



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KAN SERUM PARAMETRELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ
EVRELEMESİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep Nihan MUTLU

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ağustos 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**KAN SERUM PARAMETRELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ
EVRELEMESİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep Nihan MUTLU

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ateş KARATEKE

İSTANBUL
Ağustos 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Zeynep Nihan MUTLU' nun hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "Kan serum parametrelerinin endometrium kanseri evresi ile ilişkisinin araştırılması" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Ateş KARATEKE



Üyeler:

Doç. Dr. Niyazi TUĞ

Doç. Dr. Özkan ÖZDAMAR



Tez Savunma Tarihi: 05/08/2019

Yazar Bildirimi

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği bünyesinde hazırladığım bu uzmanlık tezinin bizzat tarafımdan ve kendi sözcüklerimle yazılmış orijinal bir çalışma olduğunu ve bu tezde;

- Çeşitli yazarların çalışmalarından faydalandığımda bu çalışmaların ilgili bölümlerini doğru ve net biçimde göstererek yazarlara açık biçimde atıfta bulunduğumu;
- Yazdığım metinlerin tamamı ya da sadece bir kısmı, daha önce herhangi bir yerde yayımlanmışsa bunu da açıkça ifade ederek gösterdiğimi;
- Alıntılanan başkalarına ait tüm verileri (tablo, grafik, şekil vb. de dahil olmak üzere) atıflarla belirttiğimi;
- Başka yazarların kendi kelimeleriyle alıntıladığım metinlerini kaynak göstererek atıfta bulunduğum gibi, yine başka yazarlara ait olup fakat kendi sözcüklerimle ifade ettiğim hususları da istisnasız olarak kaynak göstererek belirttiğimi,

beyan ve bu etik ilkeleri ihlal etmiş olmam halinde bütün sonuçlarına katlanacağımı kabul ederim.

Ağustos 2019

İmza: _____



Bilgilendirme

- Bu tez kabulünden önce hiçbir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezle ilgili herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Zeynep Nihan MUTLU



TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığı gibi zor ve meşakkatli bu eğitimde kendine yetebilen birer uzman olabilmemiz için bize her türlü desteği veren, eğiten, bildiklerini öğretmekten asla vazgeçmeyen, cesaretlendiren ve destekleyen başta anabilim dalı başkanımız ve aynı zamanda tez hocam sayın Prof. Dr. Ateş Karateke'ye,

Bizleri her daim destekleyen, klinik ve akademik açıdan kendisinden çok şey öğrendiğimiz hocamız sayın Doç. Dr. Abdulkadir Turgut'a ,

Asistanlığımızın başından itibaren bilimsel açıdan bizi destekleyen her zaman arkamızda olduğunu bildiğimiz, tez aşamasında da beni yalnız bırakmayan, ameliyathane ve klinikte bizlere mesleği öğreten ve sevdiren hem abimiz hem hocamız sayın Doç. Dr. Özkan Özdamar'a ,

Ameliyatlarında engin tecrübesinden ve bilgisinden çok şey öğrendiğimiz sayın Doç. Dr. Mesut Polat'a, Doç. Dr. Mehmet Küçükbaş'a, Op. Dr. Oğuz Yardımcı'ya ve Doç. Dr. Selçuk Selçuk'a ,

Mesleki anlamda sonsuz katkıları olan, birlikte çalışmanın ve Göztepe ailesinin bir parçası olmanın çok özel olduğunu her zaman hissettiren sevgili Op. Dr. Gamze Erdem'e , Op. Dr. Cemalettin Özarpacı'ya, Op. Dr. Işın Karaaslan'a, Op. Dr. Taner Günay'a, Op. Dr. Meryem Hocaoğlu'na ve Op. Dr. Ergül Bör'e ,

Asistanlık sürecinde birlikte olduğumuz her anı mutlu hatırladığım, zor günlerimizi birlikte atlattığımız sevgili dostlarım Op. Dr. Dilan Bostan ve Dr. Dilara Karabiber'e, Birlikte çalışmaktan keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, cesaretlendiren varlıklarını her an büyük bir sevgiyle hissettiğim sevgili aileme; hayatimin her anını güzelleştiren canım annem Prof. Dr. Ayten Kadanalı'ya, kadın hastalıkları ve doğum hekimliğine olan tutkusuyla benim de bu yola girme sebebim aynı zamanda artık en sevdiğim meslektaşım sevgili babam Prof.Dr. Sedat Kadanalı'ya, canım kardeşim Av. Seda Kadanalı'ya ve son olarak da sevgisi ve desteğini hiç esirgemeyen her zaman yanımda olan sevgili eşim Yrd. Doç. Dr. Ahmet Mutlu'ya teşekkür ediyorum. Hepiniz iyi ki varsınız...

Dr. Zeynep Nihan MUTLU

ÖZET

KAN SERUM PARAMETRELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ EVRELEMESİ İLE KARŞILAŞTIRILMASI

GİRİŞ. C-reaktif protein (CRP) ile albumin (Alb) oranı sistemik inflamatuvar cevabı gösteren ve kanser sağ kalımında kötü sağ kalım ile ilişkilendirilen bir biyokimyasal belirteçtir. Geçmiş çalışmalarda artmış CAR oranının solid tümörlerde kötü prognoz ile ilişkilendirilmesine rağmen CAR oranının endometrium kanserlerindeki prognostik değeri hakkında bilgi çok azdır. CA-125 değerinin endometrium kanserinin prognostik faktörlerinin içindeki rolü hakkında tartışma mevcuttur. Bu çalışmada retrospektif olarak CRP, CAR oranı, CA-125 in endometrium kanserlerinde prognostik faktör ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

METOD. Bu çalışmada endometrium kanseri nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiş 145 hasta retrospektif olarak incelendi ve tedavi öncesi CRP, albumin, CAR oranı, CA-125 değerleri ile FIGO evrelemesi ve lenfovasküler invazyon arasındaki korelasyon varlığı değerlendirildi. Sonuçlar klinik veriler ile korele edildi.

BULGULAR. FIGO evrelemesine göre hastaların dağılımı Evre 1: 121 (%83,4) Evre 2: 7 (%4,8), Evre 3: 11 (%7,6) ve Evre 4: 6 (%4,2) olarak bulunmuştur. Lenfovasküler invazyon varlığı histopatolojik incelemeler sonrası 23 (% 15,9) hastada tespit edilmiştir. Serum CA-125 seviyeleri FIGO evrelemesi ile anlamlı korele izlenmiştir ($p=0,007$). Bu sonuca ters olarak CRP ($p=0,882$), albumin ($p=0,091$) ve CAR oranında ($p=0,556$) anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Lenfovasküler invazyon varlığında serum CRP, CAR oranı ve CA-125 değerleri incelendiğinde sadece CRP ($p=0,011$) anlamlı sonuç izlenmiştir.

SONUÇ. Bizim sonuçlarımıza göre artmış CRP seviyeleri cerrahi olarak tedavi edilmiş hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Preoperatif CRP seviyesi lenfovasküler invazyonu gösterebilir. Preoperatif CRP, CAR oranı değerleri endometrioid tip adenokarsinomların FIGO evrelemesi tahmini için serum CA-125 değerlerine göre daha az efektif oldukları bulunmuştur. Ancak kesin sonuçlar ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, CA-125, CAR, Lenfovasküler alan invazyonu

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN BLOOD SERUM PARAMETERS AND ENDOMETRIUM CANCER STAGE

INTRODUCTION. The ratio of C-reactive protein to albumin (CAR) is a biochemical marker of systemic inflammatory response and has been associated with poor survival in cancer. Although previous studies demonstrated that elevated (CAR) predicted poor prognosis in various solid tumors, little was known about the prognostic value of CAR in patients with endometrial cancer. There is controversy regarding the predictive value of CA-125 in endometrial cancer as well as the significance of its relationship with prognostic factors. This study retrospectively investigated the relationship among the CRP, CAR ratio, CA-125 and prognosis in endometrial cancer patients.

METHOD. We retrospectively evaluated 145 surgically treated endometrioid endometrial cancer patients and investigated the correlations among the pretreatment CRP, albumin, CAR ratio and CA-125 with FIGO stage and lenfovacular invasion. Results were correlated to clinical data.

RESULTS. The distribution of patients according to the FIGO stage after operation were determined as stage I: 121 (83,4%) stage II: 7(4,8 %) , stage III: 11(7,6%) and stage IV:6 (4,2%) . Lenfovacular invasion were detected in 23 (15,9 %) patients after histopathologic evaluation of operation material. Serum CA-125 levels were significantly associated and correlated with FIGO stage ($p=0,007$). Whereas we did not find any difference in serum CRP ($p=0,882$), albumin ($p=0,091$) and CAR ($p=0,556$) levels among FIGO stages. Comparison of serum CRP, CAR and CA-125 with lenfovacular invasion were yield a signicant difference only with CRP ($p=0,011$).

CONCLUSION. Our results suggest that elevated serum CRP levels are associated with a less favorable prognosis in patients with surgically treated endometrial cancer. The preoperative CRP may identify patients with a lenfovacular invasion. Pre-operative CRP, CAR do not appear to be more effective in predicting FIGO stage than serum CA-125 in endometrioid endometrial adenocarcinoma. However, further studies are warranted to draw firm conclusions.

Key words: Endometrium cancer, CA-125, CAR ratio, Lymphovascular space invasion

İÇİNDEKİLER

Tablo Listesi	X
Şekil Listesi	XI
Kısaltmalar	XII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnsidans.....	3
2.2 Risk faktörleri	3
2.2.1 Östrojenler	3
2.2.1.a Karşılanmamış östrojen tedavisi.....	3
2.2.1.b Endojen Östrojenler	4
2.2.1.c Hormon Replasman Tedavisi	4
2.2.1.d Oral Kontraseptifler	4
2.2.1.e Tamoksifen	4
2.2.2 Obezite	5
2.2.3 Diyabet ve Hipertansiyon.....	5
2.2.4Diyet	5
2.2.5 Fito-östrojenler	5
2.2.6 Genetik faktörler.....	6
2.3 Patogenez ve Histolojik veya Moleküler Sınıflandırmalar.....	6
2.3.1 Endometrioid Adenokarsinom.....	7
2.3.2 Seröz endometrium karsinomu	9
2.3.3 Şeffaf hücreli endometrium karsinomu.....	9
2.3.4 Mikst Adenokarsinom.....	10
2.3.5 Nadir alt tipler.....	10
2.4 Evrelendirme, Yayılım Paternleri, Prognostik Faktörler ve Sağkalım.....	10
2.4.1 Evreleme.....	10
2.4.2 Yayılım paterni.....	12
2.4.3 Prognostik faktörler	12
2.5 Semptomlar Ve Tanı.....	14
2.6 Tedavi.....	14
2.6.1 Cerrahi tedavi.....	14
2.6.2 Adjuvan tedavi.....	15
2.6.3 Nüks	16
2.6.4 Fertilitenin korunması	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1 İstatiksel Yöntem	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA	23
6. SONUÇ	29
KAYNAKLAR.....	30
EK-A ETİK KURUL ONAY FORMU.....	43

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 endometrial kanser karşılaştırması.....	6
Tablo 2. Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histolojik Sınıflaması.....	8
Tablo 3. Endometrioid Adenokarsinomların Histolojik Derecelendirilmesi.....	8
Tablo 4. Endometrium Kanseri Evrelemesi – FIGO 2009.....	11
Tablo 5. Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler.....	13
Tablo 6. CA-125, CRP, Albumin, CAR değerlerinin dağılımı	20



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların sigara kullanma oranı	20
Şekil 2. Hastaların menapoz dönemlerine göre dağılımları.....	20
Şekil 3. Hipertansiyona sahip hastaların dağılımı.....	21
Şekil 4. Diabetes mellitusa sahip hastaların dağılımı.....	21
Şekil 5. D&C yapılan hastaların dağılımı.....	22
Şekil 6. FIGO evrelerine göre hastaların dağılımı.....	22



KISALTMALAR

FIGO.....The international Federation of Gynecology and Obstetrics

CAR..... CRP/ Albumin oranı

CRP..... C reaktif protein

CA-125..... Karbohidrat antijen 125

MRI..... Manyetik rezonans görüntüleme

BT..... Bilgisayarlı tomografi

PKOS..... Polikistik over sendromu

MSI..... Mikrosatellit instabile

D&C..... Dilatasyon ve küretaj



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserlerdendir [1]. Daha çok postmenopozal dönemde görülen bu kanser turu nadiren de 40 yaş öncesi görülebilmektedir [2]. Östrojen ile ilişkili olduğu düşünülen endometrium kanseri, özellikle karşılanmamış östrojene hayatı boyunca uzun süre maruz kalan kadınlarda daha sık rastlanmaktadır. Örneğin polikistik overli hastalarda uzun süren anovulasyona bağlı olarak endometrium kanser riski artmaktadır [3].

Histopatolojik olarak endometrium kanserinin alt tipleri vardır. Bunlar tip1 ve tip 2 olarak sınıflandırılmaktadır; tip 1 endometrioid tip adenokarsinom , tip 2 ise non-endometrioid adenokarsinom olarak kabul edilmektedir [4].

Endometrium kanserinin evrelendirilmesi FIGO 2009 sınıflamasına göre yapılmaktadır. Sağ kalım oranları da hastalık evresine göre değişmekte, ileri evrelerde önemli ölçüde düşmektedir. Endometrium kanserini prognostik açıdan değerlendirirken bir çok klinik faktör cerrahi evreleme ve histopatolojik bulgular önemlidir [5]. Bugün için kabul edilmiş prognostik değeri olan bir serum bio-markerı bulunmamaktadır.

Bu bağlamda serum belirteçleri ölçümü kolay ve tanıda faydalı ayrıca cerrahi sonrası sağ kalım oranlarını tahmin etme ve rekürrensi izlemede faydalı olabilir [6, 7].

Inflamasyon ile kanser arasındaki ilişki ilk defa 1863 yılında Wirchow tarafından ortaya konmuştur. Sistemik inflamatuvar cevap kanserin gelişmesi ve sürmesinde önemli bir rol oynar [8]. Tedavi öncesi serumdaki inflamatuvar belirteçler örneğin nötrofil/ lenfosit oranı , modifiye Glasgow prognostik skoru, trombosit/lenfosit oranı ve CRP rutin testler esnasında bakılabilir ve birçok kanser turunun prognozunu belirlemede kullanılabilir [9,10]. Son yıllarda CAR oranı yeni bir serum inflamatuvar indikatörü olarak öne çıkmaya başlamıştır. Yükselmiş CAR oranı sepsisli hastalarda kötü bir prognostik belirteç olarak görülmektedir [11,12]. Ayrıca bir çok çalışmada CRP/ albumin oranının bir çok kanser türünde de kötü prognozu gösterdiği iddia edilmiştir [13, 14].

C-reaktif protein/albumin oranı (CAR) ilk başlarda acil hastalarda sepsis gelişim riskini belirlemek için kullanılmıştır [11,12]. Son yıllarda CAR; hepatoselüler karsinom ve mide kanserinde prognostik marker olarak kullanılmaya başlanmıştır [13-16]. CAR'ın preoperatif yükselmesi bu kanser hastalarında kötü bir prognostik faktör olarak görülmüştür. Ancak bugüne kadar CAR, endometrium kanserinde prognostik değeri ve klinik anlamını araştıran çalışma yapılmamıştır.

CAR'ın bu hastalarda inflamasyonun yani sıra beslenme durumunu da yansıttığı kabul edilmektedir. Zira serum albuminde bu oran içerisinde yer almaktadır. Bir çok kanser tipinde prognoz hastanın immunitesiyle ilişki olduğu bilindiğinden hastaların immun durumunu belirlemede CAR paneli dahil edilmesinin daha faydalı olacağı düşünülebilir.

Endometrium kanserinin prognostik faktörleri hastanın özgeçmiş klinik durumu cerrahi evrelemesi ve patolojik evrelemesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmada bilinen bu risk faktörlerinin literatürde endometrium kanseri dışındaki bir çok kanserde prognostik değeri olduğu gösterilmiş olan serum CRP, CAR ve CA-125 değerleriyle korelasyonu olup olmadığını değerlendirdik.

Bu çalışmanın amacı, preoperatif dönemde bakılan CRP, albumin ve CA-125 testlerinin endometrioid tip adenokarsinom tanısı alan hastalarda postoperatif olarak belirlenen hastalık evresi ve LVSI durumu ile korelasyonu olup olmadığının tespit edilmesi ve bu sayede, cerrahiye kıyasla daha az invaziv olan bu testlerin endometrium adenokarsinomunda hastalık evresinin preoperatif tahmininde kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnsidans

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri kadınlarda en sık görülen 4. kanser olmakla birlikte kadın genital sisteminin de en sık görülen kanseridir. Ülkemizde yıllık yaklaşık 3850 yeni vaka bildirilmektedir. Bu vakaların yaklaşık 520'si ölüm ile sonuçlanmaktadır [17]. ABD verilerine göre kadınlarda kansere bağlı ölümlerde yaklaşık 9000 ölümlerle sekizinci sırada yer almaktadır [18]. Hastalar genellikle erken evrede (%80 Evre 1'de) tanı almaktadır. Hastaların tanı aldıklarında ortalama yaşları 63'tür. Mortalitede hastanın tanı aldığı evreye göre değişkenlik göstermektedir. 5 yıllık sağ kalım oranları eğer tanı erken evreyse %95'lerde, lokal yayılımı varsa %68, uzak metastazı tanıda anında mevcutsa % 17 olarak bulunmuştur [19, 20]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde bir kadının hayat boyu uterin kanser geliştirme riski yaklaşık % 2,9 olarak saptanmıştır [1]. Endometrium kanseri histolojik olarak tip 1 ve 2 olarak iki sınıfa ayrılmaktadır. Endometrioid tip (tip 1) histoloji olguların %80'ini oluşturmakta iken, tip 2 kanserler (seröz, berrak hücreli histoloji, ve karsinosarkom) olguların %20'sini oluşturmaktadır [21].

2.2 Risk faktörleri

2.2.1 Östrojenler

Endojen veya ekzojen östrojene maruz kalma, endometrium kanserinde temel risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.2.1.a Karşılanmamış östrojen tedavisi

Östrojen tedavisi başlanmış ancak tedaviye progesteron eklenmemiş hastalarda endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri riskini belirgin artırır. Karşılanmamış östrojen tedavisi uygulanan hastalarda yaklaşık 1 sene içinde %20-50 oranında endometrial hiperplazi gelişmektedir [22,23].

Kanser gelişme riski, östrojen dozu ve maruziyet süresine de bağlıdır [24].

2.2.1.b Endojen Östrojenler

Eğer bir kadında endojen östrojen seviyesi yüksek ise endometrium kanseri görülme riski de yüksektir. Endojen östrojen yüksekliği, kronik anovülasyonu ve obezitesi olan kadınlarda görülmektedir [25]. Polikistik over sendromu ve granüloza hücreli over tümörlerinde de yüksektir [26,27]. PKOS tanılı premenopozal kadınlarda yaklaşık %30 oranında endometrium kanseri görüldüğü bildirilmiştir [28].

2.2.1.c Hormon Replasman Tedavisi

Amerika'da 1962-1975 yılları arasında menopoz şikâyetlerinin tedavisi için östrojen içeren preparatlar kullanılmış, bununla beraber 1970'lerde endometrium kanseri insidansı artış göstermiştir [29]. 1980'li yıllarda hormon replasman tedavisi alan hastaların tedavisine progesteron eklenmesiyle birlikte 1984 ile 1993 yılları arasında endometrium kanseri insidansında azalma görülmüştür [30]. Progesteron, östradiölü daha az potent metabolitlere metabolize eden enzimleri aktifleştirerek östrojenin etkisini antagonize eder, ayrıca östrojen reseptörlerini de azaltır [31].

2.2.1.d Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptiflerin uzun dönem kullanımının endometrium kanseri riskini azalttığı hatta ilaçlar bırakıldıktan uzun süre sonra dahi kansere karşı koruyucu etkisinin sürdüğü bildirilmiştir [32].

2.2.1.e Tamoksifen

Meme kanserli olgularda adjuvan tedavide kullanılan tamoksifen, meme üzerine anti-östrojenik etki gösteren ancak endometrium üzerine östrojenik etki gösteren selektif östrojen modülatörü bir preparattır. Tedavide kümülatif doz ve sürenin artışıyla endometrium kanseri riskinde de artış bildirilmiştir [33]. Bu risk ilaç tedavisi kesildikten sonra dahi devam

etmektedir. ACOG tarafından tamoksifen kullanan hastalara rutin endometrium kanseri taraması önerilmemektedir. Ancak hastalara mutlaka riskler açısından bilgilendirilme yapılmalı ve endometrium kanserinin semptomları açısından yakın takip önerilmelidir [34].

2.2.2 Obezite

Endometrium kanseri için majör risk faktörleri içinde geçen obezitenin mekanizmasında ekstragonadal yağ dokusundaki androjenlerin, östrona dönüşmesi önemli bir yer almaktadır. Aynı zamanda seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle ilişkilidir [35].

2.2.3 Diyabet ve Hipertansiyon

Diyabet ve hipertansiyonu olanlarda endometrium kanseri riski daha fazladır [36]. Yüksek serum östrojen seviyesi, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve hiperinsülinemi diabet-endometrium kanseri ilişkisi açısından önemli bulunmuştur [37].

2.2.4 Diyet

Endometrium kanseri riskini arttırabilen spesifik yiyecek veya içecek yoktur [38].

2.2.5 Fito-östrojenler

Fito-östrojenler östrojenik ve anti-östrojenik etkileri olan non-steroidal bitkisel ajanlardır. 6-12 aylık soya kullanımının endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski arttırmadığı gösterilmiştir [39]. Ancak soya isoflavonoidlerinin daha uzun süre kullanımını inceleyen bir çalışmada, 5 yıl boyunca 150 mg/gün soya izoflavonoidi kullananlar veya plasebo grubundan oluşan, 376 postmenopozal kadın endometrial biyopsi değerlendirilmiş ve saptanan endometrial hiperplazi oranı soya kullananlarda önemli derecede yüksek bulunmuştur (%3,8 ve %10) [40].

2.2.6 Genetik faktörler

Endometrium kanseri tanısı alanların birinci derece akrabalarında endometrium kanseri riskinin artmış olduğu düşünülmektedir [41]. Endometrium kanseri vakalarının çoğu sporadik olarak görülür ancak Lynch II sendromu varlığında, hastanın yaşamı süresince endometrium kanseri gelişme ihtimali yaklaşık olarak %60'tır [42].

2.3 Patogenez ve Histolojik veya Moleküler Sınıflandırmalar

Endometrium kanseri, tümörün histolojisi, hormon reseptörleri ve derecesine göre 1983 yılında Bokhman tarafından iki tipe ayrılmıştır [4]. Bu tipler, endometrioid (Tip 1) ve non endometrioid tip (Tip 2) olarak adlandırılmıştır. Tip 1, perimenopozal dönemdeki kadınlarda karşılanmamış östrojene maruziyet ile oluşurken, tip 2 ise ileri yaş hastalarda atrofik endometriyum zemininde östrojenden bağımsız olarak gelişirler (Tablo 1) [43, 44].

Tablo 1. Tip 1 ve Tip 2 endometrial kanser karşılaştırması

İnsidans	%85	%15
Karşılanmamış östrojen hikâyesi	Var	Yok
Histoloji	Endometrioid	Seröz / Clear cell
Prekanseroz Lezyon	AEH/proliferatif endometrium	EIC/atrofik endometrium
Grade	1-2	3
Prognoz/progresyon	İyi / yavaş	Kötü / Hızlı
Östrojen/ Progesteron reseptör varlığı	Yoğun	Seyrek
DNA ploidi	Diploid	Aneuploid
Moleküler genetik değişiklikler	PTEN, K-ras, B-catenine, MSI	p53, Her2neu, p16, E-cadherin

Tip I endometrium kanseri yaklaşık %80'lik bir oranla en sık gözükendir, endometrioid, düşük dereceli, diploid, hormon reseptörü pozitif ve iyi prognozludur. K-ras, β -katenin, PTEN ve DNA yanlış eşleşme onarım genlerinde mutasyon görülmektedir. Ancak tip II endometrium kanseri ise non-endometrioid (uterin papiller seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom), anöploid, yüksek dereceli, hormon reseptörü negatif, TP53 mutasyonu gösteren ve kötü prognozlu tümörleri içermektedir. Yine bu tipte CDKN2A inaktivasyonu, E-kadherin, CDH1 alterasyonları, heterozigosite kaybı ve ERBB2 overekspresyonu görülmektedir [3, 45].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2003 yılında hücre tipine göre planlanan yeni bir sınıflama yayınladı (Tablo 2). 2014 yılında bu sınıflamada, endometrioid karsinomun alt tipleri skuamöz farklılaşma gösteren, villoglandular, sekretuar, silli olarak belirtilmiştir. Ayrıca endometrioid karsinom dışında kalan müsinöz adenokarsinom, seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, mikst adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, küçük hücreli karsinom, andiferansiye karsinom olarak sınıflandırmıştır [46].

2.3.1 Endometrioid Adenokarsinom

Endometrium kanserlerinin % 80'i endometrioid tiptedir. Değişen derecelerde differansiyasyon gösteren endometrial glandlar bu tipin histopatolojik incelemelerde karşımıza çıkmaktadır. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FİGO) yaptığı histopatolojik değerlendirilmelerle 3 grade olacak şekilde gruplandırma yapılmıştır (Tablo 3).

Tablo 2. Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histolojik Sınıflaması

<ul style="list-style-type: none">• Endometrioid adenokarsinom<ul style="list-style-type: none">○ -Skvamöz farklılaşma gösteren○ -Villoglandüler○ -Sekretuar○ -Silli○ -Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Müsinöz adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none">• Seröz adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none">• Şeffaf hücreli adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none">• Mikst adenokarsinom
<ul style="list-style-type: none">• Skvamöz hücreli karsinom
<ul style="list-style-type: none">• Transizyonel hücreli karsinom
<ul style="list-style-type: none">• Küçük hücreli karsinom
<ul style="list-style-type: none">• Andiferansiye karsinom

Tablo 3. Endometrioid Adenokarsinomların Histolojik Derecelendirilmesi

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

Creasman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, evre 1 endometrium kanserinde grade 1 tümörlerde %3, grade 2 tümörlerde %9 ve grade 3 tümörlerde %18 lenf nodu metastazı saptamışlardır [47]. Ayrıca yüzeysel myometrial invazyon, grade 1-2 olgularda pelvik lenf nodu metastaz oranı %5'in altında izlenirken, grade 3 tümörlerde bu oran %15'e, derin myometrial invazyon ise grade 3 olgularda %40'a çıkmaktadır [48].

Tümör dokusunda mevcut olan atipi grade'i 1 artırmaktadır. Grade arttıkça prognoz da kötüleşmektedir. Grade 3 tümörler, lenf nodu tutulumu ve derin invazyon görülmesiyle beraberdir. Tümör hücreleri nükleer polimorfizm içeren nükleuslar içerirler. Apoptotik cisimler ve mitotik figürler izlenmektedir. Nekroz alanları içerirler, bunlar fokal veya yaygın olabilmektedir [49]. Mikrosatellit instabile (MSI) ve PTEN, K-ras, beta-katenin genlerindeki mutasyonlar endometrioid karsinomlarda görülmektedir [49].

2.3.2 Seröz endometrium karsinomu

Seröz endometrium karsinomu tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %5-10'luk kısmını oluşturur. Tip 2 endometrium kanserleri grubundadır. Myomeriyal invazyon ve lenfovasküler alan invazyonu sıklıkla izlenen kötü prognozlu ve yüksek gradeli tümörlerdir. Endometrial tümörlere bağlı ölümlerin %40'ndan sorumludur. Tuba ve overin seröz tümörleri gibi davranır ve batin içine yayılma eğilimi gösterir. Papiller yapılar mevcuttur. Psammom cisimcikleri genelde izlenir [50].

2.3.3 Şeffaf hücreli endometrium karsinomu

Şeffaf hücreli endometrium karsinomları tüm endometrium kanserlerinin %5 ini oluşturur. Tip 2 endometrium kanserlerindedir. Kötü prognozludur. Tanı anında genellikle ileri evrededir. Tübülökistik, papiller ve solid paternlerden oluşmaktadır. Tümör sitoplazması bol glikojen dolu olduğundan berrak görünümündedir [51].

2.3.4 Mikst Adenokarsinom

Hem tip 1 hem de tip 2 endometrium kanserlerinin görüldüğü tiptir. Prognoz ise tümör bileşeninde bulunan en agresif tipe göre belirlenir [49].

2.3.5 Nadir alt tipler

Müsinöz, skuamöz hücreli, transizyonel hücreli ve küçük hücreli karsinomlar tüm endometrium kanserinin %2'den azını oluşturmaktadır.

2.4 Evrelendirme, Yayılım Paternleri, Prognostik Faktörler ve Sağkalım

2.4.1 Evreleme

Endometrium kanserinde evreleme 2009 yılında FIGO tarafından belirtilmiş olan cerrahi evreleme sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 4) [52].

Endometrium kanseri için standart olarak olan total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması evreleme cerrahisi olarak kabul görmektedir. Laparoskopik, robotik veya vajinal cerrahiler de bir seçenek olarak yapılabilmektedir [53]. Yapılan çalışmalar lenf nodu diseksiyonunun ileri evrelerde sağ kalım üzerine etkisi olduğu görülmüştür ancak endometrium kanseri nedeni opere olan her hastaya standart uygulanması gerekmemektedir. Örneğin evre 1-A hastalara hangi grade de olursa olsun önerilmemektedir. Operasyon esnasında ele gelen şüpheli lenf nodları tüm hastalarda çıkarılmalıdır [54]. Metastaz şüphesi olan yerlerden biyopsi alınmalıdır. Batın sıvısı örnekleme evreleme içinde yer almamakla beraber yapılarak not edilmelidir [52].

Tablo 4. Endometrium Kanseri Evrelemesi - FIGO2009

EVRE I*	Tümör uterus korpusuna sınırlı
IA*	Myometrial invazyon ½ 'den az
IB*	Myometrial invazyon ½ 'den fazla
EVRE II*	Tümör uterusu sınırlı ancak servikal stromal invazyon mevcut**
EVRE III*	Lokal veya bölgesel yayılım mevcut
IIIA*	Tümör seroza veya adnekslere yayılmış- ikisine de yayılmış olabilir***
IIIB*	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut ***
IIIC*	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu izlenmiş ***
IIIC1*	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC2*	Paraaortik lenf nodu tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumuna bakılmaksızın
EVRE IV*	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz
IVA*	Mesane mukozası veya barsak mukozasının tutulumu- ikisi de tutulmuş olabilir
IVB*	Uzak metastaz. (inguinal lenf nodu , Karin içi yayılım, akciğer, kemik veya karaciğer metastazı gibi)

2.4.2 Yayılım paterni

Endometrium kanserinde yayılım çeşitli yollarla olabilmektedir. En sık yayılım direkt invazyonla olmaktadır. Tip 1 Endometrioid adenokarsinom ve varyantlarının sırasıyla yayılım yolları:

- Direkt yayılım, myometriumdaki başlayarak serozaya kadar invazyon görülebilmektedir.
- İntraperitoneal dökülme yoluyla yayılım,
- Transtubal geçiş ile yayılım,
- Lenfatik yayılım,
- Hematojen yayılım, (en sık uzak bölge metastazi akciğerdir)

Uterus dışına yayılım tip 2 endometrium kanserlerinde sık izlenmektedir [55].

2.4.3 Prognostik faktörler

En önemli prognostik faktör tümörün cerrahi evresidir. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %75'i erken evrelerde tanı almaktadır. 5 yıllık sağ kalım oranları da erken evre olarak nitelendirdiğimiz FIGO evre 1-2 hastalarda yaklaşık %74 ile % 91 arasında değişmektedir. Bu oran evre 3 hastalarda % 57-66 iken evre 4'lerde % 20-26 arasında değişmektedir. Cerrahi evreyi etkilemeyen ancak prognostik faktörler içinde geçen histolojik tip, histolojik grade, tümör çapı, lenfovasküler alan invazyonu gibi parametrelerse nüks açısından riski için belirlenen gruplamalarda önemlidir (Tablo 5) [56].

Tablo 5. Endometrium Kanseriinde Prognostik Faktörler

Cerrahi evre	Yaş
Myometrial invazyon	Lenfovasküler alan invazyonu
Histolojik tip	Histolojik grade
Peritoneal sitoloji	Lenf nodu tutulumu
Tümör boyutu	Hormon reseptör pozitifliği
DNA ploidi/proliferative indeks	Serviks tutulumu
Genetik / moleküler tumor markerleri	

Endometrium kanseri konusunda söz sahibi 40 bilim insanının katıldığı “Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO), Avrupa Radyasyon Onkolojisi Derneği (ESTRO)ve Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO) Endometrial Kanseri Konsensüs Konferansı’nda risk faktörleri şu şekilde belirlenmiştir;

Düşük risk: Endometrioid tip evre I, grade 1-2, <%50 myometrial invazyon, Lenfovasküler alan invazyonu olmayan

Orta-risk: Endometrioid tip ,evre I, grade 1-2, ≥%50 myometrial invazyon, Lenfovasküler alan invazyonu olmayan

Orta-yüksek risk: Endometrioid tip ,evre I, grade 3, <%50 myometrial invazyon, Lenfovasküler alan invazyonundan bağımsız Endometrioid tip , evre I, grade 1-2, Lenfovasküler alan invazyonu olan, invazyon derinliğinden bağımsız

Yüksek risk: Endometrioid tip ,evre I, grade 3, ≥%50 myometrial invazyon, Lenfovasküler alan invazyonundan bağımsız, Evre II, evre III, Endometrioid tip rezidüel hastalık yok, Non-endometrioid tumorler

İleri evre: Evre III rezidüel hastalık ve Evre IVA

Metastatik: Evre IVB [20]

2.5 Semptomlar ve Tanı

Endometrium kanseri olgularının yalnızca %5 i asemptomatik seyreder. En sık görülen semptomu herhangi bir zamanda izlenen anormal uterin kanamalarıdır. Özellikle postmenopozal hastalarda izlenen kanama alarme edici olmalıdır. Anormal uterin kanama hastaların yaklaşık olarak %90'ında erken dönemde gözükür. Bu nedenle standart bir tarama planı olmamasına rağmen yüksek oranda erken evrede tanı konulmuş olmaktadır [57].

Bununla beraber postmenopozal kanama izlenen hastaların sadece %10 kadarında kanamanın nedeni endometrium kanseridir. Neden yaklaşık %80 atrofi kaynaklıdır.

Endometrium kanseri için önemli bulgulardan biri de endometrial kalınlıktaki artıştır. Çeşitli çalışmalarda postmenopozal kanama şikâyeti ile gelen hastaların hangilerine biyopsi yapıp, hangilerine yapmayacağımız konusuna açıklık getirilmeye çalışılmıştır. Endometrial kalınlık eğer 4mm ve altında ise kanser olma olasılığı %0,5'ten küçük olduğu anlaşılmıştır. Bu nedenle bu hastaların sadece takip edilmesi yeterlidir. Kanserden şüphelenilen olgularda biyopsi ile tanı kesinleştirilmelidir. Örneklem pipelle, dilatasyon küretaj ile veya histereskopi ile yapılabilmektedir. Bu yöntemlerin tanı koymada başarısı oldukça yüksektir [58].

PAP smear testi endometrium kanseri için spesifik bir tarama olmamakla birlikte, smearde izlenen endometrial hücrelerin özellikle yüksek gradeli ve ileri evre kanserler için bir belirteç olabileceği söylenmektedir [59].

2.6 Tedavi

2.6.1 Cerrahi tedavi

Endometrium kanserinde öncelikli kabul edilen tedavi cerrahi evrelemedir. Daha sonra evreye göre adjuvan tedavi planlaması yapılmalıdır. Ameliyat öncesi yapılan tetkikler sonucundan grade 1-2 hastalara klasik olarak total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi yapılarak frozena

gönderilir. Sonuca göre ekstra uterin yayılım ihtimali değerlendirilerek lenf nodu diseksiyonu yapılır. Grade 3 hastalarda ise ek olarak bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve omentektomi yapılmaktadır. Ancak vakada batin içine yayılım görülürse rezüdü tümör kalmayacak şekilde sitoredüksiyon uygulanmalıdır [60, 61].

2.6.2 Adjuvan tedavi

Adjuvan tedavi, daha önce belirttiğimiz, myometrial invazyonun %50'den fazla olması, grade, yaş ve lenfovasküler alan invazyonu gibi rekürrens riski faktörlerine göre oluşturulan gruplara göre yapılmaktadır. Endometrium kanserinde adjuvan tedavi olarak en sık radyoterapi yapılmaktadır. Hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalıma etkileri değerlendirilerek adjuvan tedavi verilip verilmemesi planlanmıştır. Bu konuda yapılan Aalders, PORTEC, GOG 99, ASTEC/EN.5, PORTEC-2 çalışmaları bulguları destekler niteliktedir [62].

▸ Düşük riskli kanserde: Hastaliksız sağ kalım ve toplam sağ kalım üzerine etkisi görülmemiştir. Bu gruba önerilmemektedir [62, 63].

▸ Orta riskli kanserde: Bu gruptaki hastalarda vajinal nüks sık görülmektedir. PORTEC 2 çalışmasında, vajinal brakiterapinin, EBRT (eksternal beam radyoterapi)'ye göre vajinal renkküresi azaltmada daha etkili olduğu görülmüştür. Aynı zamanda brakiterapinin yan etkileri de daha azdır [64].

▸ Yüksek riskli kanserde: Hem endometrioid hem de non-endometrioid tiplerden oluşan bir gruptur. Bu hastalarda hem rekürrens hem de uzak metastaz riskleri oldukça yüksektir. [65] EBRT bu hasta grubunda standart olarak uygulanmaktadır. Ayrıca EBRT'ye kemoterapi eklenmesi de genel sağ kalımı artırmaktadır [66, 67].

2.6.3 Nüks

Evre 1-2 vakalarda rekürrens riski %15 civarındadır [67]. Daha ileri evrelerde oran artmaktadır. Rekürrenslerin yarısı lokal, %30 kadarı sistemik, kalan kısım ise hem lokal hem sistemiktir [68].

2.6.4 Fertilitenin korunması

Endometrial kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %5'i 40 yaşından küçüktür ve bu hastaların bir kısmı fertilitelerini korumak istemektedirler. Ancak fertilitenin korunması öncesi hastaya tamamen kur ile tedavi olabilecekken izlenecek bu yolun kendisine morbidite ve mortalite getirebileceği anlatılmalıdır. Fertilitite koruyucu tedavi oral ve lokal progestin ile yapılmaktadır [69]. Progestin tedavisine ek olarak histereskopi ile rezeksiyon yapılabilmektedir [70].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesinden 14 nisan 2019 tarihinde alınan 2019/0189 nolu etik kurul onayı ile, aynı üniversitenin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde retrospektif olarak yapıldı.

Kliniğimizde, Temmuz 2016- Mayıs 2019 tarihleri arasında ameliyat olan hastaların dosyaları hastane otomasyon sistemi üzerinden incelendi. Endometrium kanseri nedeni ile opere olan hastalardan patolojileri endometrium adenokarsinomu olarak gelenlerin epikrizleri tekrar okundu. Kan tahlil sonuçları sistem üzerinden incelendi. Hasta epikrizlerinden, hastalara ait demografik bilgiler, ek hastalık varlığı, ilaç/sigara kullanımı, patolojik tanısı, cerrahi evreleri, biyokimya parametreleri incelenerek kaydedildi. Evrelemede FIGO 2009 evreleme sistemi kullanıldı. Lenfo-vasküler alan invazyonu, uterusu endotel benzeri kanallarda adenokarsinom izlenmesi şeklinde tanımlandı.

Hastalarının preoperatif olarak istenilen kan tahlilleri yapılanlar çalışmaya dahil edilebildi. Seçilen hastaların endometrium kanseri nedeniyle ilk operasyonu olmasına dikkat edildi. Diğer hastalar dışlandı. Bu hastalar içinden patolojik tanısı endometrioid tip endometrium adenokarsinomu gelenler çalışmaya dahil edildi. Vücudunda herhangi bir senkron tümörü olan hastalar çalışmaya alınmadı. İstenilen şartlara uyan 34 ile 90 yaş aralığındaki 145 hasta çalışmaya dahil edildi. BU hastaların preoperatif kan tahlillerinde bakılmış olan CRP, albumin, CA-125 değerleri incelendi. Seçilen hasta grubunda bu tahlilleri etkileyecek herhangi bir sistemik hastalık olmamasına dikkat edildi.

Dahil olma kriterleri:

- 1-Endometrium kanseri nedeniyle ilk operasyonu olması
- 2-Patolojik tanısının endometrioid tip adenokarsinom olması

Dışlama kriterleri:

- 1-Ek onkolojik hastalığının olması (senkron tümör varlığı vb)
- 2-Patolojik tanısının endometrioid tip adenokarsinom dışında başka bir patolojik tanı olması

3.1 İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki ilişkili veriler SPSS v20 (IBM, USA) ile incelenmiştir. çalışmanın verileri Kolmogorov-Smirnov testi ile normal dağılıma uygunluğu değerlendirilmiştir. Sonuçlar verilerin özelliğine göre ortalama, median ve standart deviasyon değerleri ile incelenmiştir. FIGO evrelerinin karşılaştırılması Kruskal-Wallis Test ile testi ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi içinde Spearman korelasyon analizi testi kullanıldı. Lenfovaskuler invazyon varlığı ile ilişkisi Mann Whitney-U testi ile incelenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.



4- BULGULAR

Toplam 145 hasta çalışma kapsamında değerlendirildi ve yaş dağılımı $60,3 \pm 10,1$ yıl (28- 90 yaş) bulunmuştur. 145 hastan içerisinde 10 (%6,8) hastanın sigara içtiği, 135 hastanın (%93,2) sigara içmediği izlenmiştir (Şekil 1). Bu hastalar içerisinde 116 (%80) hasta menopozda, 29 (%20) hasta menopozda olmadığı izlenmiştir (Şekil 2). Toplam 145 hastada 72 (%49,6) kişide hipertansiyon, 56 (%38,6) kişi de tip 2 diabetes mellitus izlenmiştir (Şekil 3,4).

Hastaların gravide sayıları ortalama 4,12 (0-11) ve parite sayıları ortalama 3,06 (0-10) olarak bulunmuştur. Değerlendirilen hastalardan 79 (%54,4) hastaya operasyon öncesinde dilate küretaj yapılmıştır (Şekil 5). Hastaların operasyon sonrası belirlenen FIGO evrelemelerine göre dağılımları sırasıyla Evre 1: 121 (%83,4), Evre 2: 7 (%4,8), Evre 3: 11 (%7,6), Evre 4: 6 (%4,2) kişi olarak bulunmuştur (Şekil 6).

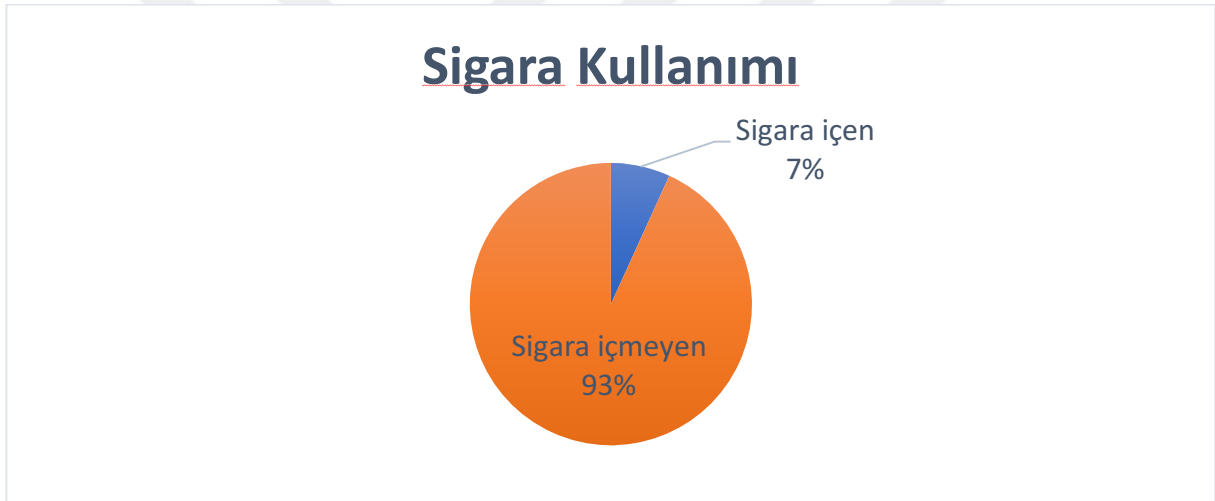
Hastalar lenfovasküler invazyon varlığına göre değerlendirildiği zaman 23 (%15,9) hastada lenfovasküler invazyon varlığı izlenmiştir.

Hastalara ait CA-125, CRP, albumin, CAR oran sonuçları tablo 6 da belirtilmiştir. FIGO evreleme sistemine göre hastalar gruplara ayrılmış olup CA-125, CRP, albumin ve CAR oranları gruplar arasında karşılaştırılmıştır. CA-125 değerlerinin gruplar arasında istatistiksel farklılık gösterdiği görülmüştür ($p=0,007$). CRP ($p=0,882$), albumin ($p=0,091$) ve CAR ($p=0,556$) sonuçlarında gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. FIGO grupları ile CA-125 arasında yapılan Spearman korelasyon analizi sonrası FIGO gruplarının artması ile CA-125 seviyelerinin artması ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir ($p=0,02$, $r=0,254$; zayıf, pozitif ve anlamlı korelasyon).

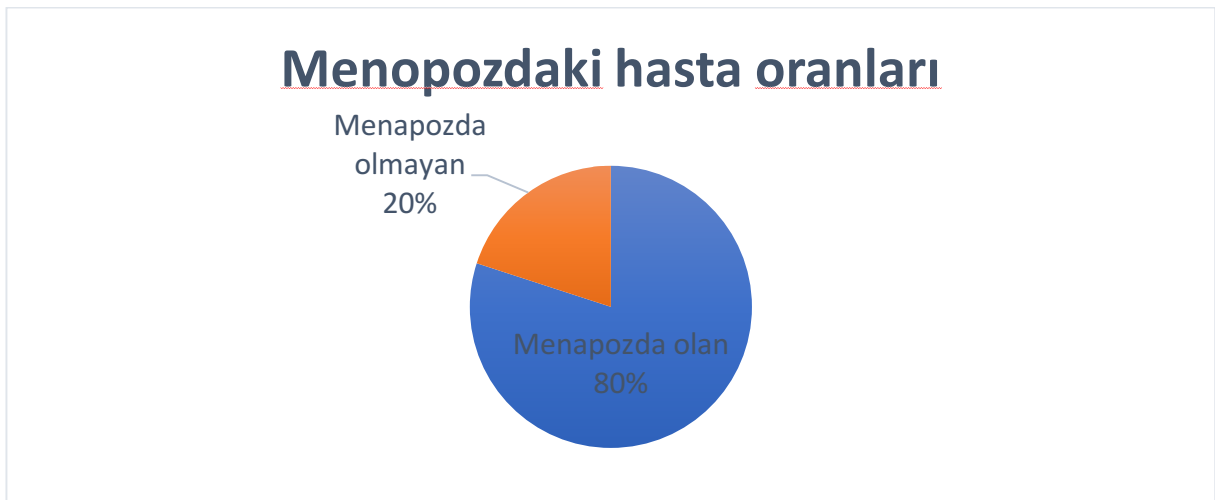
Lenfovasküler invazyon olan gruplar ile olmayan grupların CA-125, CRP, Albumin, CAR oranları değerlendirildiği zaman CRP değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,011$). CA-125 ($p=0,152$), albumin ($p=0,585$) ve CAR ($p=0,241$) oranı sonuçlarında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Tablo 6. CA-125, CRP, Albumin, CAR değerlerinin dağılımı

	CA-125	CRP	Albumin	CAR
N	145	145	145	145
Ortalama	235,1034	41,8276	40,2483	0,3345178239
Mediyan	128,0000	24,0000	43,0000	0,1435897436
Standart Deviasyon	423,76338	65,03507	10,44864	0,76835323313
Minimum	6,00	1,00	4,00	0,01333333
Maksimum	3179,00	439,00	52,00	8,54166667

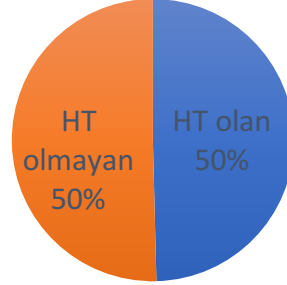


Şekil 1: Hastaların sigara kullanma oranı



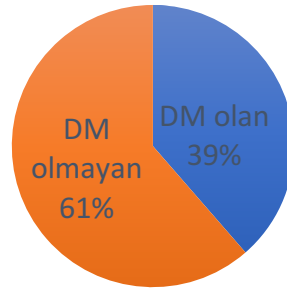
Şekil 2: Hastaların menopoz dönemlerine göre dağılımları

Hipertansiyon (HT)



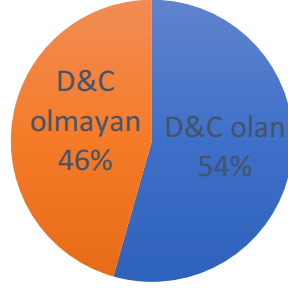
Şekil 3: Hipertansiyona sahip hastaların dağılımı

Diabetes Mellitus (DM)



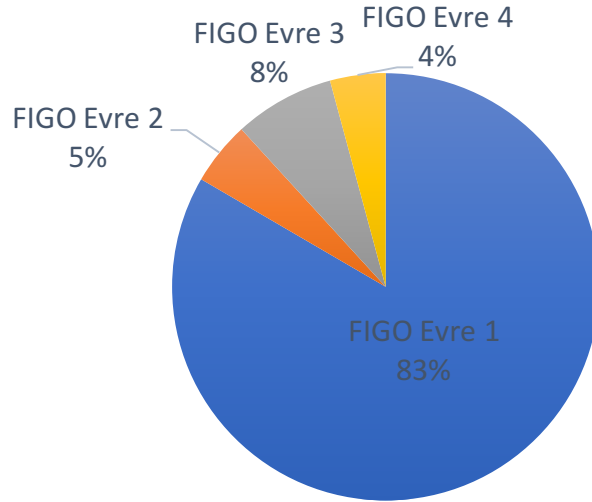
Şekil 4: Diabetes mellitusa sahip hastaların dağılımı

Diletasyon Küretaj (D&C)



Şekil 5: D&C yapı lan hastaların dağılımı

FIGO Evrelerine Göre Hasta Dağılımı



Şekil 6: FIGO evrelerine göre hastaların dağılımı

5. TARTIŞMA

Endometrial adenokarsinoma gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserlerdendir. Endometrial kanserin cerrahi evrelemesi için histerektomi, bilateral salpingo ooferektomi, periton yıkaması ve pelvik paraaortik lenf nodu örnekleme yapılmaktadır. Ayrıca ameliyat piyesinin histopatolojik olarak incelenmesi ile hücresel ve doku seviyesindeki gradeleme, lenfovasküler invazyon gibi belirteçler ile hastalığın evresi ve prognozu hakkında bilgi sahibi olunmaktadır.

Endometrial kanserli hastaların %11-34'ünde yükselmiş CA-125 seviyeleri görülür [71]. Preoperatif artmış antijen konsantrasyonu ile evre, myometriyal invazyon derinliği, tümör grade'i, servikal invazyon, peritoneal sitoloji ve lenf nodu tutulumu arasında ilişki gösterilmiştir [71-82].

Birçok çalışmada CA-125 seviyelerinin lenfadenektomi gerektirecek sub-klinik ekstra uterin yayılımı gösterebileceğini ortaya koyabileceği iddia edilmiştir [71-84]. Scambia ve arkadaşları lenf nodları negatif olan hastaların %22'sinde CA-125'i 65ü/ml'nin üzerinde bulurken, histolojik olarak pozitif bulunan lenf nodlarında bu oran %58 bulunmuştur [107]. Sood ve arkadaşları CA-125 'in 65ü/ml'nin üzerinde olmasının ekstra uterin hastalık için çok güçlü bir prediktör olduğunu rölatif riskinin 6,5 olduğunu gözlemlemişlerdir [77, 79, 82]. Hsieh ve arkadaşları CA-125'in 40 ü/ml değerinin eşik olarak alınmasının lenf nodu metastazı taramasındaki sensitivitesinin %77,8 ve spesifitesinin %81 olduğunu bildirmişlerdir [77].

Preoperatif yükselmiş CA-125 seviyesi kötü klinik sonuçla da ilgili olabilir. Scambia ve arkadaşları CA-125'in 65ü/ml 'nin üzerinde olması ile kısa sağ kalım arasında ilişki bulmuşlardır [71]. Chung ve arkadaşları ise preoperatif CA-125 seviyesinin 28,5 ü/ml'den küçük olmasının 5 yıllık sağ kalım süresini belirgin olarak ilişkili olduğunu gözlemlemiştir [79].

Bugün için hastalığın prognozunu belirleyecek net bir gösterge yoktur. Ancak preoperatif MRI ve serum CA-125 ölçümlerinin lenf nodu metastazını ve dolayısıyla evre hakkında bilgi vereceği ileri sürülmüştür [85,86] Bazı yazarlar preoperatif serum CA-125 seviyesinin 40ü/ml üzerinde olması durumunda total pelvik lenfadenektomi önermektedir [85], buna karşın

başka bir grupta CA-125 seviyesinin endometrium kanserinde lenf nodu metastazını gösteremeyeceğini savunmaktadır [87]. Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını gösterebilecek non invaziv preoperatif testlere ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmamızda; FIGO grupları ile CA-125 arasında yapılan Spearman korelasyon analizi sonrası FIGO gruplarının artması ile CA-125 seviyelerinin artması ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir (p=0,02).

Bulgularımıza göre yine hastalığın prognozunun gösteren bir risk faktörü olarak kabul edilen lenfovasküler invazyonu ile CA-125 arasında da bir ilişki ortaya koyamadık. Lenfovasküler invazyonu olan grupta CA-125 seviyesi 84,5 ü/ml iken lenfovasküler invazyon olmayan hastalarda ise CA-125 seviyesi 70 ü/ml olarak izlendi ve istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Daha önce yapılan çalışmalarda CA-125 endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde önemli bir yeri olan lenf nodu metastazını %77.8 sensitivite ve %81 spesifite ile gösterdiği vurgulanmıştır [85]. Chung ve arkadaşları ayrıca preoperatif serum CA-125 seviyesinin düşük sensitivitesi olsa da (%61.5) lenf nodu metastazını göstermede bağımsız bir gösterge olabileceğini iddia etmişlerdir [79]. Hatta çalışmalarında CA-125 in bu düşük sensitivitesini artırmak için başka non invazif serum testleri (tümör ile ilgili tripsin inhibitör) kombine edilmesini önermişlerdir. Todo ve arkadaşları ise preoperatif yapılan testler (MRI ve CA-125) ile histolojik tip, grade, myometrial invazyon derinliği arasında ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır [88]. Han ve arkadaşları ise preoperatif yapılan 6 testi kombine ederek (MRI, BT, CA-125, histolojik tip, yaş, MRI'da myometrial invazyon ve tümör grade'i) %100 sensitiviteye ulaştıklarını rapor etmişlerdir [89]. Bizim çalışmamızda ise literatür ile uyumlu olarak endometrium kanserinin FIGO evrelemesi ile preoperatif CA-125 seviyesi arasında istatiksel anlamlı ilişki ortaya kondu.

Karşılanmamış östrojen inflamasyonla beraber endometrium kanserinin gelişmesi için bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir [90]. Bir çok inflamatuvar mediyatörler; interlökin 1, interlökin 6, doku nekroz faktör alfa ve matriks metalloproteinazlar östrojen ile uyarılmaktadır [91, 92]. Lokal mediyatörler, sitokinler ve lökositler ile ortaya çıkan inflamatuvar çevre ile endometrium adenokarsinomunun gelişmesi birçok çalışmada ortaya

konmuştur [90-93]. Bir kaç çalışmada da preoperatif artmış trombosit sayısı ve servikal tutulum arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [95].

İnflamatuar olayda CRP akut faz reaktanı olarak ortaya çıkmaktadır. CRP 5 non kovalan bağ ile subunitlere bağlanmış pentametrik bir proteindir. Molekül ağırlığı 118000 daltondur. Ağırlıklı olarak karaciğerde hepatositlerden sentezlenir ve geleneksel olarak akut ve kronik inflamasyonun akut faz reaktanı olarak bilinir. C reaktif protein normalde serumda eser seviyede bulunur ancak interlökin 1, interlökin 6 ve tümör nekroz faktör gibi pro inflammatuar sitokinlere cevap olarak hızla yükselir [96-100].

İnflamatuar süreçte CRP bir çok patojenin yüzeyinden açığa çıkan moleküler yapılara bağlanır [101]. CRP, bakteriler parazitler ve mantarlarda bulunan lesitin, lizolesitin, sfingomiyelin ve polisakkaritlere bağlanır. Sonuçta klasik kompleman yolunu aktive ederek fagositik hücrelerin fonksiyonunu yönlendirir. Aslında CRP nin invivo gerçek yolu henüz bilinmese de bu özellikleri CRP'nin infeksiyöz ajanların opsonizasyonunda yol alacağı düşünülmektedir [100].

CRP nin inflamasyondaki bu yolu dışında ayrıca malign hastalıkların gelişiminde hücre ölümüne yol açan süreçte de rol aldığı gösterilmiştir. Karsinogenezin uyardığı inflammatuar cevap DNA'yı hasara uğratmakta, anjiogenez ve hücre proliferasyonunu uyarmakta, apapitozu inhibe etmektedir [102-104]. İnterlökin 1, interlökin 6, tümör nekrozis faktör alfa, interfero gama ve tümör growth faktör gibi bir çok pro inflammatuar sitokinlerin CRP üretimini uyardığı, tümör hücrelerinin göçü, farklılaşması, proliferasyonu, mutasyonu, büyümesini etkilediği gösterilmiştir [105-112]. CRP' nin paraneoplastik sendromlara yol açtığı gösterilmiştir [108,109].

Yukarıda bahsedilen etkileri dolayısıyla CRP bir çok kanser türünde prediktif ve prognostik faktör olarak araştırılmıştır [110-118]. Preoperatif yükselmiş CRP seviyelerinin özofagus, hepatoselüler ve kolorektal kanserlerde belirgin prognostik faktör oluşu gösterilmiştir [116-119]. Ancak CRP nin jinekolojik kanserlerdeki prognostik değeri hakkında çok az bilgi vardır [119]. Biz de bu çalışmamızda preoperatif serum CRP seviyesi ile cerrahi olarak tedavi edilmiş endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Serum CRP seviyesi ile endometrium kanserinin FIGO evresi arasında bir ilişki

bulamazken, histopatolojik olarak risk faktörü kabul edilen lenfovasküler invazyon ile preoperatif CRP yüksekliği arasında ilişki olduğunu ortaya koyduk. Schmit ve arkadaşları çalışmalarında serum CRP seviyelerinin endometrium kanserinin FIGO evresi ile ilişkili olduğunu ancak tümör grade'i, lenf nodu tutulması ya da hasta yaşıyla ilgili olmadığını iddia ederek yükselmiş serum CRP seviyelerinin cerrahi olarak tedavi edilmiş endometrium kanser hastaları için kötü bir prognostik faktör olduğunu belirtmişlerdir [120]. Bizim çalışmamızda daha önceki çalışmalarda bakılmayan ancak inflamasyonun doku seviyesinde önemli bir yansıması olabilecek lenfovasküler alan tutulumuna bakarak CRP seviyesi ile arasındaki ilişkiyi inceledik. Çalışma başında ortaya koyduğumuz CRP ile lenfovasküler alan invazyonu arasındaki ilişki hipotezimiz çalışma sonucunda doğrulanmış oldu. Bu bulgunun literatüre önemli bir katkı olduğunu düşünmekteyiz.

Endometrium kanserinin prognozu bugün için tümör evresi, grade'i ve histolojik sub-tipine göre belirlenmektedir. Diğer cerrahi ve histolojik olmayan belirteçler henüz klinik kullanımda yerinin almamıştır. Serum tümör belirteçleri arasından CA-125 cerrahi öncesi bakılarak ekstra uterin yayılım hakkında bilgi vereceği iddia edilmiştir [121]. CRP birçok klinikte inflamasyon belirteci olarak kolaylıkla ölçülmektedir. Bu yönüyle CRP ek bir prognostik faktör olmaya iyi bir adaydır.

Diğer jinekolojik kanserlere kıyasla endometrium kanserinin genel prognozu daha iyidir. Çünkü hastalık daha erken evrelerde yakalanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı hastaları prognostik açıdan sınıflara ayırarak serum CRP cut-off değerini bulmak değildi. Tabii ki bir inflamasyon varlığında CRP ölçümü endometrial kanser hastalarında prognostik değerini kaybedeceği sorgulanabilir. Çalışmamızda hastaların akut enfeksiyon durumu, fizik muayene ve kan testleri ile ekarte edilerek potansiyel bir karışıklığın önüne geçilmiştir.

Çalışmamız restrospektif olduğundan, restrospektif çalışmaların bütün zayıflıklarını taşımaktadır. Ancak özellikle lenfovasküler invazyon açısından yeterli hasta sayımızın olması kayda değerdir.

CAR oranı Fairclough ve arkadaşları tarafından ilk defa acil serviste durumu ciddi hastaların seçimi için kullanılmıştır [11]. Ranzani ve arkadaşları

ise CAR ın septik hastalarda 90 günlük mortaliteyi gösterebilecek bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir [12]. Son çalışmalarda ise Car'ın hepatoselüler karsinoma [13] , küçük hücreli akciğer kanseri [122], kolorektal kanser [123], mide kanseri [124], pankreas kanseri [125-127] nazofarenks kanseri [128] gibi bir çok kanserde umut verici bir prognostik faktör olacağı iddia edilmiştir. Ancak CAR için bir eşik değer henüz belirlenmemiştir. Bu çalışmalarda kullanılan cut-off çok değişken olup 0,027-2 arasındadır. Bizse çalışmamızda bir cut-off değeri almak yerine CAR'ı bularak her hastalık evresindeki ortalama oranı birbiriyle karşılaştırdık. Buradaki gayemiz kötü prognozlu, ileri evre endometrium kanserli evrelerin, iyi prognozlu, erken evre hastalarda bulunan CAR değeri ile bir farkı olup olmadığını ortaya koymaktı. Ancak endometrium kanserinin FIGO evreleri ile ortalama CAR değeri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulamadık. Fakat burada endometrium kanser hastalarının ortak bir özelliği olan erken evrede tanı alması dolayısıyla bizim de çalışma popülasyonumuzda erken evre endometrium kanser hastaları sayısal olarak çoktu. Bu çalışmamızın bir limitasyonu olarak kabul edilebilir.

CAR iki faktörden oluşmaktadır CRP ve albumin. Dolayısıyla CAR'ı düşürmek için ya CRP düşürülmeli ya da albumin artırılmalıdır. Bu her iki faktör de aslında sistemik inflamasyonla yakın ilişki halindedir. Böylece preoperatif olarak antibiyotik ve ya anti inflamatuvarlar ile sistemik inflamasyonun geriletilmesi faydalı olabilir. Ayrıca preoperatif beslenmenin düzeltilmesi albumini düzeltecektir. Cerrahi rehberler majör elektif cerrahiden sonra beslenmenin düzeltilmesini ilk basamak olarak göstermektedir. Perioperatif dönemde farmako- nutrisyonlar (arginin, balık yağı, nükleotidler) kullanımı önerilmektedir [129], Mocellin ve arkadaşları kolorektal kanserli hastalarda balık yağ asitlerinin kullanımı ile CAR'ın düştüğünü göstermişlerdir [130]. Her ne kadar endometrial kanserdeki durum gastro intestinal cerrahiden farklı olsa da perioperatif değerlendirmede besinsel suplemantasyon CAR'ı düşürmek için bir opsiyon olabilir. Hipo-albuminemi kronik malnutrisyonun bir göstergesidir. Literatürde yapılan çalışmalarda gastro intestinal kanserler(pankreas, mide, kolorektal) CAR'ın prognostik öneminin bulunması bu kanserlerin malnutrisyona yol açması ile

açıklanabilir. Ancak endometrial kanserler daha obez hasta grubunda görülmektedir. Dolayısıyla bu hasta grubunda CAR değerinin prognostik açıdan anlamlı bulmamamız malnutrisyon etkisinin olmayışıyla açıklanabilir. Kinoshita ve arkadaşları [9], Chen ve arkadaşları [131], renal ve hepataselüler karsinomda CAR'ın diğer inflamasyon gösteren faktörlerden daha etkin bir şekilde prognozu gösterdiğini bildirmişlerdir. CAR yalnızca inflamatuvar durumu göstermekle kalmayıp, malnutrisyon durumunu da göstermektedir. Bu açıdan birçok kanser türünde CAR cerrahi ve kemaoterapi sonrası prognozu belirleyen faktörler arasında sayılmaktadır.

Endometrial kanserli hastalar genelde obez bir hasta grubudur. Obezitenin kronik düşük dereceli bir inflamasyonla seyrettiği kabul edilmektedir [132]. Rudolf wirchow 1863 yılında obezitenin lokal kronik inflamasyonla olduğu ve bunun da kansere yol açtığını iddia etmiştir ve bu gözlem bugün için de doğrulanmıştır [133]. Kolorektal kanserlerde kronik inflamasyonun rolü olduğu kronik inflamatuvar barsak hastalıklarında görülen yüksek kolorektal kanser oranıyla örtüşmektedir [134, 135]. Ayrıca aspirin ve diğer anti inflamatuvar ilaçların kullanımı ile kolorektal kanser riskinin azalması inflamasyonun karsinogenezdeki rolünü desteklemektedir [136-139]. Bu hipotezi destekleyen bulgulara diyetle kilo kaybının kronik inflamasyonu azaltması ve kanser riskini azaltması gösterilebilir [140].

WHI çalışmasının analizinde östradiol, insülin ve CRP ile obezite ve meme kanseri riski incelenmiştir [141]. Sonuçlara göre BMI ile meme kanseri arasındaki ilişki östradiol, insülin ve CRP ile düzeltme yapıldığında azalmıştır. En çok etkileyen faktörlerin insülin ve CRP olduğu görülmüştür. Yine WHI çalışmasında bel çevresi ile kolorektal kanser arasındaki ilişki leptin ve insülin konsantrasyonları ile düzeltildiğinde %50 azalmıştır. Tüm bu faktörler obezite ile ilişkili bir kanser morbiditesi olacağını düşündürmektedir [142]. Adipokinler, adiponektin, leptin ve adipositler kronik düşük düzeyde inflamasyona yol açmakta bu da CRP yüksekliği ile görülmektedir. Ancak bugün için obezite ile ilgili biomarkerlerin karsinogenezde nasıl rol aldığına dair net bir bilgi yoktur [142]. Endometrium kanser hastalarının obez grupta olması CRP kaynağının obezite mi yoksa inflamasyon mu olduğuna dair bilimsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Bu yaptığımız çalışmada endometrioid tip endometrium adenokanserli hastalarda preoperatif olarak ölçülen CA-125 seviyeleri ile hastalığın FIGO evrelemesi arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. CRP, albumin ve CAR ile FIGO evresi arasında korelasyon izlenmedi.

Ayrıca preoperatif CRP seviyeleri ile histopatolojik incelemede değerlendirilen lenfovasküler alan invazyonu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.



Kaynaklar

1. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html
2. Evans-Metcalf ER, et al Profile of women 45 years of age and younger with endometrial cancer. *Obstetrics & Gynecology*, 1998;91(3):349-354.
3. Morice P, et al. Endometrial cancer *The Lancet*, 2016;387(10023):1094-1108.
4. Bokhman JV Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*, 1983;15(1):10-17.
5. Pecorelli S Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009;105(2):103-104.
6. Park HJ, Ahn JY, Jung HY, et al Clinical characteristics and outcomes for gastric cancer patients aged 18–30 years. *Gastric Cancer*, 2014;17:649–660
7. Nam DH, Lee YK, Park JC et al Prognostic value of early postoperative tumor marker response in gastric cancer. *Ann Surg Oncol*, 2013;20:3905–3911
8. Coussens LM, Werb Z Inflammation and cancer. *Nature*, 2002;420:860–867
9. Kinoshita A, Onoda H, Imai N et al Comparison of the prognostic value of inflammation-based prognostic scores in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 2012;107:988–993
10. Inoue D, Ozaka M, Matsuyama M et al Prognostic value of neutrophil-lymphocyte ratio and level of C-reactive protein in a large cohort of pancreatic cancer patients: a retrospective study in a single institute in Japan. *Jpn J Clin Oncol*, 2015;45:61–66
11. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J et al Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med*, 2009;9:30–33
12. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN et al C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS ONE*, 2013;8:59321
13. Kinoshita A, Onoda H, Imai N et al The C-reactive protein/

albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*, 2015; 22:803–810

14. Xu XL, Yu HQ, Hu W et al A novel inflammation-based prognostic score, the C-reactive protein/albumin ratio predicts the prognosis of patients with operable esophageal squamous cell carcinoma. *PLoS ONE*, 2015;10:0138657

15. Liu X, Sun X, Liu J, Kong P, Chen S, Zhan Y, et al. Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer. *Transl Oncol*. 2015;8(4):339–45.

16. Wei XL, Wang FH, Zhang DS, Qiu MZ, Ren C, Jin Y, et al. A novel inflammation-based prognostic score in esophageal squamous cell carcinoma: the C-reactive protein/albumin ratio. *BMC Cancer*. 2015;15:350.

17. Gultekin, M., et al., Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia. *Int J Gynecol Cancer*, 2017;27:1-9.

18. Siegel, R., J. Ma, Z. Zou, and A. Jemal, *Cancer statistics CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;641:9

19. Lee, N.K., et al., Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol*, 2007;109(3):655-62.

20. Colombo N, et al ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*, 2016;26(1): p. 2-30.

21. American College of O and Gynecologists, ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 2005;106(2):413-25.

22. Woodruff, J.D. and J.H. Pickar, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 1994;170:1213

23. Furness S, et al, Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009;(2):Cd000402.
24. Beral, V., D. Bull, and G. Reeves, Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2005;365(9470): 1543-51.
25. Siiteri PK, Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*, 1987;45:277-82.
25. Mansell H and AT Hertig, Granulosa-Theca Cell Tumors and Endometrial Carcinoma: A study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1955;64:385-394.
27. Wood G and R Boronow Endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovary syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;124:140-142.
28. Gallup DG and RJ Stock, Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;64:417-420.
29. Kennedy DL, C Baum, MB Forbes Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. *Obstetrics & Gynecology*. 1985;65:441-446.
30. Ziel HK, WD Finkle, S. Greenland Decline in incidence of endometrial cancer following increase in prescriptions for opposed conjugated estrogens in a prepaid health plan. *Gynecologic oncology*. 1998;68:253-255.
31. Tseng L, E Gurpide Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975;41:402-404.
32. Weiderpass E, HO Adami, JA Baron, C Magnusson, A Lindgren, I Persson Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Cancer Causes & Control*. 1999;10:277-284.
33. Mignotte H, C Lasset, V Bonadona, A Lesur, E Luporsi, JF Rodier, et al., Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *International journal of cancer*. 1998;76:325-330
34. ACOG committee opinion. No. 336: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet*

Gynecol, 2006. 107(6):1475-8.

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

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

37. Weiderpass E, I Persson, HO Adami, C Magnusson, A Lindgren, JA Baron Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer. *Cancer Causes & Control*. 2000;112:185-192.

38. Bandera EV, et al Consumption of animal foods and endometrial cancer risk: a systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*, 2007;18(9):967-88.

39. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL. *Menopause*, 2011. 18(7):732- 53.

40. Unfer V, et al Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*, 2004;82(1):145-8.

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

42. Bartosch, C., B. Clarke, and T. Bosse, Gynaecological neoplasms in common familial syndromes. *Pathology*, 2018. 50(2):222-237.

43. Zhou XP, Kuismanen S, Nystrom-Lahti M, Peltomaki P, Eng C. Distinct PTEN mutational spectra in hereditary non-polyposis colon cancer syndrome-related endometrial carcinomas compared to sporadic microsatellite unstable tumors. *Human Mol Gen* 2002;11(4):445-50.

44. Ülker V, Dursun P, Ayhan A. Endometrium Kanserinin Dünü, Bugünü, Yarını. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecol Obst Special Topics* 2014;7(3):1-12.

45. Bakkum-Gamez JN, et al Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*, 2008. 83(1):97-112.

46. Lax SF [New features in the 2014 WHO classification of uterine

- neoplasms]. *Pathologie*, 2016. 37(6):500-511.
47. Creasman WT MC, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB, Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 2007;60(3):2035-41.
48. Jinekoloji B.J.S.B.N. Nobel Tıp Kitap Evi. 2011;1343-401.
49. Zaino RJ, et al Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a gynecologic oncology group study. *Am J Surg Pathol*, 1998. 22(11):1379-85.
50. Havrilesky LJ, AA Secord, V Bae-Jump, T Ayeni, B Calingaert, DL Clarke-Pearson et al Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;1053:677-82.
51. Brown L, Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;206:433-47.
- 52.. Benedet, J.L., et al., FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000. 70(2):209-62.
53. Pecorelli S Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009;105(2):103-4
54. Chan JK, MK Cheung, WK Huh, K Osann, A Husain, NN Teng, et al Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer*. 2006;1078:1823-30.
55. Berek JS, NF Hacker Berek and Hacker's gynecologic oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
56. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95:105-43.
57. Bakkum-Gamez, JN, et al Current issues in the management of endometrial cancer. *Mayo Clin Proc*, 2008;83(1):97-112.
58. Epstein E, Ramirez A, Skoog L, Valentin L Dilatation and curettage fails to detect most focal lesions in the uterine cavity in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obst Gynecol Scand* 2001;80(12):1131
59. Gu M, W Shi, RR Barakat, HT Thaler, PE Saigo, Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta cytologica*. 2001;454:555-560.

60. Rossi EC, et al A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, Cohort study. *Lancet Oncol*, 2017;18(3):384-392.
61. Mariani A, et al Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*, 2008; 109(1):11-8.
62. Keys HM, et al A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2004;92(3):744-51.
63. Group AES et al Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*, 2009;373(9658):137-46
64. Nout RA, et al Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*, 2010. 375(9717):816-23.
65. Sagae S, et al Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for uterine serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*, 2014. 24(9 Suppl 3):83-9.
66. Hogberg T, et al Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*, 2010;46(13):2422-31.
67. Del Carmen MG, DM Boruta, JO Schorge, Recurrent endometrial cancer. *Clin Obstet Gynecol*, 2011;54(2):266-77.
68. Lin LL, et al Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005;63(2):500-4.
69. Gallos ID et al Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2012;207(4):266

70. Arendas K, et al Hysteroscopic resection in the management of early-stage endometrial cancer: report of 2 cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015;22(1):34-9.
71. Scambia G, Gadducci A, Benedetti-Panici P, et al. Combined use of CA-125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:292-7.
72. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER, et al. Macrophage colony-stimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma: comparison with CA-125 and the aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;173:112-9.
73. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA-125 and the association CA-125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20:315-7.
74. Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M, Avinoach I. Tissue and serum CA-125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:372-5.
75. Olt G, Soper J, Ramakrishnan S, et al. Preoperative evaluation of macrophage colony-stimulating factor levels in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1316-9.
76. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA-125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-7.
77. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. 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.
78. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005;50:585-90.
79. Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:1501-5.
80. Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA-125 in postmenopausal women

as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:192–6.

81. Alcazar JL, Jurado M, Lopez-Garcia G. Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA-125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14:210–4.

82. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA-125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1265–72.

83. Koper NP, Massuger LF, Thomas CM, Kiemeny LA, Verbeek AL. Serum CA-125 measurements to identify patients with endometrial cancer who require lymphadenectomy. *Anticancer Res* 1998;18:1897–902

84. Dotters DJ. Preoperative CA-125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328–34.

85. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. 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.

86. Kim SH, Kim SC, Choi BI, Han MC. Uterine cervical carcinoma: evaluation of pelvic lymph node metastasis with MR imaging. *Radiology* 1994;190:807–11.

87. Takac I, Gorisek B. Serum CA-125 levels and lymph node metastasis in patients with endometrial cancer. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118(2):62–5.

88. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA-125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1265–72.

89. Han SS, Lee SH, Kim DH, et al. Evaluation of preoperative criteria used to predict lymph node metastasis in endometrial cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:168–74.

90. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol* 2010;206:141–57.

91. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2840–7.
92. He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP. 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 Sci* 2009;100:1051–61.
93. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:1007–19.
94. Metindir J, Bilir Dilek G. Preoperative hemoglobin and platelet count and poor prognostic factors in patients with endometrial carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:125–9.
95. Ayhan A, Bozdogan G, Taskiran C, Gultekin M, Yuce K, Kucukali T. The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;103:902–5.
96. Kolb-Bachofen V. A review on the biological properties of C-reactive protein. *Immunobiology* 1991;183:133–45.
97. Jupe D. The acute phase response and laboratory testing. *Aust Fam Physician* 1996;25:324–9.
98. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Fabra R, Trullenque R, Heinrich PC. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990;12:1179–86.
99. Gewurz H. Biology of C-reactive protein and the acute phase response. *Hosp Pract (Hosp Ed)* 1982;17:67–81.
100. Ballou SP, Kushner I. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med* 1992;37:313–36.
101. Black S, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *J Biol Chem* 2004;279:48487–90.
102. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006;247:4–21.

103. Jaiswal M, LaRusso NF, Burgart LJ, Gores GJ. Inflammatory cytokines induce DNA damage and inhibit DNA repair in cholangiocarcinoma cells by a nitric oxide-dependent mechanism. *Cancer Res* 2000;60:184–90.
104. Jackson JR, Seed MP, Kircher CH, Willoughby DA, Winkler JD. The codependence of angiogenesis and chronic inflammation. *FASEB J* 1997;11:457–65.
105. Elliott RL, Blobe GC. Role of transforming growth factor Beta in human cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2078–93.
106. Mangi MH, Newland AC. Interleukin-3 in hematology and oncology: current state of knowledge and future directions. *Cytokines Cell Mol Ther* 1999;5:87–95.
107. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539–45.
108. Deodhar SD. C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med* 1989;56:126–30.
109. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. *Clin Immunol* 2005;117:104–11.
110. De Mello J, Struthers L, Turner R, Cooper EH, Giles GR. Multivariate analyses as aids to diagnosis and assessment of prognosis in gastrointestinal cancer. *Br J Cancer* 1983;48:341–8.
111. Raynes JG, Cooper EH. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein concentrations in cancer and non-malignant disease. *J Clin Pathol* 1983;36:798–803.
112. McMillan DC, Wotherspoon HA, Fearon KC, Sturgeon C, Cooke TG, McArdle CS. A prospective study of tumor recurrence and the acute-phase response after apparently curative colorectal cancer surgery. *Am J Surg* 1995;170:319–22.
113. Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg* 1998;176:335–8.
114. Nozoe T, Saeki H, Sugimachi K. Significance of preoperative elevation of serum C-reactive protein as an indicator of prognosis in esophageal carcinoma. *Am J Surg* 2001;182: 197–201.

115. Gockel I, Dirksen K, Messow CM, Junginger T. Significance of preoperative C-reactive protein as a parameter of the perioperative course and long-term prognosis in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus. *World J Gastroenterol* 2006;12:3746–50.
116. Shimada H, Nabeya Y, Okazumi S, Matsubara H, Shiratori T, Aoki T, et al. Elevation of preoperative serum C-reactive protein level is related to poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2003;83:248–52.
117. Hashimoto K, Ikeda Y, Korenaga D, Tanoue K, Hamatake M, Kawasaki K, et al. The impact of preoperative serum C-reactive protein on the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2005;103:1856–64.
118. Nielsen HJ, Christensen IJ, Sorensen S, Moesgaard F, Brunner N. Preoperative plasma plasminogen activator inhibitor type-1 and serum C-reactive protein levels in patients with colorectal cancer. The RANX05 Colorectal Cancer Study Group. *Ann Surg Oncol* 2000;7:617–23.
119. Kodama J, Miyagi Y, Seki N, Tokumo K, Yoshinouchi M, Kobashi Y, et al. Serum C-reactive protein as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;82:107–10.
120. Schmid et al Association of Elevated C-reactive Protein Levels With an Impaired Prognosis in Patients With Surgically Treated Endometrial Cancer
121. Dotters DJ. Preoperative CA-125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328–34.
122. T Zhou, J Zhan, S Hong, et al Ratio of C-reactive protein/albumin is an inflammatory prognostic score for predicting overall survival of patients with small-cell lung cancer, *Sci. Rep.* 2015;(5):10481
123. M Shibutani, K Maeda, H Nagahara, Y Iseki, T Ikeya, K Hirakawa Prognostic significance of the preoperative ratio of C-reactive protein to albumin in patients with colorectal cancer, *Anticancer Res.* 36 (2016) 995–1001
124. X. Liu, X. Sun, J. Liu, P. Kong, S. Chen, Y. Zhan, D. Xu, Preoperative C-reactive protein/albumin ratio predicts prognosis of patients after curative resection for gastric cancer, *Transl. Oncol.* 8 (2015) 339–345,

125. M Wu, J Guo, L Guo, Q Zuo The C-reactive protein/albumin ratio predicts overall survival of patients with advanced pancreatic cancer, *Tumour Biol.* 2016(37):12525–12533.
126. K Haruki, H Shiba, Y Shirai, et al The C-reactive protein to albumin ratio predicts long-term outcomes in patients with pancreatic cancer after pancreatic resection, *World J. Surg.* 2016;(40):2254–2260.
127. JM Lee, HS Lee, JJ Hyun, et al Prognostic value of inflammation-based markers in patients with pancreatic cancer administered gemcitabine and erlotinib, *World J. Gastrointest. Oncol.* 2016(8):555
128. Y Zhang, G-Q Zhou, X Liu, et al Exploration and validation of C-reactive protein/albumin ratio as a novel inflammation-based prognostic marker in nasopharyngeal carcinoma, *J. Cancer*, 2016;(7):1406–1412.
129. SA McClave, R Kozar, RG Martindale, et al Wischmeyer, Summary points and consensus recommendations from the north american surgical nutrition summit, *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2013;(37):99–105
130. MC Mocellin, J Pastore E Silva, CDQ Camargo Fish oil decreases C-reactive protein/albumin ratio improving nutritional prognosis and plasma fatty acid profile in colorectal cancer patients, *Lipids* 2013;(48) 879–888.
131. Chen Z, Shao Y, Fan M, et al. Prognostic significance of preoperative C reactive protein: albumin ratio in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;8:14893–900.
132. Roberts DL, Dive C, Renehan AG (2010) Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010;(61):301–316.
133. Balkwill F, Mantovani A Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357(9255):539–545.
134. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol (The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association)* 2012;10(6):639–645.
135. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg (Official Journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract)*, 2011;15(4):576–583.

- 136.Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 2005;294(8):914–923.
- 137.Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al Aspirin dose and duration of use and risk of colorectal cancer in men. *Gastroenterology* 2008;134(1):21–28.
- 138.Chan AT, Ogino S, Fuchs CS Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of COX-2. *N Engl J Med* 2007;356(21):2131–2142.
- 139.Cole BF, Logan RF, Halabi S, et al Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(4):256–266.
- 140.Pendyala S, Neff LM, Suarez-Farinas M, Holt PR Diet-induced weight loss reduces colorectal inflammation: implications for colorectal carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 2011;93(2):234–242.
- 141.Gunter MJ, Wang T, Cushman M, et al Circulating adipokines and inflammatory markers and postmenopausal breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(9).
- 142.Nimptsch K, Pischon T Obesity Biomarkers, Metabolism and Risk of Cancer: An Epidemiological Perspective Obesity and cancer. Recent results in cancer research 208.

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.04.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan Serum Parametrelerinin Endometrium Kanseri Evrelemesi İle İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Ateş Karateke			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Retrospektif		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
DİĞER:	<input type="checkbox"/>						
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2019/0189	Tarih: 17.04.2019					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan

İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.04.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kan Serum Parametrelerinin Endometrium Kanseri Evrelemesi İle İlişkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: