



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT İNDEKS
PARAMETRELERİNİN ENDOMETRİYUM KANSERİ EVRELEMESİ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe Yıldırım

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TEPECİK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İZMİR TEPECİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YANIT İNDEKS
PARAMETRELERİNİN ENDOMETRİYUM KANSERİ EVRELEMESİ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Gökçe Yıldırım

DANIŞMAN

Doç. Dr. Muzaffer Sancı

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İZMİR/2022

TEŞEKKÜR

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde geçen 4,5 yıllık asistan hekimlik eğitim sürecimde, gerek hekimlik bilgisi, tecrübesi, gerekse meslek aşkı ve özellikle ameliyathanede bıkmadan usanmadan saatlerce ayakta durarak bizlere aktardığı deneyimleri ile ne yapsam hakkını ödeyemeyeceğim, mesleğimi yaptığım sürece her zaman en büyük örneğim olacak olan kliniğimizin kıymetli şefi Prof. Dr. Mehmet Özeren'e,

Tezimin danışmanlığını üstlenen ve bana her konuda yardımcı olan asistanlığımızın onkoloji rotasyonundaki kısa sürede dahi hepimizi tanımaya çalışan, bilgisi ve tecrübelerini bizlere aktaran çok kıymetli hocam Doç. Dr. Muzaffer Sancı'ya,

İkinci kliniğin kapısından girdiğim andan itibaren benden sevgisini, şefkatini, bilgisini, tecrübelerini esirgemeyen, hayatım boyunca her koşulda benim yanımda olacağını bildiğim ve aslında abladan da öte olan Uzm. Dr. Sibel Bakiye Civaş'a,

Kendisiyle tanıştığımız ilk andan itibaren mesleki becerisi, özgüveni, cesareti ve karakteri ile bana örnek olan ve öğrettiği her bilgi, verdiği her emek için minnettar olduğum, abim olarak gördüğüm çok değerli Doç. Dr. Adnan Budak'a

Kliniğimizin en önemli yapıtaşlarından, hepimizin destekçisi, her durumda arkamızı toparlayan, hayat boyu her zaman her şartta yanımda olacağını bildiğim canım Başhemşiremiz Ümmühan Akbulut'a,

Başta İkinci Kliniğin doktorları Doç. Dr. Gökhan Tosun, Doç. Dr. Hamdi İnan, Doç. Dr. Yaşam Kemal Akpak, Başasistan Dr. Alper İleri, Uzm. Dr. Burak Bayraktar olmak üzere, her birinden ayrı ayrı, birbirinden önemli ve beni uzmanlığa hazırlayan birçok şey öğrendiğim hastanemizin kıymetli Öğretim üyeleri ve uzman doktorlarına,

Aynı klinikte çalışmasak dahi benim üzerimdeki emeği çok büyük olan, 4,5 yıl boyunca beraber onlarca nöbet tuttuğum nezaketine, cerrahi yeteneğine ve tecrübesine her zaman hayran kaldığım Başasistan Azra Arıcı Yurtkul'a,

Yıllarca beraber gece gündüz çalıştığımız, birçok şey öğrendiğim çok kıymetli çalışma arkadaşlarımız olan ebelerimiz ve hemşirelerimize,

Hastanemizi bizler için daha çalışılabilir bir hale getirmek için emek harcayan güvenlikten ameliyathane personeline kadar, bütün yardımcı sağlık personellerine,

Tüm asistanlık sürecimin en büyük destekçileri, gecemiz gündüzümüz bir geçen, her anımızda beraber ve bir olduğumuz canım eş kıdemlerim Dr. Miyase, Dr. Emre, Dr. Doğay, Dr. Batuhan, Dr. Kübra ve Dr. Fethiye'e, ayrıca bütün zorlukları birlikte göğüslediğimiz, her şeyi beraber öğrendiğimiz tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım belki de en zor olan son altı ayında her anıma şahit olan, cerrahi yeteneği, bilgisi ve hayat duruşu ile her zaman takdir ettiğim, tüm saçma sorularıma cevap bulduğum ve bundan sonra da bulacağım canım eş kıdemim Dr. Dilber Filiz'e,

Her zaman, her konuda ilk aklıma gelen, benden desteğini hiçbir zaman esirgememiş canım arkadaşım Uzm. Dr. Çağdaş Arslan'a,

Beni ve kardeşimi birer birey olarak yetiştiren, hayattaki en önemli şeyin emek olduğunu aşıl原因 ve emek vermeden hiçbir şeye sahip olamayacağımı öğreten, hayatımın her anının destekçisi, iyi, doğru ve ahlaklı bir insan, bir hekim olmamdaki en büyük emeği veren canım babam Vecdi Yılmaz'a,

Her konuda önümdeki en büyük örneğim, her zaman en büyük destekçim, hayattaki başarımın en büyük sırrı, her anlamda gurur duyduğum, harika bir doktor, harika bir kadın ve harika bir insan olan en kıymetli varlığım Dr. Müge Yılmaz'a,

En büyük şansım, beni her zaman sevgisiyle saran, her şartta sonsuz destek olan canım eşim Metin Yıldırım'a,

Uzmanlık tezimi yazmamın, yani aslında doktor olmamın tek nedeni olan dünyanın en merhametli, en dürüst, en çalışkan, en cesur kadını, 2014 yılında kaybettiğim ve kaybettiğim günden itibaren ona verdiğim başarılı, merhametli ve vicdanlı bir doktor olacağım sözümü yerine getirmek için çabaladığım, hayatımın her anında bana ışık olmaya devam eden canım annem Şayan Yılmaz'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Gökçe Yıldırım

İÇİNDEKİLER

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
3. MATERYAL ve METOD.....	28
3.1.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	30
4.BULGULAR	30
5.TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	44
7.KAYNAKÇA	45

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser antijeni-125
D&C	: Dilatasyon – Küretaj
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktör
G-	: Grade
GCSF	: Granülosit Koloni Stimülan Faktör
GMCSF	: Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
HT	: Hipertansiyon
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktör
IL	: İnterlökin
MLH1-2	: MutL Homolog Protein
MPV	: Ortalama Trombosit Hacmi
MPVP	: Ortalama Trombosit Hacmi/ Trombosit Sayısı
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NF-KB	: İnflamatuar Transkripsiyon Faktörü

NLO	: Nötrofil/ Lenfosit Sayısı
PCOS	: Polikistik Over Sondromu
PET/BT	: Pozitif Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PLO	: Trombosit/ Lenfosit Sayısı
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homologu
SIRI	: Nötrofil Sayısı*Monosit Sayısı/ Lenfosit Sayısı
SİS	: Salin İnfüzyon Sonohisterografisi
TNF-alfa	: Tümör Nekroz Faktör
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü
VKI	: Vücut Kütle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: Endometriyum Kanseri Gelişiminde Risk Faktörleri

Tablo 2: Tip 1 ve Tip 2 Endometriyum Kanseri Karşılaştırması

Tablo 3: Endometriyum Kanseri FIGO Evrelemesi

Tablo 4: Hastaların Demografik Dağılımı

Tablo 5: Hastaların VKI Dağılımı

Tablo 6: Hastaların FIGO Evrelemesine Göre Dağılımları

Tablo 7: Hastaların Parite Dağılımı

Tablo 8: Hastaların Gravida Dağılımı

Tablo 9 : Hastaların Kan Parametrelerinin Dağılımı

Tablo 10: Hastaların NLO Değeri Dağılımı

Tablo 11: Hastaların PLO Değeri Dağılımı

Tablo 12: Hastaların SIRI Değeri Dağılımı

Tablo 13: Hastaların MPV Değeri Dağılımı

Tablo 14: Hastaların MPVPO Değeri Dağılımı

ÖZET

Amaç: Sistemik inflamatuvar yanıt parametrelerinin maligniteler ile ilişkisi son zamanlarda üstünde birçok çalışma yapılan, ilgi çekici bir konudur. NLO, PLO, MPV gibi parametrelerin malignite ilişkileri üzerine pek çok araştırma yapılsa da SIRI değeri ile ilgili çalışmalar oldukça kısıtlıdır. Biz çalışmamızda her hastadan operasyon öncesi alınan ve ucuz, kolay, ulaşılabilir bir tetkik olan hemogram değerlerinden yola çıkılarak hesaplanan mutlak nötrofil sayısı x mutlak monosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı (SIRI), mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı (NLO), trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV) ve ortalama trombosit hacmi/trombosit sayısı (MPVPO) değerlerinin endometriyum kanseri evresi ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza jinekoloji onkoloji kliniğimizde endometriyum kanseri nedeniyle operasyon planlanıp yapılmış 488 hasta dahil edildi. Hastaların genel bilgileri ve preoperatif istenen hemogram değerleri retrospektif olarak incelendi ve preoperatif NLO, PLO, MPV, MPVPO ve SIRI değerleri hesaplandı. Değerler ve FIGO evrelemesi arasında korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

Bulgular: 488 hasta incelendiğinde 241 kişisi (%49,4) Evre 1A, 112 kişisi (%23) Evre 1B olmak üzere 353 hastanın (%72,3) Evre 1 olduğu, 47 hastanın (%9,6) Evre2, 74 hastanın (%15,2) Evre 3, 14 hastanın (%2,9) Evre 4 olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 405 kişisi Tip1 (%83) endometriyum kanseri, 83 kişisi (%17) Tip2 endometriyum kanseridir. Hastaların NLO, PLO, MPV, MPVPO ve SIRI değerleri hesaplanıp FIGO evresi ile karşılaştırıldığında; NLO ($p=0,027$), PLO ($p=0,013$), SIRI ($p<0,001$) ortalama değerleri evre 3 hastalarda evre 1 hastalara kıyasla anlamlı şekilde daha yüksek saptandı. MPV değerinin ortalaması ise ($p=0,027$) evre 1 hastalarda evre 3 hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı şekilde yüksek saptandı. MPVPO değerleri ortalamaları hiçbir evrede anlamlı saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda yüksek NLO, PLO, SIRI değerleri ileri evre hastalık ile ilişkili bulunmuştur. Daha düşük MPV değerleri ise ileri evre hastalık ile ilişkili

saptandı. MPVPO değeri için anlamlı bir sonuç elde edilemedi. NLO, PLO gibi değerlerin ileri hastalıkla ilişkisi birçok çalışmanın sonucunda elde edilmiştir. SIRI değeri için son yıllarda birçok çalışmacı başka kanser türleri üzerinde çalışmalar yapsa da henüz jinekolojik malignitelerde konuyla ilgili verimiz yoktur. Çalışmamızdaki yüksek SIRI değerlerinin diğer malignitelerde elde edilen sonuçlardakine benzer şekilde ileri hastalıkla ilişkili çıkmış olması anlamlıdır ancak konuyla alakalı kesin sonuçlar için çok daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Endometriyum kanseri, FIGO evrelemesi, sistemik inflamatuvar yanıt parametreleri



ABSTRACT

Objective: The relationship between systemic inflammatory response parameters and malignancies is an interesting topic that has been studied extensively recently. Although many studies have been conducted on the malignancy relationships of parameters such as NLR, PLO, and MPV, studies on the SIRI value are very limited.

In our study, absolute neutrophil count x absolute monocyte count/absolute lymphocyte count (SIRI), absolute neutrophil count/absolute lymphocyte count (NLR), platelet count/ We aimed to evaluate whether absolute lymphocyte count (PLO), mean platelet volume (MPV) and mean platelet volume/platelet count (MPVPO) values are associated with endometrial cancer stage.

Materials and Methods: In our study, 488 patients who were operated due to endometrial cancer in our gynecological oncology clinic were included. General information of the patients and preoperative desired hemogram values were analyzed retrospectively, and preoperative NLR, PLO, MPV, MPVPO and SIRI values were calculated. It was investigated whether there was a correlation between values and FIGO staging.

Results: When 488 patients were examined, 353 patients (72.3%) were Stage 1, 241 (49.4%) were Stage 1A, 112 (23%) were Stage 1B, 47 patients (9.6%) were Stage 2, 74 patients were Stage 2 It was determined that (15.2%) Stage 3, 14 (2.9%) Stage 4 patients. Of these patients, 405 patients were diagnosed with Type 1 (83%) endometrial cancer, and 83 (17%) with Type 2 endometrial cancer. When the NLR, PLO, MPV, MPVPO and SIRI values of the patients were calculated and compared with the FIGO stage; NLR ($p=0.027$), PLR ($p=0.013$), and SIRI ($p<0.001$) mean values were found to be significantly higher in stage 3 patients compared to stage 1 patients. The mean MPV value ($p=0.027$) was found to be significantly higher in stage 1 patients when compared to stage 3 patients. Mean MPVPO values were not found significant at any stage.

Conclusion: In our study, increased NLR, PLO, SIRI values were found to be associated with advanced disease. Lower MPV values were found to be associated with advanced disease. No significant result could be obtained for the MPVPO value. The relationship between values such as NLR, PLO and advanced disease has been obtained as a result of many studies. Although many researchers have conducted studies on other types of cancer in recent years for the SIRI value, we do not have data on the subject in gynecological malignancies yet. It is significant that high SIRI values in our study were associated with advanced disease, similar to the results obtained in other malignancies, but much more studies are needed for definitive conclusions on the subject.

Key words: Endometrial cancer, FIGO staging, systemic inflammatory response parameters

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanserinin görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde gittikçe artmaktadır. Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde kadınlarda en sık görülen genital sistem kanseri haline gelmiştir.(1) Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 verilerine göre endometriyum kanserinin görülme sıklığı yaklaşık yüz binde 11,4 tür ve kadınlarda görülen en sık 4. kanser türüdür.(2) Görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerin 7. en sık nedenidir. Endometriyum kanseri hayat boyunca kadınların %2-3'ünde gelişecektir. Son zamanlarda bazı faktörler endometriyum kanseri tanı ve tedavisine daha çok önem verilmesine yol açmıştır. Bu faktörlerden bazıları beklenen yaşam süresinin uzaması, post menopozal hormon replasman tedavisinin daha sık uygulanması ve erken tanı için elimizde kolay uygulanan doğruluğu yüksek tanısal yöntemlerin olmasıdır.(3)

Endometriyum kanseri en sık 6.dekatta ortaya çıkar ve hastaların yaklaşık %75 i 50 yaşın üzerindedir. Endometriyum kanseri tanısı alan kadınların tanı anında yaklaşık %95 i semptomatiktir ve bu hastaların yaklaşık %90'ında başvuru nedeni anormal vajinal kanama ve veya vajinal akıntıdır. Vajinal akıntı özellikle yaşlı kadınlarda servikal darlığa bağlı kanamanın olmayışı, buna bağlı meydana gelen hematometra veya piyometra sonucu meydana gelir.(4),(5)

Endometriyal kanser şüphesi olan hastaların tanısal amaçlı değerlendirmesindeki ilk tercih edilen yöntem endometriyal aspirasyon biyopsisidir. (6) Gereken durumlarda dilatasyon ve küretaj (D&C) ve histereskopi de tanısal amaçlı kullanılabilir. Böylelikle preoperatif ilk histolojik tanı elde edilmiş olur.(7)

Kronik inflamasyonun, hızlı hücre bölünmesi ve DNA tamir mekanizmalarında bozulma sonucunda çeşitli mutasyonlara neden olduğu bilinmektedir.(8) Malign tümörlerde de vücutta sistemik inflamasyon meydana gelir. Vücutta gerçekleşen bu inflamasyonun gösterilmesi için son yıllarda sistemik inflamatuvar yanıt indeks parametreleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu parametrelerin son yıllarda, çeşitli kanser türlerinde (mesane, meme, serviks kanseri gibi) prognoz ve

evreleme amaçlı kullanılabilirliği araştırılmaktadır.(9),(10) Endometriyum kanserinde iyi bilinen bir etiyolojik faktör olan östrojen maruziyetine ek olarak vücuttaki inflamasyonun da endometriyal kanser gelişiminde rol oynayabileceği düşünölmektedir.(8),(11) IL-6 (İnterlökin-6), IL-1(interlökin-1), TNF-alfa(tümör nekroz faktör) gibi proinflamatuvar sitokinlerin artışı yoluyla ortaya çıkan inflamasyonun endometriyal karsinogeneze katkıda bulunduğu düşünölmektedir.(12)

Bu çalışmamızın amacı, hastanemiz Kadın Doğum Onkoloji Kliniğine endometriyum kanseri tanısı ile başvuran ve operasyon yapılmış 488 hastanın; sistemik inflamatuvar yanıt indeks parametreleri gibi kolay ulaşılabilir, uygun fiyatlı, her hastadan operasyon öncesi istenen tetkikler arasında bulunan periferik kan hemogram değerinden, mutlak nötrofil sayısı x mutlak monosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı, mutlak nötrofil sayısı/mutlak lenfosit sayısı, trombosit sayısı/mutlak lenfosit sayısı , ortalama trombosit hacmi ve ortalama trombosit hacmi / trombosit sayısı şeklinde hesaplanan kan parametrelerini hastanın postoperatif FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) sistemine göre olan evresiyle karşılaştırarak, bu kan parametrelerinin evre ile ilişkisini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriyum kanseri Amerika Birleşik Devleti'nde tüm jinekolojik kanserlerin neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Endometriyum kanseri meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından kadınlarda en sık rastlanan 4. kanser türü olup, kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir ve kadınların yaklaşık %2-3'ünde hayat boyu endometriyum kanseri olma durumu söz konusudur.(13) Endometriyum kanseri çoğunlukla menopoz sonrası kadınlarda teşhis edilmektedir. Olguların %75'inden fazlası 50 yaş üzeri kadınlardır ve hastalık 65 yaş üzeri kadınlarda en yüksek görülme sıklığına ulaşmaktadır. Kadınların endometriyum kanserinden ölme olasılığı yaklaşık % 5' tir ve beyaz ırkta görülme sıklığı siyah ırka göre daha yüksek olmasına rağmen mortalite oranları siyah ırkta beyaz ırka göre 2 kat daha fazladır.(3)

Endometriyum kanserinin, son yıllarda ülkemizdeki Kanser Savaş Dairesi verileri incelendiğinde jinekolojik kanserler arasında ilk sırayı aldığını görmekteyiz. Endometriyum kanseri görülme sıklığı fazla olmasına rağmen ülkemizde de ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine bakıldığında kanser nedeniyle ölümlerinin 7. en sık nedenidir ve hastaların öncelikli olarak post menopozal dönemdeki kadınlar olduğu, yaş ilerledikçe hastaların prognozunun kötüleştiği bilinmektedir.(14)

Endometriyum kanserinin iki farklı patojenik alt tipi mevcuttur. İlki, vakaların yaklaşık %80'nini oluşturan, karşılanmamış östrojene (endojen ya da eksojen) maruz kalma öyküsüne sahip perimenopozal dönemdeki daha genç yaş kadınlarda görülen, Tip 1'dir. Bu "östrojen bağımlı tip" hiperplazi zemininden başlar, kansere ilerler ve daha iyi diferansiye, daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir. Diğer bir tip olan Tip 2 ise endometriyumu uyaracak östrojeni olmayan kadınlarda görülmektedir ve hiperplazi zemininden gelişmez. Daha çok atrofik endometriyum zemininden gelişir. Tip 1'e kıyasla daha yaşlı ve zayıf kadınlarda görülür, daha az diferansiyasyon gösterir ve daha kötü prognoza sahiptir. Son yıllarda yapılan çalışmalar bu iki alt tipin farklı patojenik yollarla nedeniyle ortaya çıktığını göstermektedir. (15),(16)

2.2.RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo1: Endometriyum Kanseri Gelişiminde Risk Faktörleri(17)

ARTMIŞ RİSK	AZALMIŞ RİSK
-İLERİ YAŞ	-ORAL KONTRASEPTİF
-YÜKSEK SOSYAEKONOMİK DÜZEY	KULLANIMI
-BEYAZ IRK	-MEDİKASYON
-NULLİPARİTE	İÇERMEYEN RİA KULLANIMI
-İNFERTİLİTE	-LİFTEN ZENGİN
-PCOS	BESLENME
-MENSTRÜEL DÜZENSİZLİK	-SİGARA KULLANIMI
-ERKEN MENARŞ	-FİTOÖSTROJEN TÜKETİMİ
-GEÇ MENAPOZ	
-OBEZİTE	
-KARŞILANMAMIŞ ÖSTROJEN	
TEDAVİSİ	
-ÖSTROJEN SALGILAYAN	
TÜMÖRLER	
-TAMOKSİFEN TEDAVİSİ	
-DİYABET	
-HİPERTANSİYON	
-YÜKSEK YAĞLI DİYET	
-LYNCH SENDROMU	
-KUZEY AMERİKALI OLMAK	
-KUZEY AVRUPALI OLMAK	

Yaş: Endometriyum kanseri genellikle postmenopozal kadınlarda görülür ve 70 yaşına kadar yaş ile orantılı artar ve sonrasında azalır. Endometriyum kanseri en sık 6. dekatta görülür. Yaklaşık olarak %75'i 50 yaş üstü kadınlardır ve ortalama görülme yaşı 60'tır. Endometriyum kanserinin 40 yaşın altındaki hastalarda görülme sıklığı %5'ten azdır.

Parite: Belirtilen risk faktörlerinin çoğu endometriyumun uzun süreli olarak karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir. Hiç doğum yapmamış kadınlar, doğum yapmış kadınlara göre yaklaşık 2-3 kat daha risklidir. Nulliparlarda anovulasyonun daha sık olması ve gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometriyum kanserine karşı koruyucu etkisinin olması, nullipar kadınların daha riskli olma nedenleri olarak ileri sürülmektedir.(11),(18)

İnfertilite: Anovulatuvar döngülere bağlı olarak fertilitte kaybı olan kadınlarda görülen, endometriyumun yeterli progesterona sahip olmadan uzun süre östrojen etkisinde olması nedeniyle risk artışı vardır.(19)

Sonuç olarak nulliparite ve infertilite endometriyum kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Ama bu iki faktör bağımsız risk faktörleri olmak yerine nullipar kadınların muhtemelen anovulatuvar döngüleri nedeniyle fertilitelerinin etkilenmesiyle ilişkilidir.

PCOS/ Östrojen salgılayan tümörler: Endometriyum kanserinin temel mekanizması olan, uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkili olarak risk artışına neden olurlar. Granüloza-teka hücreli tümör overin en çok bilinen östrojen salgılayan tümörüdür ve endometriyum kanseri ile en çok ilişkilendirilmiş tiptir. Bu tümör tipine sahip hastalarda endometriyal hiperplazi %25-50, endometriyum kanseri ise %5-10 saptanır. Görülen endometriyum kanseri genelde erken evre ve iyi diferansiyedir.(20),(21)

Erken menarş/Geç menopoz: Menstrüel döngünün 12 yaşından önce başlaması, daha fazla anovulatuvar döngü ve daha fazla karşılanmamış östrojen maruziyeti ile risk artışına yol açar. Geç menopozda olan risk artışının nedeni ise uterusun uzun süre yetersiz progesteronlu menstrüel döngülere maruziyetidir. 52 yaşından sonra doğal olarak menstrüel döngüsü sonlanan kadınlarda, 49 yaşından önce doğal olarak menstrüel döngüsü sonlanan kadınlara kıyasla endometriyum kanseri riski yaklaşık 2.4 kat artmıştır.(22),(23),(24)

Obezite: Fazla yağ kütesine sahip olmak en önemli endojen östrojen kaynağıdır. Yağ dokusu içindeki androstenedionun aromataz enzim aktivitesi ile östrona çevrilmesi ve artan östron düzeyi nedeniyle hipotalamo-hipofizer aksın geri beslenme mekanizmasının etkilenmesinin klinik sonucu, anovulasyondur. Anovulasyon nedeniyle endometriyum sürekli östrojene maruz kalmış olur.

Obezitenin derecesi ile östrojen sentezi paraleldir. Endometriyum kanser riski fazla kilonun miktarı ile belli oranlarda artar. Örneğin fazla kilo miktarının 10-20 kilo civarı olması yaklaşık 3 kat, 20 kilodan çok olması ile yaklaşık 10 kat arttırmaktadır. (22),(25),(26)

Karşılanmamış östrojen tedavisi: Karşılanmamış östrojen tedavisi önemli bir uyarıcı faktördür. Uterusu olan bir hastada, progesteron eklenmeden herhangi bir yoldan verilen sistemik östrojen tedavisi, endometriyum kanserinin gelişme riskinde belirgin bir artışa neden olur. Tedavinin süresinin uzaması ve dozunun fazlalığı endometriyum kanseri riskinin daha da artmasına neden olur.(27)

Tamoksifen tedavisi: Tamoksifen seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Endometriyal dokuda, dolaşımdaki östrojen seviyesine göre çalışma şekli değişir. Kanda östrojen seviyesi azalmış postmenopozal dönemdeki hastalarda östrojenik olarak, kanda östrojen seviyeleri yüksek premenopozal hastalarda ise östrojen karşıtı olarak görev yapar. Bu prensibe göre tamoksifen kullanımı, doza ve süreye bağımlı olarak postmenopozal dönemdeki hastalarda endometriyum kanseri riskini artırır. Premenopozal dönemdeki hastalarda ise risk belirsizdir. (28),(29)

Diyabetes Mellitus (DM)/ Hipertansiyon (HT): Diyabetes mellitus ve veya hipertansiyonu olan hastalar, endometriyum kanseri için yüksek risklidir. Bazı çalışmalarda bağımsız etkiler bulunmuş olsa da bu riskin ana nedeni çoğu zaman hastaların obez oluşudur. Özellikle DM’u olan hastalarda insülin direnci, kronik inflamasyon ve uzun süreli yüksek östrojen seviyeleri bu ilişkiyi destekler niteliktedir.(30)

Diyet: Diyet içeriği yüksek oranda yağ ve proteinden oluşan gelişmiş toplumlarda, risk daha fazladır. Özellikle Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa gelişmiş toplumlara örnek verilebilir.

Heredit ve Lynch Sendromu: Endometriyal kanserler genellikle sporadiktir. Ancak %10 kadarının heredit kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Bu heredit endometriyum kanserleri için iki genetik faktör belirlenmiştir. Bunlar Lynch sendromu (HNPCC-heredit non-polipozis coli sendromu) ve tek başına endometriyal kanserdir. Her ikisi de otozomal dominant kalıtılır. Lynch sendromu esas olarak MLH1-MLH2(MutL Homolog Protein)gibi mismatch tamir genlerinden herhangi birindeki mutasyona bağlı gelişir. Hastalık erken yaş grubunda (genellikle 45 yaş

altında) birçok organda neoplastik lezyonların oluşmaya başlamasıyla karakterizedir ve bu sendroma sahip kadınların hayat boyu endometriyum kanseri olma olasılıkları yaklaşık %30-60'tır. Bundan dolayı endometriyum kanser taraması amacıyla otuzlu yaşların başından itibaren yıllık olarak, transvaginal ultrason bakışı eklenmiş pelvik muayene ve endometriyal örnekleme yapılması önerilir. Sadece endometriyum kanseri ile ilişkili durumda ise spesifik bir mutasyon belirlenmemiştir ancak bazı çalışmalarda birinci derece akrabasında endometriyal kanser olan hastalarda riskin yaklaşık 3 kat arttığı belirlenmiştir.(31),(32),(33).

Oral Kontraseptif Kullanımı: Yapılan geniş çaplı araştırmalar, östrojen-progesteron içeren bu ilaçların oral kullanımının, endometriyum kanseri riskini yaklaşık %40 oranında azalttığını ortaya koymuştur. Ayrıca bu etkilerinin tedavi kesilmiş olsa bile yaklaşık 20 yıla kadar devam ettiği belirlenmiştir. Yüksek ihtimalle oral yoldan kullanılmayan, östrojen ve progesteron içeren diğer preparatlar için de geçerli olan bu etkinin ana kaynağı, içeriğindeki progesteronun endometriyum proliferasyonuna olan negatif etkisidir. Bu nedendir ki içeriğinde sadece progesteron olan preparatların da endometriyum kanseri riskini azalttığı bilinmektedir(34),(35)

Fitoöstrojen Kullanımı: Fitoöstrojenler, birçok bitkide doğal olarak bulunur. Hem östrojen benzeri hem de östrojen karşıtı etkileri olan steroid dışı maddelerdir. Fitoöstrojenlerin endometriyum kanseri riski için etkisi net değildir. Bazı çalışmaların sonuçları, fitoöstrojenlerin doğal ya da ek takviye ile diyetle yer almasının endometriyum kanseri için risk artışına neden olmadığı, aksine riski azalttığını göstermektedir.(36),(37)

Sigara: Kesin etki mekanizması bilinmemekle beraber sigara, içeriğindeki nikotinin karaciğerde östrojen yıkımını arttırması ve sigara kullananların kısmen daha düşük kiloda olup dolaşımdaki östrojen seviyelerinin azalması sonucu erken menopoz ile ilişkilendirilebilir. Mevcut sigara kullanımını yanı sıra geçmiş sigara kullanım öyküsü de kalıcı bir etkiye sahiptir. (38)

2.3.ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER

Endometriyal kanserlerin oluşumunda histolojik alt tipleri belirlenmiş hiperplastik öncü lezyonların kansere dönüşümü çok önemlidir. Endometriyal hiperplazi, endometriyal dokudaki bezlerin normalin dışında bir hızla çoğalması,

sayılarının ve büyüklüklerinin artışı sonucu endometriyum üzerinde kalınlaşmaya neden olmasına verilen addır. Endometriyal hiperplazinin sonucu olarak ortaya çıkan alt tipler ise bu bezlerin çoğalma, farklılaşma hızına ve oranına bağlı olarak değişir. Klinik olarak önem arz eden hiperplaziler büyük çoğunlukla uzun süre karşılanmamış östrojen etkisi altında oluşan proliferatif zeminden gelişir.

Endometriyal hiperplaziler sınıflandırılırken yapısal ve hücrel özellikler kullanılır. Yapısal olarak basit ya da kompleks olmak üzere iki farklı gruba ayrılırlar. Bu iki grup arasındaki farkı da endometriyumun bez kısmının yoğunluğu ve içeriği belirler. Hücrel olarak ise atipili-atipisiz şeklinde ayrılırlar. Hücrel atipi kriterleri, farklı şekil ve büyüklüklerde genişlemiş ve polarite özelliğinde azalma meydana gelen çekirdekler ve buna bağlı artış gösteren çekirdek sitoplazma oranı, daha belirgin çekirdekçik gibi maddelerden oluşur. Sonuç olarak atipili hiperplazi hücrel atipiyi yansıtmaktadır, basit ya da kompleks olarak değişmesinin nedeni ise hücrel değişime ek olarak bez yapısındaki değişimlerdir.

Endometriyal hiperplazinin kansere dönüşme olasılığını, hücrel atipinin olup olmaması ve bunun miktarı belirler. Basit atipisiz hiperplazli %1, kompleks atipisiz hiperplazi %3, basit atipili hiperplazi yüzde %8 ve kompleks atipili hiperplazi %26 oranında kansere ilerleyebilir. Hiperplazilerin büyük kısmı ya geriler ya da değişmeden kalır. Bu hiperplazik durumun kansere ilerlemesini, hastanın yaşı, obezite diyabet gibi komorbidite durumu ve ek hormon maruziyeti etkiler.(39),(40),(41),(42)

Endometriyal İntraepitelial Neoplazi: Son zamanlarda kullanılmaya başlanan bu terminoloji hiperplazinin klinik olarak birbirinden çok farklı olan iki tipini olabildiğince net ayırt etmek içindir. İlk grup neoplazm içermeyen iyi huylu endometriyal hiperplazidir. Bu grup klasik olarak uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti ve anovulasyon sonucu gözlenen değişikliklerden oluşur. Diğer grup endometriyumun premalign öncüllerini kapsar. Bu öncüllerin üç temel morfolojisi vardır. Bunlar yukarıda bahsedilen epitelyal bezlerdeki yoğunlaşma, farklılaşma ve hücrel anormalliklerdir. Serviks, vulva, vajen gibi diğer jinekolojik organ malignitelerinde de benzer şekilde kullanılan bu terim kanser öncesi lezyonların önemine dikkat çeker.(43)

Endometriyal hiperplazinin semptomu çoğunlukla postmenopozal vajinal kanamadır. Pelvik muayene genel olarak normal sınırlardadır. Mutlaka transvajinal

ultrason ile değerlendirme yapılmalıdır. Ultrason bakısı hiperplaziyi öngörmeye çok güvenilirdir. Unutulmamalıdır ki postmenopozal yaş grubunda vajinal kanamanın en sık nedeni atrofidir. Endometriyum kalınlığı 5mm ve altında ölçülmüş postmenopozal kanama şikâyeti olan kadınlarda atrofi kanaması düşünülebilir ancak kalınlık daha fazla ise örnekleme yapılmalıdır. Premenopozal yaş grubu kadınlarda hiperplazi ön tanısı ile örnekleme yapılabilmesi için net bir kalınlık değeri yoktur. Hasta ultrason bulguları ve öyküsü ile değerlendirilmelidir. Endometriyal hiperplazinin tedavisi çoğu zaman hastanın yaşına, fertilitte isteğine, cerrahi risklere ve hücrenel değişiklik düzeyine göre değişir.

Hücrenel atipi olmayan premenopozal yaş grubunda 3-6 ay arası düşük doz progesteron tedavisi uygulanır. Tedavi sırasında değil, tedavi tamamlandıktan yaklaşık 6 hafta sonra tekrar örnekleme yapılmalıdır. Tedavide hormon salgılayan rahim içi araç kullanıldıysa, çekilmeden örnekleme yapılabilir. Tedavi sırasında yeni kanama olursa tekrar biyopsi yapılmalıdır.

Postmenopozal kadınlarda yine progesteron ile hormonal tedavi yapılabilir ancak tanı için alınan örneğin yeterli olup olmadığını anlamak çok önemlidir. İleri yaş grubunda servikal darlığa bağlı sağlıklı örnekleme yapılamayabilir. Bu yüzden gerekirse D&C yapılmalıdır. Hücrenel atipi olmayan hiperplazi durumunda progesteron ile tedaviyle hiperplazide yüksek oranda gerileme elde edilir. Lezyonlar hormonal tedaviye dirençli olursa histerektomi seçeneği düşünülebilir. (44),(45)

Hücrenel atipi olan hiperplazilerde ise yaş grubundan bağımsız en sağlıklı tedavi seçeneği histerektomidir. Bunun nedeni eşlik edebilecek invaziv hastalık riskinin oldukça yüksek olmasıdır. Atipili hiperplazi grubunda histerektomi seçeneğini kısıtlayan en önemli neden fertilitte talebidir. Bu durumda da yüksek doz progesteron tedavisi seçeneği uygulanabilir. Keza çeşitli nedenlerden dolayı cerrahi uygulanamayan hastalarda da hormon tedavisi düşünülebilir. Ancak bu tedavi sürecinde her üç ayda bir mutlaka örnekleme yapılmalıdır ve tedavi sonuçlandırılrsa dahi izleme uzun bir süre devam edilmelidir.(46)

2.4.PATOGENEZ

Endometriyal kanserler iki alt tipe ayrılır. Bu tipler arasında görülme sıklığı, hormonal yanıt ve klinik davranış açısından farklılıklar vardır.

Tablo2: Tip 1 ve Tip 2 Endometriyum Kanseri Karşılaştırması

ÖZELLİK	TİP 1	TİP 2
YAŞ	GENÇ	DAHA YAŞLI
HİPERPLAZİ	VAR	YOK
ÖSTROJEN İLİŞKİSİ	EVET	HAYIR
HİSTOLOJİK TİP	ENDOMETRİOİD	ENDOMETRİOİD DIŞI
GRADE	DÜŞÜK 1-2	YÜKSEK 3
PROGNOZ	İYİ	AGRESİF, KÖTÜ

Tip1, derece 1 veya 2 olan endometrioid histolojideki tümörlerdir. Bu tip, endometriyum kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Bu tümörler tipik olarak endojen ya da eksojen östrojen maruziyeti nedeniyle hiperplazi zemininden meydana gelir ve daha düşük derece, daha iyi prognoza sahiptirler. Hormonal tedaviye yanıt verebilirler.

Tip2 ise endometriyum kanserlerinin yaklaşık beşte birini oluşturur. Genellikle histolojik olarak endometrioid olmayan seröz, müsinöz, berrak hücreli gibi türleri vardır. Hiperplazi zemininden gelişmezler ve östrojenden bağımsız, yüksek dereceli, daha agresif, daha kötü prognozlu olan tiptir. (47)

2.5.SEMPTOMLAR

Endometriyum kanserli kadınların çok büyük bir çoğunluğunun ilk başvuru nedeni vajinal kanamadır. Özellikle yaşı ileri hastalar vajinal akıntı ile de

başvurabilirler. Bunun nedeni ileri yaşlarda servikal darlığa bağlı olarak kanama gerçekleşmemesi sonucunda uterus içinde hematometra ve veya piyometra halinin olmasıdır. Bu durumlar pürülan vasıfta vajinal akıntıya neden olabilir. Premenopozal dönemdeki hastaların uzamış, düzensiz ya da ara kanama şikayetleri dikkate alınmalıdır. İlerlemiş hastalık durumunda pelvik bası, ağrı gibi semptomlar da başvuru nedeni olabilir. Anormal vajinal kanama şikayeti özellikle perimenopozal ve postmenopozal hasta grubu kadınlarda ne vasıfta olursa olsun (kısa süreli, az miktarda vb.) dikkate alınmalı ve araştırılmalıdır.(16),(5)

Anormal uterin kanama nedenleri arasında hem perimenopozal hem de postmenopozal dönemde endometriyal atrofi, polip, hiperplazi, kanser ve östrojen tedavisi sayılabilir. Endometriyal atrofi postmenopozal dönemde kanama ile başvuran kadınların arasında en yaygın bulgudur ve klinik durumun büyük bir çoğunluğundan sorumludur. Postmenopozal dönemde uterus leiomyomları kanama ile başvuran kadınlar için neden olarak sayılmamalıdır.

Sonuç olarak postmenopozal dönemde vajinal kanama ya da pürülan vasıfta uzun süreli vajinal akıntı ile başvuran hastalar, semptomu olmayıp rutin pap smear testinde endometriyal hücre saptanan hastalar, anormal vasıfta uterin kanama tarif eden (özellikle anovulasyon öyküsü olan) perimenopozal hastalar için tüm gerekli tanı yöntemleri kullanılarak endometriyal kanserin dışlanması gerekmektedir.

2.6.MUAYENE BULGULARI:

Hastaların çoğunluğu fazla kilolu ya da obezdir. DM, HT gibi komorbid hastalıklar eşlik edebilir. Pelvik muayene çoğu zaman anlamlı değildir. Uterus normal büyüklükte saptanır. Ancak bazı durumlarda uterus büyümüş, yumuşak ya da sert bir kitle olarak tespit edilebilir. Vulva, üretra çevresi, vagina veya serviksin neden olabileceği diğer kanama nedenleri akılda tutulmalı ve bu nedenleri dışlamak için muayeneye bu alanların inspeksiyonu ve palpasyonu da eklenmelidir. Bimanuel muayene, uterus boyutu, olası adneksiyal patolojiler ve 'douglas' boşluğunun değerlendirilmesi için mutlaka yapılmalıdır.

Olası metastatik hastalık için metastazların sık olduğu bölgelere muayene sırasında özellikle dikkat edilmelidir. Muayeneye mutlaka meme ve lenf nodu

değerlendirilmesi eklenmelidir. Abdominal bakıda özellik olması, çoğu zaman ileri hastalık nedeni uzak organ metastazları ve asit nedeniyledir.

2.7.GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

Muayenenin tanı basamağına giden yolunda en önemli araçlardan biri görüntülemedir. Ultrason basit, ağrısız invaziv olmayan bir tekniktir. Endometriyum kanserinden şüphelenilen hastalarda kolaylıkla endometriyal kalınlık ölçümü, olası kitlenin tespiti, lokalizasyon ve büyüklüğü, invazyon değerlendirilmesi gibi faydalar sağlar.(47) Endometriyal kavitenin bazı durumlarda ayırıcı tanı açısından daha detaylı incelenmesi gerekebilir. Bu durumda kavite içine sıvı verilir eş zamanlı transvaginal ultrason ile değerlendirme işlemi yapılabilir (SİS). Doppler sonografi de teorik olarak kanser tanısı koymada başarılı gözükmektedir. Malign durumlarda neovaskülarizasyon sonucu oluşan damarların yapısı ya da vasküler defektlere bağlı olarak damarların dirençleri değişir ve bunlar doppler sonografi ile saptanabilir. (48)

Diğer görüntüleme yöntemleri olan BT(Bilgisayarlı Tomografi),MR(Manyetik Rezonans) ya da PET/BT(Pozitif Emisyon Tomografisi)'nin birbirlerinden farklı kanıtlanmış üstünlükleri olsa da tanı aşamasında çoğu zaman kullanımlarına gerek yoktur. Örneğin, muayene bulguları ile ileri hastalık düşündüren ya da biyopsi ile yüksek riskli hücreli tip tümör saptanan olgularda BT ile tarama yapılabilir. MR'ın miyometriyal invazyon derinliğini ve çevre organ sınırlarını belirlemede güvenilirliği yüksektir. PET/BT'nin preoperatif lenf nodlarının incelenmesi için kullanılabilir olduğu, bazı çalışmalarda gösterilmiştir.(49),(50)

2.8.TANI

Endometriyal kanserin tanısında ilk basamak yöntem, semptomların ve muayene bulgularının ışığında şüphe duyulan hastaya poliklinik şartlarında kolayca yapılabilen endometriyal aspirasyon biyopsisidir. İnce, esnek, bükülebilir plastik kanül kullanılması sayesinde hastalar daha yüksek uyum gösterirler. Çünkü bu sayede ek muayene aleti kullanmaya ihtiyaç kalmaz ve hastanın ağrısı çok daha az olur. Ayrıca bu kanüller hem uygun fiyatlı hem de kolay ulaşılabilir. Tüm bu faktörlerin sonucunda olguların çok büyük bir kısmında, endometriyal aspirasyon biyopsileri ile yeterli doku örnekleme sağlanır. Eğer servikal darlık durumuyla karşılaşırsa ya da

hastanın tolerasyonu düşükse, hasta uyumunu sağlamak ve işlemin başarı şansını arttırmak için bir gece önceden misoprostol (oral-vajinal) verilebilir ya da paraservikal blok ile dilatasyon yapılabilir. Ayrıca aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen ya da biyopsi ile tanı koymak için yeterli materyalin sağlanamadığı durumlarda histereskopi ya da dilatasyon küretaj işlemi yapılabilir.(51),(52),(53)

2.9.PATOLOJİ

Endometriyum kanserlerinin çoğu epitelial kökenli adenokanserlerdir. Hastaların büyük bir kısmında daha iyi seyirli tip olan endometrioid tip gözüktür.

Endometriyum Kanseri Histolojik Sınıflaması -WHO (DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ)

1-Endometrioid adenokarsinom

1.a. Skuamöz differensiasyonlu tip

1.b. Villoglandüler tip

1.c. Sekretuar tip

1.d. Silyalı hücreli tip

2- Müsinöz karsinom

3- Seröz karsinom

4- Berrak hücreli karsinom

5- Skuamöz hücreli karsinom

6- Undiferansiye karsinom

7- Mikst hücreli karsinom

8- Diğer nadir görülen tipler

Histolojik derecelendirme (Diferansiasyon): Bir kanserin derecesi olarak ifade edilmek istenen, aslında o kanserin meydana geldiği hücrelerinin büyüme özellikleri ve çekirdek değişiklikleridir. Tümörlerin diferansiasyonları(grade-G) FIGO tarafından 3 gruba ayrılmıştır.

G1: Tümör %5 veya daha az solid büyüme paterni gösterir.

G2: Tümör %6-50 arasında solid büyüme paterni gösterir.

G3: Tümör %50 den fazla solid büyüme paterni gösterir.

Ek olarak derecesi ile uyumsuz, belirgin çekirdek değişimleri barındıran G1(grade1) ve G2(grade2) tümörlerin derecesi bir derece artar.

-Endometrioid Karsinom ve alt tipleri: Endometrioid tip kanser endometriyum kanserlerinin büyük bir kısmından sorumludur. Bu tip klasik olarak normal endometriyum dokusunun bezlerini anımsatan bez yapısı içerir. Genelde iyi diferansiasyon gösterirler. Ancak hücresel atipi artar, daha az bez yapısı, daha çok solid alanlar içerirse tümör diferansiasyonu azalmış, derecesi artmış olur. Klasik dışındaki alt grup endometrioid kanserlerin de seyri klasik endometrioid tipe benzerdir. Endometrioid kanserlerin yaklaşık dörtte biri skuamöz diferansiasyon gösteren alanlar içerir. Endometriyal adenokanserlerin skuamöz diferansiasyon içerip içermemesi klinik olarak anlamlı farka neden olmaz. Skuamöz içeriğin diferansiasyonu bez içeriğinki ile aynı doğrultuda benzerlik gösterir ve tümörün seyrini daha çok bez içeriğinin derecesi belirler. Villoglandüler alt tip ise endometrioid kanserlerin çok az bir kısmında görülür. Bu alt tipte hücreler papiller görünüm yaratacak şekilde bulunurlar ama yine de iyi diferansiasyon gösterirler. Endometrioid tip hücre özelliklerini korurlar, papiller tip seröz karsinomla karışabilirler. Sekretuar alt tip oldukça nadir görülür ve prognozu diğer tiplere benzer şekilde iyidir. Genelde erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülür. Bu alt tip berrak hücreli karsinomla karışabilir çünkü ikisi de ağırlıklı olarak berrak hücrelerden oluşur.(54),(55)

-Müsinöz karsinom: Endometriyal kanserlerin çok az bir kısmını oluşturan bir tiptir. Bu kanser tipinde tümörün yarısından fazlasını müsin içeren hücreler oluşturur. Çoğu iyi diferansiye, iyi prognozludur. Müsinöz tip endometriyal kanser endoservikal adenokanser ile benzerlik gösterir, ayrımı yapmak önemlidir. Çekirdek çevresinin vimentin ile boyanması endometriyal kanseri düşündürür.

-Seröz karsinom: Endometriyal kanserlerin yaklaşık %5-10'undan sorumlu olan tiptir. Genelde atrofik zeminden gelişir ve daha ileri yaş kadınlarda görülür. Tipik olarak agresif tümörlerdir ve daha kötü prognoz gösterirler. Endometriyal kanserlerin neden olduğu ölümlerin yaklaşık yarısının nedeni seröz tip endometriyal kanserlerdir. Bu tip sıklıkla derin miyometriyal invazyon ile karakterizedir. Over ve tüplerin seröz karsinomuna benzer niteliktedir ve CA-125(kanser antijeni) salgırlar. Bu tip tümörler invazyon yapmış olmasalar bile endometrioid kansere göre daha saldırgan davranış gösterirler ve overin epiteliyal kanserine benzer şekilde batın içine yayılım gösterme eğilimindedirler.(56)

-Berrak Hücreli karsinom: Endometriyal kanserlerin %5'inden daha azının nedenidirler. Bu tip çoğunlukla mikst patern ile karakterizedir. Hücreler bol miktarda berrak sitoplazma ve atipi derecesi yüksek çekirdekler içerirler. Berrak hücreli kanser genelde daha ileri yaş kadınlarda ortaya çıkar ve prognozu seröz tipe benzer şekilde daha kötüdür.(57)

-Skumöz karsinom: Çok nadir görülen bir alt tiptir. Oldukça agresif seyirli ve kötü prognozludur. Tümörün endometriyum kaynaklı olduğunu kanıtlamak için, tümörün serviksin skuamöz epiteli ile ilişkisinin olmaması gerekir. Tanı anında sıklıkla servikal darlık ve piyometra mevcuttur.

-Undiferansiye karsinom: Bu tip endometriyum kanseri de oldukça nadir görülür. Herhangi bir hücrel farklılaşmaya dair bulgu yoktur. Kötü prognozludur.

-Mikst tip karsinom: Bu tip endometriyum kanserlerinde iki ya da daha çok saf tipin birlikteliği mevcuttur. Mikst denilebilmesi için içeriğinde mevcut olan tiplerin, tümörün en az %10'nunu oluşturması gerekmektedir. En önemlisi seröz ve berrak hücreli tipin beraber olduğu mikst tip endometriyal kanserdir.(58)

Endometriyum ve Overde aynı anda olan tümörler: Kadın genital sisteminin en sık aynı anda olup, birliktelik gösteren tümörleridir. Çoğunlukla ikisi de iyi diferansiasyon gösteren düşük evreli iyi prognozlu tümörler olurlar. İki tümörün birbirinden farklı histolojik alt tipe sahip olması prognozu kötüleştirir. Hastalar genelde daha genç yaş grubu kadınlardır. Başvuru anında yakınma sıklıkla anormal vajinal kanamadır ve over tümörü rastlantısal olarak tespit edilir.(59)

2.10.YAYILIM ŞEKİLLERİ

Endometriyum kanseri diğer kanserler gibi çeşitli yollar ile vücut içinde yayılım gösterebilir. Bu yayılım şekillerinin sıklığı tümörün histolojik alt tiplerine göre değişkenlik gösterse de direkt yayılım, lenfatik yolla yayılım, hematojen yolla yayılım ya da intraperitoneal yayılım şeklinde özetlenebilir. En sık görülen yayılım şekli direkt yayılımdır. Bu yayılım esas olarak tümörün miyometriyum invazyonu ve komşu organlara olan yayılımını ifade eder. Adneksler, seroza ya da servikse olabilir. Vajen yayılımının ise genelde direkt yolla değil lenfatik yolla olduğu düşünülür. Direkt yolla yayılımın nereye doğru olacağına tümörün lokalizasyonu önemlidir. Alt segment yerleşimli tümörlerin daha çok servikse doğru, korpusta yerleşen tümörlerin daha çok

adnekslere ya da serozaya doğru yayılımı görülür. Lokal olarak büyümüş tümörlerde direkt komşu organa yayılım görülebilir. Uterusun lenfatik drenajı kompleks bir yapıya sahiptir. Pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarında metastaz izlenebilir. Aynı anda farklı grup lenf nodu metastazı olabileceği gibi tek bir grup lenf nodu metastazı da olabilir. Ancak genelde pelvik nodlara metastaz olmadan paraaortik nodlara metastaz görülmez. Bu çeşitliliğin nedeni direkt yayılımda olduğu gibi tümörün lokalizasyonudur. Özellikle uterus fundus ve serviksin lenfatik drenaj sistemi pelvik nodların metastazlarına yön verir. Hematojen yayılım hastalığın ileri evrelerinde olma eğilimindedir ve bu yolla metastaz en sık akciğerlere olur. Bu yayılımın en önemli risk faktörü miyometriyal invazyonun derinliğidir. Endometriyal kanserlerde lenfatik yayılım hematolojik yayılımdan daha önemlidir. İntraperitoneal yayılımın nasıl olabileceğiyle alakalı farklı görüşler vardır. Tuba yoluyla hücrelerin yayılımı ya da tümörün uterus serozasını rüptüre etmesi ile peritoneal yayılım görülebilir. Endometriyal kanserlerin seröz ve berrak hücreli alt tiplerinde bu yayılım şekli daha sık izlenir.(60)

2.11.EVRELEME

Endometriyum kanseri çok nadir durumlar dışında cerrahi olarak evrelenir. Bu evreleme şekli 1990'lı yıllardan beri önerilmektedir. Endometriyum kanserinde ana yapılması gereken batın yıkama, peritoneal yapıların eksplorasyonu, histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Operasyon sırasında histerektomi sonrası uterus açılarak intraoperatif olarak tümörün büyüklüğü, miyometriyal invazyon derinliği ve servikal yayılımı değerlendirilmelidir ve piyes frozen incelemesine gönderilmelidir. Kısaca cerrahi evreleme, tümörün preoperatif histopatolojik incelenmesine, peroperatif çıkarılan dokunun makroskopik incelenmesine ve yine çıkarılan dokunun peroperatif frozen incelemesi sonucuna göre karar verilerek yapılır. Bu genel görüşte olunan birliğin aksine, tüm hastalara pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması görüşünde birlik sağlanamamıştır. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uterus dışı hastalığın değerlendirilmesinde ve operasyon sonrası tedaviyi belirlemede çok önemli bir basamaktır. Hangi hasta grubuna yapılacağını iyi belirlemek gereklidir. Bunun için birçok çalışma yapılmıştır. Sonuç olarak cerrahi evrelemeye lenf nodu diseksiyonu eklenmesi gereken hasta grubu miyometriyal

invazyon derinliği yarıdan fazla olanlar, G3 tümörü olanlar, G2 tümörü olup tümör boyutu 2 cm'den büyük olanlar, tümörün histolojik alt tipi yüksek riskli olan seröz veya berrak hücreli olanlar, servikal tutulumu olanlardır. Bu kriterlerin herhangi birinin varlığında tam lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Pelvik lenf nodu pozitif ise paraaortik lenf nodları tamamen çıkarılmalıdır eğer pelvik lenf nodu pozitif değilse riskli değerlendirilen paraaortik lenf nodları çıkarılmalıdır. Çıkarılan lenf nodu sayısı da özellikle yüksek riskli hastalarda olmak üzere önemlidir. Net bir sayı olmamakla beraber en az 25 lenf nodu çıkarılmalıdır. G1 tümörü olan, 2 cm'den küçük G2 tümörü olan ve miyometriyum invazyonu yarıdan az olan hastalar düşük riskli hastalardır ve bu hastalara lenf nodu diseksiyonu yapmanın ek katkısı izlenmemiştir. (61),(62),(63)

Tablo 3. Endometriyum Kanseri FİGO Evrelemesi-2009

EVRE 1	TÜMÖR UTERUSA SINIRLI
EVRE1A	MİYOMETRİYAL İNVAZYON YOK YA DA YARIDAN AZ
EVRE1B	MİYOMETRİYAL İNVAZYON YARIDAN FAZLA
EVRE 2	SERVİKAL STROMAL İNVAZYON MEVCUT ANCAK TÜMÖR UTERUSA SINIRLI
EVRE 3	TÜMÖR LOKAL VE VEYA BÖLGESEL YAYILMIŞ
EVRE3A	TÜMÖR UTERUS SEROZASINA VE VEYA ADNEKSLERE YAYILMIŞ
EVRE3B	TÜMÖR VAJİNAL VE VEYA PARAMETRİAL ALANLARA YAYILMIŞ
EVRE3C	PELVİK YA DA PARAAORTİK LENF NODU POZİTİFLİĞİ
EVRE3C1	TÜMÖR PELVİK LENF NODLARINA YAYILMIŞ
EVRE3C2	TÜMÖR PARAAORTİK LENF NODLARINA YAYILMIŞ
EVRE 4	ÇEVRE ORGAN YA DA UZAK METASTAZ
EVRE 4A	TÜMÖR MESANE YA DA BARSAK MUKOZASINA YAYILMIŞ
EVRE4B	İNTRAABDOMİNAL YAYILIM (VE VEYA İNGUİNAL LENF NODU POZİTİFLİĞİ DAHİL OLMAK ÜZERE)

- Serviksin glandüler tutulumu Evre I içerisinde kabul edilmektedir

- Pozitif periton sitolojisi ayrıca not edilmelidir ancak tümörün evresini değiştirmez.

2.12.PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Endometriyum kanserinde prognozu etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir.(64) Ancak hastalığın prognozunu etkileyen evre dışında birçok faktör de bulunmaktadır.

-Yaş: Endometriyum kanserlerinde prognostik açıdan önemli bir faktördür. Genelde yaşı daha genç olan olgularda daha iyi prognoz görülür. Yaş, endometriyum kanseri için bağımsız bir prognostik faktördür. Daha ileri yaşlarda prognozun daha kötü olması, derin miyometriyal invazyon, yüksek gradeli tümör ve daha kötü prognozlu histolojik alt tiplerin daha sık görülmesiyle ilişkilidir. Yaş artışıyla hastalığın tekrar etmesi arasında bağımsız bir ilişki mevcuttur. Yaş ilerledikçe hastalığın tekrarlama olasılığı artmaktadır.(65)

-Histolojik Tip: Endometrioid tip dışındaki histolojik alt tipler kötü diferansiyasyon göstermeleri, daha agresif seyretmeleri ve daha sık nüks etmeleri ile daha kötü prognoza neden olurlar.

-Histolojik Grade: Tümörün derecesi prognoz üzerinde çok önemli etkiye sahiptir. Tümörün derecesi arttıkça, miyometriyal invazyon derinliğinin, lenfatik yayılımının, serviks tutulumunun ve uzak metastaz oranının artması prognoz üzerinde negatif etkiye neden olur. Tümör derecesi arttıkça hastalığın nüks etme ihtimali de artar.

-Tümör Boyutu: Tümör boyutu da bağımsız bir prognostik faktör gibi gözükmektedir. Tümör boyutunun 2 cm'den büyük olması durumunda artmış lenf nodu metastaz riski nedeniyle prognozun kötüleştiği bildirilmiştir.

-Hormon Reseptör Yapısı: Östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin hücrel atipik değişimlerden bağımsız olarak prognoz üzerinde belirleyici oldukları belirlenmiştir. Sağ kalım süresi pozitif reseptör sayısı ve tipi farketmeksizin reseptör pozitifliği olmayan tümöre sahip hastalarda daha uzundur. Reseptör pozitifliği metastatik hastalığı olan olgularda da sağkalımı olumlu etkilemektedir. Progesteron reseptörünün östrojen reseptörüne göre prognoz üzerinde daha olumlu etkileri olduğu

düşünülmektedir. Reseptörün mutlak değeri arttıkça hastalığın prognozu daha yüz güldürücü olmaktadır. (54)

-Miyometriyal İnvazyon: Tümörün miyometriyuma invazyonunun olup olmaması, eğer varsa derinliğinin oranı tümörün davranış şekli üzerindeki etkisiyle prognostik önemli bir faktördür. İnvazyon derinliği arttıkça lenfatik ve hematojen yayılım ihtimalinin artması, hastalığın uterus dışına yayılma ve tekrarlama olasılığını arttırır. Miyometriyal invazyon derinliği hematojen yolla yayılım ve nüksün en önemli nedenidir. Tüm bu durumlara rağmen invazyon derinliğinin prognoz üzerindeki en önemli belirteci miyometriyuma invaze olan tümörün invazyon sınırının serozaya olan mesafesidir. Sınırın serozaya olan uzaklığının 5 mm'den az olması, hastalığın tekrarlama ihtimali ve kısa sağkalım süresi ile çok yakın ilişkilidir. Ek olarak belirtilmelidir ki miyometriyal invazyon derinliği cerrahi evreleme sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılacak hasta grubunu seçmek için kullanılan önemli bir belirteçtir.

-Lenfatik ve Vasküler Alan İnvazyonu: Lenfovasküler alanın invazyonu endometriyum kanserinin tüm tipleri için, hastalığın tekrarlama olasılığı ve kısa sağkalım süresi açısından bağımsız bir prognostik faktördür. Erken evre hastalıkta daha az sıklıkta görülse de tümörün derecesi ve miyometriyuma olan invazyon derinliğinin artmasıyla görülme sıklığı orantılı olarak artar. Lenfovasküler invazyon tümörün lenfatik yayılımı için güçlü bir belirteçtir. (66)

-DNA Ploidisi ve Proliferasyonu: Endometriyum kanserlerinin yarısından fazlasında DNA(deoksiribo nükleik asit) içeriği diploiddir. Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça, miyometriyal invazyon derinliği arttıkça ve hastalık evresi ilerledikçe tümör içeriğinin diploid oranı azalır. Anaploid hücre yoğunluğu fazla olan tümöre sahip hastalarda, sağkalım genellikle daha kısa olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir.(67)

-İstmus ve Serviks Tutulumu: Tümörün uterus içindeki lokalizasyonu oldukça önemlidir. Tümörün uterus alt segmente ve veya servikse yayıldığı durumlarda hastalığın, uterus dışında olma, lenf nodlarına yayılma ve tekrarlama ihtimali artar. Serviksin stromal invazyonu lenf nodu tutulumunun en önemli belirteçidir. (68)

-Periton Sıvısı Sitolojisi: Pozitif periton sitolojisinin, endometriyum kanseri adneksiyel, peritoneal ya da lenf nodu yayılımına sahipse, sağkalım üzerinde negatif

etki yaptığı, uterusu sınırlı hastalıkta ise prognozu etkilemediği bulunmuştur. Pozitif periton sitolojisi prognozu kötü etkileyen diğer faktörler varlığında önem arz eder ve hastalığın tekrarlama olasılığının artmasına, sağkalımın kısılmasına neden olmaktadır. (69)

-Adneksiyal ya da Uterusun Serozal Tutulumu: Adneksiyal ya da serozal yayılımı olan hastalar, hastalığın tekrarlama olasılığını arttıran başka kötü prognostik faktörlere de sahiptir. Adneksiyel ya da serozal tutulum diğer prognostik faktörlerle ilişkilidir ve bağımsız faktörler değildir.

-Lenf Nodu Yayılımı: Lenf nodu metastazı endometriyum kanserinin erken evrelerinde en önemli prognostik faktördür. Hastalığın tekrarlama olasılığı lenf nodu metastazı olan hastalarda, olmayanlara kıyasla neredeyse altı kat daha fazladır. Paraaortik lenf nodu tutulumunun izole olma ihtimali azdır. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olanların neredeyse üçte ikisinde paraaortik lenf nodu tutulumu pozitiftir. Jinekolojik Onkoloji Grubu'na göre prognozun belirlenmesinde en önemli faktör paraaortik lenf nodu metastazının olup olmamasıdır.

-İntraperitoneal Yayılım: İntraperitoneal yayılım ile lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki oldukça kuvvetlidir. Peritoneal tekrarlama için tek başına öngörücü bir faktör değildir.

-Moleküler Düzeydeki Bozukluklar: Tip 1 ve Tip 2 şeklinde sınıflandırılan endometriyum kanserlerinin moleküler düzeyde de farklılıkları mevcuttur. Endometriyal kanser öncü lezyonlarında en önce gözlenen moleküler değişiklikler PTEN(fosfataz-tensin analogu)genindeki inaktivasyondur. PTEN geni tümör baskılayıcı bir gendir. PTEN genindeki bu değişiklik, Tip 1 endometriyum kanserlerinde en sık görülen moleküler kusurdur ve bu mutasyona sahip tümörler daha iyi diferansiyasyon ve prognozla ilişkilidir. Tip 2 endometriyal kanserlerde genelde kromozal instabilite mevcuttur. Seröz tip karsinomların çok büyük kısmında en sık görülen mutasyon p53 mutasyonudur. Ek olarak hücreler arası adezyondan sorumlu bir onkogen olan E-cadherin endometriyal dokuda neoplazik değişimlerin başlamasında kritik rol oynar. E-cadherin yokluğunun seröz tip, berrak hücreli tip ve ileri evre hastalıkla ilişkisi vardır. (70)

2.13.TEDAVİ

Tedavi şekli cerrahi evreleme ve duruma göre postoperatif adjuvan tedavi planlanmasıdır.

Tanı sonrasında cerrahi hazırlık için preoperatif değerlendirme, anamnez, fizik muayene ve gereken görüntüleme yöntemlerini içermektedir. Transvajinal ultrasonografi ve akciğer grafisi endometrioid tip histolojiye sahip hastalarda değerlendirme için yeterlidir. Hastanın semptomlara göre uterus dışı hastalık şüphesi varsa ek görüntüleme yöntemleri yapılabilir. Eğer tümör endometrioid tip değilse, uterus dışı hastalık varlığını araştırmak için Ca-125 ve tüm vücut BT preoperatif değerlendirmeye eklenebilir.(50),(71)

-Cerrahi Tedavi: Endometriyum kanserinin cerrahi tedavisinde en kabul görmüş yöntem histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve peritoneal sıvı örneği alınmasıdır. Endometrioid tip olmayan olgularda omentektomiye ek olarak apendektomi ve periton biyopsisi de yapılabilir. Lenf nodu diseksiyonu kararında endometriyum kanserinin tipi, tümörün derecesi, tümörün boyutu ve tümörün miyometriyuma invazyon derinliği önem taşır. Hastalık uterus dışına yayıldıysa, tümörün histolojik değişim derecesi 3 ise, tümör endometrioid tip dışındaki diğer tiplerden biriye veya tümörün miyometriyuma invazyonu yarıdan fazlaysa bilateral olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Tümör boyutu 2 cm'den büyükse ve pozitif pelvik lenf nodu mevcutsa paraaortik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Sayılan herhangi bir risk faktörünün ve servikal tutulumun olmadığı durumlarda ise sadece bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yeterlidir ancak tümör 2 cm'den küçükse lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir. (72),(73)

---Vajinal Histerektomi: Bazı seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Örneğin ileri derecede obez olan ve medikal açıdan durumu riskli olan hastalarda ya da ileri düzeyde prolapsusu olan hastalarda tercih edilebilir. Vajinal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, endometrioid tip, derece 1-2, invazyon derecesi yarıdan az, tümör boyutu 2 cm'den küçük olan düşük riskli hastalarda yeterli tedavi olarak kabul görür. Bu nedenle hastanın cerrahisi vajinal yoldan yapılacaksa bu faktörler dikkate alınmalı uterus dışı hastalık yayılmış olma ihtimali düşük olan hasta grubu seçilmelidir. (74)

---Laparoskopik Histerektomi: Laparoskopik cerrahideki gelişmeler sonucu artık birçok endometriyum kanseri vakasında bu yöntemle başarılı sonuçlar elde

edilebileceği görülmüştür. Laparoskopik yöntemde laparotomiye göre daha uzun operasyon süreleri kaydedilmiş olsa da daha az perioperatif mortalite, postoperatif daha kısa hastanede kalma ve rutin hayata daha kısa sürede dönüş görülmüştür. Laparoskopik cerrahi sırasında laparotomiye dönme olasılığı vücut kitle indeksinin fazlalığı ile oldukça orantılıdır. Vücut kitle indeksi 40 ve üzeri olan hastalarda laparotomiye dönüş oranı yaklaşık olarak %50-60'tır ve bu durum obez hastalarda cerrahi girişim seçeneğini daraltmaktadır. Laparoskopik cerrahi seçeneğinin paraaortik lenf nodu diseksiyonu için ekstraperitoneal yaklaşıma rahatlıkla müsaade etmesi sayesinde laparotomi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında diseke edilen lenf nodu sayısında fark yoktur. Yine iki grup arasında laparoskopik cerrahi yapılan olgularda daha az kan kaybı, daha az komplikasyon ve daha kısa hastanede kalış süresi izlenmiştir.(75),(76),(77)

Robotik Histerektomi: Son zamanlarda önemi artmaya başlamıştır. Özellikle obezite nedeniyle minimal invaziv cerrahi seçeneği uygulanamayan hastalara artmış görüntüleme yöntemleri ve ekipmanları ile bu seçeneği sunar. Sadece endometriyum kanserli obez hastalarda yapılan bir çalışmada laparoskopik ve robotik yaklaşım kıyaslandığında, robotik yaklaşımda operasyon süresinin daha kısa olduğu, operasyonda daha az kan kaybı görüldüğü, diseke edilen lenf nodu sayısının daha fazla olduğu ve operasyon süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir. Sonuçta robotik cerrahi daha kolay ve daha ileri teknik bir laparoskopik yöntemdir ancak yüksek maliyetleri nedeniyle ulaşılabilirliği kısıtlı olduğu için hangi grup hastada tercih edilmesi gerektiğiyle ilgili net veriler yoktur. (78),(79)

---Laparotomi ile Histerektomi: Genelde tercih edilen insizyon göbek altı median insizyondur. Periton boşluğuna girildiğinde batından örnek mai alınması için 100 cc salin ile yıkama yapılır. Genelde asitle karşılaşmaz ancak varlığında örnekleme yapmak için çok iyi bir seçenektir. Daha sonra dikkatlice batın eksprolasyonu yapılmalıdır. Şüpheli her lezyondan örnekleme yapılmalı ya da lezyon çıkarılmalıdır. Sonrasında histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılır. Çıkarılan materyal frozena gönderilmeden önce mutlaka makroskopik olarak detaylıca incelenmelidir. Bütün kadınlar minimal invaziv cerrahiye uygun adaylar değildir. Örneğin çok büyük boyutlu uterusu olan hastalar, trendelenburg pozisyonunu tolere

edemeyeceği öngörülen hastalar ya da bilinen adeviz hastalığı olanlar örnek sayılabilir. Bundan dolayı laparotomi günümüzde hala değerini korumaktadır.(80)

Radikal Histerektomi: Histerektomiye ek olarak parametriumların ve üst vajenin de çıkarılması işlemidir. Genelde bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu da operasyona dahildir. Evre 1 olgularda histerektomi-bilateral salpingooferektomiye göre sağkalım üzerinde pozitif etkisi yoktur. Ek olarak radikal histerektomi operasyon sırasında ve sonrasında komplikasyon olasılığını arttırması nedeniyle erken evrelerde uygulanmamalıdır.

---Primer Radyasyon Tedavisi: Sadece hastaya ek komorbid durumları nedeniyle cerrahi uygulanamayacak olduğu nadir durumlarda düşünülür. Brakiterapi tipik seçilen yöntemdir.

-Postoperatif Tedavi:

--Vajinal brakiterapi: Eksternal ışın tedavisinin alternatifidir. Erken evre olup derece 3 tümörü ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastaların vajinal nüks riski fazladır. Yüksek doz brakiterapinin nüks ihtimali fazla olan erken evrelerdeki endometriyal kanserlerde neredeyse %100 vajinal kontrol sağladığı görülmüştür.

---Eksternal Pelvis Işın Tedavisi: Işın tedavisi tümörün derecesine ve miyometriyal invazyonuna göre orta ve yüksek riskli hastalara uygulanır. Hastalığı pelvis içinde sınırlı olup, adneksiyel, parametrial ve pelvik lenf nodu yayılımı olan olgularda operasyon sonrası pelvis ışınlanmasından fayda görmesi beklenir. Yüksek riskli hastalığı olanlarda eksternal pelvis ışınlanmasının sağkalım üzerine pozitif etkisi gözlenmemiştir.(81),(82)

---Genişletilmiş Alan Işın Tedavisi: Paraaortik lenf nodu metastazı haricinde pelvis dışında başka hastalık bulgusu olmayan hastalara uygulanan ışın tedavisidir. Komplikasyon oranı düşüktür ve paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım üzerine pozitif etkisi vardır.

---Tüm Batın Işın Tedavisi: Genelde evre 3-4 hastalığı olan olgularda tüm batın ışınlama tedavisi yapılır. Ek olarak batında tekrarlama ihtimali yüksek olan kanser ya da seröz tip tümörü olan hastalarda da uygulanabilir. Genelde hafif bulgularla gastrointestinal sistemde yan etki yapabilir. Hematolojik sistemde de etkilenme beklenir. Geç komplikasyon olarak kronik ishal ya da ince barsak obstrüksiyonu gösterilebilir ama yine de sıklıkları düşüktür. Ancak Jinekoloji-Onkoloji grubunun

çalışmasının yayınlanması ile ileri evre hastalığı olanlarda kemoterapinin üstünlüğü kanıtlanınca artık tüm batın ışın tedavisi önerilmemektedir. (83)

---Progesteron: Çoğu endometriyum kanserinde hormon reseptörleri (östrojen/progesteron) pozitifdir. Metastatik düzeydeki hastalığı olan olguların tedavisinde progesteronlar başarılıdır. Hastalığın tekrarını azaltmak için operasyon sonrası progesteron tedavisi kullanılmaktadır. Progesteron sistemik etkili ve yan etkisi az bir ajandır. (82)

---Kemoterapi: Günümüzde ileri evre endometriyum kanseri olgularının standart tedavisi kemoterapidir. Endometriyum kanseri postoperatif tedavi sürecinde çeşitli hasta gruplarında radyoterapi, kemoterapi ve kemoradyoterapi konusunda halen çeşitli çalışmalar devam etmektedir. En iyi tedavi seçeneği, tedavideki en iyi ajan ve fayda görecektir hasta grupları ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Tekrarlayan ve metastatik olan endometriyum kanseri olgularının kemoterapi tedavisinde kullanılan çeşitli ajanlar olmakla beraber, cisplatin, paclitaxel, doxorubicin ile kemoterapi, en aktif uygulanan adjuvan tedavidir. (TAP protokolü) TAP kemoterapisinde görülen en sık yan etki periferik nöropatidir.

Bu tedavi rejiminden daha az toksik olan başka alternatif tedavi rejimi paclitaxel ve carboplatindir. Over kanserinde rutin olarak uygulanan bu rejim ileri evre endometriyum kanserinde de etkili olarak uygulanmaktadır. (84)

2.14.NÜKS ENDOMETRİYUM KANSERİ

Erken evre endometriyum kanserli hastalarda yaklaşık %25'inde hastalık tekrar edecektir. Tekrarlayan hastalığın yarısından fazlası ilk iki yıl içinde olmak üzere neredeyse tamamı ilk beş yıl içerisinde gözlenir. Olguların yarısında sadece lokal nüks, %30 kadarında sadece uzak metastaz, geri kalanında eş zamanlı lokal nüks ve uzak metastaz görülür. Semptomatik nüksler genelde daha kötü prognozludur. Vajen cuffındaki nüks hastalıkta başlıca semptom vajinal kanama, pelvisteki nüks hastalıkta ise ağrıdır. Uzak metastazlarda ise ilgili organla ilişkili semptomlar vardır. Hastalığın nerede tekrarlayacağı, hastanın ilk tedavisi ile yakın ilişkilidir. Tekrarlayan hastalıkların lokalizasyonlarına bakıldığında tek başına vajen cuffında ortaya çıkanlar tedavisi en kolay olanlardır. Tedavi öncesi BT ya da PET/BT ile sistemik hastalık taranmalıdır, çünkü sistemik hastalık için en iyi seçenek kemoterapidir. Hastanın ilk

hastalığı iyi diferansiye veya nüks hastalığın tanısı ile ilk hastalık arasında üç yıldan daha fazla süre varsa prognoz daha iyi olduğu görülür. Hastalık izole ise radyoterapi ile vajinal nükslerin yaklaşık %80'i kontrol edilebilir. Daha önce radyoterapi ile tedavi görmemiş hastalarda nüks tümör 4cm'in üzerinde ise radyoterapi öncesi cerrahi yapılabilir. İki yıldan sonra oluşan nüks tümörlerde tıbbi açıdan engel yoksa cerrahi planlanabilir. Yine cerrahi ile tam olarak rezeke edilebileceği düşünülen lezyonlarda radyoterapi öncesi cerrahi planlanabilir. Daha önce radyoterapi tedavisi almış olanların tek şansı operasyondur. Tüm bu cerrahi uygulanabilecek durumlarda nüks sonrası hastanın sağkalım süresini etkileyen en değerli faktör sitoredüktif cerrahinin tam yapılıp yapılamaması durumudur. Progesteron ileri evre endometriyum kanserinde kullanılabildiği gibi nüks vakalarda da kullanılabilir. Nüks endometriyum kanserinde progesteronun kullanılabilmesi için reseptör pozitifliği olmalı ve diferansiyasyon derecesi iyi olmalıdır ancak yine de etkisi kısıtlıdır. Progesteron yanıtını etkileyen diğer faktör hastalık ile nüksün ortaya çıkışı arasındaki süredir. Süre uzadıkça etkisi güçlenir. Genelde medroksiprogesteronasetat ile yapılan bu tedaviye yanıt alınır ise tedaviye ömür boyu devam edilir. Tamoksifen de bu amaçla kullanılabilir ve yanıt olduğu sürece ilaca devam edilebilir. Yanıtın daha iyi olduğu hasta grubu düşük gradeli tümörü olan, hormon reseptör pozitif ve daha önce progesteron yanıtı iyi olan hastalardır. Tamoksifenin de etkisi progesteron gibi kısıtlıdır. Hormon tedavisine yanıt alınamazsa kemoterapi başlanmalıdır. (85),(86),(87).

2.15.ENDOMETRİYUM KANSERİNDE İZLEM

Endometriyum kanseri nedeniyle tedavi edilmiş hastaların kontrolleri çok önemlidir. Hastalar ilk iki yıl üç ayda bir, daha sonraki dönemde ise altı ayda bir yakın takip altında kalmalıdır. Hastaların takiplerinde fizik muayene çok önemlidir çünkü nüks hastalığın çok büyük bir kısmı fizik muayene ile saptanmaktadır. Düşük riskli olarak değerlendirilip adjuvan radyoterapi verilmemiş hastalar, vajen cuffından alınan smear ile takip edilebilir. Hastanın takibinde 6 ila 12 ayda bir akciğer grafisi çekilmelidir ancak başka bir görüntüleme yönteminin rutinde yeri yoktur. Serum CA-125 düzeyi rutin olarak değil, tanı esnasında değeri yüksek olan ve bilinen uterus dışı yayılımı olan hastalarda takip amaçlı kullanılabilir. (88)

Östrojen Replasman Tedavisi: 40 yaş altında endometriyum kanseri tanısı alanların oranı oldukça az olsa da cerrahi tedavi ooferektomiye de içerir ve hastalar erken yaşta menopoza girmiş olurlar. Bu durum kardiyovasküler hastalıklar ve osteoporoz gibi uzun dönemde önemli sonuçlara neden olabilir. Ailesinde kanser öyküsü olmayan çok genç yaşta endometriyum kanseri olan hastalarda ooferektomi yapılmaması düşünülebilir. Düşük riskli hastalığı olan hastalarda uzun vadede başka önemli sağlık problemlerinin gelişme riskini arttırmamak adına östrojen replasman tedavisi ilk basamak tedavidir. Östrojen replasman tedavisi nüks hastalık açısından teorik olarak riskli görülse de düşük riskli hastalarda kısıtlı veri nüks riskini arttırmadığını bildirmiştir. Orta veya yüksek riske sahip hastalarda hormonal olmayan yöntemler tercih edilmelidir. Menopoz semptomları kontrolsüz ise vajinal östrojen tedavisi tercih edilebilir.(89),(90),(91)

2.16.FERTİLİTE KORUYUCU TEDAVİ

Endometriyum kanseri olan her dört hastadan biri premenopozal dönemdedir ve %5 kadarı 40 yaşından küçüktür. Fertilite koruyucu cerrahinin bir seçenek olabilmesi için hastanın detaylıca değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu değerlendirme yapılırken unutulmaması gereken durum, premenopozal yaş grubu olan bu hastalarda eşzamanlı olarak overlerinde de ikinci bir primer tümörün olabileceğidir. Adneksler dikkatlice incelenmelidir. Düşük riskli endometriyal kanseri olan üreme çağındaki hastaların fertilite isteği sorgulanmalıdır. Bu yaklaşım sadece düşük riskli hastalığı olan iyi diferansiye, endometriyuma sınırlı ya da invazyon derinliği yarıdan az olan endometrioid tip tümöre sahip kadınlarla sınırlıdır. Bu hastaların hormon tedavisine kontraendike bir durumları olmamalıdır. Hastaların doğru bir karara varabilmeleri için tedavi seçenekleri ve tedavilerin sonuçlarının getireceği riskler hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Bu hasta grubu için en yaygın yaklaşım progesteron tedavisidir. Cerrahi evreleme fertilite isteği tamamlanana kadar ertelenmelidir. Lynch sendromu olan kadınların yarısında ilk ortaya çıkan kanser endometriyum kanseridir ve hastalar genelde premenopozal dönemdedir. Ancak yine de Lynch sendromu olan kadınlara fertilite koruyucu cerrahi önerilmez çünkü Lynch sendromunda tümörün patogenezi farklıdır, hormonal yanıt hakkındaki bilgilerimiz kısıtlıdır.(92),(93)

2.17.KANSER ve İNFLAMASYON

İnflamasyon, vücudun endojen ya da ekzojen uyarılara verdiği tepki sonucu meydana gelen değişimlerdir. Gelen uyarılar ile savaşarak doku fizyolojisini düzenler. Kanlanması bozulan dokudan, makrofajlar ve mast hücreleri, proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, histamin ve serbest oksijen radikallerini aktifleştirir; böylece inflamatuvar süreci başlatır. Dokuya lökosit göçü olur. Bu aktivasyonun uzun süre devam etmesi kronik inflamasyon ile sonuçlanır. Bu kronik inflamasyon, kanser dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların nedenidir. Birçok çalışma kronik inflamasyon ve kanser arasındaki ilişkinin güçlü olduğunu belirtmektedir.

Tümör çevresinde lökosit varlığı ilk olarak Virchow tarafından belirtilmiştir. Günümüzde de inflamasyonun tümör oluşumundaki kritik rolünü anlayabilmek adına araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalarda inflamatuvar sürecin tümör oluşum nedeni olduğu öne sürülmüştür. Karaciğer, mide, mesane ve kolon kanseri gibi kanser türlerinde, inflamatuvar yanıtın katkısı bilinmektedir. Örneğin, Waldner ve Neurath tarafından yapılan bir çalışmada kolorektal kanserin önemli risk faktörlerinden birinin inflamatuvar bağırsak hastalığı olduğu belirtilmiştir. Çevresel etkenlere maruziyet süresi uzadıkça inflamatuvar süreç uzar ve tümör gelişimine neden olabilir. Sigara gibi çevresel faktörlere maruz kalmanın kronik inflamasyon ile ilişkili akciğer kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Tam tersi, steroid dışı anti inflamatuvar ajanların kronik kullanımının bazı kanserlerin oluşma riskini azalttığı ortaya konmuştur.

Diğer kanserlerde olduğu gibi endometriyum kanserinde de inflamatuvar sürecin önemi düşünülmüş ve pek çok risk faktörü üzerinde bu sürecin olası mekanizmaları araştırılmıştır.

İleri yaş ve artmış vücut kütle indeksi endometriyum kanserinin bilinen risk faktörlerindedir. Bu iki durum da sistemik IL-6 ve TNF- α seviyelerinin artmasına ve vücutta inflamasyona neden olur. Yine diyabet, IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin üretiminin artmasına neden olur. Endometriyum üzerinde etkili iki hormon olan östrojen ve progesteron, endometriyumda bulunan sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini tetikleyerek ortaya çıkardıkları inflamatuvar, proliferatif ve antiapoptotik etkiler ile doğrudan karsinogenezi kolaylaştırabilir. Ayrıca proinflamatuvar süreç IL-6 üzerinden östrojen sentezini uyarabilir, IL-6 ve TNF-alfa beraber aromataz enzim aktivitesini arttırabilirler.

Endometriyum kanseri için saydığımız bazı risk faktörlerinden, karşılanmamış östrojen kullanımı, anovulasyon, anormal uterin kanama, erken menarş ve geç menopoz endometriyumun inflamatuvar sürece maruziyetini arttıran durumlardır. Yine endometriyum kanseri için risk faktörü sayılan obezite ve diyabet vücutta proinflamatuvar mekanizmaları tetikler. Aksine endometriyum kanseri riskini azalttığı düşünülen gebelik durumu bir kadının yaşayacağı menstrüel döngü sayısını azalttığı için menapoza kadar yaşanılacak inflamatuvar sürecin kümülatif etkisini azaltır. Çünkü menstrüel döngü kronik inflamasyon durumudur. Ek olarak gebelik durumu özellikle 1. trimesterde olmak üzere tek başına NF-KB (nükleer faktör kappa B) aktivitesinin inhibisyonu ile vücutta anti inflamatuvar ortamı tetikler. (94),(95)

İnflamatuvar ortamın tetiklemeyle oluşan tümör ve bu nedenle devam eden inflamatuvar ortam hematopoetik öncül hücrelere zarar verir, hematolojik göstergelerin değerlerinin değişmesine neden olur. Yine kanser hücrelerinin IL-1, IL-6, TNF-alfa ve GCSF (granülosit koloni stimüle edici faktör) gibi ajanlar ile lökositoz ve nötrofiliye neden olduğu gösterilmiştir. Endometriyum kanserlerinde trombositoz tümörün davranışının saldırgan ve prognozunun daha kötü olması ile ilişkilidir. Trombositler inflamasyon, hemostaz ve tromboza neden olan çeşitli ajanlar salgılar. Ortalama trombosit hacmi (MPV) trombosit sayısı ve aktivitesi hakkında yorum yapmamızı sağlar. Ayrıca IL-6 gibi trombopoetik sitokinlerin tümör büyümesine katkı sağladığı gösterilmiştir. Kandaki lökositlerin yaklaşık %3-8'ini oluşturan monositlerin aktivasyonları ile oluşan lipid yüklü makrofajlar, inflamatuvar süreçte sitokin sentezi ile önemli rol alırlar. Makrofajlar, birçok anjiyogenik faktörü salgılayabilirler ve endometriyum kanserinde de normal endometriyum dokusuna oranla artış gösterdikleri belirlenmiştir. Nötrofillerin, tümör gelişimine makrofaj benzeri etki ile anjiyogenik faktörler üzerinden katkısı olduğu düşünülmektedir. (8)

3.MATERYAL ve METOD

01.01.2015 tarihi ile 01.01.2020 tarihleri arasında Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji-Onkoloji Kliniğine çeşitli nedenlere başvuran ve yapılan örnekleme sonucu endometriyum kanseri olan, yine kliniğimize dış merkezlerden örnekleme sonucu endometriyum kanseri olması nedeniyle yönlendirilen ve postoperatif patolojik tanısı endometriyum kanseri bildirilen 535 hasta mevcuttu. Bu

hastalardan bilgilerine eksiksiz ulaşılabilen, 18 yaşından büyük, 488 hasta çalışmaya dahil edildi. Ek primer malign hastalıkları, enfeksiyöz ve hematolojik hastalıkları, şiddetli karaciğer veya böbrek fonksiyon bozuklukları olan, ayrıca çeşitli nedenler nedeniyle operasyon yapılamayan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Hastaların kayıtlarına, Jinekolojik Onkoloji kliniğimizin arşiv dosyaları, konsey formları ve hastanemiz işletim sistemi olan Probel İşletim sistemine kayıtlı anamnez geçmişlerinden yararlanılarak retrospektif olarak ulaşıldı. Çalışmamız hastanemiz etik kurulu tarafından 15.10.2021 tarihinde 2021/10-35 karar numarası ile onaylanmıştır.

Bu alışma endometriyum kanseri tanısı ile operasyon planlanan hastaların preoperatif alınan periferik kan örneklerinden, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı (NLO), nötrofil sayısı ve monosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına oranı (SIRI), trombosit sayısının lenfosit sayısına oranı (PLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), ortalama trombosit hacminin trombosit sayısına oranı (MPVPO) hesaplanıp, bu değerlerin evre ile ilişkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır.

Kliniğimizde endometriyum kanseri nedeniyle operasyon yapılan tüm hastaların preoperatif frozen ile değerlendirilmesi istenmektedir. Operasyon şekline hastanın risk grubu ve eşlik eden medikal komorbid durumuna göre karar verilmektedir. Hastaların evrelemede 2009-FIGO cerrahi-patolojik evreleme sistemi kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 488 hastanın yaşı, gravide ve parite sayısı, boy-kilo-VKI (vücut kütle indeksi) ve eşlik eden komorbid hastalık durumları incelendi.

Hastaların preoperatif dönemde son 10 gün içinde yapılan hemogram tetkikleri incelendi. Bu tetkiklerden her hastanın mutlak nötrofil, mutlak lenfosit, mutlak monosit, MPV ve trombosit sayıları elde edildi. Hastaların bu değerleri kullanılarak, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile nötrofil /lenfosit oranı (NLO); trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile trombosit/lenfosit oranı (PLO); mutlak nötrofil sayısı ve mutlak monosit sayısı çarpılıp mutlak lenfosit sayısına bölünerek sistemik inflamatuvar yanıt indeks (SIRI), ortalama trombosit hacminin trombosit sayısına bölümü MPV/trombosit oranı (MPVPO) değerleri elde edildi. Hesaplamalar mutlak değer kullanılarak yapılmıştır.

Hastaların histopatolojik incelemeleri hastanemizin Patoloji Ana Bilim Dalı tarafından yapılmıştır. Olgular endometrioid tip olanlar (Tip 1) ve seröz, müsinöz,

berrak, undiferansiye, malign miks müllerian tümör olanlar (Tip 2) olmak üzere raporlanmıştır. Toplam 488 hastanın 405 kişisi Tip 1 endometriyum kanseri, 83 kişisi Tip 2 endometriyum kanseridir.

3.1.İstatistiksel Analiz: Bu çalışmadaki ilişkili veriler SPSS versiyon 23.0 yazılımı kullanılarak incelenmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama/SD /minimum-maximum) ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli analizlerde normal dağılım gösteren sayısal verilerin karşılaştırılmasında ikiden çok sayıda grup analizi için Tek yönlü varyans analizi (one way Anova) kullanılmıştır; Tip 1 hata değeri 0.05'ten küçük ve eşit olanlar anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Toplam 488 hasta değerlendirildi. Hastaların yaş dağılımı $59,7\pm 9,5$ yıl (30-85 yaş) olarak bulunmuştur. Hastaların boy dağılımı $158,1\pm 5,4$ cm (143-179 cm) olarak bulunmuştur. Hastaların kilo dağılımı $83,06\pm 17,11$ kg (45-142 kg) olarak bulunmuştur.

Tablo 4. Hastaların Demografik Dağılımı:

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	488	30,00	85,00	59,7480	9,56036
Boy	488	143,00	179,00	158,1803	5,47425
Kilo	488	45,00	142,00	83,0676	17,11651
Gravida	488	,00	15,00	3,1701	1,87761
Parite	488	,00	13,00	2,6619	1,62198
Valid N (listwise)	488				

Hastaların VKI dağılımı $33,31\pm 7,22$ ($17,99-60,66$ kg/m²) bulunmuştur. 488 hastanın VKI dağılımı incelendiğinde 2 kişinin (%0,4) zayıf, 50 kişinin (%10,2) normal kilolu, 114 kişinin (%23,4) fazla kilolu, 153 kişinin (%31,4) 1.Derece obez , 86 kişinin (%17,6) 2. Derece obez, 83 kişinin (%17) 3. Derece obez olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 5. Hastaların VKI Dağılımı:

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Zayıf	2	,4	,4	,4
	Normal	50	10,2	10,2	10,7
	Fazla Kilolu	114	23,4	23,4	34,0
	1. Derece Obez	153	31,4	31,4	65,4
	2. Derece Obez	86	17,6	17,6	83,0
	3. Derece Obez	83	17,0	17,0	100,0
	Total	488	100,0	100,0	

Tablo 6. Hastaların FIGO Evrelemesine Göre Dağılımları

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	1	353	72,3	72,3	72,3
	2	47	9,6	9,6	82,0
	3	74	15,2	15,2	97,1
	4	14	2,9	2,9	100,0
Total		488	100,0	100,0	

488 hasta incelendiğinde 241 kişisi (%49,4) Evre 1A, 112 kişisi (%23) Evre 1B olmak üzere 353 hastanın (%72,3) Evre 1 olduğu, 47 hastanın (%9,6) Evre2, 74 hastanın (%15,2) Evre 3, 14 hastanın (%2,9) Evre 4 olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların 405 kişisi (%83) Tip1 endometriyum kanseri, 83 (%17) kişisi Tip2 endometriyum kanseridir.

Hastalar arasında en yüksek gravida sayısı 15, en yüksek parite sayısı 13 bulunmuştur. Hastaların gravida dağılımı $3,1 \pm 1,8$ (0-15), parite dağılımı $2,6 \pm 1,6$ (0-13) olarak bulunmuştur.

Hastaların 28 kişinin (%5,7) nulligravid, 32 kişinin (%6,6) de nullipar olduğu görülmüştür. Hastaların 50 kişinin (%10,2) grandmultipar olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların 265 kişisinde (%54,3) hipertansiyon, 183 kişisinde (%37,5) diyabet, 43 kişisinde (%8,8) çeşitli kardiyovasküler hastalıkları (koroner arter hastalığı, aritmi, kapak hastalığı vb.), 34 kişisinde (%7) tiroid disfonksiyonu saptanmıştır.

Tablo 7. Hastaların Parite Dağılımı:

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	,00	32	6,6	6,6	6,6
	1,00	55	11,3	11,3	17,8
	2,00	162	33,2	33,2	51,0
	3,00	139	28,5	28,5	79,5
	4,00	50	10,2	10,2	89,8
	5,00	31	6,4	6,4	96,1
	6,00	4	,8	,8	96,9
	7,00	7	1,4	1,4	98,4
	8,00	3	,6	,6	99,0
	9,00	2	,4	,4	99,4
	10,00	2	,4	,4	99,8
	13,00	1	,2	,2	100,0
Total		488	100,0	100,0	

Tablo 8. Hastaların Gravida Dağılımı

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid ,00	28	5,7	5,7	5,7
1,00	41	8,4	8,4	14,1
2,00	116	23,8	23,8	37,9
3,00	133	27,3	27,3	65,2
4,00	79	16,2	16,2	81,4
5,00	38	7,8	7,8	89,1
6,00	29	5,9	5,9	95,1
7,00	13	2,7	2,7	97,7
8,00	4	,8	,8	98,6
9,00	3	,6	,6	99,2
10,00	3	,6	,6	99,8
15,00	1	,2	,2	100,0
Total	488	100,0	100,0	

Hastaların kan parametreleri incelendiğinde mutlak nötrofil sayısının dağılımı $5011,47 \pm 1868,75$ (1100-22400 ul), mutlak lenfosit sayısının dağılımı $2119,87 \pm 644,16$ (500-5500 ul), mutlak monosit sayısının $513,31 \pm 172,09$ (100-1100 ul), trombosit sayısının dağılımı $281842,21 \pm 75574,38$ (72000-647000 ul), MPV dağılımı $9,1 \pm 1,19$ fl (6,6-13,6 fl) arası bulunmuştur.

Tablo 9. Hastaların Kan Parametre Değerleri:

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Mutlak Nötrofil Sayısı	488	1100,00	22400,00	5011,4754	1868,75077
Mutlak Lenfosit Sayısı	488	500,00	5500,00	2119,8770	644,16062
Mutlak Monosit sayısı	488	100,00	1100,00	513,3197	172,09556
Trombosit Sayısı	488	72000,00	647000,00	281842,2131	75574,38984
MPV	488	6,60	13,60	9,1068	1,19106
Valid N (listwise)	488				

Çalışmamızda mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplanan NLO değerinin 3. evre ortalamaları ile 1. evre ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,027$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. 3. Evredeki hastaların NLO ortalamaları 1. Evredeki hastaların NLO ortalamalarından daha yüksektir.

Tablo 10. Hastaların Nötrofil /Lenfosit Oranı Dağılımları

FİGO EVRESİ	Sayı(n)	ortalama± standart sapma	Posthoc Pdeğeri
1	353	2,45±1,15	0,027 3>1
2	47	2,59±1,17	
3	74	2,90±1,43	
4	14	2,77±0,86	

*One way Anova testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplanan PLO değerinin 3. evre ortalamaları ile 1. evre ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur($p=0,013$). Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. 3. Evredeki hastaların PLO ortalamaları 1. Evredeki hastaların PLO ortalamalarından daha yüksektir.

Tablo 11. Hastaların Trombosit/Lenfosit Oranı Dağılımları

FİGO EVRESİ	Sayı(n)	ortalama± standart sapma	Post hoc P değeri
1	353	140,13±57,47	0,013 3>1
2	47	141,41±57,67	
3	74	163,41±62,46	
4	14	160,38±73,58	

*One way Anova testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda mutlak nötrofil sayısı ve mutlak monosit sayısı çarpılıp mutlak lenfosit sayısına bölünerek hesaplanan SİRİ (Sistemik İnflamatuvar Yanıt İndex) değerinin 3. evre ortalamaları ile 1. evre ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur.($p<0,001$) Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. 3. Evredeki hastaların SİRİ ortalamaları 1. Evredeki hastaların SİRİ ortalamalarından daha yüksektir.

Tablo12. Hastaların Nötrofil*Monosit/Lenfosit Oranı Dağılımları

FİGO EVRESİ	Sayı(n)	ortalama±standart sapma	Post hoc P değeri
1	353	1233,79±746,66	<0,001
2	47	1475,32±1110,56	
3	74	1657,52±1234,55	
4	14	1715,88±698,35	3>1

*One way Anova testi kullanılmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların MPV (ortalama trombosit hacmi) değerinin 1. evre ortalamaları ile 3. Evre ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmuştur. ($p=0,027$) Diğer gruplar arasında anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. 1. Evredeki hastaların MPV ortalamaları 3. Evredeki hastaların MPV ortalamalarından daha yüksektir.

Tablo13. Hastaların Trombosit Ortalama Hacmi Dağılımları

FİGO EVRESİ	Sayı(n)	ortalama± standart sapma	Post hoc P değeri
1	353	9,17±1,19	0,027
2	47	9,21±1,26	
3	74	8,72±1,03	
4	14	9,03±1,46	1>3

*One way Anova testi kullanılmıştır.

Çalışmamızda ortalama trombosit hacminin trombosit sayısına bölünerek hesaplanan MPVPO değerinin bütün evreler için hesaplanan ortalamaları arasında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. (p=0,095)

Tablo 14. Hastaların Ortalama Trombosit Hacmi /Trombosit Oranı Dağılımları

FİGO EVRESİ	Sayı(n)	ortalama± standart sapma	Post hoc P değeri
1	353	0,03±0,02	0,095
2	47	0,03±0,01	
3	74	0,02±0,01	
4	14	0,03±0,02	

*One way Anova testi kullanılmıştır.

5.TARTIŞMA

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir ve kadınların yaşamları boyunca endometriyum kanseri olma riski %2-3 tür. Tanı yöntemleri kolay ve ucuzdur ayrıca kanserin öncül lezyonları çok daha net ortaya koyulabilmektedir. Günümüzde ülkemizde yıllık yaklaşık 3850 yeni vaka bildirilmektedir. Bu vakaların yaklaşık 520 sinin ölüm nedeni endometriyum kanseridir. Hastaların büyük kısmı erken evrede tanı alırlar. Erken evre tanı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %95'lerde iken tanı anında uzak metastazı olan ileri evre hastalarda ise sağkalım oranları %17'ye düşmektedir. Endometriyum kanseri için birçok prognostik faktör tanımlansa da en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Bu yüzden endometriyum kanserinin erken tanı ve tedavisi toplum sağlığı açısından oldukça önemlidir. (62)

Kanser inflamasyon ilişkisi ise birçok kanserde olduğu gibi, çoğu kanıtlanmış risk faktörünün vücutta yarattığı inflamatuvar ortam nedeniyle endometriyum kanserinde de vardır. Bu inflamasyona vücudun verdiği sistemik yanıt IL-1, IL-6, TNF-alfa, granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle

edici faktör (GM-CSF) gibi myleoid büyüme faktörleri aracılığı ile birçok hematolojik parametreyi etkilemektedir.

Çalışmamızda, endometriyum kanseri nedeniyle operasyon planlanmış hastalardan alınan preoperatif hemogram testinden retrospektif olarak hesaplanan NLO, PLO, SIRI, MPV, MPVPO değerlerinin hastalığın evresi ile ilişkisi araştırıldı.

Endometriyum kanserinin büyük çoğunluğu 50 yaşın üzerindeki kadınlarda ortaya çıkar ve tanı anında ortalama yaş 63'tür. Çalışmamızdaki hastaların tanı alma yaşı $59,7 \pm 9,5$ yıl olup mevcut literatürle benzerdir. Endometriyum kanseri için başka bir risk faktörü nulliparite açısından bakıldığında çalışmamızdaki hastaların parite dağılımı $2,6 \pm 1,6$ olarak bulunmuştur. Hastaların 28 kişininin (%5,7) nulligravid, 32 kişininin (%6,6) nullipar olduğu görülmüştür. Hastaların 50 kişininin (%10,2) grandmultipar olduğu tespit edilmiştir. Elde edilen bu sonuçlarla nulliparite için bir veri belirtilememiştir.

Son onyılıda endometriyum kanseri görülme sıklığında yaklaşık %40, bu hastalardaki ölüm oranında ise yaklaşık %20 oranında artış görüldüğü bildirilmiştir. (96) Endometriyum kanserinin görülme sıklığındaki bu artış için iki temel faktör dikkat çekicidir; obezitenin artışı ve beklenen yaşam süresinin uzaması. Obezite, kanser gelişiminin değiştirilebilir risk faktörlerindedir. Vücutta depolanan yağ, kişinin kanser gelişimine olan herhangi bir genetik yatkınlığı şiddetlendirebilir. (97) Günümüzde pandemi sınırlarına dayanmış oranlarda olan obezite nedeniyle, 2050 yılına kadar her beş kadından birinin kanser nedeniyle kaybedileceği düşünülmektedir. (98) Kadınlar için bu faktör özellikle önemlidir çünkü vücuttaki adipoz dokunun östrojene dönüşümünün meme, over ve endometriyal kanser ile ilişkisi vardır. (99),(100),(101) Çalışmamızdaki hastaların VKI dağılımı $33,31 \pm 7,22$ ($17,99-60,66$ kg/m²) bulunmuştur ve hastalarımızın yarısından fazlası obez sınıftadır. Bu verimiz mevcut literatürle benzerdir ve obezite endometriyum kanseri için risk faktörüdür.

DM ve hiperinsülinemi endometriyum kanseriyle direkt ilişkilidir. Postmenopozal kadınlar incelendiğinde, diyabetik olanların olmayanlara kıyasla endometriyum kanseri riski iki kat fazladır. (95),(102),(103),(104). İnsülin direnci sıklıkla diyabete eşlik eder ve bu durum inflamatuvar ortama neden olan hiperinsülinemi ile sonuçlanır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, insülin ve insülin

benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) sinyal yollarında anormal cevaplara neden olurlar. Ayrıca diyabetli kadınlarda VKI normal sınırlara çekilse dahi diyabeti olmayan kadınlara kıyasla endometriyum kanseri açısından iki kat risklidir. Bu durum endometriyum kanserinde diyabetin tek başına da risk faktörü olabileceğini düşündürür.

Bazı çalışmalar endometriyal kanser tanısı alan kadınlarda obezite, diyabet, hipertansiyon görülme sıklığını normale göre anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Endometriyum kanseri olan kadınların tamamına yakınında kardiyovasküler hastalık için birden çok risk faktörü mevcuttu ve beşte birinde bu sayı üç ve üzerinde bulundu. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızdaki hastaların 265 kişisinde (%54,3) hipertansiyon, 183 kişisinde (%37,5) diyabet, 43 kişisinde (%8,8) çeşitli kardiyovasküler hastalıklar tespit edilmiştir. Ancak hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar için endometriyum kanseri ile aralarındaki neden sonuç ilişkisi net değildir. Son yıllarda, birçok çalışma bazı tümörlerin hipertansiyonla arasındaki ilişkiyi göstermiştir.(105) Bu ilişkiye dair, neden sonuç ilişkisini araştıran çalışmaların yapılması ileride bu konuya katkı sağlayacaktır.

Son yıllarda kanser ve inflamasyon ilişkisi oldukça ilgi duyulan bir konudur. İnflamatuvar ortam, kanser gelişimine zemin hazırlar ve tümör oluşumundaki her basamakta etkin rol oynar. Kanseri hücrelerini çevreyelen mikro ortamın inflamatuvar hücre ortamı yaratan fibroblastlardan ve vasküler hücrelerden oluştuğu bilinmektedir.

Yaralanma veya enfeksiyon nedeniyle epitel dokusunda başlayan süreç, patojenle savaşmak için, inflamatuvar sitokinler üreten miyeloid hücrelerin aktivasyonuna neden olur. Meydana gelen hasarın onarımı için hücre proliferasyonu başlar ve zarar görmüş epitel dokusunun normal homeostazı sağlanır. Ancak epiteliyal homeostazın bozulmasına neden olan yaralanmanın nedeni onkojenik bir durumsa, immün sistem başlangıçtaki hasarı tamamen ortadan kaldıramayacak ve gitgide artan inflamasyon ve sitokinler aracılı proliferasyon, epiteliyal homeostazı eski haline getirmek yerine tümörün büyümesine katkı sağlayacaktır. İnflamatuvar ortamın etkisiyle oluşan tümör ve tümörün mikro çevresinde sürekli devam eden inflamatuvar ortam hematopoetik öncül hücrelere zarar verir, hematolojik göstergelerin değerlerinin değişmesine neden olur.(106)

Malign tümörlerde nötrofili ve trombositozun meydana geldiği birçok çalışmada gösterilmiştir. Jinekolojik malignitelere de bu artış görülebilir ve bu durumda hastalık kötü prognoz, ileri evre ve kısa sağkalım süresi ile ilişkilendirilmiştir. Karşılanmamış östrojenin endometriyal dokuda meydana getirdiği kronik inflamatuvar süreç endometriyum kanserine neden olan temel mekanizmalardan biridir. Östrojen etkisinde inflamatuvar sürecin sonucu olarak IL1, IL-6, TNF-alfa ve matris metalloproteinaz düzeyleri yükselir. Bu yükselme trombositoz, lökositoz ve nötrofiliden sorumludur.(107)

Trombositler, doku hasarı ve inflamatuvar yanıt arasındaki etkileşim ile hasarı onarmak için hareket eder. Trombositler, vasküler ve epitelial hasara karşı oluşan inflamatuvar yanıtla hızla aktive olur ve çok sayıda yolağı da aktifleştirerek hücrel hasarı onarmaya çalışır ancak özellikle IL-6'nın neden olduğu kontrolsüz trombosit aktivasyonu, tromboza eğilim, doku fibrozu ve kronik inflamasyon sonucunda kanser gelişimine katkıda bulunur. Gasic ve arkadaşları tümör büyümesi ve yayılımında trombositlerin rolünü ilk gösterenlerdir. Trombositler tümör mikroçevresine sızıp kanser hücreleriyle doğrudan etkileşime girerek tümörün daha agresif karakter kazanmasına neden olabilirler. Sonradan yapılan birçok çalışma trombositlerin bu farklı rollerini destekler. Trombositozun, aynı zamanda tümörün salgıladığı çeşitli sitokinler aracılığı ile trombopoezi indüklemesi sonucu olabileceği düşünülmektedir.(108),(109) Trombositoz, metastaz riskini artırır ve kötü prognozun bir göstergesidir. Gücer ve arkadaşları trombositozun endometrium kanserinde 5 yıllık sağkalım süresi oranını düşürdüğü ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.(110)

Kansere bağlı ortaya çıkan inflamasyonda aktif rol oynayan ajanlar içinde özellikle TNF- α ve GCSF, myeloid hücre büyüme faktörleri salgılayarak lökositoz ve nötrofiliye neden olurlar.

Nötrofiller, iltihaplanma, enfeksiyon ve yaralanmaya ilk tepki verenlerdir. Nötrofiller, inflamasyonun sonucu olarak anjiyogenez ve immüsupresyon başta olmak üzere birçok mekanizma yoluyla kanserin ilerlemesinde aktif rol alır. Nötrofiller, tümör oluşumuna ve proliferasyonuna katkı sağlarlar. Nötrofiller, tümör mikroçevresinde uygun koşullar oluşması için başta sitotoksik T hücreler olmak üzere diğer immun sistem hücrelerinin görevlerini düzenler. Ayrıca, VEGF (vasküler

endotelial büyüme faktörü) ve FGF-2 (fibroblast büyüme faktörü) üzerinden tümör vaskülarizasyonunu uyarır.

Makrofaj ve dendritik hücrelerin öncüleri olarak bilinen monositler, anjiyogenezden immün modülasyona kadar çeşitli yollar üzerinden tümörün büyümesine önemli katkı sağlarlar. (111) Tümör mikro çevresinde olan monosit infiltrasyonun oranı arttıkça prognozun kötüleştiği bilinmektedir. (112),(113)

Trombosit boyutu için en yaygın olarak kullanılan değer ortalama trombosit hacmidir. MPV trombosit aktivasyonunun önemli bir göstergesidir. Aktive trombositler ve tümör hücreleri arasındaki etkileşim, tümörün gelişmesine, büyümesine, vaskülarizasyonuna ve yayılımına neden olur. MPV, mide, kolorektal, akciğer, meme ve mesane gibi çeşitli organların tümörlerinde prognozu belirlemede rol alır.(114) Ancak, MPV düzeyi ile kanser prognozu arasındaki ilişki net değildir çünkü birçok çalışmanın farklı sonuçları vardır.

Malign hastalıkların çoğunda MPV düzeyinde yükselme saptanması beklenirken, bazılarında da MPV düzeyinde azalma saptanabilmektedir. Örneğin Inagaki ve arkadaşları 268 küçük hücreli dışı akciğer kanserli hastada yaptıkları çalışmalarında MPV oranında azalma izledi. (115)Yine birçok çalışmacı kolorektal kanser ve MPV ilişkisi ile ilgili farklı sonuçlar kaydetmişlerdir. Karagöz ve arkadaşları, kolorektal kanseri olan hastalarla sağlıklı kişileri kıyasladıkları çalışmalarında kolorektal kanserli hastalarda trombosit sayısını daha yüksek bulurken, MPV'de farklılık olmadığını tespit etti. Ek olarak kolorektal kanserli hastaları metastaz olup olmasına göre ayıran ekip, her iki grup arasında MPV değerinde anlamlı farklılık tespit etmedi. Sonuç olarak MPV'nin kanser oluşumu ve yayılması ile ilişkisi net tespit edilemedi.(116) Ama, Li ve arkadaşlarının kolorektal kanser hastaları ile sağlıklı kişilerdeki MPV düzeyini karşılaştırdığı başka bir çalışmada kolorektal kanseri olan hastalarda MPV düzeyi anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. Öge ve arkadaşlarının endometriyum kanserli hastalarla yaptığı çalışmada ileri evre hastalarda MPV anlamlı oranda yüksek tespit edilmiştir.(117) Yang ve arkadaşlarının, 1062 jinekolojik maligniteli hastada preoperatif trombosit sayısı ve MPV değerinin prognozla ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, yüksek trombosit sayısı ve azalmış MPV değerinin daha ağır tümör yükü, kötü prognoz ve kısa sağkalım ile yakın ilişkili olduğunu gösterdiler. (118) Bizim çalışmamızda ise MPV değeri ortalamaları 1. Evre

hastalarda 3. Evredeki hastalara göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilmiştir. MPVPO değeri ise çalışmamızda hiçbir evrede anlamlı gösterilememiştir.

Son zamanlarda birçok araştırmacı birçok kanser tipi için NLO-PLO değerlerini incelemiştir. NLO, çeşitli kanser türlerinde potansiyel bir prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Çeşitli organ maligniteleri (kolorektal, akciğer, over, özofagus gibi) olan hastalarda tedavi öncesinde NLO değerleri yükselmiştir.(119) Birçok çalışmada, tedavi öncesi NLO değerleri, sağkalım ile ilişkili prognostik faktör olarak kabul görmüştür. Yüksek NLO değerleri ile ilişkili kötü prognoz, ileri evre hastalık, kısa sağkalım süresi gibi durumlar jinekolojik malignitelerde de tespit edilmiştir. Örneğin Kim ve arkadaşları çalışmalarında NLO değerinin uterin sarkomlarda tanısal amaçlı kullanımının başarılı olabileceğini tespit etmiştir. Yine bir başka çalışmada Wang ve arkadaşları servikal yayılım gösteren endometriyum kanseri hastalarında NLO değerini anlamlı yüksek, lenf nodu tutulumu gösteren ileri evre endometriyum kanseri hastalarında ise PLO değerini anlamlı yüksek saptamıştır. (110) Timur ve arkadaşları 763 endometriyum kanserli hastanın preoperatif NLO ve PLO değerlerini değerlendirdikleri çalışmalarında yüksek NLO ve PLO değerlerinin hastalığın ileri evresi ile ilişkili olduğunu tespit etti. NLO ve PLO değerleri, miyometriyal invazyonun daha derin olduğu, servikal tutulumun olduğu, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu yayılımı olan ileri evre hastalarda anlamlı yüksek tespit edildi. (120) Cong ve arkadaşlarının cerrahi tedavi yapılan 1111 endometriyum kanserli hasta ile yaptığı çalışmalarında, hastalardan alınan preoperatif kan sonuçlarına göre hesaplanan NLO-PLO-MLO (monosit/lenfosit oranı) değerlerinin yüksek olmasının sağkalım üzerine olumsuz etki gösterdiği tespit edilmiştir. (121) Cummings ve arkadaşları cerrahi olarak tedavi edilen 733 endometriyum kanserli hastanın preoperatif NLO, PLO ve MLO değerlerinin prognoz ile ilişkisini değerlendirdikleri çalışmalarında, yüksek NLO ve PLO değerlerinin kötü sağkalım ve ileri evre hastalık ile güçlü ilişkisini tespit etti.(122) Bizim çalışmamızda ise preoperatif kan örneklerinden hesaplanan NLO ve PLO değerlerinin ortalamaları 3. Evre hastalarda 1. Evre hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Çalışmamızda elde ettiğimiz ileri evre ve daha kötü prognozlu hastalarda daha yüksek NLO ve PLO değerleri sonucu, genel literatürle uyumludur.

SIRI (sistemik inflamatuvar yanıt indeksi) inflamasyon ile ilişkili yeni geliştirilmiş bir belirteçdir. İnflamatuvar süreçle ilişkili yaygın kullanılan üç parametreye göre hesaplanır. SIRI değeri mutlak nötrofil sayısı ile mutlak monosit sayısının çarpımının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile hesaplanır. Bu parametre ilk olarak Qi ve arkadaşları tarafından 2016 yılında gösterilmiştir. (123) Bu çalışmada SIRI'nin ileri evre pankreas kanserli hastaların sağkalımını tahmin etmek, hastalarda lokal ve sistemik immün yanıtı takip etmek için yararlı olabileceği bildirildi. (124) Bu veriden sonra, SIRI kanser hastalarında olası prognoz öngörücü değeri nedeniyle merak uyandırmıştır. Yapılan çalışmalarda SIRI'nin farklı tümörlerde klinikopatolojik özellikler ve prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Chen ve arkadaşları çalışmalarında renal hücreli kanserde yüksek SIRI değeri olan hastaların daha derin invazyon, lenf nodu metastazı, daha büyük tümör boyutu ve daha kısa sağkalım ile ilişkisini gösterdi.(125) Zheng ve arkadaşlarının çalışmasında ise üst sistem ürotelyal karsinomunda, SIRI değerinin seviyesi lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulundu. Ayrıca SIRI'nin prognozu saptamadaki ve olası sağkalım süresi tahmini ile ilgili gücünün diğer inflamatuvar parametrelere (NLO, PLO, MLO) daha üstün olduğu rapor edilmiştir. (126) Yuan Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nazofarengeal karsinomlu hastalarda SIRI'nin prognozu öngörmedeki başarısı incelenmiştir. SIRI'nin sağkalım üzerine tahminin TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evrelemesinden ve NLO-PLO değerlerinden daha anlamlı olduğu belirtildi.(127) Valero ve arkadaşlarının SIRI'nin baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında (HNSCC) prognostik gücünü araştırmak için yaptıkları çalışmada, SIRI'nin değeri arttıkça sağkalım süresinin kısaldığı ve bu değer artışının ilerlemiş hastalıkla yakın ilişkili olduğu saptandı. (128) Geng ve arkadaşları, özofagus skuamöz hücreli karsinomu olan ve radikal özofajektomi yapılan hastalarda postoperatif hesaplanan SIRI değerlerini değerlendirdiler. Sonuç olarak SIRI'nin sağkalımı öngörmede TNM (tümör-lenf nodu-metastaz) evrelemesinden daha başarılı olduğu ve SIRI değeri daha düşük olan hastaların sağkalımının daha uzun olduğu tespit edildi. (129) Xu ve arkadaşlarının çalışmalarında hepatosellüler karsinomlu hastaların tedavilerini takiben sağkalımı öngörmede inceledikleri SIRI değerleri öncesinde verilen birçok örneğe benzer şekilde anlamlı bulundu. SIRI değeri eşik değerinin altında olan hastalarda sağkalımın daha uzun olduğu belirtildi. (130) Li ve arkadaşları da

benzer sonuçları mide kanserli hastalarda elde etti. Yüksek SİRİ değerleri mide kanserli hastalarda kötü prognozla yakın ilişkili saptandı. (131) Chao ve arkadaşları ise serviks kanseri nedeniyle opere edilen 441 hastada yaptıkları çalışmalarında, SİRİ değerinin prognoz öngörmedeki başarısını araştırmışlardır. Postoperatif 4-8 hafta sonraki SİRİ değerlerinin preoperatif değere göre $>75\%$ 'lik artış olan grup en kötü prognoza sahipken, $>75\%$ 'lik azalma olan grup en iyi prognoza sahip izlenmiştir. Bu verilere dayanarak serviks kanseri nedeni ile operasyon yapılan hastalarda SİRİ değerinin prognozu öngörmede etkili bir parametre olduğu öne sürülmüştür.(132)

SİRİ'nin tedavi öncesi ya da sonrası değerleri kullanılarak birçok malignite üzerinde yapılan çalışmalar yüksek SİRİ değerlerinin kötü prognostik sonuçlarla ilişkisini ve sağkalımı öngörmedeki başarısını kanıtlamıştır.(133) Ancak literatürde jinekolojik malignitelerde SİRİ değerleri ile ilgili bilgi kısıtlıdır. Bizim çalışmamızda da SİRİ değerleri ortalamaları 1. Evre ile 3. Evre hastalık arasında anlamlı bulunmuştur. 3. Evre ileri hastalığa sahip hastaların SİRİ değeri ortalamaları 1. Evreden daha yüksek değerdedir. Çalışmamızın verileri literatürle uyumludur.

6.SONUÇ

Kanser ve inflamasyon ilişkisi merak uyandıran güncel araştırma konularından biridir. Literatürde bu konuyla alakalı farklı malignitelerle ilişkili birçok çalışma bulunmaktadır. NLO, PLO, MPV gibi parametreler uzun zamandır, jinekolojik maligniteler de dahil birçok malignite için araştırılırsa da SİRİ literatürde son zamanlarda yer bulmaya başlamıştır. Ancak bu kısa zamanda bile araştırmacılar bu parametrenin kanser ile ilişkisi konusunda çok önemli veriler elde etmişlerdir. Endometriyum kanserinin hematolojik parametreler ile ilişkisi üzerine literatürdeki veriler kısıtlıdır ve endometriyum kanseri-SİRİ ilişkisi ile ilgili literatürde örnek bulunamamıştır. Bizim çalışmamız endometriyum kanserli hastaların preoperatif NLO-PLO-MPV ve SİRİ değerlerinin ortalamalarının yüksekliğini ileri evre hastalık ile ilişkili bularak literatürdeki diğer kanserler ile yapılan çalışmaların sonuçlarıyla uyum göstermiştir. Çalışmamızın büyük bir merkezde çok sayıda olgu değerlendirilerek yeni bir veriyi incelemesi güçlü yönleridir ancak retrospektif bir çalışmanın birçok dezavantajını da barındırmaktadır. İlerleyen zamanlarda daha büyük örneklemler, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmaların yapılmasıyla SİRİ değeri ve diğer sistemik inflamatuvar yanıt parametreleri ile jinekolojik maligniteler arasındaki ilişki hakkında daha net bilgiler ortaya çıkaracağını düşünüyoruz.

7.KAYNAKLAR

1. Overview of endometrial carcinoma - UpToDate [İnternet]. [a.yer 03 Şubat 2022]. Erişim adresi: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-endometrial-carcinoma?search=endometrial%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
2. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Dundar S, Boztas G, Turan SH, vd. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Eylül 2017;27(7):1525-33.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* Ağustos 2011;61(4):212-36.
4. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2) | EGRP/DCCPS/NCI/NIH [İnternet]. [a.yer 03 Şubat 2022]. Erişim adresi: <https://epi.grants.cancer.gov/eccc/>
5. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, Seino-Noda H, Ohira H, Saji F. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Mayıs 2004;85(2):145-50.
6. Elsandabese D, Greenwood P. The performance of Pipelle endometrial sampling in a dedicated postmenopausal bleeding clinic. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol.* Ocak 2005;25(1):32-4.
7. 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.* 15 Ekim 2000;89(8):1765-72.
8. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Aralık 2005;14(12):2840-7.
9. Ohno Y. Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* Ocak 2019;26(1):31-47.
10. Cho U, Park HS, Im SY, Yoo CY, Jung JH, Suh YJ, vd. Prognostic value of systemic inflammatory markers and development of a nomogram in breast cancer. *PloS One.* 2018;13(7):e0200936.
11. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD, vd. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: Results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 01 Ocak 1992;167(5):1317-25.
12. Arango HA, Icely S, Roberts WS, Cavanagh D, Becker JL. Aspirin effects on endometrial cancer cell growth. *Obstet Gynecol.* Mart 2001;97(3):423-7.
13. American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin [İnternet]. [a.yer 03 Şubat 2022]. Erişim adresi: <https://www.cancer.org>
14. Gültekin M, Boztaş G. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. :52.
15. Lax S. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: From a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch Int J Pathol.* 01 Nisan 2004;444:213-23.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice

bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* Ağustos 2005;106(2):413-25.

17. Telinde operatif jinekoloji kısım IX sayfa 1259. 11. baskı.

18. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, Benzi G, Chiaffarino F, Polatti A, vd. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 10 Haziran 1998;76(6):784-6.

19. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD, Bostick RM, Folsom AR. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 15 Haziran 1996;143(12):1195-202.

20. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol.* Ocak 2015;136(1):99-103.

21. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 Mart 2003;21(6):1180-9.

22. Berek&Novac Jinekoloji 15.baskı VIII. kısım sayfa 1252. 2017.

23. Xu W-H, Xiang Y-B, Ruan Z-X, Zheng W, Cheng J-R, Dai Q, vd. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer.* 10 Şubat 2004;108(4):613-9.

24. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, Gallus G, Tognoni G. Risk factors for endometrial cancer at different ages. *J Natl Cancer Inst.* Eylül 1984;73(3):667-71.

25. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, Hoover RN. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Cancer Inst.* 05 Haziran 1996;88(11):756-8.

26. Cao Z, Zheng X, Yang H, Li S, Xu F, Yang X, vd. Association of obesity status and metabolic syndrome with site-specific cancers: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* Ekim 2020;123(8):1336-44.

27. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 Nisan 2009;(2):CD000402.

28. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, vd. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 16 Eylül 1998;90(18):1371-88.

29. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, vd. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst.* 16 Kasım 2005;97(22):1652-62.

30. Furberg A-S, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer.* 10 Mayıs 2003;104(6):669-76.

31. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL, Luthra R, Bodurka DC, Lu KH, vd. Carcinoma of the lower uterine segment: a newly described association with Lynch syndrome. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 Aralık 2008;26(36):5965-71.

32. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol.*

Kasım 2014;124(5):1042-54.

33. Lancaster JM, Powell CB, Chen L-M, Richardson DL, SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol.* Ocak 2015;136(1):3-7.

34. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* Eylül 2015;16(9):1061-70.

35. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol.* Haziran 2017;216(6):580.e1-580.e9.

36. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 06 Ağustos 2003;95(15):1158-64.

37. Myung S-K, Ju W, Choi HJ, Kim SC, Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* Aralık 2009;116(13):1697-705.

38. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, vd. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* Haziran 2008;121(6):501-508.e3.

39. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, vd. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 15 Şubat 2006;106(4):812-9.

40. Sanderson PA, Critchley HOD, Williams ARW, Arends MJ, Saunders PTK. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update.* 01 Mart 2017;23(2):232-54.

41. Raffone A, Travaglino A, Saccone G, Insabato L, Mollo A, De Placido G, vd. Endometrial hyperplasia and progression to cancer: which classification system stratifies the risk better? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Mayıs 2019;299(5):1233-42.

42. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, Mallmann P, Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* Şubat 2015;75(2):135-6.

43. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol.* Mart 2000;76(3):287-90.

44. Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Garcia RH, Allison HK, Epplein M, vd. Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. *Obstet Gynecol.* Mart 2009;113(3):655-62.

45. Wildemeersch D, Dhont M. Treatment of nonatypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Am J Obstet Gynecol.* Mayıs 2003;188(5):1297-8.

46. Lacey JV, Ioffe OB, Ronnett BM, Rush BB, Richesson DA, Chatterjee N, vd. Endometrial carcinoma risk among women diagnosed with endometrial

hyperplasia: the 34-year experience in a large health plan. *Br J Cancer*. 15 Ocak 2008;98(1):45-53.

47. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA, Subak L, Scheidler J, Segal M, vd. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA*. 04 Kasım 1998;280(17):1510-7.

48. Krampl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Temmuz 2001;80(7):616-22.

49. Langer JE, Oliver ER, Lev-Toaff AS, Coleman BG. Imaging of the female pelvis through the life cycle. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc*. Ekim 2012;32(6):1575-97.

50. Park J-Y, Kim EN, Kim D-Y, Suh D-S, Kim J-H, Kim Y-M, vd. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. *Gynecol Oncol*. Mart 2008;108(3):486-92.

51. Sierecki AR, Gudipudi DK, Montemarano N, Del Priore G. Comparison of endometrial aspiration biopsy techniques: specimen adequacy. *J Reprod Med*. Ekim 2008;53(10):760-4.

52. Güney M, Oral B, Mungan T. Intrauterine lidocaine plus buccal misoprostol in the endometrial biopsy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Mayıs 2007;97(2):125-8.

53. Trolice MP, Fishburne C, McGrady S. Anesthetic efficacy of intrauterine lidocaine for endometrial biopsy: a randomized double-masked trial. *Obstet Gynecol*. Mart 2000;95(3):345-7.

54. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, vd. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol*. Ocak 2019;38 Suppl 1:S93-113.

55. Han G, Lim D, Leitao MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology*. Şubat 2014;64(3):389-98.

56. Huang C-Y, Tang Y-H, Chiang Y-C, Wang K-L, Fu H-C, Ke Y-M, vd. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2014;133(2):221-8.

57. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HWI, Khabele D, Gwin K, vd. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *Am J Cancer Res*. 2013;3(1):70-95.

58. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, vd. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2013;129(2):277-84.

59. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, vd. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. Mart 2005;105(3):575-80.

60. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, vd. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic

Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* Ocak 1991;40(1):55-65.

61. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Leitao MM, Chi DS, vd. The Revised 2009 FIGO Staging System for Endometrial Cancer: Should the 1988 FIGO Stage IA and IB be Altered? *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* Nisan 2011;21(3):10.1097/IGC.0b013e31820cc305.

62. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, vd. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 01 Ocak 2016;27(1):16-41.

63. Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Ağustos 2000;70(2):209-62.

64. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, vd. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* Kasım 2010;116(5):1141-9.

65. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer.* 01 Aralık 2003;98(11):2368-77.

66. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, vd. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990.* Eylül 2015;51(13):1742-50.

67. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* Eylül 1999;74(3):356-60.

68. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S, Thaker PH, Powell MA, Goodfellow PJ, vd. Lower uterine segment involvement is associated with poor outcomes in early-stage endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Surg Oncol.* Mayıs 2011;18(5):1419-24.

69. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* Ekim 2009;115(1):18-25.

70. Silverman MB, Roche PC, Kho RM, Keeney GL, Li H, Podratz KC. Molecular and cytokinetic pretreatment risk assessment in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* Nisan 2000;77(1):1-7.

71. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, Segal MR, Lu Y, Powell CB, vd. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology.* Eylül 1999;212(3):711-8.

72. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* Mayıs 2009;105(2):103-4.

73. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, Alberto Lissoni A, Signorelli M, Scambia G, vd. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 03 Aralık 2008;100(23):1707-16.

74. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, Langstraat CL, Occhino JA, Weaver AL, vd. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. *Gynecol Oncol.*

Haziran 2017;145(3):555-61.

75. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spirtos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of Life of Patients With Endometrial Cancer Undergoing Laparoscopic International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging Compared With Laparotomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 10 Kasım 2009;27(32):5337-42.

76. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, vd. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Kasım 2009;27(32):5331-6.

77. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, vd. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Mart 2012;30(7):695-700.

78. Helm CW, Arumugam C, Gordinier ME, Metzinger DS, Pan J, Rai SN. Laparoscopic surgery for endometrial cancer: increasing body mass index does not impact postoperative complications. *J Gynecol Oncol*. 01 Eylül 2011;22(3):168-76.

79. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, Shafer A, Ridgway M, Skinner EN, vd. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 2008;199(4):360.e1-9.

80. Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, Smith MR, Atwood M, Mate TA, vd. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. *Gynecol Oncol*. Mart 2003;88(3):404-10.

81. Randall ME, Filiaci V, McMeekin DS, von Gruenigen V, Huang H, Yashar CM, vd. Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early Stage Endometrial Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Temmuz 2019;37(21):1810-8.

82. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, vd. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Mart 2004;92(3):744-51.

83. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, Katsaros D, Bessette P, Haie-Meder C, vd. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Mart 2018;19(3):295-309.

84. McMeekin DS, Filiaci VL, Thigpen JT, Gallion HH, Fleming GF, Rodgers WH, vd. The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. Temmuz 2007;106(1):16-22.

85. Del Carmen MG, Boruta DM, Schorge JO. Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*. Haziran 2011;54(2):266-77.

86. Creutzberg CL, van Putten WLJ, Koper PC, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, vd. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2003;89(2):201-9.

87. Abusaris H, Hoogeman M, Nuyttens JJ. Re-irradiation: outcome,

cumulative dose and toxicity in patients retreated with stereotactic radiotherapy in the abdominal or pelvic region. *Technol Cancer Res Treat*. Aralık 2012;11(6):591-7.

88. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen L-M. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. Temmuz 2017;146(1):3-10.

89. Barakat RR, Bundy BN, Spirtos NM, Bell J, Mannel RS, Gynecologic Oncology Group Study. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Şubat 2006;24(4):587-92.

90. Chapman JA, DiSaia PJ, Osann K, Roth PD, Gillotte DL, Berman ML. Estrogen replacement in surgical stage I and II endometrial cancer survivors. *Am J Obstet Gynecol*. Kasım 1996;175(5):1195-200.

91. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecol Oncol*. Ağustos 2011;122(2):447-54.

92. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, Silverberg SG, Curtin JP, Lim PC, vd. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 15 Şubat 2006;106(4):804-11.

93. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, vd. Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of the endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett*. 10 Haziran 2001;167(1):39-48.

94. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 01 Mart 2021;33(3):127-48.

95. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J*. Mayıs 2021;45(3):285-311.

96. Survival for womb (uterine) cancer | Cancer Research UK [Internet]. [a.yer 03 Şubat 2022]. Erişim adresi: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/womb-cancer/survival>

97. Cho HJ, Kwon GT, Park H, Song H, Lee KW, Kim J-I, vd. A High-Fat Diet Containing Lard Accelerates Prostate Cancer Progression and Reduces Survival Rate in Mice: Possible Contribution of Adipose Tissue-Derived Cytokines. *Nutrients*. 09 Nisan 2015;7(4):2539-61.

98. Lee J. The Obesity Pandemic and the Search for Solutions. *J Med Food*. Mart 2020;23(3):205.

99. Zhu Y, Shen J, Gao L, Feng Y. Estrogen promotes fat mass and obesity-associated protein nuclear localization and enhances endometrial cancer cell proliferation via the mTOR signaling pathway. *Oncol Rep*. Nisan 2016;35(4):2391-7.

100. Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A, Lukanova A, vd. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. Haziran 2008;15(2):485.

101. Pyragius CE, Fuller M, Ricciardelli C, Oehler MK. Aberrant Lipid Metabolism: An Emerging Diagnostic and Therapeutic Target in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 10 Nisan 2013;14(4):7742-56.

102. Lai GY, Park Y, Hartge P, Hollenbeck AR, Freedman ND. The Association Between Self-Reported Diabetes and Cancer Incidence in the NIH-AARP

Diet and Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2013;98(3):E497-502.

103. Brinton LA, Sakoda LC, Frederiksen K, Sherman ME, Graubard BI, Olsen JH, vd. Relationships of Uterine and Ovarian Tumors to Pre-Existing Chronic Conditions. *Gynecol Oncol.* Aralık 2007;107(3):487.

104. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* Şubat 2007;16(2):276-80.

105. Pereira A, Garmendia ML, Alvarado ME, Albala C. Hypertension and the risk of breast cancer in Chilean women: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP.* 2012;13(11):5829-34.

106. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences. *Immunity.* 16 Temmuz 2019;51(1):27-41.

107. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* Temmuz 2008;454(7203):428-35.

108. Lasry A, Aran D, Butte AJ, Ben-Neriah Y. Cancer Cell–Autonomous Parainflammation Mimics Immune Cell Infiltration. *Cancer Res.* 15 Temmuz 2017;77(14):3740-4.

109. Miyagawa Y, Araki K, Bun A, Ozawa H, Fujimoto Y, Higuchi T, vd. Significant Association Between Low Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Improved Progression-free Survival of Patients With Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer Treated With Eribulin But Not With Nab-Paclitaxel. *Clin Breast Cancer.* Ekim 2018;18(5):400-9.

110. Yavuzcan A, Çağlar M, Erdem H, Oktay M, Üstün Y, Dilbaz S, vd. Comparison of Hematological Parameters in Patients with Abnormal Uterine Bleeding Having a Diagnosis of Endometrial Cancer and Benign Endometrial Pathology. *Van Med J.* 2014;21(3):148-53.

111. Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, vd. Patrolling Monocytes Control Tumor Metastasis to the Lung. *Science.* 20 Kasım 2015;350(6263):985-90.

112. Lin G-N, Peng J-W, Xiao J, Liu D-Y, Xia Z-J. Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* Temmuz 2014;31(7):70.

113. Feng F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Liu Z, Xu G, vd. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 11 Ekim 2018;18:148.

114. Chen X, Li J, Zhang X, Liu Y, Wu J, Li Y, vd. Prognostic and clinicopathological significance of pretreatment mean platelet volume in cancer: a meta-analysis. *BMJ Open.* 27 Ekim 2020;10(10):e037614.

115. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T, Nomura S. Prognostic impact of the mean platelet volume/platelet count ratio in terms of survival in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer Amst Neth.* Ocak 2014;83(1):97-101.

116. Karagöz B, Sücüllü İ, Sayan Ö, Bilgi O, Tuncel T, Filiz A, vd. Platelet indices in patients with colorectal cancer. *Open Med.* 01 Haziran 2010;5:365-8.

117. Oge T, T.Yalcin O, Ozalp SS, Isikli T. Platelet volume as a parameter for platelet activation in patients with endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol.* 01 Nisan 2013;33(3):301-4.

118. Yang W, Chen Y, Bi C, Shu K, Ye M, Li F, vd. Predictive and prognostic values of preoperative platelet parameters in patients with gynecological tumors. *J Clin Lab Anal.* 2020;34(7):e23295.
119. Mleko M, Pitynski K, Pluta E, Czerw A, Sygit K, Karakiewicz B, vd. Role of Systemic Inflammatory Reaction in Female Genital Organ Malignancies – State of the Art. *Cancer Manag Res.* 09 Temmuz 2021;13:5491-508.
120. Temur I, Gulec UK, Paydas S, Guzel AB, Sucu M, Vardar MA. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 01 Temmuz 2018;226:25-9.
121. Cong R, Kong F, Ma J, Li Q, Wu Q, Ma X. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. *BMC Cancer.* 24 Mayıs 2020;20(1):464.
122. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, vd. Preoperative neutrophil:lymphocyte and platelet:lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer.* Temmuz 2015;113(2):311-20.
123. Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers.* 31 Ağustos 2020;2020:e8854267.
124. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer.* 15 Temmuz 2016;122(14):2158-67.
125. Chen Z, Wang K, Lu H, Xue D, Fan M, Zhuang Q, vd. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res.* 18 Ocak 2019;11:909-19.
126. Zheng Y, Chen Y, Chen J, Chen W, Pan Y, Bao L, vd. Combination of Systemic Inflammation Response Index and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Front Oncol* [Internet]. 2019 [a.yer 04 Şubat 2022];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00914>
127. Chen Y, Jiang W, Xi D, Chen J, Xu G, Yin W, vd. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med.* 01 Mart 2019;67(3):691-8.
128. Valero C, Pardo L, Sansa A, Garcia Lorenzo J, López M, Quer M, vd. Prognostic capacity of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2020;42(2):336-43.
129. Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 01 Aralık 2018;65:503-10.
130. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 05 Nisan 2017;8(21):34954-60.
131. Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, vd. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 01 Aralık

2017;143(12):2455-68.

132. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [a.yer 07 Şubat 2022];10. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2020.00766>

133. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose-Response Publ Int Hormesis Soc.* Aralık 2021;19(4):15593258211064744.







