kim, Clinicopathologic and molecular characteristics of mesonephric adenocarcinoma arising from the uterine body. *The American journal of surgical pathology*, 2019. 43(1): p. 12.
47. Amant, F., et al., Endometrial cancer. *The Lancet*, 2005. 366(9484): p. 491-505.
48. Bian, J., et al., Clinical significance of serum HE4, CA125, CA724, and CA19-9 in patients with endometrial cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2017. 16(4): p. 435-439.

49. Ashrafganjoei, T., et al., The Prognostic Value of Preoperative Serum CA125 in Endometrioid Endometrial Cancer with Cervical Stromal and Parametrial Invasion. *International Journal of Cancer Management*, 2019. 12(10).
50. Rižner, T.L., Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects. *Expert review of molecular diagnostics*, 2016. 16(12): p. 1315-1336.
51. Goldstein, S. and M. Lumsden, Abnormal uterine bleeding in perimenopause. *Climacteric*, 2017. 20(5): p. 414-420.
52. Lewis, T.D., et al., A comprehensive review of the pharmacologic management of uterine leiomyoma. *BioMed research international*, 2018. 2018.
53. Terzic, M.M., et al., Current role of Pipelle endometrial sampling in early diagnosis of endometrial cancer. *Translational Cancer Research*, 2020. 9(12): p. 7716.
54. Lee, D.O., M.H. Jung, and H.Y. Kim, Prospective comparison of biopsy results from curettage and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2011. 37(10): p. 1423-1426.
55. Arora, V. and M.A. Quinn, Endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2012. 26(3): p. 311-324.
56. Epstein, E., et al., Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2018. 51(6): p. 818-828.
57. Alcázar, J.L., et al., Risk of endometrial cancer and endometrial hyperplasia with atypia in asymptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 11 mm: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2018. 46(9): p. 565-570.
58. Dueholm, M., et al., Preoperative prediction of high-risk endometrial cancer by expert and non-expert transvaginal ultrasonography, magnetic resonance imaging, and endometrial histology. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2021. 263: p. 181-191.
59. Nougaret, S., et al., Endometrial cancer MRI staging: updated guidelines of the European Society of Urogenital Radiology. *European radiology*, 2019. 29(2): p. 792-805.
60. Faria, S., et al. Imaging and staging of endometrial cancer. in *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019. Elsevier.

61. Amant, F., et al., Cancer of the corpus uteri. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2018. 143: p. 37-50.
62. Vitale, S.G., et al., Surgical treatment of high stage endometrial cancer: current perspectives. *Updates in surgery*, 2016. 68(2): p. 149-154.
63. Köbel, M., et al., Molecular analysis of mixed endometrial carcinomas shows clonality in most cases. *The American journal of surgical pathology*, 2016. 40(2): p. 166.
64. Dowdy, S., et al., Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, 2012. 127(1): p. 5-10.
65. Mariani, A., S.A. El-Nashar, and S.C. Dowdy, Lymphadenectomy in endometrial cancer: which is the right question? *International Journal of Gynecological Cancer*, 2010. 20(Suppl 2): p. S52-S54.
66. Ozgul, N., et al., Oncological outcomes of stage II endometrial cancer: a retrospective analysis of 250 cases. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2018. 28(1).
67. Nout, R., et al., Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*, 2010. 375(9717): p. 816-823.
68. Gökçe, E., Standart cerrahi uygulanan Tip II Endometrium kanseri'nde adjuvan tedavi modalitelerinin genel sağkalım'a katkısı ve Morbiditesi. 2015.
69. Susumu, N., et al., Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate-and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 2008. 108(1): p. 226-233.
70. Keys, H.M., et al., A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*, 2004. 92(3): p. 744-751.
71. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2016. 26(1).

72. Bruzzone, M., et al., Combined treatment with chemotherapy and radiotherapy in high-risk FIGO stage III–IV endometrial cancer patients. *Gynecologic oncology*, 2004. 93(2): p. 345-352.
73. Bradford, L.S., et al., Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *American journal of clinical oncology*, 2015. 38(2): p. 206-212.
74. Barlin, J.N., I. Puri, and R.E. Bristow, Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 2010. 118(1): p. 14-18.
75. Jamison, P.M., et al., Trends in endometrial cancer incidence by race and histology with a correction for the prevalence of hysterectomy, SEER 1992 to 2008. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, 2013. 22(2): p. 233-241.
76. Mundt, A.J., et al., Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2000. 79(1): p. 79-85.
77. Benagiano, G. and I. Brosens, History of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 2006. 20(4): p. 449-463.
78. Levy, G., et al., An update on adenomyosis. *Diagnostic and interventional imaging*, 2013. 94(1): p. 3-25.
79. Garcia, L. and K. Isaacson, Adenomyosis: review of the literature. *Journal of minimally invasive gynecology*, 2011. 18(4): p. 428-437.
80. Templeman, C., et al., Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertility and sterility*, 2008. 90(2): p. 415-424.
81. McElin, T. and C. Bird, Adenomyosis of the uterus. *Obstetrics and gynecology annual*, 1974. 3: p. 425-441.
82. KAVAK, S.B., Histerektomi materyallerinde adenomyozis sıklığının araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi*, 2009. 14(4): p. 247-249.
83. Leyendecker, G., et al., Adenomyosis and reproduction. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2006. 20(4): p. 523-546.
84. Ryan, G.L., A. Stolpen, and B.J. Van Voorhis, An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. 108(4): p. 1017-1022.
85. Benson, R.C. and V.D. Sneed, Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1958. 76(5): p. 1044-1061.

86. Li, X., X. Liu, and S.W. Guo, Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2014. 40(2): p. 485-494.
87. Leyendecker, G., L. Wildt, and G. Mall, The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2009. 280(4): p. 529-538.
88. Mehasseb, M.K., S. Bell, and M. Habiba, Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J mouse. *Reproduction*, 2010. 139(6): p. 1067-1075.
89. Juang, C.M., et al., Adenomyosis and risk of preterm delivery. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2007. 114(2): p. 165-169.
90. Gonzales, M., et al., Patients with adenomyosis are more likely to have deep endometriosis. *Gynecological Surgery*, 2012. 9(3): p. 259-264.
91. Bazot, M., O. Fiori, and E. Darai, Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction*, 2006. 21(4): p. 1101-1102.
92. Gaetje, R., et al., Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *The American journal of pathology*, 1997. 150(2): p. 461.
93. Mehasseb, M.K., et al., Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertility and sterility*, 2010. 93(7): p. 2130-2136.
94. Brosens, I., J.J. Brosens, and G. Benagiano, The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reproductive BioMedicine Online*, 2012. 24(5): p. 496-502.
95. Mehasseb, M., A. Taylor, and M. Habiba. Gene expression profiling of adenomyotic uteri identifies defects in both the inner and outer myometrium. in *11th World Congress on Endometriosis*. Montpellier, France. 2011.
96. Green, A., et al., Comparison of the effect of oestradiol, tamoxifen and raloxifene on nerve growth factor alpha expression in specific neonatal mouse uterine cell types using laser capture microdissection. *Journal of molecular endocrinology*, 2003. 30(1): p. 1-12.

97. Taylor, A., et al. Differential regulation of the neurotrophins, NGF and BDNF, and their receptors in the myometrium of women affected by adenomyosis. in Endocrine abstracts. 2011. Bioscientifica.
98. Hricak, H., et al., Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. American Journal of Roentgenology, 1983. 141(6): p. 1119-1128.
99. Pistofidis, G., et al., Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. Clinical and experimental obstetrics & gynecology, 2014. 41(2): p. 113-118.
100. Greaves, P. and I.N. White, Experimental adenomyosis. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2006. 20(4): p. 503-510.
101. Li, T., Y.-G. Li, and D.-M. Pu, Matrix metalloproteinase-2 and-9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. Gynecologic and obstetric investigation, 2006. 62(4): p. 229-235.
102. Moreira, L., E.C.Q. de Carvalho, and M.C. Caldas-Bussiere, Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. Veterinary research communications, 2011. 35(5): p. 261-269.
103. Exacoustos, C., L. Manganaro, and E. Zupi, Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2014. 28(5): p. 655-681.
104. Maheshwari, A., et al., Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. Human reproduction update, 2012. 18(4): p. 374-392.
105. Kepkep, K., et al., Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2007. 30(3): p. 341-345.
106. Sakhel, K. and A. Abuhamad, Sonography of adenomyosis. Journal of Ultrasound in Medicine, 2012. 31(5): p. 805-808.
107. Bazot, M., et al., Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: correlation with histopathology. Human Reproduction, 2001. 16(11): p. 2427-2433.

- 108.Struble, J., S. Reid, and M.A. Bedaiwy, Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *Journal of minimally invasive gynecology*, 2016. 23(2): p. 164-185.
- 109.Fong, Y.-F. and K. Singh, Medical treatment of a grossly enlarged adenomyotic uterus with the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*, 1999. 60(3): p. 173-175.
- 110.Riley, K.A., M.F. Davies, and G.J. Harkins, Characteristics of patients undergoing hysterectomy for failed endometrial ablation. *JSLs: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2013. 17(4): p. 503.
- 111.Levgur, M., Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2007. 276(1): p. 1-15.
- 112.<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>. 2021 (Erişim Tarihi 16.01.2023)
- 113.Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2006;20(4):511-21.
- 114.Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16:221-235.
115. Büyükşahin, LG. Endometrium karsinomu ve adenomyozis birlikteliğinin endometrium kanser sağkalım sonuçlarına etkisinin değeriendirilmesi, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2021.
- 116.Matsuo K, Cahoon SS, Gualtieri M, et al. Significance of adenomyosis on tumor progression and survival outcome of endometrial cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(13):4246-4255.
- 117.Mao X, Zheng W, Mao W. Malignant changes in adenomyosis in patients with endometrial adenocarcinoma: a case series. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(43):e8336.
- 118.Boonlak S, Aue-Aungkul A, Kietpeerakool C, et al. Impact of coexisting uterine adenomyosis on the survival outcome of patients with endometrial cancer: a retrospective cohort study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(4):1185-1190. 136.
- 119.Zouzoulas OD, Tsolakidis D, Efstratiou I, et al. Correlation between Adenomyosis and Endometrial cancer: 6-year experience of a single center. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018;10(3):147- 152.

120. Ness, R. B., Grisso, J. A., Cottreau, C., Klapper, J., Vergona, R., Wheeler, J. E., ... & Schlesselman, J. J. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2020;111-117.
121. Ko, A.H., Wang, F., Holly, E.A. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control*. 2007;18:809-819
122. Barr, C. E., Njoku, K., Hotchkies, L., Ryan, N. A., Wan, Y. L., Davies, D. A., ... & Crosbie, E. J. Does clinical and biochemical thyroid dysfunction impact on endometrial cancer survival outcomes? A prospective database study. *Cancers*. 2021;13(21):5444.
123. Morimoto, L. M., Newcomb, P. A., Hampton, J. M., & Trentham-Dietz, A. Cholecystectomy and endometrial cancer: a marker of long-term elevated estrogen exposure?. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2006;16(3).
124. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, et al. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2418-2421.
125. Kairi-Vassilatou E, Kontogianni K, Salamalekis M, et al. A clinicopathological study of the relationship between adenomyosis and other hormone dependent uterine lesions. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2004;25:222-224.
126. Pinar Cilesiz Goksedef B, Gorgen H, Baran SY, Api M, Cetin A. Preoperative Serum CA 125 Level as a Predictor for Metastasis and Survival in Endometrioid Endometrial Cancer. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2011 Aug 1;33(8):844-50
127. Sheth SS, Ray SS. Severe adenomyosis and CA125. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;34(1):79-81.
128. Abdelazim IA, AbuFaza M, Hamed ME, Bekmukhambetov Y, Zhurabekova G, Shikanova S. Severe adenomyosis with unexpectedly high CA-125: report of a rare case. *Przegląd Menopauzalny= Menopause Review*. 2020;19(3):144.
129. Kil K, Chung J-E, Pak HJ, Jeung I-C, Kim JH, Jo HH, et al. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2015;185:131-5.
130. Zhou Y, Wu B, Li H. [The value of serum CA125 assays in the diagnosis of uterine adenomyosis]. *Zhonghua fu chan ke za zhi*. 1996;31(10):590-3.

131. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brölmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer*. 2000;89(8):1765-72
132. Türen E. Kliniğimizde 10 yıllık endometrium kanser yönetimi. *Selcuk Med J*. 2021;37(2):166- 171.
133. Musa F, Frey MK, Im HB, et al. Does the presence of adenomyosis and lymphovascular space invasion affect lymph node status in patients with endometrioid adenocarcinoma of the endometrium?. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207:417
134. Turgut A, Özler A, Sak ME, et al. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. *J Clin Exp Invest*. 2012;3(2):209-213.
135. Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: towards early personalized patient management. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):467-474.
136. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet -Tieulent, J., Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(2):87-108.
137. Gizzo, S., Patrelli, T. S., Dall'Asta, A., Di Gangi, S., Giordano, G., Migliavacca, C., ... & Berretta, R. Coexistence of adenomyosis and endometrioid endometrial cancer: Role in surgical guidance and prognosis estimation. *Oncology letters*. 2016;11(2):1213-1219.
138. Drayer SM, Catherino WH. Prevalence, morbidity, and current medical management of uterine leiomyomas. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(2):117-122.
139. Arif A, Jamal S, Mubarik A, et al. Study of adenomyosis in different decades of life: an experience at army medical college, Rawalpindi-Pakistan. *Pak J Pathol*. 2007;18:75-78.
140. Benagiano, G., Habiba, M., & Brosens, I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and sterility*. 2012;98(3):572-579
141. Batman A. Benign nedenlerle histerektomi yapılan olgularda adenomyozis sıklığının araştırılması, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Tıp Eğitimi Bilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2021.

- 142.Sanci, M., Erkilinç, S., Taylan, E., Gülseren, V., Erkilinç, G., Karadeniz, T., ... & Gökçü, M. The effect of adenomyosis in myometrial invasion and overall survival in endometrial cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2018;28(1).
- 143.Taneichi, A., Fujiwara, H., Takahashi, Y., Takei, Y., Machida, S., Saga, Y., ... & Suzuki, M. Influences of uterine adenomyosis on muscle invasion and prognosis of endometrioid adenocarcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(8).



8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul İzin Yazısı



9. ÖZGEÇMİŞ

■■■■■■■■■■ yılında ■■■■■■■■■■ a doğdum. İlkokul eğitimimi Kırıkhan Yatılı Bölge İlköğretim okulunda, ortaokul eğitimimi Mersin Barboros İlköğretim okulunda tamamladım. Lise eğitimimi Mersin İçel Anadolu Lisesi'nde aldım. 2011-2017 yılları arasında tıp fakültesi eğitimimi Mustafa Kemal Üniversitesi'nde tamamlayarak mezun oldum. Aralık 2018'de Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde araştırma görevlisi olarak göreve başladım. Eylül 2019'da Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne geçiş yaptım. Halen buradaki görevime devam etmekteyim.