



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE SİSTEMİK  
ENFLAMATUAR YANIT BELİRTEÇLERİNİN  
PREOPERATİF DÖNEMDE LENF NODU METASTAZINI  
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

DR. İLKNUR ÇAM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. HAKAN AYTAN

MERSİN - 2015



T.C.  
MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI  
ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE SİSTEMİK  
ENFLAMATUAR YANIT BELİRTEÇLERİNİN  
PREOPERATİF DÖNEMDE LENF NODU METASTAZINI  
ÖNGÖRMEDEKİ ROLÜ

DR. İLKNUR ÇAM

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. HAKAN AYTAN

MERSİN - 2015

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyimlerini benden esirgemeyen, bana eğitim ve akademik bilgiye ilave olarak mesleki iletiŐim ve yaklaşım açısından çok Şey öğreten, baŐta değerli hocalarım; Sayın Prof. Dr. Devrim Tok'a ve Sayın Prof. Dr. Celalettin Ekrem Tok'a, Sayın Prof. Dr. Faik Gürkan Yazıcı'ya, Sayın Prof. Dr. T.Umut Dilek'e, Sayın Doç. Dr. Ayhan CoŐkun'a, Sayın Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Durukan'a ve bulgularımın istatistiksel analizlerini yapmamda yardımcı olan Öğr.Gör.Dr.Gülhan rekeci Temel'e ve emeğini hiç bir zaman esirgemeyen, değerli tez danıŐmanı hocam Sayın Doç. Dr. Hakan Aytan'a sonsuz saygı ve Őükranlarımı sunarım.

Eğitimim süresince bana eşlik eden, asistan arkadaşlarıma, hemŐire, sekreter ve personel arkadaşlarıma, sevgili dostum, kardeŐim Dr. Pınar Avcı Bulut'a,

Bugünlere gelmemdeki emeklerini unutmayacağım, varlıklarını hayatımın her anında hissettiğim, her zaman, bana destek veren canım anneme ve canım babama, kardeŐlerime ve ailemin tüm bireyelerine,

Öğrencilik yıllarımdan bu yana hep yanımda olan, bana olan inancını hiç kaybetmeyen, hoŐ görüsünü hiç yitirmeyen, hayat arkadaşım, eŐim Erdal'a ve hayatımın en değerli varlığı kızım Aysu' ya sonsuz teŐekkürlerimi sunarım. Emeği geçen herkese saygılarımla...

Dr. İlknur AM

Mersin - 2015

# İÇİNDEKİLER

	<b>Sayfa</b>
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	9
EPİDEMİYOLOJİ	9
RİSK FAKTÖRLERİ	9
KLİNİK ÖZELLİKLER	12
TANI	13
PATOGENEZ	16
PATOLOJİ	18
KLİNİK VE CERRAHİ EVRELEME	21
PROGNOSTİK DEĞİŞKENLER	24
KANSER VE ENFLAMASYON	26
GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
BULGULAR	41
TARTIŞMA	58
SONUÇ VE ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	63
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	78
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	80
TABLolar DİZİNİ	81

## ÖZET

Son yıllarda, sistemik enflamatuar yanıt (SIR) markeri olarak nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve platelet lenfosit oranı (PLO) çeşitli kanser türlerinde yeni prognostik ve prediktif belirteçler olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızın amacı preoperatif NLO ve PLO' nun endometrium kanserlerinde lenf nodu (LN) metastazını öngörmedeki rollerini araştırmaktır.

Kliniğimizde 2001-2013 yılları arasında endometrium kanseri tanısıyla opere olan 340 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların 273'üne LN diseksiyonu yapıldığı tespit edildi ve hastaların preoperatif yapılmış tetkiklerinden PLO ve NLO değerleri hesaplandı. Bu parametrelerin LVSI ve myometrial invazyonunu preoperatif olarak öngörebilmedeki rolleri araştırıldı.

LN tutulumu olan hastalarda, preoperatif NLO ve PLO değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. Preoperatif NLO ve PLO değerlerinin tek başlarına düşük sensitivite ve spesifisite ile LN tutulumu olup olmadığını öngörebilme güçlerinin olduğu (sırasıyla NLO  $\geq 1,97$  iken %44,54 sensitivite, %91,18 spesifisite, PLO  $\geq 141$  iken %59 sensitivite ve %70,59 spesifisite) tespit edildi. Bu parametrelerin birbirlerine olan etkileşimlerini analiz etmek amacıyla çoklu bir model olan sınıflama ve regresyon modeli oluşturuldu. Bu modele göre PLO'nun, NLO'ya göre daha ayırıcı olduğu gözlemlendi. PLO parametresine göre yeni bir eşik değer bulundu. PLO'su  $\leq 332,6$  olan 268 olgunun hiç birinde LN tutulumunun olmadığı tespit edildi. PLO'su bu eşik değer üstünde olan 5 hastanın hepsinde de LN tutulumu mevcuttu. Bu modele göre PLO, LN tutulumunu ön görmede %100 önemli iken, NLO'nun önemlilik oranı %44 olarak bulundu. Bu modelin matematiksel ayırt ediciliği %89,4 olarak bulundu. LVSI tutulumu olan ve myometriyal invazyon derecesi artan hastalarda preoperatif PLO ve NLO değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Bu sonuçlar, preoperatif NLO ve özellikle PLO'nun değerlendirilmesinin LN metastazı, LVSI ve myometriyal invazyonun cerrahi öncesi öngörülebilmesi açısından umut verici olabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium Kanseri, Lenf nodu metastazı, Sistemik İnflamatuar Yanıt Markerleri, PLO, NLO.

## ABSTRACT

### **Pre-operative Systemic Inflammatory Response Markers in Predicting Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer**

Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet to lymphocyte ratio (PLR), which are systemic inflammatory response (SIR) markers, have recently been used as new prognostic and predictive indicators for several cancer types. The aim of this study is to investigate the predictive roles of NLR and PLR in lymph node (LN) metastasis in endometrial cancer.

340 patients who were operated with diagnosis of endometrial cancer in our clinic between 2001-2013, were retrospectively scanned. 273 of the patients were identified to receive LN dissection and the PLR and NLR values were calculated from preoperative routine tests. These values were investigated to find out their roles in predicting preoperative LVSI and myometrial invasion.

The patients with LN involvement had significantly higher NLR and PLR values. Preoperative PLR and NLR values were found to be capable of predicting whether there was LN involvement with low sensitivity and specificity when applied separately (44.54% sensitivity and 91.18% specificity for  $NLR \geq 1.97$ ; and 59% and 70.59% for  $PLR \geq 141$ , respectively). A classification and regression multi-model which included both parameters was created to analyze the interaction between these parameters. The model revealed that PLR was more separative than NLR. A new threshold value was found for PLR parameter. None of 268 cases with a PLR value of  $\leq 332.6$  had LN involvement. All 5 patients with a PLR value higher than this threshold had LN involvement. According to this model, PLR was 100% significant to predict LN involvement while NLR's significance level was found to be 44%. Mathematical separation efficiency of this model was calculated as 89.4%. It was established that the patients with LN involvement and deeper myometrial invasion had significantly higher PLR and NLR values.

These results impress that evaluating preoperative NLR and especially PLR is promising in terms of predicting LN metastasis preoperatively.

**Key words:** Endometrium cancer, lymph node metastasis, systemic inflammatory response markers, NLR, PLR.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri, batıda görülen en sık jinekolojik malignitedir ve çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülür. Endometrium kanserinin insidansının fazla olması, erken evrede yakalanması, iyi veya orta derecede diferansiye olması ve çoğunlukla endometrioid tipte olması nedeniyle, 5 yıllık sağ kalım %95'lere kadar çıkabilmektedir. Endometrium kanserinin yüksek grade'li ve non-endometrioid tipte olması halinde, metastaz ve rekürens riski yüksek ve 5 yıllık survey %60-80'e inmektedir. Endometrium kanserinde en sık ekstrauterin yayılım gösteren yer, pelvik lenf nodlardır.

LN diseksiyonu, evreleme ve prognoz hakkında bilgi vermekte önem taşır. Erken evre endometrium kanserinde, LN diseksiyonu yapılması, yıllardır jineko-onkologlar tarafından tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda, erken evre endometrium kanserinde LN diseksiyonu yapılmasının sağ kalıma yararı gösterilememiştir.

LN diseksiyonunun yararlı olabileceği hastaların preoperatif dönemde belirlenebilmesi, hastaların morbiditesini azaltacak ve lenfödem, lenfokist gibi cerrahi komplikasyonlardan kaçınılmasına imkan verecektir. Bu yüzden, LN tutulumu olan hastaların preoperatif olarak tespit edilmesi ve uygun cerrahinin yapılması hastaların prognozunu ve yaşam kalitesini artıracaktır.

Kanser ve enflamasyon ilişkisi, 19. yüzyılda Virchow tarafından ileri sürülmüştür. Malign tümörlere hücre hem sistemik enflamatuvar değişiklikler hem de mikroçevresel enflamatuvar değişikliklerle yanıt verebilir. Lökositoz ve nötrofil en sık görülen sistemik değişikliklerdir.

Son yıllarda, SIR belirteçleri, hipoalbüminemi, Modifiye Glasgow Prognostik Skoru (CRP ve hipoalbüminemi) ve tam beyaz kan sayımı (WBC) ya da komponentleri; NLO ve PLO, fibrinojen çeşitli kanser hastalarında prognostik ve prediktif belirteçler olarak araştırılmıştır.

Ancak, endometrial kanserde LN metastazını öngören SIR belirteçlerini değerlendiren çok az çalışma mevcuttur. Yüksek nötrofil değerlerinin enflamasyonu, düşük lenfosit değerlerinin de kötü prognoz ve fizyolojik stresi gösterdiği bilinmektedir.

Özellikle PLO ve NLO'nun sistemik inflamasyonu ve kötü prognozu göstermesi dikkatleri bu belirteçlerin üzerine çekmektedir.

İleri evre gastrik ve kolorektal kanserler, küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde de, yüksek NLO'nun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren yeni çalışmalar vardır. Aynı şekilde NLO kardiyovasküler hastalıklarda da yeni bir prognoz belirteci olarakta kullanılmaktadır.

Lökositoz ve lenfopeni gibi sistemik inflamatuvar yanıtın başka belirteçlerinin de, ileri evre tümörlerde prognozu belirleyici özelliklerinin olduğu bildirilmiştir. Normal döngüsüne devam eden endometriumun düzenli bir enflamasyon kaskatı olduğu anlayışı, bu sürecin kanser gelişimine olan katkısı açısından değerlendirilecektir.

Bu çalışma, retrospektif olarak endometrial kanserli hastalarında preoperatif LN metastazını öngörmeye, SIR belirteçlerinin prediktif değerini araştırmak amacıyla yapılmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### Epidemiyoloji

Endometrium kanseri gelişmiş batı ülkelerinde görülen en sık jinekolojik kanserdir. Kadın kanserlerinin %6'sını oluşturur ve meme, akciğer ve kolorektal kanseri takiben 4. sırayı alır.<sup>1</sup>

Gelişen teknoloji sayesinde, sağlık hizmetlerine erişilebilirlik düzeyinin artışı, düzenli muayene, erken tanı, kadınlarda ortalama yaşam süresinin artması, HRT kullanımı ile endometrium kanserinin insidansını arttırmıştır.<sup>2</sup> Bu nedenle endometrium kanserinin, erken teşhisi ve uygun tedavisi önem taşımaktadır.

Endometrium kanserinin ortalama görülme yaşı 61'dir.<sup>3</sup> Yaşam boyu bu kansere yakalanma riski %2,6 olarak hesaplanmaktadır.<sup>1</sup> Endometrium kanserinden ölme riski ise %5'dir.<sup>4</sup> Ülkemizde son yıllarda kanser savaş dairesi verilerine baktığımızda endometrium kanserlerinin kadın kanserleri arasında jinekolojik grupta ilk sırayı aldığını görmekteyiz.<sup>5</sup> ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 50.000 yeni olguya rastlanmakta ve 8000'den fazla kadın endometrium kanserinden ölmekte ve kanserden ölümlerinin 8. en sık nedeni olduğu bildirilmektedir.<sup>6</sup> Olgularının %95'i 40 yaş üzerinde olup, esas olarak postmenopozal kadınlar etkilenmektedir.<sup>7</sup>

### Risk Faktörleri

#### Yaş

Endometrium kanserlerinin %80'i postmenopozal dönemde görülmektedir. % 5- 29 olgu ise 45 yaş altındaki kadınlarda görülebilir.<sup>1,8</sup>

#### Heredite ve aile öyküsü

Bazı çalışmalar aile hikayesi ile endometrial kanser görülme riskinde artış olduğunu göstermiştir.<sup>9</sup>

Endometrium kanserlerinin %5'inde HNPCK (HNPCC:Hereditör Non-polipozis Kolorektal Kanseri) mevcuttur. HNPCK'de MSH2, MLH1, MSH6 genlerindeki mikrosatellit insitabilite nedeniyle, DNA tamirinde hata oluşur. Bu hastalarda, genellikle 50 yaş öncesinde endometrial kanser görülmektedir.<sup>10</sup> Bu hastalarda profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi düşünülebilir. Bu kişilerin hayatları boyunca endometrial kanser geliştirme riski %20-60'dir.<sup>11</sup> Amerikan Cerrahi Cemiyeti (ACS:American Collage of Surgeon), HNPCK'li

hastalarda; 35 yaşından itibaren yıllık endometrial biopsi ile endometrium kanseri taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir.<sup>12</sup>

### **Uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalma**

Endojen veya eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalmak, endometrium kanseri riskini artırır. Endometrium hücrelerindeki karsinojenik etkiler ile DNA'daki bozulma tamir edilir ve östrojen etkisi ile DNA replikasyonu hızlanır. Bu replikasyon DNA'nın tamir hızını aşarsa, kopyalama hataları yani mutasyonlar oluşur ve DNA mutasyonları kalıcı hale gelir.

Grady ve ark. 1970-1994 yılları arasında yapılan 30 çalışmanın verileri ışığında, 5 yıl kullanılan HRT ile endometrium kanseri riskinin 2,3 kat, 10 yılda, 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve sonrasında hala yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.<sup>13</sup> Risk, özellikle konjuge östrojen kullanımında artmaktadır.<sup>14</sup> HRT alan hastalarda ortaya çıkan endometrium kanseri, daha düşük gradeli ve daha erken evrede ortaya çıkmakta, bu hastaların sağ kalım süreleri ise daha uzun olmaktadır.<sup>15</sup>

### **Polikistik Over Sendromu**

PKOS (Polikistik Over Sendromu) olan hastalarda kronik anovulasyon ve obezite nedeniyle endometrium kanseri riski 3 kat daha fazladır.<sup>16</sup>

### **Hormon Salgılayan Tümörler**

Granüloza-teka hücreli tümörlerde endometrium kanseri insidansı %5 - %26 arasında değişmektedir.<sup>17</sup> Primer veya metastatik tümörler de ovaryan stromada hormon üretimine neden olarak karsinojenik etki yapabilir.<sup>18</sup>

### **Obezite**

Endojen östrojen üretiminin en sık nedenidir. Yağ dokusunda androjenlerin aromataz ile östrojene çevrilmesi sonucunda hipotalamo-hipofizer geribildirim bozulması ile anovulasyon ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerindeki azalma nedeniyle, serbest östrojen düzeyinde artış olmaktadır. Obezitenin derecesine paralel olarak, östrojen sentezinde artış vardır.<sup>19</sup>

Onsrud ve ark. ideal kilosunun %30 fazlası bulunan kadınlarda prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir.<sup>20</sup> Vücut yağ dağılımı da endometrium kanseri riskini etkiler. Bedenin üst yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür.<sup>17</sup>

### **Erken Menarş, Geç Menopoz**

Ortalama menopoz yaşı 51 yaşdır.<sup>17</sup> 12 yaşından önce adet görenlerde

daha fazla anovulatuvar siklus olması nedeniyle 1,6 kez, 52 yaşından sonra adetten kesilenlerde daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2,4 kez endometrium kanser riski artmıştır. <sup>21,22</sup>

### **Parite**

Nulliplarlarda endometrium kanseri daha sık görülür. Endometrium kanserli hastaların %25-30'u nullipardır. Gebelik sayısı arttıkça risk azalmaktadır.  $\geq 5$  sayıda gebeliği olanlarda risk 5 kat azalmıştır. Endometrium kanseri riski nulliplarlarda, primiplarlara göre 2 kat,  $\geq 5$  doğum yapmışlara göre ise 3 kat daha fazladır.<sup>21</sup> Nulliplarlarda anovulasyonun sık olması ve gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometrium kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmektedir.

Lesko ve ark. 483 hastada yaptıkları vaka-kontrol çalışmasında ileri yaşlarda doğum yapan kadınlarda, endometrium kanseri riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulmuşlardır. <sup>23</sup>

### **Diabetes Mellitus (DM)**

Kaplan ve Cole sosyoekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra DM'li hastalar için, endometrium kanseri açısından rölatif risk oranını 2,8 olarak bildirmişlerdir. <sup>24</sup> Risk diyabeti olan yaşlı kadınlarda artmaktadır.<sup>25</sup>

### **Hipertansiyon (HT)**

Endometrium kanseri olan hastaların % 25-60'ında HT ve aterosklerotik kalp hastalığı saptanmıştır.<sup>25</sup> Bazı araştırmacılar ise HT'nin zaten yaşlı hastalarda rastlanan tesadüfi bir bulgu olduğuna inanırlar ve şüpheli risk faktörü olarak değerlendirirler.

### **Safra Kesesi**

Safra kesesi ile ilgili hastalığı olan kadınlarda riskin 3-4 kat arttığı ileri sürülmüştür. HT, DM, obezite ve östrojenik ortamın sebep olduğu durumlar olarak kabul edilirler. <sup>25</sup>

### **Sigara**

Zhou ve ark. çalışmalarında sigara içen postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri riskini daha düşük bulmuşlardır. <sup>26</sup> Nikotinin karaciğerde östrojen yıkımını artırması, düşük vücut ağırlığı ve erken menopoza sebep olabilir. Devam eden sigara kullanımı ve sigara kullanım öyküsü kalıcı bir etkiye sahiptir. <sup>27</sup>

### **Oral kontraseptif (OKS) kullanımı**

Kombine oral kontraseptiflerin endometrium kanseri riskini %50 azalttığı rapor edilmiştir.<sup>28</sup> Bu etki en az 1 yıl sonra başlar ve bırakıldıktan sonra ortalama 10 yıl daha devam eder.<sup>29</sup>

### **Diyet**

Endometrium kanseri, yüksek proteinli ve hayvansal yağdan zengin beslenmenin sık olduğu Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha siktir.<sup>21</sup> En az Hindistan, Japonya ve Güney Asya'da görülür.

### **Tamoksifen kullanımı:**

Selektif östrojen reseptör (SERM) modülatörüdür ve meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Tamoksifenin 2 yıldan fazla kullanımında, endometrium kanseri riski 2-3 kat artmaktadır.<sup>30</sup> Tamoksifen kullanan hastalarda, yıllık jinekolojik muayene, transvajinal ultrasonografi (TVUSG), Pap smear alınması ile taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometrial biopsi yapılması izlem için yeterlidir.

### **Klinik Özellikler**

#### **Semptomlar**

Hastaların %90'ı postmenopozal vajinal kanama (PMK) veya kahverengi sulu, et yıkantı suyu şeklinde akıntı şikayeti ile başvururlar. Yaşlılarda piyometra (kanlı, pürürlü akıntı) görülebilir. Sıklıkla kötü prognoz göstergesidir.<sup>31</sup> Hastaların %5-17'si asemptomatiktir. Premenopozal kadınlar, özellikle uzun süren, düzensiz vajinal kanama veya yoğun menstruasyon öyküsü veya, menstrüel sikluslar arası lekelenme tarifliyorlarsa, malign bir durum açısından şüphelenilmelidir. Perimenopozal dönemde ara kanaması ve postmenopozal kanama ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır.<sup>32</sup>

PMK'nın en sık nedeni endometrial atrofidir. PMK'nın %60-80'ini oluşturur. Endometrial hiperplazi, PMK olanlarda %5-10 oranında görülür, yaklaşık %10'unu da endometrium kanseri oluşturur.<sup>33</sup>

Endometrium kanserinin ekarte edilmesi gereken hasta grupları:

1. PMK'si olan tüm hastalar,
2. Postmenopozal piyometrası olan hastalar,
3. Pap-smear testinde endometrial hücreleri olan ve USG'de endometrial kalınlık artışı saptanan asemptomatik postmenopozal olgular,
4. İntermenstrüel kanamaları veya artan yoğun periyodları olan perimenopozal

hastalar,

5. Özellikle anovulasyon hikayesi olan, anormal uterin kanamalı premenopozal hastalar,

6. Atipili hiperpaziye sahip olgular

İleri yaştaki hastalarda servikal stenoz nedeniyle kanama olmayabilir, hematometra, ya da piyometra görülebilir.<sup>34</sup>

### **Tanı**

İyi anamnez, dikkatli vajinal ve pelvik muayene tanının temelini oluşturur.

### **Muayene bulguları**

Genellikle obez, postmenapozal hastalardır. Erken evrelerde batin muayenesi normaldir ancak, ileri evrede asit izlenebilir ve uterus hematometra nedeniyle yumuşak bir abdominal kitle olarak palpe edilebilir.

Pelvik muayenede vulva, tüm vajen, subüretral bölge, serviks ve adneksler çok dikkatli değerlendirilmelidir. Detaylı meme muayenesi yapılmalıdır.

### **Endometrial biopsi**

Endometrial patolojiden şüphelenilen hastalarda ofis şartlarında endometrial biyopsi ilk yapılması gereken tetkiktir.<sup>35</sup>

Pipelle fleksible, iyi tolere edilebilir bir yöntem olduğu için tercih edilmektedir. Pipellenin endometrium kanserini yakalamada sensitivitesi % 68-92'dir. % 15 olguda stenoz nedeniyle işlem yapılamayabilir, %7 olguda yetersiz örnekleme ve % 6 oranında kanser atlanabilir. Perforasyon riski 1/1000' dir.<sup>36,37</sup>

Endometrial patoloji tanısında altın standart tetkik tercihen anestezi altında dilatasyon ve fraksiyone küretajdır.<sup>36</sup> Yetersiz endometrium biyopsisi olan ve endometrial biyopsiyi tolere edemeyen, servikal stenozu olan hastalarda tercih edilir. Yanlış negatiflik oranı %2-8 olarak bildirilmektedir. Bazı araştırmacılar ise, Pipellenin sadece endometrium kanseri yönünden minimal risk taşıyan gruplarda kullanılmasını savunmaktadırlar.<sup>38</sup>

Sardo ve ark. klasik Pipelle aletini geliştirerek vajen içine ek bir alet yerleştirmeden “no touch biopsy at no touch hysteroscopy” tanımını ile H Pipelle adını verdikleri yeni bir cihaz tariflemişlerdir.<sup>39</sup>

### **Sitolojik Değerlendirme**

Endometrium kanseri bulunan kadınların, yaklaşık %50'sinde, pap-smear testinde endometrial hücre bulunur.<sup>40</sup> Postmenopozal hastalar HRT almıyor-

sa ve pap-smearlarda endometrial hücre tespit edilmişse %3-5 oranında endometrium kanser olasılığı vardır.<sup>41</sup>

### **Histeroskopi (H/S)**

Ofis şartlarında, kolay, konforlu olması nedeniyle, sık tercih edilen bir yöntemdir. Kavite izlenip, şüpheli görülen bölgeden biyopsi alınabilir. Endometrium örneklemesinde negatif sonuç, tekrarlayan PMK, yeterli materyalin alınmadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen olgularda D&C'ye ek olarak H/S uygulanmalıdır. %3-5 olguda servikal stenoz problem yaratabilir.<sup>42</sup>

Obermair ve ark. çalışmalarında endometrial kanserli hastalardaki malign hücrelerin reflü yolu ile peritoneal yayılımı olabileceği belirtilmiştir.<sup>43</sup> Malignite şüphesi yüksek olan hastalarda kullanımında dikkatli olunmalıdır.

H/S ve endometrial biyopsinin birlikte kullanımı, erken tanıda kesin sonuç verebilmektedir. İlk tercih tetkik değildir.

### **Laboratuvar testleri**

Endometrial kanser yönetiminde preoperatif yüksek serum Ca-125 düzeyi ilerlemiş hastalığın göstergesi olabilir. Tedavi sonrası izlemde, ileri evre hastalık ve seröz alt tipi olan olgularda faydalı olabilir.<sup>44</sup>

### **Görüntüleme Yöntemleri**

#### **Ultrasonografi (USG)**

USG, jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup, basit, ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan non-invaziv bir tekniktir. Endometrium kanserinde TV-USG endometrial kalınlık, endometrial kitle ve myometrial invazyon, servikal tutulumun değerlendirilmesi gibi durumlarda faydalı olabilir.

TVUSG' de postmenopozal endometriumun 5 mm veya daha kalın olması halinde endometrial kanser saptama sensitivitesi artmaktadır.<sup>45</sup> Postmenopozal kadınlarda ortalama endometrial kalınlık 3,2 mm olarak bildirilmiştir. PMK ve histopatolojik tanısı endometrium kanseri olarak saptanan kadınlarda ise ortalama endometrial kalınlık 13,9- 21,1 mm olarak tespit edilmiştir.<sup>37</sup> Postmenopozal endometrial kavitede sıvı görülmesi, endometrium kanseri ve jinekolojik kanserler açısından şüphelidir ve mutlaka D&C yapılmalıdır.

Premenopozal kadınlarda, endometrium kalınlığı >10mm, heterojen en-

endometrium, endometriumda kistik, ekodan fakir alanlar, endometrium myometri-um sınırında düzensizlik, endometrial kavitede sıvı görüntüsü endometrium kanseri için şüpheli ultrasonografik bulgulardır.

### **Sonohisterografi**

Uterin kavite içerisine serum fizyolojik verilerek intrakaviter patolojilerin değerlendirilmesini sağlayan bir yöntemdir.

### **Doppler Sonografi**

Endometrial kanser tanısında rutin kullanılan bir tetkik değildir. Malignitelere neovaskülarizasyon ve damar direncinin azalması esasına dayanan bir tekniktir.

Bourne ve ark. 138 PMK'lı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, endometrium kanserinde, uterus ve endometrium arteriyel kan akımlarında düşük impedans bulmuşlardır. Bu da endometrial kanserde ayırt edici bir özelliktir.<sup>46</sup>

Daha yeni bir teknik olan power doppler USG, kan yoğunluğunu esas alır. Düşük kan akımlarına hassastır ve bu nedenle tümöral damarların tespitinde daha uygun bir tekniktir. Buna rağmen yeni başlangıçlı tümörlerde neovaskülarizasyon göstergesi olan kapiller damarları tespit etmede yeterince hassas olmadığı için kullanımında bir fikirbirliği sağlanamamıştır.

Amit ve ark. PMK şikayeti olan hastada, power doppler sonografinin yeni başlangıçlı tümörlerde neovaskülarizasyonun göstergesi olan küçük kan damarlarını tespit etmede yeterince hassas olmadığı, bu nedenle invaziv prosedürlerin yerini alamayacağı sonucuna varmışlardır.<sup>47</sup>

### **BT**

Myometrial invazyonun derinliğini saptamada kesin bir yöntem değildir. Nükslerde, bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yararlıdır. Yüksek grade'li ve ileri evre endometrium kanseri olan hastalarda, lenfatik veya peritoneal metastazları saptama amacı ile kullanılır.<sup>48</sup>

### **MR**

Endometrium kanserlerinde, myometrial invazyon ve serviks yayılımı, LN metastazı, mesane, rektum sınırlarının değerlendirilmesinde güvenilirliği yüksektir.<sup>49</sup> MR'de myometrial invazyonun en güvenilir bulgusu, myometrial geçiş zonunda gözlenen kesintidir. Geçiş zonu postmenopozal kadınlarda her zaman görülemeyebilir. Myometriumda görülen fokal bir inceltme veya tümör myometrium aralığının düzensizliği, myometrial invazyonun belirtisidir. Küçük

tümörlü hastalarda en yaygın MR bulgusu, tümöre bağlı olarak endometrial kavitede genişleme ve sıvı birikimidir.

### **PET/ BT (Pozitron emisyon tomografisi)**

Endometrium kanserlerinde kullanımı ile ilgili çalışma sayısı az olsa da PET/BT'nin endometrial kanserlerde preoperatif da pelvik ve paraaortik LN saptanmasında faydalı olduğu bildirilmiştir. Preoperatif LN saptamada PET/BT sensitivitesi %67, spesifitesi % 94, primer tümörde sensitivitesi %84 olarak bildirilmiştir.<sup>50</sup>

Belhocine ve ark. yaptıkları çalışmada postoperatif değerlendirmede endometrium kanserinde PET/BT için sensitivite %96, spesifisite %78, doğruluk oranını %90 olarak bildirmişlerdir.<sup>51</sup>

### **Patogenez**

1983 yılında, Bokhman ve ark. histomorfolojik ve prognoz açısından endometrium kanserini iki tipe ayırarak incelemişlerdir.<sup>52</sup>

Tip-1; Endometrium kanserlerinin %80'den fazlasını oluşturur ve östrojene bağlı, normal endometriumu taklit eden, düşük gradeli histolojik tipe sahip tümörlerdir.<sup>53</sup> %35-50 olguda PTEN mutasyonu saptanmıştır.<sup>54</sup>

Tip-2; Östrojenden bağımsız, endometrial atrofiden gelişirler. İleri yaşta postmenopozal, siyah kadınlarda daha çok ortaya çıkar. Öncül lezyonları yoktur. Seröz papiller veya berrak hücreli gibi yüksek gradeli histolojiye sahip agresif kanserlerdir.<sup>55</sup>

Morfolojik ve klinik farklılıklar, tip-1 ve tip-2 tümörlerin taşıdıkları gen gruplarındaki bağımsız mutasyonlardaki genetik ayrımlar ile paraleldir.<sup>56</sup>

Endometrium kanser tipleri arasındaki farklılıklar tablo-1'de gösterilmiştir.



**Tablo-1.** Endometrial kanser tipleri arasındaki farklar.

<b>ÖZELLİK</b>	<b>Tip 1</b>	<b>Tip 2</b>
<b>KLİNİK PATOLOJİK ÖZELLİKLER</b>		
<b>Östrojen ilişkisi</b>	Evet	Hayır
<b>Prekürsör lezyon</b>	Hiperplazi	İntraepitelial karsinom
<b>Yaş</b>	Genç	Yaşlı
<b>Histolojik tip</b>	Endometrioid	Non-endometrioid
<b>Grade</b>	1 veya 2	3
<b>Evre</b>	1	İleri evre
<b>Prognoz</b>	İyi	Kötü
<b>GENETİK ÖZELLİKLER</b>		
<b>Ploidi</b>	Diploid	Anöploid
<b>TP53 mutasyon</b>	%10-20	%60-90
<b>PTEN inaktivasyonu</b>	%35-50	%5-10
<b>ERBB2 overekspresyonu</b>	%5-15	%25-25 (%60 seröz)
<b>EGFR overekspresyon</b>	%10-30	%60-80
<b>KRAS Mutasyon</b>	%15-30	%0-5
<b>Mikrosatellit instabilite</b>	%20-30	%0-5

Endometrium kanserinde genetik anormalliklerin prognostik değerleri tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo-2.** Genetik Anormalliklerin Prognostik Değerleri

<b>Anöploidi</b>	Azalmış sağkalım
<b>TP53 mutasyon</b>	Azalmış sağkalım
<b>PTEN inaktivasyonu</b>	Tartışmalı Data
<b>ERBB2 protein overekspresyonu</b>	Azalmış sağkalım
<b>EGFR overekspresyon</b>	Azalmış sağkalım
<b>KRAS Mutasyon</b>	Tartışmalı Data
<b>Mikrosatellit instabilite</b>	Anlamlı değil
<b>Ki-67</b>	Azalmış sağ kalım

### **Patoloji:**

Endometrium kanserlerinin çoğu epitelyal kanserlerdir ve bunların tamamı adenokarsinomdur. En sık endometrioid adenokarsinom görülür.

### **WHO (World Health Organization; Dünya Sağlık Örgütü) Endometrium Kanserinin Histolojik Sınıflaması:**

- \* Endometrioid adenokarsinom (%80)
  - Skuamoz differensiasyonlu tip(Adenoakantom, Adenoskuamöz karsinom)
  - Villoglandüler tip
  - Sekretuar tip
  - Silyalı hücreli tip
- \* Müsinöz karsinom (%5)
- \* Seröz karsinom (%3-4)
- \* Berrak hücreli karsinom (<%5)
- \* Skuamoz hücreli karsinom
- \* Mikst hücreli karsinom
- \* Andifferensiyasyonlu karsinom
- \* Diğer nadir tipler: Glassy cell karsinom, Giant cell karsinom, Argirofilik hücreli karsinom, Koriokarsinom, Yolk sak tümörü, vb...

Endometrium kanseri sıklıkla fundustan köken alır. Endometrial kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriumu kaplayacak şekilde difüz olarak gelişebilir. Nadiren polip zemininde gelişebilir.

### **Histolojik Grade**

Endometrium kanseri için üç basamaklı FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) derecelendirme sistemi kullanılır. Derecelendirme nükleer özellikler ve yapısal büyüme paternlerine göre belirlenir.

Grade 1: Tümörün  $\leq$  % 5 solid büyüme paterni gösterir. İyi prognozludurlar.

Grade 2: Tümörün % 6-50' si solid büyüme paterni gösterir. Grade 2 lezyonlar, orta derecede prognoza sahiptirler.

Grade 3: Tümörün  $\geq$  %50 solid büyüme paterni gösterir. Grade 3 lezyonlar, sıklıkla kötü prognoza sahip olup, miyometrial invazyon ve LN metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

FIGO sisteminin tekrarlanabilirliği ve prognostik önemini düzeltme çabası

ile son zamanlarda ikili yapısal grade sistemi önerilmiştir. Tümörleri solid büyüme oranları (sırasıyla, <%50 ya da >%50) temel alınarak, düşük ve yüksek grade'li lezyonlar şeklinde basitçe ikiye ayrılabilir. Ancak bu yaklaşım, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır.<sup>57</sup> Yapısal grade ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade'i 1 puan yükseltir. Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinomlarda grade, glandüler komponentin nükleer grade'ine göre yapılır. Seröz adenokarsinom gibi tümör tipler direk yüksek gradeli tümörler olarak kabul edilirler.

### **Endometrioid Adenokarsinoma**

Endometrium kanserlerinin %80'ini oluşturur. Normal endometrium dokusuna benzer bezlerden oluşur. Glandüler kısım azalır, solid komponent ve atipi arttıkça tümör yüksek gradeli olur.<sup>58</sup> Skuamöz diferansiyasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır. Bunların biyolojik davranışları klasik endometrioid adenokarsinomaya benzer şekildedir.

### **Skuamöz Farklılaşma Gösteren adenokarsinomlar**

Endometrioid adenokarsinomların %20-50'sini oluşturur. Skuamöz diferansiyasyon gösteren ya da, göstermeyen endometrial adenokarsinomlar arasındaki fark klinik olarak önemli değildir.

Daha önce benign skuamöz farklılaşma gösteren tipler: Adenoakantoma ve malign skuamöz farklılaşma gösteren tipler: Adenoskuamöz karsinom olarak isimlendirilirdi. Artık skuamöz farklılaşma gösteren endometrium adenokarsinomu olarak isimlendirilmektedir.

Skuamöz farklılaşmanın derecesi, glandüler komponentle paralellik gösterir ve tümörün davranışı büyük oranda glandüler komponentin nükleer gradine göre gradelenir.<sup>59</sup>

### **Villoglandüler karsinom**

Endometrioid kanserlerin %2'sini oluşturur, iyi diferansiyedir.<sup>60</sup>

### **Sekretuar**

Çok nadir görülür, prognozu iyidir (%1). Erken postmenopozal kadınlarda daha sıktır. Berrak hücreli karsinomda ve sekretuar karsinomda berrak hücreler izlenebileceğinden bu iki tipin ayrımı iyi yapılmalıdır.<sup>61</sup>

### **Seröz adenokarsinom**

Agresif seyirli, kötü prognozlu olup, tip 2 endometrium kanserlerinin klasik örneğidir. Özellikle yaşlı, zayıf kadınlarda ve atrofik endometrium zemininden

gelişirler.<sup>62</sup> Histolojik olarak nükleer atipili hücrelerin kompleks papiller büyüme paterni şeklinde görülür. Bu yüzden uterin papiller seröz karsinoma (UPSC) olarak da isimlendirilir. Histolojik görünümü epiteliyal over kanserlerine benzer, hastaların %30'unda 'psammom cisimleri' gözlenebilir.<sup>58</sup> UPSC myometrial ve lenfatik invazyona meyillidir. Omental kek gibi intraperitoneal yayılımı göstergesi olan durumlar, UPSC'de minimal myometrial invazyon durumunda veya myometrial invazyon olmasa bile gözlenebilmektedir.<sup>63</sup> Mikst endometrium kanserinin en az %25'lik komponentini bile oluştursa, sağ kalım seröz karsinoma ile benzerlik gösterir.<sup>64</sup>

### **Müsinöz Karsinoma**

Intrastoplazmik müsin içeren hücreler tümörün çoğunu oluşturur.<sup>65</sup> İyi diferansiye ve prognozu endometrioid karsinoma benzerdir. Müsinöz karsinomların endoservikal adenokarsinomdan ayrımının yapılması önemlidir.

### **Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom**

Mikroskopik olarak; solid, kistik tübüler ya da papiller yapılar ve at nalı görünümünde hücreler tipiktir. İleri yaş hastalarda ortaya çıkar, son derece agresif seyirli ve kötü prognozludur.<sup>66</sup>

### **Skumöz Karsinom**

Çok nadir ve kötü prognozludur. Endometriumdan kaynaklandığını söylemek için, servikse yayılımın olmadığından emin olunmalıdır. Servikal stenoz ve piyometraya sebep olabilir.

### **Mikst Karsinom**

İki veya daha fazla tipin kombinasyonu olarak ortaya çıkar. Endometrium kanserinin mikst olarak sınıflandırılabilmesi için, bir komponentinin, tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Seröz ve berrak hücreli histolojik tipler dışında, diğer kombinasyonlar klinik açıdan çok büyük fark oluşturmazlar.

### **Undifferansiye Karsinoma**

Çok nadir olarak glandüler, sarkomatoz veya skuamöz differensiasyon göstermeyen endometrial kanserlerdir. Prognozu kötüdür.

### **Yayılım:**

Endometrium kanserlerinin farklı yayılım yolları vardır.

Tip-1; tümörler direk yayılım, lenfatik metastaz, hematojen yayılım ve intraperitoneal dökülme ile yayılır.

Tip-2; seröz ve berrak hücreli karsinomlar, epiteliyal over kanserlerine

benzer şekilde uterus dışına yayılım eğilimindedir. Genel olarak, çeşitli yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişirler.

**Direk/lokal yayılım:** En sık yayılım şeklidir. Tümörün komşu organlara yayılımıdır. İyi diferansiye tümörler kaviteye doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriumu invaze etme eğilimindedirler. Serozal invazyonla uterusu perfore edebilirler. Alt uterin segmentten köken alan tümörler servikse, üst korpustan köken alanlar ise fallop tüpleri ve serozaya daha erken invazyon gösterme eğilimindedirler.<sup>67</sup> Tümörün lokal büyümesi ile diğer komşu pelvik yapılara direkt invazyon gözlenebilir.

**Lenfatik yayılım:** LN metastazı ile derin myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, malign peritoneal sitoloji ve servikal tutulum arasında ilişki vardır. Pelvik, paraaortik ve inguinal LN'larının tutulabileceği bilinmektedir.

Lenfatik metastazlar tümörün kaynaklandığı lokalizasyona bağlı olarak çeşitlilik gösterebilirler. Fundusdaki tümörler, ligamentum infundibulopelvikumdan geçerek eksternal iliak LN'larına ve paraaortik LN'larına yayılabilirler.<sup>68</sup> Uterus orta ve alt kısım lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasından lenfatikler yoluyla eksternal iliak, internal iliak ve obturator LN'larına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik LN'ları tutulmadan paraaortik LN tutulumu daha nadir izlenir.

**Hematolojik yayılım:** Hastalığın ileri dönemlerinde görülür. Hematojen yayılım en sık (%8,4) akciğerlere olmaktadır. Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

**Peritoneal / transtubal yayılım:** Tubalardan periton boşluğuna tümör hücrelerinin yayılımı nedeniyle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak, tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.<sup>69</sup> Tümör serozal perforasyonla da peritona ulaşabilir. Adneksiyel metastaz veya seröz histoloji tipi gibi yüksek riskli durumlarda, yayılım daha fazladır.

### **Evreleme**

Günümüzde endometrium kanserinde, 2009 yılında yapılan FIGO evreleme sistemi kullanılmaktadır.

1971 FIGO klinik evrelemede; jinekolojik muayene ve uterin kavitenin değerlendirilmesi esas alınmıştır.<sup>70</sup> Bu evreleme sistemi içerisinde miyometrial

invazyon derinliği, LN metastazı gibi önemli prognostik faktörler yoktur. Ölümle-  
rin çoğunun erken evre olarak sınıflandırılan hastaların oluşturması, yüksek risk  
grubundaki hastaların belirlenmesi ihtiyacını doğurmuştur.

FIGO, 1988'de, miyometriyal invazyon derinliği, peritoneal sitoloji, LN  
tutulumu, servikal ve adneksial tutulum gibi parametreleri ekleyerek yeni bir cer-  
rahi evreleme yapmıştır.<sup>71</sup>

FIGO 1988 Endometrium Kanserinde Cerrahi Evreleme, tablo-3'de gös-  
terilmiştir.

**Tablo-3.** Endometrium Kanserinde Cerrahi Evreleme, FIGO 1988

Evre IA	Tümör endometriumda sınırlı
Evre IB	Tümör myometriumun yarısından azını tutmuş
Evre IC	Tümör myometriyumun yarısını ya da daha fazlasını tutmuş
Evre IIA	Tümör endoservikal glanduler epitelde sınırlı. Stromal bağ doku invazyon bulgusu yok
Evre IIB	Servikal stromal bağ doku invazyonu
Evre IIIA	Tümör seroza ve/ya da adneksleri tutmuş ve /ya da asit ya da periton yıkama sıvısında tümör hücreleri
Evre IIIB	Vajinal tutulum
Evre IIIC	Pelvik ve / veya paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu me- tastazı
Evre IVA	Tümör mesane ve /ya da barsak mukozasını tutmuş
Evre IVB	Uzak metastaz

Tam bir cerrahi evreleme için; uygun ve yeterli insizyon, intraperitoneal  
yıkama sıvısının sitolojik incelemesi, ekstrasfiyal histerektomi, bilateral salpin-  
gooferektomi, abdomen ve pelvisin dikkatli eksplorasyonu, şüpheli odaklardan  
biopsiler, ve pelvik ve paraaortik LN'lerin çıkarılarak optimal cerrahi evreleme  
önerilmektedir.<sup>72,73</sup> İntraoperatif frozen kesiti ve operayon sırasında myometrial  
invazyon derinliğin derecesi ve histolojik grade'in belirlenmesinde yeterli değil-  
dir. Parsiyel omentektomi, yüksek riskli hastalarda, özellikle papiller seröz  
karsinomlu vakalara eklenmelidir.

**Tablo-4.** Endometrium Kanseri FIGO 2009 Evrelemesi

<b>IA</b>	Uterusa sınırlı kalmış tümör; myometrium invazyonu yok ya da, yarısından daha az invazyon
<b>IB</b>	Uterusa sınırlı kalmış tümör; myometriumun yarısından fazlası tutulmuş
<b>II</b>	Servikal stromal invazyon (uterusu aşmamış)
<b>IIIA</b>	Tümör uterin seroza veya adnekslere invazyon yapmış
<b>IIIB</b>	Vajina metastazı ve / veya parametrial invazyon yapmış
<b>IIIC1</b>	Pelvik LN metastazı
<b>IIIC2</b>	Paraaortik LN metastazı ± Pelvik LN metastazı
<b>IVA</b>	Mesane ve/veya barsak mukozası metastazı
<b>IVB</b>	Uzak metastaz (abdominal ve/veya inguinal LN metastazları dahil)

FIGO 1988 evrelemesinde evre IA ve IB olarak sınıflandırılan hastalarda sağ kalım farkı olmaması nedeniyle, FIGO 2009'da evre IA şeklinde tek bir grup olarak birleştirilmiş evre IC hastalar ise evre IB olarak adlandırılmıştır.

Servikal glandüler tutulumun FIGO 1988 evrelemesinde evre II A'ya ait iken, evre II B hastalığın prognozunun daha kötü olması, evre II A prognozunun evre I'e benzer olması, glandüler tutulumun myometriyal invazyon derinliğine göre prognostik olarak daha az önem taşıdığına gözlemlenmesi nedeniyle 2009 sınıflandırmasında evre I'e dahil edilmiştir.<sup>74</sup>

FIGO 1988' de evre III A, batin sitolojisinde malignite saptanan olgulardan oluşan, heterojen bir gruptan oluşmaktaydı.

Yapılan çalışmalar malign periton sitolojisinin tek başına bağımsız bir risk faktörü değildir. Myometrial invazyon veya LN tutulumu gibi başka bir risk faktörü varsa hastalık daha riskli olarak değerlendirilir.<sup>75</sup> Malign batin sitolojisi cerrahi işlemin bir parçası olup patoloji raporunda ayrıca belirtilmesi gereklidir.

FIGO 1988'de evre III C kapsamında değerlendirilen, pelvik ve paraaortik LN pozitifliğinin 5 yıllık sağkalım üzerine olan etkilerindeki farklılık nedeniyle, FIGO 2009 evrelemesine göre pelvik LN tutulumu evre III C1 olarak sınıflandırıldı.

larken, paraaortik LN pozitifliği (pelvik LN pozitif ya da negatif olsun) evre III C2 olarak sınıflandırılmaya başlanmıştır.<sup>74</sup>

### **Prognostik Değişkenler**

Sağ kalımı etkileyen en önemli değişken hastalığın evresi olsa da, rekürrens ve sağkalımı değerlendirmede çok sayıda prognostik faktör saptanmıştır.

### **Yaş**

Prognoz, gençlerde daha iyidir. Yaşlı hastalarda, yüksek dereceli tümör, yüksek nüks riski, kötü histolojik tip, daha çok ve prognoz daha kötüdür. Yaş, bağımsız bir prognostik değişkendir. Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1'lik artış olduğu hesaplanmıştır.<sup>76</sup>

### **Histolojik grade**

Endometrium kanserin histolojik grade'inin prognoz ile ilişkisi çok önemlidir. Grade arttıkça nüks, myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır.<sup>76</sup>

### **Histolojik Tip**

Non-endometrioid histolojik tipler (seröz ve berrak hücreli tümörler, vb) endometrium kanserlerinin %10'unu oluşturur ve rekürrens ve uzak metastaz için yüksek risk taşırlar.

Endometrioid tipte 5 yıllık sağ kalım %92, non-endometrioid tiplerde ise %33 olarak raporlanmıştır. Kötü histolojik tipte patolojisi olan hastaların %62'sinde cerrahi evreleme sırasında hastalığın ekstrauterin yayılımı saptanır.<sup>77</sup>

### **Myometrial İnvazyon (MI)**

Myometrial invazyon derinliği;nüks gelişimi, lenf nodu metastazı ve vasküler tutulum ile ilişkili bulunmuştur.<sup>64</sup> Myometrial invazyon derinliği arttıkça, LN tutulumu ve uterus dışı metastaz atmakta, sağ kalım azalmakta ve adjuvan tedavi ihtiyacı artmaktadır. Myometrial invazyonun uterin serozaya olan uzaklığı, Myometrial invazyonunun sağ kalıma etkisini belirlemede en duyarlı faktördür. Serozaya 5mm'den daha az mesafede tümörü olan hastalarda, daha fazla ölüm ve nüks riski vardır.<sup>78</sup>

### **Lenfo-Vasküler saha invazyonu (LVSI)**

LVSI tüm endometrial kanser türleri için, rekürrens ve ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür.

Taşkıran ve ark. çalışmalarında LVSI'nın multivaryan anlizlerde retroperitoneal LN metastazı ile korele olduğunu bildirilmişlerdir.<sup>79</sup>



## **İstmus ve serviks tutulumu**

Yüksek gradeli ve invaziv tümörlerde siktir. İstmus, serviks veya her ikisinin tutulumu, artmış ekstrauterin yayılım, LN tutulumu ve rekürens ile ilişkilidir. Bir çalışmada sadece uterus fundusun tutulduğu hastalarda %13 rekürens olurken bu oran, alt uterin segment veya serviks tutulumu olduğunda, %44 olarak rapor edilmiştir.<sup>80</sup> Bazı merkezlerde yüksek risk faktörleri olmasa bile bu hastalara adjuvan radyoterapi (RT) verimesi önerilmiştir<sup>81</sup>.

## **Adneksiyel tutulum**

Adneksiyel tutulumda diğer prognostik parametreler önemlidir. Özellikle Mİ önemlidir. Derin Mİ' da, 1/4 oranında adneksiyel tutulum vardır. Adneksiyel tutulum varsa nüks oranı %14'ten, %38'e çıkmaktadır.<sup>82</sup> Erken evre olguların %10'unda adneksiyel mikrometastazlar vardır.

## **LN metastazı**

Myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji ve servikal tutulum ile LN metastazı arasında ilişki vardır.

LN metastazı olan hastalarda 6 kat fazla nüks gelişme oranına sahiptir. Pelvik LN tutulumu olanların %60'ında paraaortik LN tutulumu mevcuttur.<sup>78</sup> Pelvik LN'lerin tutulumu olmaksızın paraaortik LN tutulumu oranı %2'dir. 5 yıllık sağ kalım LN tutulumu olan hastalarda 1/2 iken, negatif hastalarda %90'dır. Paraaortik LN metastazının, pelvik LN metastazından daha kötü prognozlu olduğu ve sağ kalımın daha az olduğu bildirmiştir.<sup>78</sup>

Yapılan çalışmalarda beş yıllık sağkalım oranlarının pelvik LN için %70-80, paraaortik LN tutulum olanlar için %30-40 düzeyinde olduğu saptanmıştır.<sup>82</sup> Pelvik LN negatif olanlarda nüks %10,5 iken, pozitif olanlarda %56 olarak bulunmuştur.<sup>78,83</sup>

## **Peritoneal Sitoloji:**

Malign periton sitolojisi; endometrium kanseri adnekslere, periton yüzeyine veya LN yayılmış ise sağ kalımı olumsuz etkilediği, bulunmuştur.<sup>69</sup>

## **Tümör büyüklüğü:**

Tümör büyüklüğü, LN metastazı ve rekürens açısından önemli olan bir prognostik faktördür.

Kim ve ark. çalışmalarında, 2 cm altındaki tümörlerde %4, LN metastazı görülürken, 2 cm üzerinde bu oran %15'e, uterus kavitesi tümörle dolu olduğunda %35'e yükselmektedir.<sup>84</sup>

Tümör boyutunun > 2 cm olan hastalarda LN tutulumunun arttığı ve sağ kalımın azaldığı gösterilmiştir. 5 yıllık sağ kalım hızı 2 cm'den küçük tümörü olanlarda %98 iken, 2 cm'den büyük tümörü olanlarda %84 ve tüm uterin kaviteyi dolduran tümörü olanlarda %64 olarak bulunmuştur.<sup>85</sup>

### **Hormon reseptörleri**

Yapılan çalışmalarda ESR (östrojen reseptörü) ve PGR (progesteron reseptörü) düzeylerinin, endometrium kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir.<sup>86</sup> Her iki reseptörün (+) olduğu hastalarda sağ kalım, reseptörlerin (-) olduğu hastalara göre daha fazladır. PGR düzeyi ESR'ye göre sağ kalımı belirlemede daha etkilidir.<sup>87</sup> Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

### **DNA ploidi / Proliferatif indeks:**

Endometrial adenokarsinomların, %65'inde DNA içeriği diploiddir. Diploid olmayan tümör oranı, evre, tümör diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ile artmaktadır. Anöploidi arttıkça sağ kalım azalır.

### **Kanser ve Enflamasyon:**

Kanser ve enflamasyonun ilişkisi, 19. yüzyılda Virchow tarafından ileri sürülmüştür. Balkwill & Mantovani yaptıkları çalışmada kronik enflamasyon gözlenen kanser dokularına lökosit akışını gözlemledikten sonra, lökositlerin tümörün büyümesinden sorumlu olabileceğini iddia etmiştir.<sup>88,89</sup>

Genel olarak tümörler kemik iliğine infiltrasyon veya hematopoetik progenitor hücrelere zarar veren proinflamatuvar sitokinler ve serbest radikaller üreterek, hematopoezi ve hematolojik parametreleri etkileyebilir.

Standart hematolojik değerlendirme; hemoglobin, lökosit ve platelet sayılarını içine alır. Çalışmalar bu parametrelerin kanserde prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilceğini göstermiştir.<sup>90,91</sup>

Malign hastalıklarda lökositoz olduğu iyi bilinmektedir.<sup>92</sup> Lökositozun servikal kanser ve akciğer kanseri gibi birçok kanser için prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>93,94</sup>

Hanahan ve Weinberg kanserin 6 ayırt edici özelliğini öne sürmüşlerdir.<sup>95</sup>

1. Büyümede kendi kendine yeterlilik,
2. Büyüme inhibisyonuna duyarsızlık,
3. Programlı hücre ölümünden kurtulma,
4. Sınırsız replikatif potansiyel

5. Devam eden anjiogenez
6. Doku invazyonu ve metastaz

Bunlara çığır açan bir katkı olarak Collata 'nın kanserin yedinci işareti olarak ileri sürdüğü ekstrasik ve intrinsik yolaklar aracılığı ile olan kanser ilişkili enflamasyondur.<sup>96</sup>

Intrinsik yolakta genetik mutasyonlarla kanser oluşur ve enflamatuvar ajanların salınımı ile tümör büyümesi gerçekleşir.

Ekstrasik yolakta; enflamasyon ortamı kanser oluşuma yol açmaktadır. Epidemiyolojik veriler, kanser başlangıcında enflamasyon teorisini glen-dirmektedir.

Örneğin enflamatuvar bağırsak hastalığı; kolon kanserini riskini, prostatit; prostat kanseri riskini ve belirli mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlar, mide kanseri riskini artırmaktadır.<sup>97,98,99</sup> Ayrıca, Non Steroid Anti-Enflamatuvar İlaçların (NSAİ) uzun süreli kullanımlarının, risk taşıyan hastalarda kanser görülme insidansını önemli ölçüde düşürmektedir.<sup>100</sup>

Over kanserlerinde, trombositozun sadece prognoz için kötü bir belirteç olmadığını, aynı zamanda tümör kaynaklı interlökin-6 (İL-6) gibi trombopoetik sitokinlerin parakrin dolaşıma geçerek tümör büyümesini artırdığı da gösterilmiştir.<sup>101</sup>

Tavares-Murta ve ark. ileri serviks kanserli hastalarda, preinvazif serviks kanseri olanlara göre, lökositozun daha fazla olduğunu ve nötrofilinin kanseri invazyon derecesi için iyi bir prediktör olduğunu göstermişlerdir.<sup>102</sup>

Preoperatif lökositoz ve nötrofili ile kanser arasındaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak, kanserin granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), İL-1, İL-6 ve TNF- (Tümör nekroz faktör- ) gibi tümör ilişkili lökositoz ve ntrofiliyi etkileyebilecek büyüme faktörlerini ürettiği gösterilmiştir.<sup>103</sup>

Trombositoz endometrium kanserlerinde de agresif hastalığın ve kötü prognozun bir belirtecidir.<sup>90</sup> Trombositler, kanserdeki tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmekte ve tümör damar yapısını koruduğu için tümör büyümesi ve proliferasyonu arttırmaktadır.<sup>101</sup>

Endometrium kanseri için preoperatif trombositoz, venöz tromboembolik olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve azalmış sağ kalım için de güçlü bir belirteçtir.

Preoperatif trombositoz Matsua ve ark. tarafından agresif hastalık için bir belirteç olarak kullanılması önerilmiştir.<sup>104</sup> Düşük molekül ağırlıklı heparinin diğer kanser tiplerinde, prospektif klinik deneylerde, vasküler tromboembolik komplikasyonları engelleme etkisi yanında, sağ kalımı da artırdığı gösterilmiştir.<sup>105</sup>

Ayrıca venöz tromboembolik olaylar açısından yüksek riskli endometrial kanser hastalarının oluşturduğu alt grubun da sağ kalım sonuçlarını artırmak adına uzun süreli antikoagülan profilaksisinden fayda görebileceği ileri sürülmüştür.<sup>104</sup>

Kanserin bir çok invivo modelinde, enflamatuvar sitokin uyarılarının engellenmesi tümör gelişimini azaltmakta, hatta gerilemeye yol açmaktadır.<sup>106</sup>

Renal hücreli kanser hastalarında tümör nekroz faktörünün ( TNF $\alpha$  ) antagonistlerinin denenmesi 1 yıl sonunda olumlu prognostik sonuçlar doğurmuştur.<sup>107</sup>

### **Endometrium Adenokarsinomu ve Enflamasyon**

Hem deneysel, hem de epidemiyolojik bulgular kronik enflamasyonun endometrial karsinogenezde çok önemli olduğunu vurgulamaktadır.<sup>108,109</sup>

Agressif endometrial tümörlerde inflamatuvar mediatörlerle (İL-1, TNF $\alpha$  ve matriks metalloproteinazları), tümör ilişkili makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin up-regülasyonu olduğu görülmüştür.<sup>108</sup>

Endometrium kanserlerinde, enflamatuvar yolakta genetik yatkınlık oluşturabilecek tek nükleotid polimorfizmlerinin de karsinogenezde etkili olabileceği hipotezi vardır.<sup>110,111</sup>

İntriksik yolakta, PTEN ve Kras gibi bir dizi genetik mutasyonun endometrial adenokarsinom gelişimi ile bağlantılı olabilir.<sup>112,113</sup> Bu mutasyonlar, ayrıca enflamatuvar mediatörlerin up-regülasyonları ve enflamatuvar transkripsiyon faktörü: aktive B hücrelerinin nükleer faktör kapa-hafif-zincir-güçlendirici (NF $\kappa$ B)'nin aktivasyonu ile de ilişkilendirilmiştir.<sup>114</sup>

### **Endometrial Adenokarsinomda Hormonlar ve Enflamasyon**

#### **Östrojen ve Progesteron Uyarıları**

Endometrium kanserlerinde aromataz aracılığıyla östrojenlerin lokal biosentezinin artışı tümör invazyon hızı ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır.<sup>115</sup>

Östrojen, endometrial proliferasyonu ve vaskülarizasyonu artırır. ESR1 geni, endometrial proliferasyon ve PGR gen ekspresyonunu sağlar.<sup>116</sup>

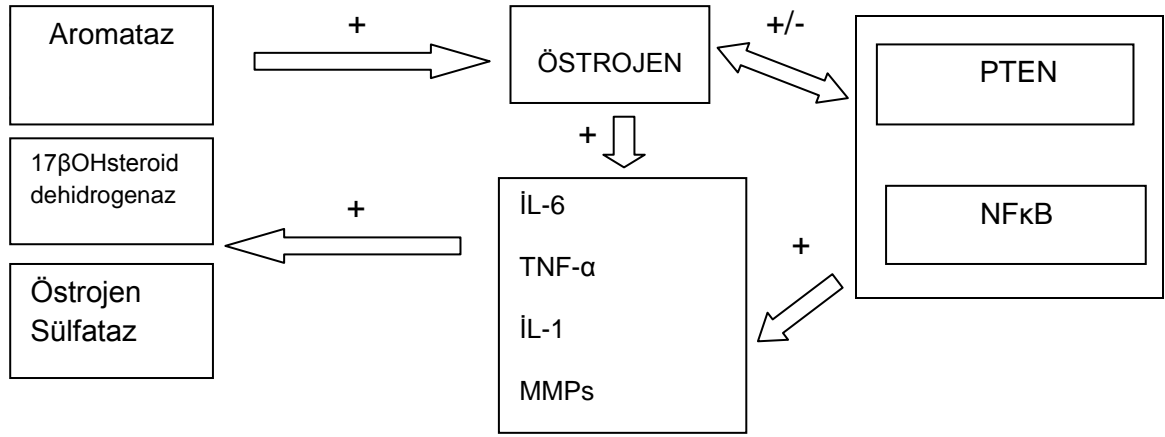
ESR2, ESR1 üzerine inhibitör etkilidir. ESR2 mRNA'larının toplam konsantrasyonunun postmenopozal kadınlarda azalır, karşılanmamış ESR1 aktivasyonu aracılığıyla postmenopozal endometrium östrojene daha duyarlı hale gelir. Bu yüzden, ESR izoformlarının ekspresyonundaki dengesizlik, özellikle menopozal geçiş sırasında olduğu gibi anovulatuvar döngüyle paralel bir şekilde meydana gelirse, östrojen kaynaklı hiperplazi ve karsinogenezde önemli olabilir<sup>117,118</sup>.

PGR' nin aktivasyonu, endometrial proliferasyonda azalmaya neden olur. Eğer progesteron sentezi yetersizse, endometrium hiperplastik hale gelir ve endometrium kanser riskini artır. PGRA transkripsiyonel represör olarak davranır ve östrojen tarafından indüklenen proliferasyonu inhibe eder. PGRB ise endometrial östrojen agonisti gibi davranarak endometriumda aktive edici olarak işlev görür.<sup>119</sup>

Kötü diferansiye endometrium kanserlerinde, ESR1 ve PGR ekspresyonunun azaldığı, ESR2 ekspresyonun değişmeden devam ettiği bildirilmiştir.<sup>120</sup> PGR ekspresyonu daha çok hastalısız yaşam süreleriyle ilişkilidir ve agresif tümörlerde ve ileri evre hastalıkta down-regüle olur.<sup>119</sup>

Normal endometriumda östrojen, İL-6, İL-1, TNF- $\alpha$ , MMP 'ler dahil birçok enflamatuvar sitokini up-regüle etmektedir.<sup>121</sup> Endometrium kanserinde östrojen, birçok enflamatuvar faktörün düzenlenmesinde, transkripsiyon faktörü olarak önemli olan aktive B hücrelerinin nükleer faktör kapa-hafif-zincir-güçlendirici (NF $\kappa$ B) sinyallerini aktifleştirir.<sup>122</sup>

Östrojen ve enflamatuvar uyarılar arasındaki potansiyel etkileşimler Şekil-1'de özetlenmiştir.



Östrojen Biyosentezi

Genetik komponentler

Pro-enflamatuar mediatörler

**Şekil-1.** Östrojen ve enflamatuvar uyarılar arasındaki potansiyel etkileşimler

Birçok çalışma, progesteronun NFκB'nin kontrolü altındaki sitokinlerin salınımını inhibe ettiğini ve siklooksijenaz-2 (COX2) transkripsiyonunu inhibe ederek prostaglandin üretimini ve enflamasyonu azalttığını göstermiştir.<sup>123,124</sup>

Sonuçta endometrium kanseri, östrojen ve progesteron uyarısı oranında artışa neden olan steroid reseptör izoformundaki değişiklikler ile karakterizedir. Bu artış endometrial proliferasyonu hızlandırabilir, enflamatuvar mediatörleri artırabilir, bu da tümör büyümesine neden olur.

### **Androjenler:**

Son zamanlarda yapılan sistematik incelemelerde PKOS'da endometrium ve over kanseri gelişme riskinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>125</sup> Androjen reseptörleri (AR) endometriumda en yüksek konsantrasyonuna proliferatif fazda ulaşır. PKOS'da endometriumda AR'lerin ve steroid ko-aktivatörlerin aşırı eksprese edildikleri tarif edilmiştir.<sup>126</sup> AR, 5α- redüktaz tip-1 ve tip-2 enzimlerinin ekspresyonları endometrium adenokarsinomlarında sırasıyla %80 ve %88 olarak tespit edilmiştir.<sup>127</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü-1'in (IGF:İnsülin-like growth factor) androjenler tarafından regülasyonunun endometrium hücre proliferasyonunu etkilediğini ileri süren kanıtlar bulunmaktadır.<sup>128</sup> Bu yüzden androjenlerin endometrium proliferasyon ve enflamasyonu üzerinde hem doğrudan AR aracılı etkilerinden, hem de ESR aracılı dolaylı etkilerinden söz edilebilir.

### **Glukokortikoidler:**

Glukokortikoidler iyi bilinen anti-enflamatuvar ajanlardır ve endometriyumda glukokortikoid reseptörleri (GR) eksprese edilir. Glukokortikoidlerin sitokin üretimini ve prostaglandin sentezini sınırlandırdıkları gösterilmiştir<sup>129</sup>.

### **Endometrium adenokarsinomlarında Genetik ve Hücresel Mutasyonlar**

Endometrial adenokarsinomda en sık görülen genetik mutasyon tümör süpresör gen PTEN'in inaktivasyonudur.<sup>113</sup>PTEN, fosfatidilinositol-(3,4,5)-trifosfatı (PIP3) PIP2'ye dönüştürerek down-regüle eden bir lipid fosfataz olan tensin homologu proteini ve fosfatazı kodlar. PIP3; hücresel proliferasyon, adezyon ve migrasyon kontrolü etkisi olan AKT sinyalini aktifleştirir.<sup>130</sup> PTEN ve AKT aynı zamanda NFκB kontrolündedir. Mutant PTEN içeren endometrial adenokarsinomlarda, AKT fosforilasyonun artan seviyeleri nükleusta aktive NFκB bulunmasıyla sonuçlanmıştır.<sup>114</sup>

Kanserli hücrelerdeki genetik değişiklik sonucunda, NFκB transkripsiyonu ile enflamatuvar sitokin ve mediatörlerin salınımı, anjiyogenik ve mitojenik sitokinlerin üretilmesi artar.<sup>131</sup> NFκB aktivasyonu tümör gelişimi yanında, kronik enflamasyon görülen dokularda da gösterilmiştir. NFκB sinyalinin durdurulmasıyla tümör gelişiminin azaldığı, apoptozisin arttığı ve inflamatuvar sitokinlerin salınımının azaldığı izlenmiştir.<sup>132</sup> NFκB endometrial hücrelerde östrojen etkisi ile enflamasyonu artırarak karsinogeneze sebep olabilir.

K-RAS mutasyonu enflamatuvar sitokinler, migrasyon, büyüme ve anjiyogenezi artırarak karsinogeneze sebep olabilir.

### **Endometrium Adenokarsinomunda Enflamasyonun Lokal Mediatörleri**

#### **Sitokin ve kemokinler**

Endometrium adenokarsinomunda sitokinler hücre invazyonuna ve anjiyogeneze aracılık ederek tümör gelişimini hızlandırabilir. TNF-α ve İL-6 gibi pro-enflamatuvar sitokinler NFκB'yi aktive ederek endometrium adenokarsinomundaki hücre invazyonu, anjiyogenez ve sinyal yollarını aktive eder.<sup>133,134</sup>

Kemokinler, sitokinlerin bir alt ailesidir, anjiyogenik ve mitojeniktirler ve tümör gelişimini arttırdıkları gösterilmiştir.<sup>135</sup>

Monosit kemotaktik proteini-1(CCL2) endometrium karsinomlarında up-regüle olur. Mikrovasküler endotel hücreleri üzerinde doğrudan anjiyojenik etkileri ve neoplastik hücreler üzerinde de migrasyon yönünde etkileri ve immün hücreler üzerine de etkilerinin bulunduğu ileri sürülmüştür.<sup>136</sup>

### **Lökositler:**

Tümör tarafından salgılanan proenflamatuvar sitokinler tarafından immün sisteminin makrofaj, nötrofil, NK hücreleri, dentritik hücreler, T ve B lenfositleri gibi hücreler bölgeye çağrılır. Endometrium kanserinde, bu hücrelerin infiltrasyonları normal endometrium dokusuna kıyasla artış göstermiştir.<sup>108</sup>

Makrofajlar, enflamasyon ve kanser gelişiminde önemli bir faktördür. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF:Vascular endothelial growth factor) ve anjiyopoetinler dahil bir dizi anjiyojenik faktör salgılayabilirler. Makrofaj infiltrasyonunun engellenmesi kolon kanseri insidansını ve şiddetini anlamlı derecede azalttığı göstermiştir.<sup>137</sup>

Lin ve ark. yaptıkları çalışmada, makrofaj infiltrasyonu engellendiğinde meme kanserli farelerde, tümör gelişiminin önemli ölçüde azaldığı ve metastaz hızının azaldığı bildirilmiştir. Makrofajların tekrar ortama sunulması tümör gelişimini kontrol grubundaki tümörlere yetişecek şekilde artırmıştır.<sup>138</sup> Endometrium adenokarsinomunda da, anjiyogenezin makrofajlar tarafından hızlandırılması söz konusudur.

Nötrofillerin, tümör gelişimine makrofajlara benzer mekanizma ile VEGF ve fibroblast büyüme faktörü (FGF: Fibroblast growth factor) gibi anjiyojenik faktörler ve proteazların üretimi ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>139</sup>

Dentritik hücreler; antijenle karşılaşınca matür hale dönüşürler. Kanserde, immatür dentritik hücrelerin artan sayısı, tümöre karşı immün toleransın arttığını göstermektedir. Tümör kaynaklı faktörlerin dentritik hücrelerin immatür halde kalmasına neden olduğu ya da, diferansiyasyonu inhibe ettiği düşünülebilir.<sup>140</sup> Dentritik hücreler de benzer şekilde, VEGF gibi, anjiyojenik faktör üretebilir ancak, endometrium adenokarsinomundaki rolleri henüz tam olarak incelenmemiştir.<sup>139</sup>

NK (Natürel killer) hücrelerinin yok edilmesi, başlangıç safhasındaki tümörlerde büyümeye yol açmıştır.<sup>141</sup> NK hücreleri interferon- $\gamma$  gibi anti-anjiyojenik faktörlerin salınımı ile tümörün yıkımını sağlayabilir.<sup>142</sup>



### **Trombositoz:**

Malign tümörlerle trombositoz arasındaki ilişki, ilk olarak Reiss tarafından 1872'de rapor edilmiştir. Trombositoz, akciğer, böbrek, mide, meme, pankreas ve kolon kanseri gibi birçok solid tümörde saptanmıştır. Ayrıca serviks kanseri, vulvar kanser, endometrial kanser ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde de trombositoz varlığı saptanmıştır. Bu hastalarda saptanan preoperatif trombositozun; ileri evre hastalık, suboptimal sitoredüksiyon ve kötü yaşam süreciyle ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>142,143</sup>

Nash ve ark. trombosit sayısının artışı ile malign hastalıklarda metastaz oranında artma olduğunu ve antitrombotik ajanlar ve düşük trombosit sayısının ise bu oranı azalttığını belirtmişlerdir.<sup>144</sup>

Ziomet ve ark. ve Menczer ve ark. epitelyal over kanserli hastalarla yaptıkları çalışmalarda ileri evre hastalarda; trombositozun olduğunu, serum Ca-125 değerlerinin daha yüksek olduğunu, batında asit olduğunu ve sağ kalımın daha az olduğunu belirtmişlerdir.<sup>145,146</sup>

Gianella ve ark. 120 endometrium kanserli olguda preoperatif trombosit değerlerinin  $>300.000 \text{ mm}^3$  olduğu hastalarda tümör grade'i için kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.<sup>147</sup>

Gorelik ve ark. çalışmalarında, 99 endometrium kanserli hastada, kötü prognostik faktörleri olan ve ileri evre hastalarda trombosit sayısının  $> 400.000 \text{ mm}^3$  olduğunu ve preoperatif trombositozu olan hastalarda özellikle, hastaliksız geçen süre ve sağ kalımın kısalacağını belirtmişlerdir. Fakat preoperatif trombositozun sadece evre III ve evre IV hastalar açısından kötü prognostik özellik göstergesi olduğunu söylemişlerdir.<sup>148</sup>

Ayhan ve ark. yaptıkları çalışmada; 155 endometrial kanser olgusunu incelemişler ve preoperatif trombositozun özellikle ileri evre endometrium kanserlerinde servikal tutulumu göstermede, önemli bir prognostik faktör olduğunu ve radikal histerektomi kararı almada etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Fakat, yine histolojik tip, grade, evre, myometriyal invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler alan pozitifliğini etkilemediğini bildirmişlerdir.<sup>149</sup>

Scholz ve ark. 59 ileri evre endometrium kanserli olguda preoperatif trombositozun kötü prognostik faktör olduğunu ve bu hastalarda, özellikle 5 yıllık sağ kalımın azalmış olduğunu göstermişlerdir.<sup>150</sup>

## **SIRS Markerleri**

Son yıllarda, hipoalbüminemi, CRP ve hipoalmünemiği birleştiren Modifiye Glasgow Prognostik Skoru ve tam beyaz kan sayımı (WBC) ya da, komponentleri olan NLO(nötrofil lenfosit oranı) ve PLO (platelet lenfosit oranı) gibi parametreler enflamatuvar belirteçlerin yeni birer ifadesi olarak birçok hastalıkta prognostik ve prediktif belirteçler olarak kullanılmaya başlamıştır.

Konağın kansere olan immün yanıtı lenfosit bağımlıdır. Rezeke edilen pankreatik adenokarsinom ve kolon karsinomlarında, lenfositlerin azalması cerrahi sonrası daha düşük sağ kalım oranları ile ilişkili bulunmuştur.<sup>151,152</sup>

Epitelyal over kanseri vakalarında yaşam süresini tahmin etmek için yüksek NLO, yüksek CRP ve trombositoz tespit edilmiştir.<sup>153,154</sup>

Dossus ve ark. yaptıkları kohort çalışmasında CRP, İL-6 ve İL-1 gibi enflamatuvar belirteçlerin artan seviyelerinin, endometrium kanser riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir.<sup>155</sup>

Son dönemlerde Stone ve ark. over kanserinde trombositozun, tümörden salınan proenflamatuvar sitokin İL-6'nın trombopoetin seviyelerinde artış ve kemik iliği trombopoiezinin artışı ile oluşan paraneoplastik bir fenomen olduğunu göstermiştir.<sup>101</sup>

Tormuond ve ark. 535 hastada yaptıkları bir çalışmada, preoperatif anemi, lökositoz ve trombositozun, endometrial adenokarsinomu olan hastalarda ileri evre ve azalmış sağ kalım ile ilişkili olduğu bulmuşlardır.<sup>156</sup>

Serviks kanseri için lökositoz bağımsız prognostik faktör olarak bildirilmiş ve postoperatif yüksek beyaz küre düzeylerinin de yaygın hastalığa işaret ettiğine dair raporlar da bildirilmiştir.<sup>102</sup> Serviks kanserli hastaların %11'inde lökositoz saptanmıştır.<sup>157</sup>

NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi, PLO da mutlak platelet sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi olarak tanımlanır<sup>158</sup>.

NLO ve PLO endometrial kanserde lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, NLO ve PLO'nun endometrial kanserdeki prediktif değerleri ile ilgili çok az şey bilinmektedir ve bu hastalıktaki lenf nodu metastazı için prediktif değerlerini değerlendiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır.<sup>159</sup>

## **NLO**

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayı-

sında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir enflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Enflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II ) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment ) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve "nötrofil lenfosit stres faktörü" adı verilmiştir.

NLO'nun birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe çoğalmaktadır. NLO değeri, akciğer kanserli, kolorektal kanserli ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış hastalarda araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süreleriyle orantılı bulunmuştur.<sup>160,161</sup>

Artmış NLO'nun kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda NLO'da yükselme ile akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.<sup>162</sup> NLO'nun, kolorektal ve over kanserinde sağ kalım üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir.<sup>160</sup>

### **PLO**

Hem nötrofilinin, hem de trombositozun bulunması kanser ilişkili enflamasyona non-spesifik bir cevap olarak düşünülebilir.<sup>158</sup> PLO da bildirildiği üzere rezeke edilmiş pankreatik kanserde önemli bir prognostik belirteçtir.<sup>163</sup>

Platelet ekspresyonu ve kanserin biyolojik davranışı arasındaki ilişki için altta yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. İL-1, İL-2 ve İL-6 gibi proenflamatuvar mediyatörlerin stimülasyonu sonucunda megakaryositler ve prekürsörlerinin trombositozu aracılık ettiği düşünülebilir. Yükselen platelet sayısı, enflamasyonun şiddetlendiğini gösteren ek bir belirteç de olabilir.<sup>103</sup>

Wrang ve ark. yaptıkları bir çalışmada yükselen preoperatif NLO ve PLO değerlerinin endometrium kanserinde artan servikal stromal tutulum riski ile korele olduğunu bulmuşlardır.<sup>164</sup> Servikal stromal tutulum için preoperatif MR görüntüleme kullanılsa da, bu yöntem pahalı olması nedeniyle preoperatif rutin olarak bakılan lökosit, nötrofil ve platelet sayılarından yola çıkılarak NLO ve PLO'nun, servikal stromal tutulum açısından MR görüntüleme gibi daha ileri değerlendirme gerektiren hastaları seçebilmek için kolay ulaşılabilir, eleyici bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir.<sup>164</sup>

Endometrial kanserin cerrahi olarak evrelendirilmesinde histerektomi ve bilateral salpingooferektomi, peritoneal yıkama ve eksploratif laparotomi ya da laparoskopi kullanılarak pelvik ve paraaortik lenf nodu (PPALN) örnekleme kullanılabilir. Ancak pelvik LN diseksiyonu (PLND) ya da paraaortik LN diseksiyonunun (PALND) performansı hakkında bir fikir birliği yoktur.<sup>165</sup>

Cerrahi endometrial kanserin primer tedavisinde çok önemli bir yer tutmaya devam etmektedir. Küratif amaçla cerrahi tedavi, retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu ile birlikte total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi kapsamaktadır. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu düşük risk grubundaki hastaların tedavisinde aşırıya kaçılabilceği düşüncesiyle tartışılmaktadır. Sonuç olarak yüksek risk grubundaki hastaların tespit edilmesi ve daha bireyselleşmiş tedavilerin sunulabilmesi için büyük bir çaba harcanmaktadır.

2007 yılında, "Surveillance Epidemiology and End Results" (SEER) programının yaptığı retrospektif bir çalışma, geniş bir populasyon veri tabanını inceledi ve lenfadenektominin endometrial kanser hastalarının yaşam süresini artırdığı sonucuna vardı.<sup>166</sup> Ancak, yakın zamanda prospektif olarak yapılan bir çalışma, lenfadenektominin erken dönem endometrial kanseri bulunan kadınlarda, toplam ya da nüks görülmeyen yaşam süresini artırmaya katkı sağladığına ilişkin bir kanıt bulamamıştır.<sup>82</sup> Bu yüzden, lenfadenektomi uygulanan hastaların yaşam sürelerine katkı sağlayan faktör, önemli bir prognostik faktör olarak hastalık açısından pozitif lenf nodu bulunan hastaların tespit edilmesi ve uygun adjuvan tedavisin verilmesi olabilir.<sup>167</sup>

Ne yazık ki, LN metastazının preoperatif tanısı için en sık kullanılan iki tanı yöntemi serum CA-125 ve MR görüntülemenin hassasiyet / özgüllük değerleri, sırasıyla, yalnızca %61,5-77,8 / %81,0-94,9 ve %50,0-62,2 / %92,0-94,9 olarak bildirilmiştir.<sup>168</sup>

Bazı yazarlar preoperatif serum CA-125 değeri < 40 U/ml olan hastalar için tam PLND önerirken, diğerleri serum CA-125 değerinin endometrial kanser hastalarında LN metastazını öngörmek için kullanılmasının yararını gösterememişlerdir.<sup>169,170</sup> MR'nin %10'luk bir yalancı pozitiflik ve %35'lik yalancı negatiflik oranı bulunmaktadır.<sup>82</sup>

Endometrium kanserli hastalarda pelvik ve/veya para-aortik LN tutulumu bulunan hastaları preoperatif dönemde belirlemek için noninvazif bir testin geliştirilmesi gerekmektedir.

Bu yüzden, endometriyum kanseri olan hastalarda LN metastazını öngörmek açısından, preoperatif SIR belirteçlerinin prediktif değerini belirlemek, hasta için gerekli ve yeterli olan cerrahi girişimin ve tedavi planının daha doğru yapılmasını sağlayacak, ekonomik kayıpları, işgücü kaybını, hastanın mortalite ve morbititesini azaltacaktır.

Birçok malign tümör için preoperatif standart olarak yapılan hematolojik parametrelerden yararlanılarak ucuz, kolay uygulanabilir, non-invaziv yeni prognostik biyobelirteçlerin kullanımı ile yeni tedavi modalitelerinin yapılması amaçlanmaktadır.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2001- Aralık 2013 tarihleri arasında, hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, preoperatif probe küretaj (P/C) materyalinin patolojik incelemesine göre endometrium kanseri tanısı alan, postoperatif olarak patolojisi endometrium kanseri olarak bildirilen 340 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Hasta bilgilerine hastane bilgisayar sistemi kayıtları ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Çalışmamız için hastanemiz etik kurulu tarafından 19.12.2013 tarih ve 432 sayı ile onay alınmıştır.

Daha önceden pelvik veya diğer sistemlere ait kanser hikayesi olan (n=20) ve otoimmün hastalığı olan (n=9) hastalar sistemik yanıt belirteçlerinin etkilenme ihtimalleri olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamızın şartlarına uygun toplam 311 hasta tespit edildi. Operasyon sırasında bu hastaların 273'üne BPLND (bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu) ve / veya BPPALND (bilateral pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu diseksiyonu) yapıldığı tespit edildi ve sadece bu hastalar çalışmaya dahil edildi.

Tüm olguların yaşı, eşlik eden hastalıkları (diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, tiroid ve astım...v.b.), kanser öyküsü (meme kanseri, kolon, akciğer, karaciğer,..v.b.), obstetrik öyküleri (gravida, parite sayıları), menopoz durumu, vücut kitle indeksi (VKİ) ve operasyon tarihinden bu yana geçen süre (ay olarak) hesaplandı. Postoperatif patolojik inceme sonucu bulunan tümör tipi, tümör boyutu (santimetre olarak), tümör grade'i, cerrahi ve klinik evresi, batın sıvısı pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, miyometriyal invazyon varlığı ve derecesi, çıkarılan LN'lerde tümör tutulumu olup olmadığı gibi klinikopatolojik veriler değerlendirildi.

Hastaların gerek dış merkezlerde, gerekse hastanemizde preoperatif yapılan smear ve P/C sonuçlarına hasta dosyalarından ulaşıldı. Çoğu P/C materyalinin patolojik incelenmesinde endometrial malignite tanısı ile beraber histolojik tiplendirme ve derecelendirmenin yapılmış olduğu tespit edildi. Çalışmamızda en son olarak 2009 yılında revize edilen ve şu anda da güncel olan FİGO 2009 evreleme sistemi kullanıldı. 2009 yılından önce yapılmış operasyonlarda hastaların evreleri FİGO 2009 sistemine uygun olarak revize edildi ve bulunan yeni evreler analizlerde kullanıldı.

Çalışmamıza alınan hastaların, preoperatif muayene kayıtlarından elde edilen ultrasonografik endometrium morfoloji ve endometrial kalınlık verileri kaydedildi. Kliniğimizde ultrasonografi ile endometrium değerlendirilmesinde standardize edilmiş yöntemler ile yapılmaktadır. Buna göre tüm hastalara transvaginal ultrasonografi ile değerlendirme yapılmış preoperatif endometrium morfolojisi ve endometrial bileşkenin devamlılığı incelendikten sonra, dıştan dışa endometrium total kalınlığı, longitudinal planda en kalın yerinde ölçülerek, intrakaviter sıvı ekosunu varlığında ise yine longitudinal olarak endometrium ön ve arka duvar kalınlıkları sıvı ekosundan ayrı ölçülmüştür. Kaydedilen ölçümler retrospektif olarak hastane arşivindeki hasta dosyalarından taranarak elde edildi. Ölçümler transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Bazı hastaların endometrial kalınlık ölçümlerine dosyalara kayıt yapılmadığı için ulaşılamadı.

Hastalara yine jinekoloji ve onkoloji cemiyetince önerilen standart cerrahi teknikler kullanılmıştır. Batın kesisi hastaya uygun olarak, phannensteil, göbek altı median veya göbek üstü ve göbek altı median kesi ile yapılmıştır. Operasyonda öncelikli olarak tüm hastalarda batın eksplorasyonu, sitolojik inceleme için batın sıvısı örnekleme yapıldıktan sonra, total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO), bilateral pelvik  $\pm$  paraaortik lenf nodu diseksiyonu  $\pm$  omentektomi  $\pm$  apendektomi yapılmış. Batın içersindeki şüpheli lezyonlardan biopsiler alınmış. Histerektomi piyesi operasyon sırasında ortadan kesilerek miyometrial invazyon varlığı ve derecesi, tümör volümü ve servikal uzanım hakkında yorum yapılmıştır. İyi diferansiye olmayan ve gözle miyometrial invazyon belirlenemeyen, şüpheli hastalarda frozen uygulanarak myometrial invazyon derecesi değerlendirilmiştir. İyi prognostik verilere sahip olan hastalarda sadece pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılırken, kötü prognostik grupta pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanmıştır. Bu grup hastalara omentum biyopsisi de eklenmiştir. Cerrahi olarak uygun olan olgularda circumflex arterden renal venler düzeyine kadar lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Tüm materyaller hastanemizin patoloji laboratuvarında incelenmiştir. Hastaların cerrahi sonrası aldıkları adjuvan tedaviler ve hastaların hayatta olup olmadıkları sistemden takip edildi.

Çalışmamızın koşullarını karşılayan LN diseksiyonu yapılan toplam 273 hastanın preoperatif olarak rutin yapılan hemogram tetkiklerinin retrospektif olarak taranması ile NLO ve PLO değerleri elde edildi.

Hastaların preoperatif dönemde (operasyondan önce en geç 1 hafta önce) yapılan hemogram tetkikleri incelendi. Bu tetkiklerden hastaların nötrofil, lenfosit ve trombosit sayıları elde edildi. Bu tetkiklerden hastaların nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölümü ile nötrofil/ lenfosit oranı (NLO) ve trombosit sayısının lenfosit sayısına bölümü ile trombosit/lenfosit oranı (PLO) elde edildi.

İstatistiksel analizler, Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi Versiyon 11.5 (demo, Illinois, Chicago, ABD) kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılıma uyup uymadıkları Kolmogorov-Sminov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan parametrik veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan parametreler ortanca (çeyrekler arası aralık) olarak sunuldu. Normal dağılıma uymayan verilerin 2'den fazla grup karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler yüzde olarak gösterildi ve karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Preoperatif PLO ve NLO'nun LN tutulumunun öngörüsü açısından önemli olup olmadıklarının analizi için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi ile analiz yapıldı. Yine ileri istatistiksel analiz olarak Statistic® 0.6 paket programı kullanılarak Classification and Regression Tree (CRT) analizi yapıldı. Buna göre PLO ve NLO oranları, LN tutulumunu öngörme açısından birlikte bir modelde değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık derecesi için p değeri  $<0,05$  olarak kabul edildi.



## BULGULAR

Hastaların demografik özellikleri ve bu özelliklerin lenf nodu tutulumuna göre karşılaştırması tablo 5'de sunulmuştur.

**Tablo 5.** Hastaların demografik özelliklerinin LN tutulumuna göre karşılaştırılması

Demografik özellikler	Lenf Nodu tutulumu olmayan ( n = 239 )	Lenf Nodu tutulumu olan ( n = 34 )	P
Yaş	62,5 ± 10,88	66,15 ± 13,06	0,059
VKİ	32,86 ± 5,20	33,15 ± 4,36	0,753
Grade	3,82 ± 2,82	4,62 ± 2,99	0,125
Parite	2,89 ± 2,09	3,71 ± 2,44	0,041*
Menopoz durumu(%)	77,4	85,3	0,296
Menopoz süresi	11,73 ± 9,72	16,69 ± 9,73	0,008*
Operasyon süresi	53,49 ± 29,81	58,79 ± 37,92	0,439
Tümör boyutu	3,39 ± 2,13	4,26 ± 1,91	0,025*
WBC	7,91 ± 2,50	8,16 ± 2,65	0,579
Hemoglobin	12,5 ± 1,73	11,89 ± 1,78	0,041*
Hematokrit	37,88 ± 4,29	35,14 ± 6,16	0,001*
Platelet	280,97 ± 64,78	320,44 ± 103,16	0,036*
Nötrofil	4,69 ± 1,81	5,21 ± 1,81	0,121
Lenfosit	2,14 ± 0,69	2,12 ± 1,37	0,920
Monosit	0,76 ± 0,34	0,75 ± 0,61	0,994

(\*: istatistiksel olarak anlamlı fark mevcut)

LN tutulumu olan hastaların daha çok sayıda ( $3,71 \pm 2,44$ ) doğum yaptıkları, menopoz süresinin ( $16,69 \pm 9,73$  yıl) anlamlı olarak daha fazla olduğu izlendi. LN tutulumu olan hastalarda tümör boyutu  $4,26 \pm 1,91$  cm iken LN tutulumu olmayan kadınlarda tümör boyutu  $3,39 \pm 2,13$  cm olarak bulundu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. ( $p=0,025$ )

Yine preoperatif hemoglobin ve hematokrit değerlerinin LN tutulumu olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük, platelet sayılarının ise anlamlı olarak

daha yüksek olduğu bulundu.

Hastalar diğer sistemik hastalıklar yönünden karşılaştırılması tablo 6' da sunulmuştur.

**Tablo 6.** Hastaların özgeçmiş öyküleri

<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>Lenf Nodu tutulumu olmayan ( n = 239 )</b>	<b>Lenf Nodu tutulumu olan ( n = 34 )</b>
<b>Özellik yok</b>	72	6
<b>Hipertansiyon</b>	88	7
<b>Diabet</b>	13	4
<b>Diabet+hipertansiyon</b>	41	13
<b>Koroner arter hastalığı</b>	7	2
<b>Astım</b>	7	0
<b>Diğer</b>	11	2
<b>TOPLAM</b>	239	34

( p = 0,006 )

Buna göre LN tutulumu olan hastaların %38,24'ünde endometrium kanseri için bir risk faktörü olan DM ile HT'nin birlikte olduğu, LN tutulumu olmayan hastalarda bu iki sistemik hastalığın birlikteliğinin %17,15 oranında görüldüğü tespit edildi.

Preoperatif olarak USG ile ölçülen endometrial kalınlık karşılaştırılması yapıldığında LN tutulumu olan hastalarda ortalama endometrial kalınlık  $22,1 \pm 11,12$  mm iken, LN tutulumu olmayan hastalarda bu değer  $17,2 \pm 10,26$  mm olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p = 0,018).

Hastaların preoperatif P/C sonuçları ve servikovajinal smear (Pap smear) sonuçları sıra ile tablo 7 ve tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Hastaların preoperatif Probe/küretaj (P/C) sonuçları

<b>Probe küretaj sonucu</b>	<b>Sayı ( n )</b>	<b>Yüzde ( % )</b>
Endometrioid Adenokarsinom	224	81,7
Skuamöz diferansiye adenokarsinom	9	3,3
Seröz Adenokarsinom	6	2,2
Berrak hücreli Adenokarsinom	5	1,8
Sarkom	9	3,3
Mezonefroid tip Adenokarsinom	6	2,2
Endometrioid+sekretuar Adenokarsinom	2	0,7
Endometrioid + seröz Adenokarsinom	1	0,4
Papiller Adenokarsinom	3	1,1
Diğer	5	1,9
P/C sonucu yok	3	1,0
<b>TOPLAM</b>	<b>273</b>	<b>100</b>

P/C sonuçlarının incelenmesinde en sık %81,7 oranında endometrioid adenokarsinom ve en az %0,4 oranında endometrioid + seröz tip adenokarsinom izlenmiştir. Hastaların %1'inde P/C sonuç kaydı bulunamamıştır.

**Tablo 8.** Hastaların preoperatif Pap-Smear sonuçları

<b>Pap-Smear sonucu</b>	<b>Sayı ( n )</b>	<b>Yüzde( % )</b>
Normal	176	64,4
ASCUS	3	1,1
AGUS	2	0,7
HSIL	1	0,4
Smear sonucu yok	91	33,3
<b>TOPLAM</b>	<b>273</b>	<b>100</b>

Hastaların preoperatif pap-Smear sonuçlarının incelenmesinde ise hastaların %33,3'ünün smear sonucunun olmadığı ve %64,4'ünün Pap-smear sonucunun normal olduğu izlendi. Hastaların toplam %2,2'sinin anormal Pap-smear sonucu olduğu görüldü.

Hastaların postoperatif patoloji sonuçları tablo 9'da sunulmuştur.

**Tablo 9.** Hastaların postoperatif spesmenlerinin patolojik inceleme sonuçları

<b>PATOLOJİ SONUCU</b>	<b>Sayı (n)</b>	<b>Yüzde (%)</b>
Endometrioid adenokarsinom	224	82
Sküamöz diferansiye adenokarsinom	8	3
Berrak hücreli adenokarsinom	9	3,3
Seröz adenokarsinom	3	1,1
Endometrioid + seröz adenokarsinom	7	2,6
Müsinöz adenokarsinom	1	0,4
Sarkom	10	3,7
Seröz papiller adenokarsinom	2	0,7
Berrak hücreli + seröz papiller adenokarsinom	1	0,4
Endometrioid + müsinöz adenokarsinom	3	1,1
Endometrioid + squamöz + seröz adenokarsinom	1	0,4
Seröz + müsinöz adenokarsinom	1	0,4
Endometrioid + andiferansiye adenokarsinom	1	0,4
Endometrioid + Malign Mikst Mülleryan tümör	1	0,4
Adenoakantom	1	0,4
<b>TOPLAM</b>	<b>273</b>	<b>100</b>

Hastalarda, en sık (%82) endometrioid tip adenokarsinom mevcut iken, 2. sıklıkta (%3,7) sarkomların olduğu tespit edildi.

Hastaların postoperatif patoloji örneklemelerinin FIGO 2009 evreleme sistemine göre derecelendirilmesi (grade) ve evrelendirmesi sıra ile tablo 10 ve tablo11' de sunulmuştur.

**Tablo 10.** Hastaların postoperatif patoloji spesmenlerinin FIGO 2009 evreleme sistemine göre (grade) derecelendirme sonuçları

<b>Grade ( derece )</b>	<b>Sayı ( n )</b>	<b>Yüzde ( % )</b>
<b>1</b>	156	57,2
<b>2</b>	64	23,4
<b>3</b>	32	11,7
<b>Grade yapılmamış</b>	21	7,7
<b>TOPLAM</b>	<b>273</b>	<b>100</b>

Buna göre hastaların tümörlerinin en sık (%57,2) grade 1 olduğu, %23,4'ünün grade 2 olduğu, %11,7'sinin grade 3 olduğu ve geri kalan %7,7'sinin yüksek dereceli tümör olduğu için gradelendirilmediği tespit edildi.

**Tablo 11.** Hastaların postoperatif patoloji spesmenlerinin FIGO 2009 evreleme sistemine göre (stage) evreleme sonuçları

Stage (Evre )	Sayı ( n )	Yüzde ( % )
Stage Ia	132	48,35
Stage Ib	74	27,1
Stage II	18	6,6
Stage IIIa	11	4
Stage IIIb	2	0,7
Stage IIIc1	20	7,3
Stage IIIc2	10	3,6
Stage IVa	1	0,4
Stage IVb	5	1,8
<b>TOPLAM</b>	<b>273</b>	<b>100</b>

Yine hastaların en sık (%48.35) Stage Ia'da olduğu görülürken, en az Stage IVa'da %0,4 olduğu tespit edildi.

Hastaların postoperatif ek tedavilerinin incelenmesi sonucunda hastaların %66,3'ünün ek tedavi almadığı, %18,6'sının radyoterapi aldığı, % 5,1'inin kemoterapi aldığı, % 9,8'inin radyoterapi + kemoterapi aldığı görüldü.

**Tablo 12.** Hastaların postoperatif sağ kalımları

Sağ Kalım	LN tutulumu olmayan ( n:239 )	LN tutulumu olan ( n:34 )
<b>Yaşayanlar</b>	200	21
<b>Ölenler</b>	39	13

Hastaların sağ kalımları değerlendirildiğinde LN tutulumu olmayan hastalarda, LN tutulumu olan hastalara oranla sağ kalım oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi. (%83,7'ye karşı %61,8, p=0,002).

Preoperatif NLO ve PLO değerlerinin lenf nodu tutulumu olup olmaması durumuna göre karşılaştırması Tablo 13'te sunulmuştur.

**Tablo 13.** LN tutulumu durumuna göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	Lenf Nodu tutulumu pozitif (Ortanca)(çeyrekler arası yüzdelik) (n:34)	Lenf Nodu tutulumu negatif (Ortanca)(çeyrekler arası yüzdelik) (n:239)	p*
<b>NLO</b>	2,44 (1,41)	2,11 (1,16)	0,002
<b>PLO</b>	164,56 (103,13)	130,2 (71,8)	0,001

Buna göre LN tutulumu olan grupta preoperatif olarak bakılan NLO ve PLO değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Tablo 14.** LVSI durumuna göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması

	LVSI olmayan (Ortanca)(çeyrekler arası yüzdelik) (n:246)	LVSI olan (Ortanca)(çeyrekler arası yüzdelik) (n:65)	p*
<b>NLO</b>	2,05(1,18)	2,46(1,78)	0,001
<b>PLO</b>	126,25(70,1)	165,3(69,8)	<0,001

LVSI durumuna göre preoperatif NLO ve PLO değerleri karşılaştırıldığında LVSI olan hastalarda her iki değer de anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi.

Preoperatif NLO ve PLO değerleri ile myometriyal invazyon derecesi arasındaki ilişki Tablo 15'de sunulmuştur.

**Tablo 15.** Preoperatif NLO ve PLO değerleri ile myometrial invazyon derecesi arasındaki ilişki

<b>Preoperatif NLO ve PLO Değerleri</b>	<b>Myometrial invazyon yok ( n = 91 )</b>	<b>Myometrial invazyon var (&lt;%50) ( n =91 )</b>	<b>Myometrial invazyon var (&gt;%50) ( n = 91 )</b>	<b>p*</b>
<b>NLO</b>	1.97(1.09) <sup>a</sup>	2.12(1.03)	2.26(1,56) <sup>a</sup>	0.006
<b>PLO</b>	123.4(58.9) <sup>b</sup>	128.7(65.8) <sup>c</sup>	162.0(82.3) <sup>b,c</sup>	0.001

\* Kruskal Wallis testi

a: 0.002, İstatistiksel olarak anlamlı, Mann Whitney-U testi

b: 0.001, İstatistiksel olarak anlamlı, Mann Whitney-U testi

c: 0.008, İstatistiksel olarak anlamlı, Mann Whitney-U testi

Myometrial invazyon dereceleri arasında NLO ve PLO değerleri anlamlı olarak farklı bulundu.

NLO değerlerine bakıldığında, myometrial invazyonun >%50 olduğu hastalarda, preoperatif NLO değerlerinin myometrial invazyonun olmadığı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi.[2,26 (1,56)]'ya karşı [1.97(1.09)], (p=0,002).

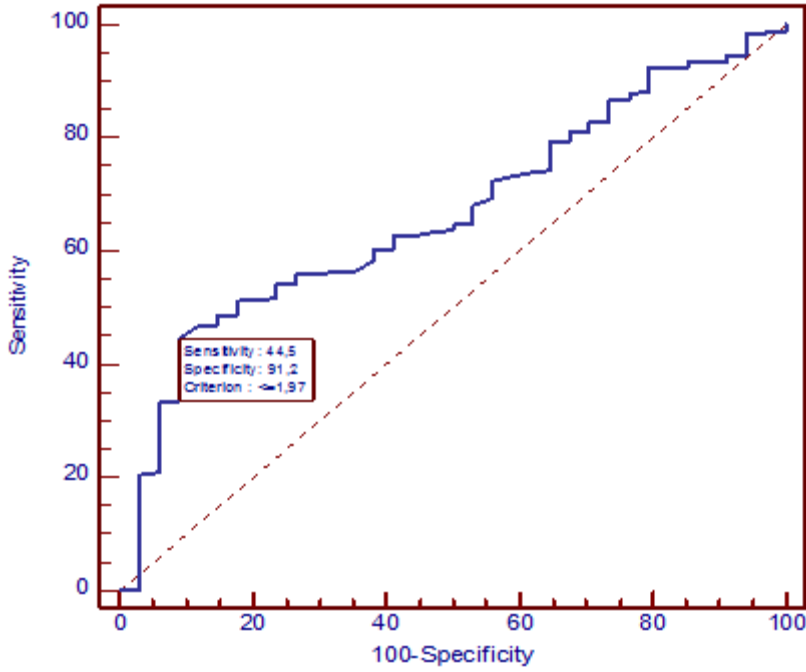
Myometrial invazyonun >%50 olduğu hastaların PLO değerleri, myometrial invazyonu olmayan ve < %50 olan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. [162,0 (82,3)]'e karşı [123,4 (58,9)], (p:0,001) ve [162,0 (82,3)]'e karşı [128,7 (65,8)], (p:0,008).

Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin tek başlarına LN tutulumu olup olmadığını öngörebilme güçlerine bakıldığında her iki parametrenin de, belirli sensitivite ve spesifisite ile istatistiksel olarak anlamlı olarak LN tutulumunu öngörebildiği tespit edildi. (Tablo 16, Şekil 2 ve Şekil 3).

**Tablo 16.** Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin LN tutulumunu öngörebilme güçleri

yok/ var	Eşik değer	ROC (%95 CI)	Sensivite (%95 CI)	Spesivite (%95 CI)	LN+	LN-	p
<b>PLO</b>	$\leq 141$	0.676 (0.617 - 0.731)	59.00 (52.5-65.3)	70.59 (52.5-84.9)	2.01 (1.6-2.6)	0.58 (0.3-1.0)	<b>0.0009</b>
<b>NLO</b>	$\leq 1.97$	0.665 (0.606 - 0.721)	44.54 (38.1-51.1)	91.18 (76.3-98.0)	5.05 (4.2-6.0)	0.61 (0.2-1.8)	<b>0.0020</b>

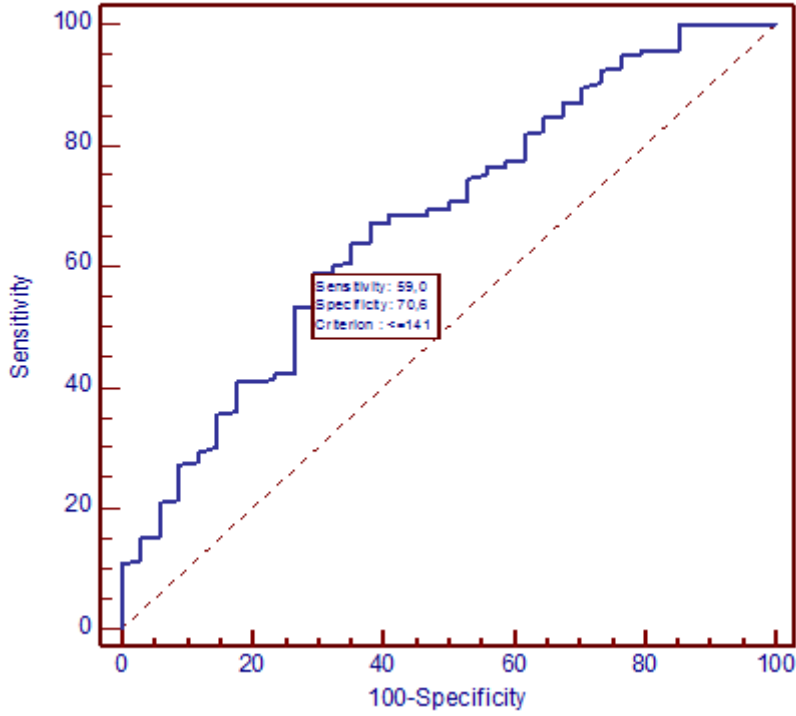
**Şekil 2.** NLO'nun LN tutulumunu öngörebilme gücü



Eğri altında kalan alan	0,665
Standart Hata	0,0535
%95 Güven Aralığı	0,606 to 0,721
z istatistik	3,094
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0020



**Şekil 3.** PLO'nun LN tutulumunu öngörebilme gücü



Eğri altında kalan alan	0,676
Standart Hata	0,0532
%95 Güven Aralığı	0,617 to 0,731
z istatistik	3,309
Anlam seviyesi P (Alan=0.5)	0,0009

NLO değerinin  $\geq 1,97$  olması, %44,54 sensitivite (%95 güven aralığı: 38,1-51,1) ve % 91,18 spesifisite (%95 güven aralığı: 76,3-98,0) ile LN tutulumunu öngörebildiği bulundu.(Tablo 16, 17, Şekil 2)

**Tablo 17.** LN tutulumunu öngörebilmek için eşik NLO değeri

Değer	Senitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
≤1,93	42,02	35,7 - 48,6	91,18	76,3 - 98,0	4,76	4,0 - 5,7	0,64	0,2 - 1,9
≤1,94	42,86	36,5 - 49,4	91,18	76,3 - 98,0	4,86	4,1 - 5,8	0,63	0,2 - 1,9
≤1,95	43,28	36,9 - 49,8	91,18	76,3 - 98,0	4,90	4,1 - 5,9	0,62	0,2 - 1,8
≤1,96	44,12	37,7 - 50,7	91,18	76,3 - 98,0	5,00	4,2 - 6,0	0,61	0,2 - 1,8
≤1,97 ***	44,54	38,1 - 51,1	91,18	76,3 - 98,0	5,05	4,2 - 6,0	0,61	0,2 - 1,8
≤2	46,64	40,2 - 53,2	88,24	72,5 - 96,6	3,96	3,3 - 4,8	0,60	0,2 - 1,5
≤2,01	47,06	40,6 - 53,6	85,29	68,9 - 95,0	3,20	2,6 - 3,9	0,62	0,3 - 1,4
≤2,03	47,48	41,0 - 54,0	85,29	68,9 - 95,0	3,23	2,7 - 3,9	0,62	0,3 - 1,4
≤2,04	47,90	41,4 - 54,4	85,29	68,9 - 95,0	3,26	2,7 - 3,9	0,61	0,3 - 1,4
≤2,05	48,32	41,8 - 54,9	85,29	68,9 - 95,0	3,29	2,7 - 4,0	0,61	0,3 - 1,4

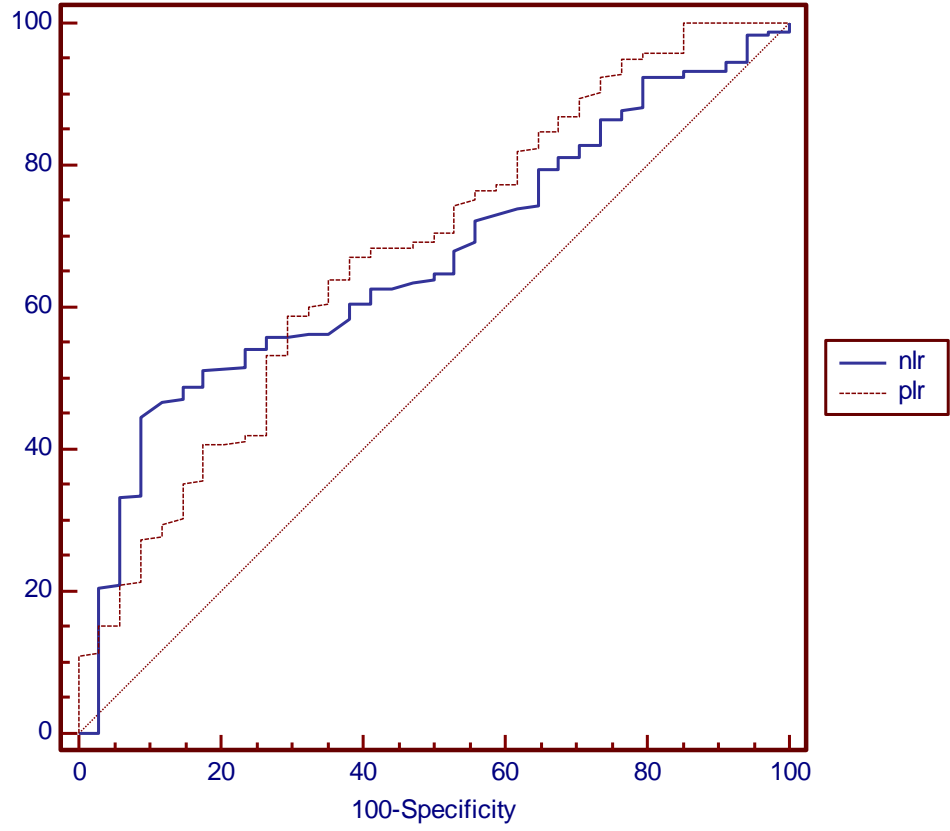
Yine PLO değerinin eşik değer olarak  $\geq 141$  olmasının % 59 sensitivite (% 95 güven aralığı: 52,5-65,3) ve % 70,59 spesifisite (% 95 güven aralığı: 52,5-84,9) ile LN tutulumunu öngörebildiği görüldü. (Tablo 18, Şekil 3).

**Tablo 18.** LN tutulumunu öngörebilmek için eşik PLO değeri

Değer	Senitivite	%95 GA	Spesifisite	%95 GA	+LR	%95 GA	-LR	%95 GA
≤140,1	57,74	51,2 - 64,1	70,59	52,5 - 84,9	1,96	1,5 - 2,5	0,60	0,3 - 1,0
≤140,3	58,16	51,6 - 64,5	70,59	52,5 - 84,9	1,98	1,6 - 2,5	0,59	0,3 - 1,0
≤140,4	58,58	52,0 - 64,9	70,59	52,5 - 84,9	1,99	1,6 - 2,5	0,59	0,3 - 1,0
≤141 ***	59,00	52,5 - 65,3	70,59	52,5 - 84,9	2,01	1,6 - 2,6	0,58	0,3 - 1,0
≤141,2	59,00	52,5 - 65,3	67,65	49,5 - 82,6	1,82	1,4 - 2,4	0,61	0,4 - 1,0
≤141,5	59,41	52,9 - 65,7	67,65	49,5 - 82,6	1,84	1,4 - 2,4	0,60	0,4 - 1,0
≤141,7	59,83	53,3 - 66,1	67,65	49,5 - 82,6	1,85	1,4 - 2,4	0,59	0,4 - 1,0

PLO ve NLO 'lerin ayırma güçleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı. (Şekil 4). İki alan arasında anlamlı bir fark bulunamadı. ( $p=0.862$ )

**Şekil 4.** Lenf Nodu tutulumunu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırması (nlr =NLO, plr =PLO)



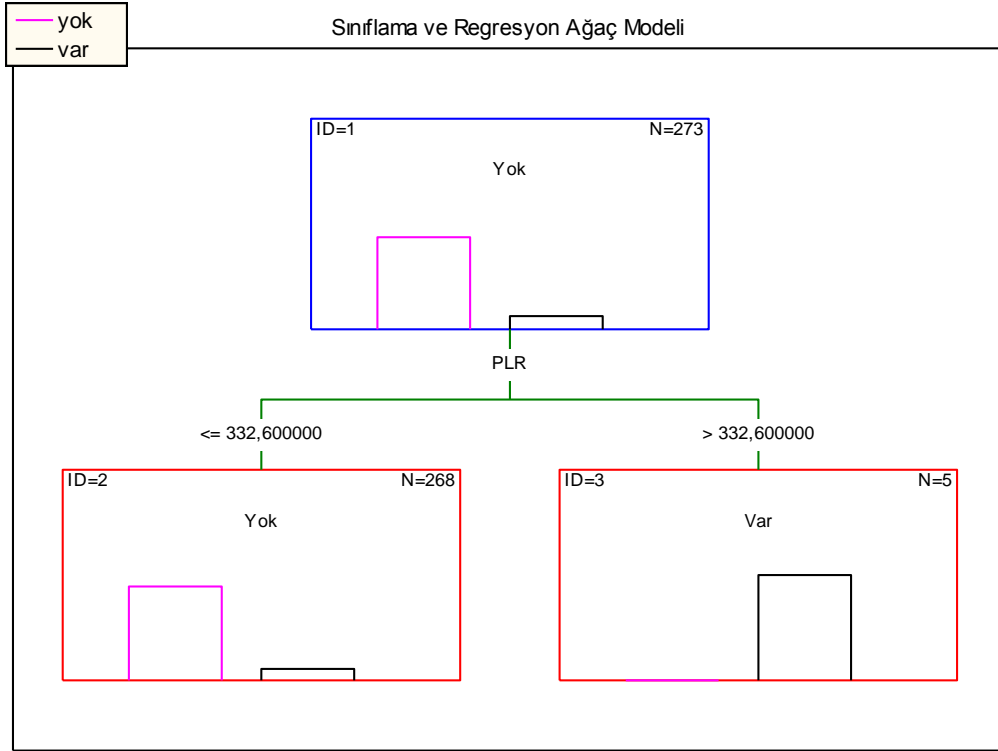
#### ROC Eğrilerinin karşılaştırması

NLO ~ PLO	
Alanlar arası fark	0,00989
Standart Hata	0,057
%95 Güven Aralığı	-0,102 to 0,122
z istatistik	0,173
Anlamlılık seviyesi	P = 0,862

Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin LN tutulumunun olup olmadığını öngörmeye rolleri olduğu tespit edildikten sonra bu iki parametrenin birbirlerine olan etkileşimlerini analiz etmek amacıyla bu iki parametreyi kapsayan çoklu bir

model olan sınıflama ve regresyon modeli modeli oluşturuldu. (Tablo 19,Şekil 5).

**Şekil 5.** Sınıflama ve Regresyon Ağaç Modeli

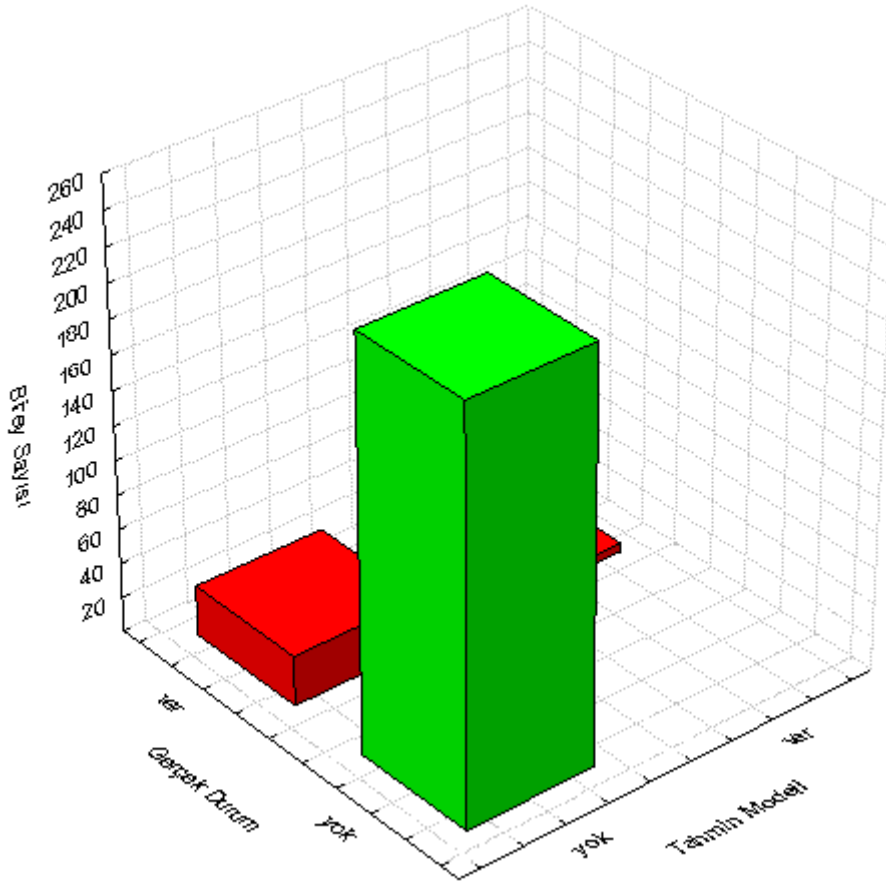


**Tablo 19.** Sınıflama ve Regresyon Modelinin Doğru Sınıflama Başarısı

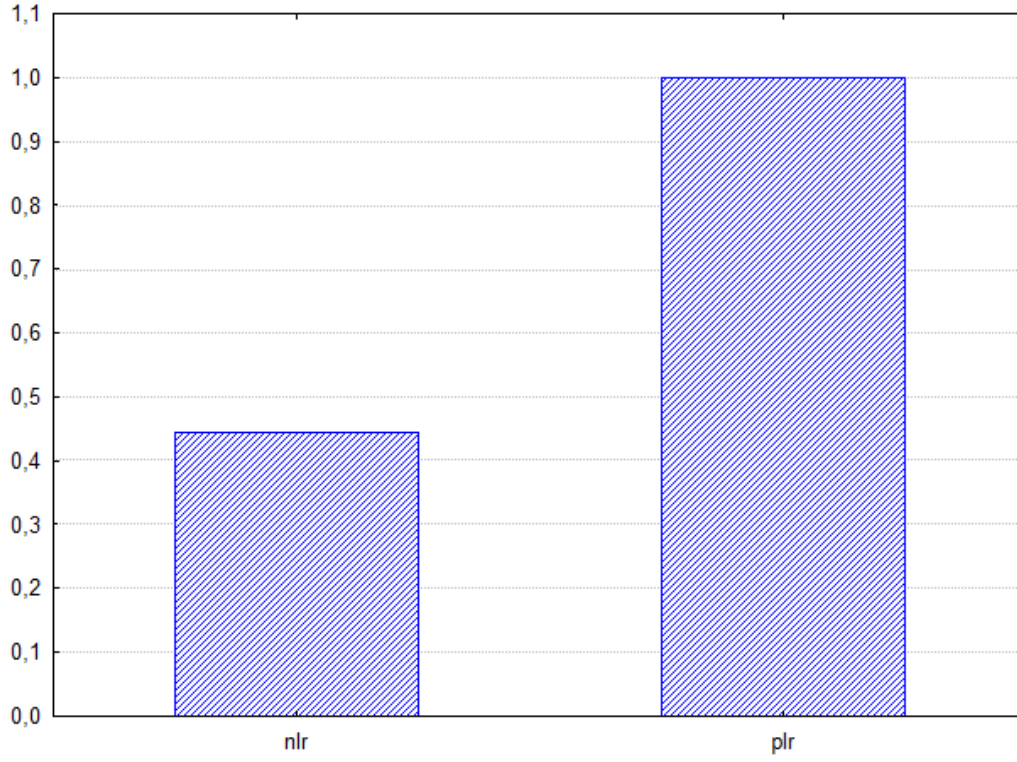
		Tahmin Modeli		
		Yok	Var	Toplam
Gerçek Durum	Yok	239	0	239
	Var	29	5	34
Toplam		268	5	273

Modelin doğru sınıflama başarısı= $239+5/273=0.894$

Bu modele göre PLO'nun, NLO'ya göre daha ayırıcı olduğu gözlemlendi. PLO parametresine göre yeni bir eşik değeri bulundu. PLO'su  $\leq 332,6$  olan 268 olgunun hiç birinde LN tutulumunun mevcut olmadığı tespit edildi. Bu eşik değerin üstünde PLO oranları olan 5 hastanın hepsinde de LN tutulumu mevcut idi (Şekil 5-7). Bu modele göre PLO, LN tutulumunu ön görmede %100 önemli iken, NLO'nin önemlilik oranı %44 olarak bulundu (Şekil 7). Bu modelin matematiksel ayırt ediciliği %89,4 olarak bulundu. Bu modelin sınıflama başarısı tablo ve matris grafiği halinde tablo 19 ve Şekil 6'da sunulmuştur.



**Şekil 6.** Sınıflama matris grafiği



**Şekil 7.** Önemlilik oranları grafiği

PLO, LN tutulumunu ön görmede %100 önemli iken, NLO'nin önemlilik oranı %44 olarak bulundu.

## TARTIŞMA

Bu çalışma, endometrium kanserlerinde SIR belirteçlerinden olan NLO ve PLO'nun preoperatif dönemde LN metastazını öngörmedeki yerini belirlemeyi amaçlamıştır.

Bunun için bir üniversite kliniğinde yapılan tüm endometrium kanserleri retrospektif olarak incelenmiş ve preoperatif NLO ve PLO değerleri hesaplanarak postoperatif patoloji spesimelerinin incelenmesi sonucunda LN tutulumu olup olmadığı tespit edilerek istatistiksel analiz yapılmıştır.

Çalışmamızda preoperatif NLO ve PLO değerlerinin LN tutulumunu tek başlarına çok yüksek olmayan bir sensitivite ve spesifisite ile öngörebilecekleri gösterilmiştir.

Her iki parametre birlikte değerlendirilerek oluşturulan multivaryant modelde ise incelenen grupta preoperatif  $< 332,6$ 'lık bir PLO değerinin LN tutulumunun olup olmadığını %100 olarak öngördüğü bulunmuştur.

Yapılan çalışmalarda, erken evre endometrium kanserinde rutin LN diseksiyonu yapılmasının nüks ve sağ kalıma yararı gösterilememiştir. Bu yüzden endometrial kanser tedavisi için LN diseksiyonu, güvenilir preoperatif ya da intraoperatif nodal değerlendirmelere dayanarak yapılan rasyonel bir yaklaşımdır.

Ancak, LN metastazı için iyi bilinen risk faktörleri; yaş, grade, myometrial invazyonun derinliği, lenfovasküler saha invazyonu, servikal tutulum ve pozitif peritoneal sitolojidir ve bu veriler yalnızca ameliyattan sonra ortaya çıkarılabilmektedir.<sup>12</sup> Endometrium kanserli hastalarda, preoperatif dönemde LN tutulumu olup olmadığının belirlenebilmesi hastaya uygulanacak gereksiz cerrahi girişim ve buna bağlı komplikasyonların önlenmesini, endometrium kanserinin doğru evrelemesini ve hastaya özgü en uygun cerrahi yöntemin seçilmesini sağlayacaktır.

Bu yüzden, birçok çalışma yüksek sensitivitesi ve spesifitesi olan noninvazif bir preoperatif yöntem bulmak üzerinde yoğunlaşmıştır. Üzerinde çalışılan bu non-invaziv yöntemlerden biri de görüntüleme yöntemleridir.

Kim ve ark. Myometrial invazyonun belirlenmesinde BT'nin duyarlılığını ve seçiciliğini %67, MR'ın duyarlılığını %83, seçiciliğini ise %79 olarak

bildirilmişlerdir.<sup>171</sup> Bunun yanında postmenopozal endometriumun geçiş zonunun tam ayırdedilememesi, tümör nekrozu ve koagülüm varlığı, myometri-um ile izodens tümör varlığı, myometrial distorsiyon nedeniyle zonal anatomiyi belirlemede zorluk, cihazlardaki farklılık ve değerlendirmeyi yapan hekimin terübesi gibi etkenler MR duyarlılığını etkileyebilir.

Sistemik inflammatuar yanıt belirteçlerinden olan NLO ve PLO, preope-ratif bakılan hemogram tetkikinden hesaplanabilmektedir.

Çalışmamızda bu iki oranın da preoperatif değerlerinin LN tutulumu olan endometrium kanserli hastalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu, yine myometriyal invazyon derecesi arttıkça özellikle PLO değerlerinin arttığı ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda yine bu oranların daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

ROC eğrisi ile tek tek değerlendirildiğinde her iki oranın da belirli sensitivite ve spesifisitede lenf nodu tutulumu olup olmadığını öngörebileceği bulunmuştur.Oluşturulan multivaryant modelde ise PLO için bu hasta popülasyonuna özgü olarak %100 prediksyona sahip önemli bir eşik değer tespit edilmiş, bu eşik değer altındaki hiçbir hastada lenf nodu tutulumunun olmadığı görülmüştür.

Literatürde PLO ve NLO ile endometrium kanserinde lenf nodu tutulumunun öngörülmesi konusunda her hangi bir yayına rastlanmamıştır. Wrang ve ark. yaptıkları bir çalışmada yükselen preoperatif NLO ve PLO değerlerinin endometrium kanserinde artan servikal stromal tutulum riski ile korele olduğunu bulmuşlardır.<sup>164</sup>

Servikal stromal tutulumun öngörülmesi için preoperatif MR görüntüleme kullanılması hassas ve özgül olsa da, bu yöntemin pahalı olması nedeniyle preoperatif rutin olarak bakılan lökosit, nötrofil ve platelet sayılarından yola çıkılarak hesaplanan NLO ve PLO'nun, servikal stromal tutulum açısından MR görüntüleme gibi daha ileri değerlendirme gerektiren hastaları seçebilmek için kolay ulaşılabilir, eleyici bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir<sup>164</sup>.

Bu sonuçlar çalışmamızdaki sonuçlar ile paralellik göstermektedir. Preoperatif NLO ve PLO değerleri, tümör boyutu ve invazyon derecesi artmış olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda preoperatif dönemde yüksek olan NLO ve PLO değerlerinin varlığında hastalığın daha ilerlemiş olabileceği düşünülebilir.



Çalışmamızda farklı olarak PLO için bir eşik değer bulunmuştur. Preoperatif olarak PLO'nun 332,6 değerinin üstünde olduğu tüm hastalarda LN tutulumunun var olduğunu, en azından kendi çalıştığımız hasta grubunda tespit ettik. Bu eşik değer daha kapsamlı ve daha fazla hastayı kapsayan yeni çalışmalarla teyit edilmelidir.

Endometrium dışındaki jinekolojik kanserler değerlendirildiğinde Wang ve ark. seröz over kanserinde artmış NLO'nun ileri evre ve histolojik grade, artmış Ca 125 seviyesi ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğunu, birinci basamak platin bazlı kemoterapiye düşük yanıt ve düşük sağ kalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>172</sup> NLO ve PLO'nun serviks kanseri ile ilişkilerinin araştırıldığı 460 hastayı içeren bir diğer çalışmada da Zhang ve ark. preoperative NLO ve PLO'nun serviks kanserinde kötü histopatolojik özellikler ile ilişkili olduğunu, NLO'nun invazyon derinliği ve LN metastazı, PLO'nun tümör boyutu ve LN metastazı ile ilişkili olduğunu ve NLO'nun progresyonsuz sağ kalım ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir<sup>173</sup>.

Literatürde farklı sistem ve organların kanserleri ile NLO ve PLO değerleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Gastrik adenokanserler, gastrointestinal stromal tümörler, pankreas kanseri, renal hücreli kanser, özefagusun skuamöz hücreli kanseri, rektal kanser, hepatoselüler kanser ve akciğer kanserleri araştırılan kanserler arasındadır.

Evre 4 mide kanseri olan 191 hastada yapılan çalışmada preoperatif NLO'nun kritik metastazları yansıttığı, düşük NLO'su olan hastaların cerrahi rezeksiyondan fayda görebilecekleri gösterilmiştir.<sup>174</sup>

Yine mide kanserinde tedavi öncesi NLO'nun prognoz için bağımsız bir faktör olduğu öne sürülmüştür.<sup>175</sup> Gastrointestinal stromal tümörlerde NLO'nun tümörün agresifliği ve prognozu hakkında bilgi verdiği rapor edilip, bu tümörlerde yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>176</sup>

Stevens ve ark. pankreas kanserlerinde enflamatuar belirteçlerin rezektabl pankreas kanserlerin yönetiminde faydalı olabileceğini<sup>177</sup>, Bhatti ve ark. da PLO'nun rezekte edilmiş pankreatik kanserde önemli bir prognostik belirteç olduğunu bildirmiştir.<sup>177,163</sup>

Renal hücreli kanserlerde NLO'nun mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu öne sürülmüştür.<sup>178</sup> Özefagus skuamöz hücreli kanserlerde özellikle, erken evrede PLO'nun prognoz ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu rapor

edilmiştir.<sup>179</sup> Rektum kanserlerinde de artmış bir NLO değerinin ( $\geq 3$ ) preoperatif kemo-radyasyon alan hastalarda kötü yanıt ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.<sup>180</sup> Benzer olarak hepatoselüler kanser ve küçük hücreli akciğer kanserlerinde artmış NLO'nun kötü prognozu gösterdiği belirtilmiştir.<sup>181,182</sup>

Kanser haricinde bazı sistemik hastalıklarda da NLO ve PLO'nun artmış olmasının hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO'da yükselmeye, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir<sup>162</sup>

Yine artmış NLO'nun DM ile ilişkili olduğu,  $> 3,12$ 'lik bir NLO değerinin morbid obez hastalarda Tip 2 DM öngörmede % 79,2'lik bir sensitiviteye ve %79,2' lik bir spesifisiteye sahip olduğu rapor edilmiştir.<sup>183</sup> Yine artmış NLO ile diabetik nefropati ve retinopatinin ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.<sup>184,185</sup> Tüm bu bulgular artmış sistemik enflammatuar yanıt belirteçlerinin, özellikle NLO ve PLO'nun, bir çok cerrahi ve medikal problem üzerine negatif etkisinin olduğunu göstermektedir. Buradan hareketle bulgular eşliğinde bu değerlerin bazı kanser ve sistemik hastalıklarda tedavi öncesi değerinin bilinmesinin hastalığın tedavisinde yönlendirici olabileceği sonucu mantıksız olmayacaktır.

Çalışmamızda da myometriyal invazyonun fazla olduğu hastalarda LN tutulumun daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. İnvazyonu olmayan hastaların %97,8'inde LN tutulumu yok iken, invazyonu  $>50$  olan hastaların %23'1'inde LN tutulumu mevcut idi ( $p < 0,0001$ ). Benzer olarak LVSI olan hastalarda da olmayanlara oranla LN tutulumu daha fazla olarak bulundu. LVSI olmayan hastaların %95,3' ünde LN tutulumu yok iken, LVSI olan hastaların %39,3' ünde LN tutulumu mevcuttu ( $p < 0,0001$ ). Preoperatif NLO ve PLO değerleri LN tutulumu olan, myometriyal invazyonu artmış ve lenfovasküler alan invazyonu olan hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu sonuç NLO ve PLO'nun değerlendirilmesinin bu üç klinik durumu da cerrahi öncesi öngörebilmek açısından umut verici olabileceğini düşündürmektedir.

2014 yılında Amerika'da yapılan bir çalışmada ülkedeki ortalama NLO değeri ve ırksal farklılıklar araştırılmış ve tüm toplumda ortalama NLO değeri 2,15 olarak rapor edilmiştir. Bu değer kadınlarda 2,11 olarak rapor edilmiştir. Yine aynı çalışmada diyabeti, kalp hastalığı olan ve sigara kullananlarda bu oranın arttığı, beyaz ırkta siyah ırka ve Latin kökenli kimselere oranla daha düşük olduğu rapor edilmiştir.<sup>186</sup> Bu çalışma sonucunda bazı hastalıklar ile ilişkili

olmasından dolayı NLO için topluma özgü referans değerlerinin bulunması gerektiği belirtilmiştir.

Çalışmamızda endometrium kanseri olan 273 kadında ortalama NLO ve PLO değerleri sırasıyla  $2,62 \pm 2,13$  ve  $147,13 \pm 63,82$  olarak bulunmuştur.

Toplumumuzda NLO ve PLO'nun sağlıklı bireylerdeki ortalama değerleri hakkında veri yoktur. Bu yönde yapılacak bir çalışmada ortaya konacak ortalamalar ile belirli hastalıklardaki değerler karşılaştırılabilir ve böylece bu parametrelerin ilgili hastalıklardaki rolü daha net olarak ortaya konabilir.

Bu çalışmada incelenen hasta grubunda LN tutulumu olan hastalarda tümör boyutunun ve TVUSG ile ölçülen endometrium kalınlığının anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir.

Yine endometrium kanserleri için risk faktörü olan DM ve HT gibi sistemik hastalıkların bu hastalarda daha sık görüldüğü ve en sık endometrioid tip adenokanserlerin görüldüğü tespit edilmiştir.

İncelenen gruptaki hastaların %75,4 'inin evre 1 olduğu (Evre 1A: % 48,4, Evre 1b: % 27,1) görülmüştür. LN tutulumu olan hastaların sağ kalımlarının anlamlı olarak düşük olduğu görülmektedir. Tüm bu bulgular endometrium kanserinde beklenen ve literatür ile uyumlu bulgulardır.

## SONUÇ VE ÖNERİLER:

Çalışmamız üzerinde bazı kısıtlamalar bulunmaktaydı. Birincisi tek bir kuruma dayanan retrospektif bir çalışma olmasıydı. Doktorların ve hemşirelerin, hastaların enflamatuvar durumlarıyla ilişkili yorumlarını not etmemeleri SIR belirteçlerinin değerlerinin hatalı olarak değerlendirilmesine zemin hazırlayabilmektedir. Yine tek bir kurumda tedavi edilen hastalardan lenf nodu tutulumu olan 34 hasta, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarla karşılaştırılmıştır. Hasta sayılarının daha fazla olduğu, çok merkezli, prospektif bir çalışma yapılması bu konunun aydınlatılmasında çok daha fazla katkı sağlayacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2008;58 (2):71-96.
2. Turgay A, Sezai Ş: Uterusun Malign Hastalıkları, Endometrium Kanseri, Epidemiyoloji .Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) 2000;21:299.
3. Sorosky JI. Endometrial Cancer. Obstet Gynecol 2008;111:436-47
4. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer statistics Review, 1975-2001, National Cancer Institute. Bethesda (MD): 2004
5. Tuncer M, Özgül N, Gültekin M, Türkiye'de kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, 2014
6. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.
7. Sherman M E, Devesa S S, Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. Cancer 2003; 98: 176–86.
8. Schottenfeld D: Epidemiology of the endometrial neoplasia. J Cell Biochem Suppl. 1995;(23):151-159
9. Kelsey J L, Livolsi VA, Holford TR et al. A case-control study of cancer of the endometrium. Am j Epidem. 1982; 116: 333 -342
10. Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG et al. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. Eur J Obs Gyne Reprod Bio. 1999;82:139-141.
11. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, et al. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). J med Genet, 2007;44: 353 - 362.
12. Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) TeLinde's Operative Gynecology, 9th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003,1445-1456.
13. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstetrics & Gynecology, 1995;85:304-313.

14. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF et al. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstetric and Gynecology* 1998; 91:35-39
15. Strom BL, Schinnar R, Weber AL, et al : Case control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer . *Am J Epidemiol* 2006;164:775
16. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al: The association between polycystic ovaries and endometrial cancer, *Hum reprod* 2006;21:924
17. John A Rock, John D.Thomson, et al. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors.Syndromes of Increased Endogenous Estrogen Stimulation, Other Factors. *Telinde's Operative Gynecol.* 5<sup>th</sup> ed.1999;50:1504-1506
18. Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, et al. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. USA: Marcel Dekker 2005; 93- 147.
19. Epplen M, Reed SD, Voight LF, et al. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol* 2008;168:563–70.
20. Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of corpus stage 1: A controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976;4:222.
21. Mahboubi E, Eyer N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 302:729-31
22. Lawrence C, Tessaro I, Durgerian S, et al. Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987;59:1665-1669
23. Lesko SM, Rosenberg L, Kaufman DW, et al. Endometrial cancer and age at last delivery: evidence for an association. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 554.
24. Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, *New England Journal of Medicine* 1980;303:485-489
25. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 105:575
26. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121(suppl 6):501-8.
27. Viswanathan AN, Feskanich D, et al: Smoking and the risk of endometri

- al cancer: Results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2005;114:996
28. Weiderpass E, Adami HO, Baron JE et al. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes and Control* 1999;10: 277 - 284
  29. Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynecol Obstet Fertil*, 2003;31:1047-1051
  30. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia and Carcinoma. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. 4th ed. Churchill Livingstone, New York, 1995:421-511.
  31. Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22: 106-113
  32. Choo YC, Mak KC, Hsu C, et al. Postmenopausal uterine Bleeding of Non-organic Cause. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 225 - 8.
  33. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G et al. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:157
  34. Hacker NF, Moore JG. *Essentials of obstetrics and gynecology*. 3rd edition. Philadelphia 1998: 635.
  35. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:96
  36. Dijkhuizen FP, Mol BW, Broilman HA et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patient with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta-analysis. *Cancer* 2000;89:1765-1772
  37. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B in: Fleischer AC : Uterus ve Endometriyum Hastalıklarının Transvajinal Sonografisi. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi*, 5.baskı, İstanbul Ulusal Tıp Kitabevi, 2000,851-868
  38. Tannverdi HA, Barut A, Gun BD, et al. Is pipelle biopsy really adequate for diagnosing endometrial disease? *Med Sd Monit*. 2004 ; 10(6):271-4
  39. Sardo AD, Sharma M, Taylor A. A new device for 'no touch' biopsy at 'no touch' hysteroscopy: The H pipelle. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Jul; 191 (suppl 1): 1578.
  40. Gu M, Shi W, Barakat RR and et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555,

41. Simsir A, Carter W, Elgert P, et al. Reporting endometrial cells in women 40 years and older: Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2001;123:571-5
42. Christopherson WM & LA. Gray premalignant lesions of the endometrium. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. In *gynecology*. M. Coppleson Edt., Churchill Livingstone New York, 1981; 531:230-231.
43. Obermair A, Geramau M, Gucer F, et al. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000 ;88:139
44. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA-125 levels may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998;82:1720
45. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Feldstein VA et al. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *JAMA* 1998; 280: 1510–1517.
46. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993; 306:1025-9
47. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65: 41- 3.
48. Creasman WT, Morrow CP, Bunday BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035–2041.
49. Saarelainen SK, Kööbi L, Järvenpää R et al. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand*.2012; 91(suppl 8):983-90
50. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 93-104.
51. Belhocine T, De Barys C, Hustinx R, et al. Usefulness of 18 F-FDG- PET in the posttherapy surveillance of endometrial carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1132-9.



52. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1983;15 :10–17.
53. World Health Organisation (WHO). *Tumors of the breast and female genital tract*. Lyon: The institute; 2003.
54. Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 9<sup>th</sup> ed. A Times Mirror Company, Mosby; 2004: 234-53.
55. Philip J. DiSaia MD (Author), William T. Creasman MD *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th Edition. Adenocarcinoma of the Uterus 2002;148-149
56. Hecht JL, Mutter GL, Molecular and pathologic aspects of endometrial of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24: 4783
57. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, et al: A binary architectural grading system for uterin endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and Identifies subsets of advance-staget tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1201-08
58. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, et al: Tumors of the uterin corpus: Epithelial tumors and related lesions. In Tavassoli FA,(eds): *World HealthOrganization Classification of Tumors*, Lyon, IARC Press, 2003;p22-32
59. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D ve ark. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2293-2302.
60. Tavassoli FA, Devilee P. *Tumours of the uterine corpus*. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Germany: IARC Press. 2003;p. 217-57.
61. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:328-335.
62. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:283
63. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB et al. Uterine serous carcinoma: A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am JSurg Pathol* 1992;16:600

64. Kurman RJ, Norris HJ: Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed, New York, Springer-Verlag, 1994, p 411
65. Mehlem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathological review of the 18 cases, *Int J Gynecol Pathol* 1987;6: 347
66. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ, Carcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511
67. Williams Gynecology John O. Schorge, et al. 1th edition, USA. 2008;8: 697
68. Burke TW, Levenback C, et al: Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high risk endometrial cancer. Result of pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:129
69. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al: Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001;97:725.
70. Edge SB, et al. Corpus uteri. In: *American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual*, New York: Springer, 7th ed. 2010; 406-407.
71. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:189-93.
72. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer *Gynecol Oncol*. 2004;95:463,
73. Frumovitz M, Slomovitz, BM Singh DK, et al: Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J M Coll Surg* 2004;199:388
74. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010:1141-9.
75. Kasamatsu T, Onda T, Katsumata N et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer*. 2003;88:245-50.

76. Kodama S, Kase H, Tanaka K, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996;53:23.
77. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-426.
78. Watari H, Todo Y, Takeda M, et al. Lymph-Vascular space invasion and number of positive para-aortic node groups predict survival in node-positive patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2005;96:651-657
79. Taşkıran C, Yüce K, Geyik PO et al. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1342-1347
80. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1009-1015.
81. Irwin C, Lewin W, Fyles A, et al. The role of adjuvant radiotherapy in carcinoma of the endometrium -results in 550 with pathologic stage 1 disease, *Gynecol. Oncol* 1998;70:247-25
82. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373:125-36.
83. DiSaia PJ, Creasman WT. Endometrial Carcinoma. In: DiSaia WT (ed). *Clinical Gynecologic Oncology Mosby-Year Book*, 1993; 156.
84. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J* 2002;43:769-78.
85. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794.
86. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfeld A, et al. Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31:65-81.
87. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma.

- noma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463-467.
88. Balkwill F & Mantovani. A Inflammation and cancer: back to Virchow *Lancet* 2001;357: 539–545.
  89. Weiss G, Goodnough LT et al. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* Mar 10 2005;352(10):1011–23.
  90. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Prediction of lymph node and distant metastasis in patients with endometrial carcinoma: a new model based on demographics, biochemical factors, and tumor histology. *Gynecol Oncol* Apr 2013;129(1):28–32.
  91. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* Jun 15 2001;91(12):2214–21.
  92. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* Mar 19 2010;140(6):883–99.
  93. Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, et al. Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* Jul 2011;122(1):25–32.
  94. Holgersson G, Sandelin M, Hoyer E, Bergstrom S, et al. Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* Dec 2012;29(5):3176–82.
  95. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* Jan 7 2000;100(1):57–70.
  96. Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30: 1073–1081.
  97. Flossmann E & Rothwell PM. Commentary: aspirin and colorectal cancer an epidemiological success story. *International Journal of Epidemiology* 2007;36:962–965.
  98. Sandhu JS, Prostate cancer and chronic prostatitis. *Current Urology Reports*. 2008;9: 328–332.
  99. Suzuki H, Iwasaki E & Hibi T. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Gastric Cancer* 2009;12 ;79–87.
  100. Dannenberg AJ & Subbaramaiah K 2003 Targeting cyclooxygenase-2 in

- human neoplasia: rationale and promise. *Cancer Cell* 4 431–436.
101. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, et al. Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(7):610–8.
  102. Tavares-Murta BM, Mendonca MAO, Duarte NL, et al. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *IntJ Gynecol Cancer*. 2010;20(7):1154–1159
  103. Klinger MH, Jelkmann W. Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res*. 2002;22(9):913–922.
  104. Matsuo K, Yessaian AA, LinYG, et al. Predictive model of venous thromboembolism in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 128 (3): 544-51.
  105. Akl EA, Van Doormaal FF, Barba M, et al. Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008; 27(1): 4
  106. Loberg RD, Ying C, Craig M, Day LL, et al. Targeting CCL2 with systemic delivery of neutralizing antibodies induces prostate cancer tumor regression in vivo. *Cancer Research* 2007; 67; 9417–9424.
  107. Harrison ML, Obermueller E, Maisey NR, et al. Tumor necrosis factor  $\alpha$  as a new target for renal cell carcinoma: two sequential phase II trials of infliximab at standard and high dose. *Journal of Clinical Oncology* 2007;250;4542–4549
  108. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*. 2010; 206(2):141– 57.
  109. Salvesen HB, Akslen LA. Significance of tumour-associated macrophages, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas. *Int J Cancer* Oct 22 1999;84(5):538–43.
  110. Delahanty RJ, Xiang YB, Spurdle A, et al. Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(2):216–23.
  111. Fortuny J, Sima C, Bayuga S, et al. Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 2009;18:1448–1456.
  112. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, et al. K-ras activation in neoplasms

- of the human female reproductive tract. *Cancer Research* 1990;50:6139–6145.
113. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, et al. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Research* 1997;57:3935–3940.
  114. St-Germain ME, Gagnon V, Parent S & Asselin E. Regulation of COX-2 protein expression by Akt in endometrial cancer cells is mediated through NF-kB/IkB pathway. *Molecular Cancer* 2004;3: 7.
  115. Berstein LM, Tchernobrovkina AE, Gamajunova VB, et al. Tumor estrogen content and clinico-morphological and endocrine features of endometrial cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2003;129: 245–249.
  116. Couse JF & Korach KS 1999 Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us? *Endocrine Reviews*199;20:358–417.
  117. Hale GE, Hughes CL & Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal “window of risk,” and isoflavones. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002;87:3–15.
  118. Jazaeri AA, Nunes KJ, Dalton MS, et al. Well-differentiated endometrial adenocarcinomas and poorly differentiated mixed mullerian tumors have altered ER and PR isoform expression. *Oncogene* 2001;20:6965–6969.
  119. Doll A, Abal M, Rigau M, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer new light through old windows. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2008; 108 221–229.
  120. Hanekamp EE, Gielen SC, Smid-Koopman E, et al. Consequences of loss of progesterone receptor expression in development of invasive endometrial cancer. *Clinical Cancer Research* 2003;90;4190– 4199.
  121. He YY, Cai B, Yang YX, et al. Estrogenic G protein- coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer Science* 2009;100:1051–1061.
  122. Seo KH, Lee HS, Jung B, et al. Estrogen enhances angiogenesis through

- a pathway involving platelet-activating factor-mediated nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Cancer Research* 2004;64:6482–6488.
123. Ito A, Imada K, Sato T, et al. Suppression of interleukin 8 production by progesterone in rabbit uterine cervix. *Biochemical Journal* 1994;301:183–186.
  124. Ishihara O, Matsuoka K, Kinoshita K, et al. Interleukin-1 $\beta$ -stimulated PGE<sub>2</sub> production from early first trimester human decidual cells is inhibited by dexamethasone and progesterone. *Prostaglandins* 1995;49:15–26.
  125. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A et al. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive Biomedicine Online* 2009;19:398–405.
  126. Giudice LC. Endometrium in PCOS: implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;20:235–244.
  127. Ito K, Suzuki T, Akahira J, Moriya et al. Expression of androgen receptor and 5 $\alpha$ -reductases in the human normal endometrium and its disorders. *International Journal of Cancer* 2002;99: 652–657.
  128. Gori F, Hofbauer LC, Conover CA. Effects of androgens on the insulin-like growth factor system in an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *Endocrinology* 1999;140:5579–5586.
  129. McDonald SE, Henderson TA, Gomez-Sanchez CE, et al. 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenases in human endometrium. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006;248:72–78.
  130. Maehama T & Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate. *Journal of Biological Chemistry* 1998;273:13375–13378.
  131. Courtois G & Gilmore TD. Mutations in the NF $\kappa$ B signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006;25:6831–6843.
  132. Chen R, Alvero AB, Silasi DA, et al. Regulation of IKK $\beta$  by miR-199 a affects NF- $\kappa$ B activity in ovarian cancer cells. *Oncogene* 2008;27: 4712–4723.
  133. Choi DS, Kim HJ, Yoon JH, et al. Endometrial cancer invasion depends on cancer-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  and stromal derived

- hepatocyte growth factor. *International Journal of Cancer* 2009; 124:2528–2538.
134. Bellone S, Watts K, Cane S, et al. High serum levels of interleukin-6 in endometrial carcinoma are associated with uterine serous papillary histology, a highly aggressive and chemotherapy-resistant variant of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2005;98:92–98.
  135. Singh S, Sadanandam A, Nannuru KC. Small-molecule antagonists for CXCR2 and CXCR1 inhibit human melanoma growth by decreasing tumor cell proliferation, survival, and angiogenesis. *Clinical Cancer Research* 2009a;15:2380–2386.
  136. Conti I & Rollins BJ. CCL2 (monocyte chemoattractant protein-1) and cancer. *Seminars in Cancer Biology* 2004;14:149–154.
  137. Popivanova BK, Kostadinova FI, Furuichi K et al. Blockade of a chemokine, CCL2, reduces chronic colitis– associated carcinogenesis in mice. *Cancer Research* 2009;69 7884–7892.
  138. Lin YJ, Lai MD, Lei HY, et al. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* 2006;147 :1278–1286.
  139. Scapini P, Morini M, Tecchio C, et al. CXCL1/macrophage inflammatory protein-2-induced angiogenesis in vivo is mediated by neutrophil-derived vascular endothelial growth factor-A. *Journal of Immunology* 2004;172: 5034–5040
  140. Bonnotte B, Crittenden M, Larmonier N, et al. MIP-3 alpha transfection into a rodent tumor cell line increases intratumoral dendritic cell infiltration but enhances (facilitates) tumor growth and decreases immunogenicity. *The Journal of Immunology* 2004;173:4929–4935.
  141. Smyth MJ, Crowe NY & Godfrey DI. NK cells and NKT cells collaborate in host protection from methylcholanthrene-induced fibrosarcoma. *International Immunology* 2001;13: 459–463
  142. Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, et al. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood* 2002;100: 1728–1733.
  143. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, et al. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with



- advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*, 2004, 103: 82–85.
144. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol*. 2011;9:68-70
  145. Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, et al. Significance thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:549–54.
  146. Menczer J, Schejter E, Geva D, et al. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis: correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;12:82– 4.
  147. Giannella L, Menozzi G, Di Monte I, et al. Preoperatif platelet count as index of gradeing endometrial carcinoma *Minerva Ginecol* 2008;60(4):273-9.
  148. Gorelick C,Andikyan V,Mack M, Lee YC, et al. Prognostic significance of preoperative thrombocytosis in patients with endometrial carcinoma in an inner-city population. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(8):1384-9
  149. Ayhan A,Bozdog G,Taskiran C, et al. The value of preoperatip platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carsinoma.*Gynecol.Oncol*. 2006; 103:902-5
  150. Scholz HS, Petru E,Gücer F, et al. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anti cancer Res* 2000 ;20:3983-5
  151. Fukunaga A, Miyamoto M, Cho Y, et al. CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes together with CD4+ tumor-infiltrating lymphocytes and dendritic cells improve the prognosis of patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas*, 2004;28:26-31.
  152. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 2009;16:614-22.
  153. Hefler LA, Concin N, Hofstetter G, et al. Serum C-reactive protein as independent prognostic variable in patients with ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:710–4.
  154. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, et al. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors.*Arch Gynecol Obstet*

- 2009;279:53–6.
155. Dossus L, Lucanova A, Rinaldi S, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):1007–1019.
  156. Tormund S, Njølstad H, Hilde E, Henrica M.J. et al. Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecologic Oncology*. 2013;131:410–415
  157. Garcia-Arias A, Cetina L, Candelaria M, et al. The prognostic significance of leukocytosis in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17 (2):465-470.
  158. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5–14
  159. Suh DH, Kim HS, Chung HH, et al. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162(2):206–210.
  160. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4
  161. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;137:425-8.
  162. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2008;102:653-7.
  163. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, et al. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*. 2010;200(2):197–203.
  164. Wang D., Yang J. et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *OncoTargets and Therapy* 2013;6: 211–216
  165. Sehouli J, Camara O, Stengel D, et al. Multi-institutional survey on the

- value of lymphadenectomy in endometrial carcinoma in Germany. *Gynecol Geburtshilfliche Rundsch* 2003; 43:104-10.
166. Smith DC, Macdonald OK, Lee CM, Gaffney DK. Survival impact of lymph node dissection in endometrial adenocarcinoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:255–61
  167. Bassarak N, Blankenstein T, Bruning A, et al. Is lymphadenectomy a prognostic marker in endometrioid adenocarcinoma of the human endometrium? *BMC Cancer* 2010;10:224.
  168. Hsieh Ch, Chien CC , Lin H . Can a preoperative Ca 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer ? *Gynecol Oncol* 2002;86: 28-33.
  169. Niloff JM , Klug TL, Schaetr E , Zurawski VR Jr. Elevation of serum CA - 125 in carcinoma of the fallopian tube, endometrium and endoservix. *AM J Obstet Gynecol* 1984;148:1057-8.
  170. Takac I, Gorisek B. Serum CA 125 levels and lymph node metastasis in patients *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(2):62–5.
  171. Kim SH, Kim HD, Song YS, et al. Detection of deep myometrial invasion in endometrial cancer; Comparison of TV-USG, CT, and MRI. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:766-72.
  172. Wang D, Wu M, Feng FZ, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Cancer Chemoter Pharmacol. Chin Med J (Eng)* 2013;126: (8):1464-8.
  173. Zhang Y, Wang L, Liu Y, et al. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before platelet-lymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2014;24(7):1319-25.
  174. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, et al. Differential Impact of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio on the Survival of Patients with Stage IV Gastric Cancer. *Dig Surg.* 2014 Dec 3;31(4-5):327-333.
  175. Qiu M, Zhou Y, Jin Y, et al. Prognostic effect of high pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio on survival of patients with gastric

- adenocarcinoma in China. *Int J Biol Markers*. 2014;12:0.doi:10.5301/jbm.5000123.
176. Atila K, Arslan NC, Derici, et al. SNeutrophil-to-lymphocyte ratio: could it be used in the clinic as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumor? *Hepatogastroenterology*. 2014 Sep;61(134):1649-53.
  177. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, et al. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford)*. 2014 Nov 27. doi: 10.1111/hpb.12355.
  178. Keskin S, Keskin Z, Taskapu HH et al. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, and multiphasic renal tomography findings in histological subtypes of renal cell carcinoma. *BMC Urol*. 2014 Nov 26;14(1):95.
  179. Xie X, Luo KJ, Hu Y, et al. Prognostic value of preoperative platelet-lymphocyte and neutrophil-lymphocyte ratio in patients undergoing surgery for esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus*. 2014 Nov 19. doi: 10.1111/dote.12296.
  180. Kim IY, You SH, Kim YW. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts pathologic tumor response and survival after preoperative chemoradiation for rectal cancer. *BMC Surg*. 2014 Nov 18;14:94.
  181. Kang MH, Go SI, Song HN, et al. The prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2014 Jul 29;111(3):452-60.
  182. Xiao WK, Chen D, Li SQ Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2004 Feb 21;14:117.
  183. Yilmaz H, Ucan B, Sayki M Usefulness of the neutrophil-to- lymphocyte ratio to prediction of type 2 diabetes mellitus in morbid obesity. *Diabetes Metab Syndr*. 2014 May 19. pii: S1871-4021(14)00021-6.
  184. Huang W, Huang J, Liu Q, Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Aug 2. doi: 10.1111/cen.12576.
  185. Wang RT, Zhang JR, Li Y Neutrophil-Lymphocyte ratio is associated with arterial stiffness in diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *J Diabetes*

Complications. 2014 Nov 20. pii: S1056-8727(14)00333-X.

186. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. PLoS One. 2014 Nov 6;9(11):e112361.

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ACS:</b>	Amerikan CerahiTopluluğu(American Collage of Surgeon)
<b>ark. :</b>	Arkadaşları
<b>BT:</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>BPPALND:</b>	Bilateral pelvik ve paraaotrik lenf nodu diseksiyonu
<b>BPLND:</b>	Bilateral pelvik ve lenf nodu diseksiyonu
<b>CA-125:</b>	Kanser antijeni-125
<b>CRP:</b>	C-reaktif protein
<b>D&amp;C:</b>	Dilatasyon - Küretaj
<b>DNA:</b>	Deoksiribonukleik asid
<b>EGF :</b>	Epidermal Growth Factor, Epidermal Büyüme Faktörü
<b>ESR:</b>	Östrojen Reseptörü
<b>FIGO :</b>	(The International Federation of Gynecology and Obstetrics), Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
<b>FGF:</b>	Fibroblast growth faktör
<b>GCSF:</b>	Granülosit koloni stimüle edici faktör
<b>GOG :</b>	American Gynecologic Oncology Group, Jinekolojik Onkoloji Grup
<b>HRT:</b>	Hormon replasman tedavisi
<b>HNPCK:</b>	HNPC:Hereditör non-polipozis kolorektal kanser
<b>LN :</b>	Lenf nodu
<b>LVSI :</b>	Lenfovasküler saha invazyonu
<b>MI:</b>	Myometrial invazyon
<b>MR:</b>	Manyetik Rezoans
<b>MMP:</b>	Matriks metalloproteinaz
<b>NLO:</b>	Nötrofil/Lenfosit oranı
<b>PKOS:</b>	PCOS:Polikistik Over Sendromu
<b>PLO:</b>	Platelet/Lenfosit oranı
<b>PLND:</b>	Pelvik lenf nodu diseksiyonu
<b>PMK:</b>	Postmenopozal Kanama
<b>PPALND:</b>	Pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu

<b>PR :</b>	Progesteron Reseptörü
<b>PTEN :</b>	Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, 10. Kromozom uzerinde fosfataz ve tensin homolog delesyonu
<b>SEER:</b>	Surveillance Epidemiology and End Results
<b>SERM:</b>	Selektif östrojen reseptör modülatörü
<b>SHBG :</b>	Seks hormon bağlayan globulin
<b>SIRS :</b>	Sistemik inflamatuvar yanıt belirteçleri
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Tümör nekroz faktör
<b>TVUSG:</b>	Transvajinal ultrasonografi
<b>USG:</b>	Ultrasonografi
<b>UPSC:</b>	Uterus papiller seröz karsinomu
<b>WBC:</b>	Tam beyaz kan sayımı
<b>WHO:</b>	World Health Organization :Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil ve Resim	Sayfa
<b>Şekil 1</b> (Östrojen ve enflamatuvar uyarılar arasındaki potansiyel etkileşimler.)	<b>30</b>
<b>Şekil 2</b> (NLO'nun LN tutulumunu öngörebilme gücü)	<b>48</b>
<b>Şekil 3</b> (PLO'nun LN tutulumunu öngörebilme gücü)	<b>49</b>
<b>Şekil 4</b> (LN tutulumunu öngörme açısından preoperatif NLO ve PLO'nun karşılaştırması)	<b>51</b>
<b>Şekil 5</b> (Sınıflama ve Regresyon Ağaç Modeli)	<b>52</b>
<b>Şekil 6</b> (Sınıflama matriks grafiği)	<b>53</b>
<b>Şekil 7</b> (Önemlilik oranları grafiği)	<b>54</b>



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa</b>
<b>Tablo 1</b>	(Endometrial kanser tipleri arasındaki farklar)	<b>17</b>
<b>Tablo 2</b>	( Genetik Anormalliklerin Prognostik Değerleri)	<b>17</b>
<b>Tablo 3</b>	( Endometrium kanserinde cerrahi evreleme, FIGO 1988 )	<b>22</b>
<b>Tablo 4</b>	(Endometrium Kanseri FIGO 2009Evrelemesi)	<b>23</b>
<b>Tablo 5</b>	( Hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması)	<b>41</b>
<b>Tablo 6</b>	( Hastaların özgeçmiş öyküleri )	<b>42</b>
<b>Tablo 7</b>	( Hastaların preoperatif Probe/küretaj (P/C) sonuçları)	<b>43</b>
<b>Tablo 8</b>	( Hastaların preoperatif Pap-Smear sonuçları)	<b>43</b>
<b>Tablo 9</b>	( Hastaların postoperatif spesmenlerinin patolojik inceleme sonuçları)	<b>44</b>
<b>Tablo 10</b>	(Hastaların postoperatif patoloji spesmenlerinin FİGO 2009 evreleme sistemine göre (grade)derecelendirme sonuçları)	<b>44</b>
<b>Tablo 11</b>	(Hastaların postoperatif patoloji spesmenlerinin FİGO 2009 evreleme sistemine göre (stage) evreleme sonuçları)	<b>45</b>
<b>Tablo 12</b>	( Hastaların postoperatif sağ kalımları )	<b>45</b>
<b>Tablo 13</b>	(LN tutulumu durumuna göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	<b>46</b>
<b>Tablo 14</b>	(LVSI durumuna göre preoperatif NLO ve PLO değerlerinin karşılaştırması)	<b>46</b>
<b>Tablo 15</b>	( Preoperatif NLO ve PLO değerleri ile myometriyal invazyon	

	derecesi arasındaki ilişki	47
<b>Tablo 16.</b>	(Preoperatif PLO ve NLO değerlerinin LN tutulumunu öngörebilme güçleri)	48
<b>Tablo 17.</b>	(LN tutulumunu öngörebilmek için eşik NLO değeri)	50
<b>Tablo 18.</b>	(LN tutulumunu öngörebilmek için eşik PLO değeri)	50
<b>Tablo 19.</b>	(Sınıflama ve regresyon modelinin doğru sınıflama başarısı)	52