

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİUM ADENO CA'LI HASTALARDA
PREOPERATİF NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Neşe KAPLAN KARAKAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2014

T.C
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİUM ADENO CA'LI HASTALARDA
PREOPERATİF NÖTROFİL-LENFOSİT ORANININ
PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Neşe KAPLAN KARAKAŞ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP

ESKİŞEHİR

2014

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Neşe KAPLAN KARAKAŞ'a ait "Endometrium Adeno Ca'lı hastalarda preoperatif nötrofil-lenfosit oranının prognoza etkisi" adlı çalışma jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:/..../2014

Jüri Başkanı	Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. Ö. Tarık YALÇIN Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Üye	Prof. Dr. H.Mete TANIR Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun/....../... Tarih ve/..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Bekir Yaşar
Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimi süresince bana bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Hikmet HASSA'ya, bana onkolojiyi sevdiren ve cerrahi misyonu edinmemi sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. S. Sinan ÖZALP'e, Prof. Dr. Başar TEKİN'e, Prof.Dr. Ömer Tarık YALÇIN'a, Prof.Dr. H. Mete TANIR'a sonsuz teşekkür ederim.

ÖZET

Kaplan Karakaş, N. ‘Endometrium adeno ca’lı hastalarda preoperatif nötrofil lenfosit oranının prognoza etkisi’ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2014. Malign tümörlerle sistemik inflamatuvar cevap arasındaki prognostik ilişki, ilk olarak Reiss tarafından 1872 de rapor edilmiştir. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) artışı, akciğer, böbrek, mide, meme, pankreas ve kolon kanseri gibi birçok solid tümörlerde ve ayrıca, serviks, vulva, endometriyum ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde de rastlanmaktadır. Biz bu geriye dönük araştırmamızda, endometriyum kanserinde; preoperatif nötrofil lenfosit oranının, postoperatif tümör grade ve evresi ile ilişkisi olup olmadığını değerlendirmeyi amaçladık. Hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Kliniği’nde, endometriyum kanseri tanısı alarak opere edilen 300 olgunun preoperatif nötrofil lenfosit oranının postoperatif tümör grade ve evresi ile ilişkisi araştırıldı. Bizim çalışmamızda ele alınan olgularda en düşük NLO 0,08, en yüksek NLO 15,45 olarak bulunmuştur. Tüm olguların genel ortalaması $2,7 \pm 1,16$ bulunmuştur. Bu veriler değerlendirildiğinde NLO ile lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,02 < 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,006 < 0,05$), seroza ve/veya adneks tutulumu ($p=0,011 < 0,05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Sonuç olarak endometriyum kanseri olan olgular değerlendirilirken preoperatif yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, serviks tutulumu, seroza ve adneksiyal tutulum, vajen parametrium tutulumu, lenf nodu tutulumu, periton sitolojisi, uzak organ metastazı prognoz açısından önem arzeder ve sürvi hakkında bir öngörü sağlayabilir. Birçok malignitenin ve çalışmada olduğu gibi bizim endometriyum kanseri çalışmamızda preoperatif lenfosit nötrofil oranının prognostik önemi bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil lenfosit oranı, Endometriyum kanserinde prognoz, Endometriyum kanseri

ABSTRACT

Kaplan Karakaş, N. Preoperative neutrophil lymphocyte ratio is prognostic in endometrial adenocancer . Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Medical Speciality Thesis in The Department of Gynecology and Obstetrics, Eskisehir, 2014. The relationship between malignant tumors and neutrophil lymphocyte ratio (NLR) was firstly reported by Reiss in 1872. High NLR is seen solid in tumors like lung, kidney, breast, stomach, pancreas and colon cancer, also in gynecologic malignities like cervix, vulva, endometrium and ovary cancer. In this retrospective study, we aimed to evaluate whether preoperative NLR is related to postoperative tumor stage and tumor grade in endometrium cancer cases. The relations between the preoperative NLR and postoperative stage and grade of the tumor were evaluated in 300 patients operated with the diagnosis of the endometrial cancer. In our study the lowest NLR level was found to be 0,08 and the highest NLR level was found to be 15,45. The general mean of all cases was $2,7 \pm 1,16$. When these findings was evaluated according to lymphovascular invasion, presence ($p = 0.02 < 0.05$), cervical involvement ($p = 0.006 < 0.05$), serosa and/or adnexal involvement ($p = 0.011 < 0.05$), there was statistically significant difference. Preoperative age, hystologic type, hystologic grade, myometrial invasion, lymphovascular space invasion, adnexial involvement, vagina and parametrial involvement, distant metastasis and peritoneal cytology is important for prognosis and can predict the survival of endometrium cancer patients. In our study preoperative NLR was an important factor for the prognosis of endometrium cancer.

Keywords: Neutrophyl lymphocyte ratio, Prognosis of endometrial cancer, Endometrial carcinoma.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Endometrium Kanseri ile İlgili Genel Bilgiler	2
2.1.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	2
2.1.2. Tarama	11
2.1.3. Klinik	12
2.1.4. Tanı	12
2.1.5. Evreleme	19
2.1.6. Tedavi	29
2.2. İnflamatuar Markırlar	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	60
KAYNAKLAR	61

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
APACHE 2	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ark	arkadaşları
BLO	bazofil lenfosit oranı
BMI	vücut kitle indeksi
BT	bilgisayarlı tomografi
CA-125	kanser antijeni-125
DNA	deoksiribonukleik asid
D&C	dilatasyon – küretaj
ELO	eozinofil lenfosit oranı
FIGO	International Federation Of Gynecology and Obstetrics
GnRH	gonadotropin releasing hormone
HNPCC	Hereditary non-polyposis colorectal cancer
HRT	hormon replasman tedavisi
kg	kilogram
LVSI	lenfovasküler saha invazyonu
MLO	monosit lenfosit oranı
MR	manyetik rezonans
NLO	nötrofil lenfosit oranı
NSABD	National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project
PAP	Papanicalaou
PLND	pelvik lenf nodu diseksiyonu
PLO	platelet lenfosit oranı
PPALND	pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu
SERM	selektive estrogen receptor modulator
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assessment
TAH+BSO	total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi
Tm	tümör
USG	ultrasonografi
WHO	World Health Organization

ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. NLO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgülük grafiği	51
4.2. MLO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgülük grafiği	52
4.3. ELO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgülük grafiği	53
4.4. BLO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgülük grafiği	54
4.5. PLO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgülük grafiği	55

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri ve Görece Oranları	10
2.2. Endometrial Hiperplazilerin Klasifikasyonu	11
2.3. Klinik Evreleme (FIGO 1971)	21
2.4. Cerrahi Evrelemeye Göre Hastaların Dağılımı	25
2.5. Cerrahi Evreleme Sonrası Risk Grupları	25
2.6. Endometriyal Kanserde 5-Yıllık Sağkalım	32
2.7. Endometrial Karsinomada Tedavi Planı	33
4.1. Olguların yaş, gravida, BMI, Ca125, kan sayımı değerleri, myometrial invazyon ve sağkalım dağılımları	37
4.2. Olguların postoperatif bulgularının dağılımı	38
4.3. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre NLO dağılımları	39
4.4. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre PLO dağılımları	40
4.5. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre MLO dağılımları	41
4.6. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre ELO dağılımları	42
4.7. Olguların ortalama NLO'ya göre postoperatif bulgularının dağılımları	44
4.8. Olguların ortalama MLO'ya göre postoperatif bulgularının dağılımları	45
4.9. Olguların ortalama ELO'ya göre postoperatif bulgularının dağılımları	46
4.10. Olguların ortalama BLO'ya göre postoperatif bulgularının dağılımları	48
4.11. Olguların ortalama PLO'ya göre postoperatif bulgularının dağılımları	49
4.12. Olguların ortalama NLO,MLO,ELO,BLO,PLO değerlerine göre Sağkalım dağılımları	50
4.13. NLO,MLO,ELO,BLO,PLO değerlerinin evrelere göre güven aralığı, eğri altında kalan alan, eşik değerleri	50
4.14. NLO,MLO,ELO,BLO,PLO değerlerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri	51

1.GİRİŞ

Endometriyum kanseri, gelişmiş ülkelerde belirgin bir artış eğilimi göstermektedir . Bu ülkelerde en sık görülen kadın genital sistem kanseri haline gelmiştir (1,2). Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012 verilerine göre endometriyum kanseri yüzbinde 11,4 insidansla kadınlarda dördüncü sıklıkla görülen kanseridir. Yüksek insidansına karşılık ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kansere bağlı ölümlerin en sık 7. nedenidir (3). Genel olarak bakıldığında, yaşamları boyunca kadınların % 1-3'ünde endometriyum kanseri gelişecektir (4-6). Endometriyum kanserinin artan sıklığı ve hızla jinekolojik kanserler arasındaki ilk sıraya doğru yükselişi; bu hastalığın risk faktörleri, erken tanı için tarama yöntemleri, prognoz üzerine etkili faktörleri ve survi üzerine en etkili tedavi yöntemlerinin araştırılmasına yönelik ciddi çalışmalara yapılmasına sebep olmuştur.

Olguların % 90'ında tek yakınma “anormal vaginal kanamadır”. Bu kanamaların büyük çoğunluğu postmenopozal dönemde oluşmaktadır (7). Premenopozal kadınlarda menometroraji tarzında anormal vaginal kanama ya da menopoz yaşını geçmesine rağmen devam eden siklik kanamaları vardır. Endometriyal kanser şüphesi olan bu olgulara fraksiyone dilatasyon küretaj (D&C) ya da endometriyal biyopsi ile endometriyal örnekleme yapılmaktadır. Endometriyum kanserinde preoperatif ilk histolojik tanı; küretaj veya biyopsi ile elde edilen endometriyal örneklerle konulmaktadır.

Malign tümörler için yanıt sistemik oluşur, bunun yanı sıra tümör mikro ortamı içinde değişiklikler de mevcuttur. Lökositoz ve nötrofili en sık rastlanan sistemik değişikliklerdir. Bu teoriye dayanarak sistemik inflamatuvar yanıt (SIR) belirteçlerinin prognostik değeri gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, hastanemiz kadın doğum kliniğinde endometriyum kanseri tanısı alarak opere edilmiş 300 olguda, preoperatif nötrofil lenfosit oranı ve postoperatif tümör grade, myometrial ve lenfovasküler invazyon, sitoloji pozitifliği, pozitif lenf nodu sayısı gibi prognostik faktörlerin sonuçlarını karşılaştırmak ve bu parametreler arasında ilişkiyi araştırarak, preoperatif nötrofil lenfosit oranının prognoza etkisi olup olmadığını saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanseri İle İlgili Genel Bilgiler

2.1.1. İnsidans, Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

İnsidans

Kanser; insan sağlık sistemi üzerinde önemli sosyal ve ekonomik etkilere sahip ciddi bir problemdir. Teşhis, korunma yöntemleri ve tedavilerdeki gelişimlere rağmen bu hastalık hala bütün dünyada milyonlarca hastayı etkilemekte, yaşam kalitesini düşürmekte ve dünyadaki ölüm nedenlerinin başını çekmektedir (8).

Endometriyum kanseri, 1950'li yıllardan itibaren gelişmiş ülkelerde belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. 1970'li yıllardan itibaren ülkelerin yayınlarında en sık görülen genital sistem kanseri haline gelmiştir (1,2). Endometriyum kanseri, kadınlardaki tüm kanserler içinde, akciğer, meme ve barsak kanserlerinden sonra dördüncü, kadın genital sistem kanserleri arasında ikinci en sık görülen kanserdir (9). ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 40.000 yeni olguya rastlanmakta ve 7310'dan fazla kadının endometriyum kanserinden öldüğü bildirilmektedir (10-12). Yüksek insidansına karşılık, endometriyum kanseri, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin %1,3'ünden sorumludur (4-6). ABD'de kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir (13). Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kanser ölümlerinin 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %1-3 'de endometriyum kanseri gelişecektir (4,6). Endometriyum kanseri olgularının % 95'i 40 yaş üzerindedir. % 70'i postmenopozal, % 25'i premenopozal dönemde görülür. Sadece % 5'i 40 yaş altındadır (5,6). Genellikle 50-65 yaşları arasında görülür ve ortalama görülme yaşı 60' tır (5,6). Tanı sırasındaki grade ve evre, yaşla birlikte artıyor görünmektedir. Endometriyum kanserlerinin büyük bir kısmının gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya koyulmuştur; karşılanmamış östrojene maruz kalmayı artıran tüm faktörler endometrium kanseri riskini arttırmaktadır.

Risk Faktörleri

Yaş

Endometrium kanseri genellikle 40 yaşın üzerindeki kadınlarda görülmektedir. 45 yaşından sonra insidans artar, 60 yaşa doğru maksimum düzeye ulaşır ve sonra hafifçe düşer. Ortalama görülme yaşı 61'dir, % 5 olguda ise 40 yaşın altında görülebilir (11).

Uzun Süre Karşılanmamış Östrojene Maruz Kalma

Karşılanmamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler, endometriyum kanseri riskini artırır. Karşılanmamış östrojen eksojen olabileceği gibi endojen de olabilir.

Patogenetik olarak endometriyum kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (12,13). En sık rastlanan tipi endojen ya da eksojen karşılanmamış östrojene maruz kalma öykülü genç perimenopozal kadınlarda görülmektedir. Bu kadınlarda tümör hiperplazik endometriyum olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Bu "östrojen bağımlı" tümörler daha iyi diferansiyasyon eğilimindedirler ve hiperöstrojenizm ile birlikte olmayan tümörlere oranla daha iyi prognoza sahiptirler. PTEN tümör baskılayıcı gen, K-ras onkogen, DNA tamir genleri Tip 1 kanserde mutasyona uğramıştır. Diğer endometriyum kanseri tipi, endometriyumu stimüle edecek östrojen kaynağı bulunmayan kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Kendiliğinden oluşan bu kanserler patolojik olarak endometriyal hiperplazi ile birlikte olmayabilir fakat atrofik endometriyum zemininden gelişebilirler. Bu kanserler daha az diferansiyedir ve östrojen bağımlı tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu "östrojen bağımlı olmayan" tümörler daha yaşlı, postmenopozal, zayıf kadınlarda gözükme eğilimindedir. Tip 2 kanserde p53 tümör baskılayıcı ve Her2-neu genlerinde mutasyon mevcuttur. Orantısız olarak Afrikalı Amerikalı ve Asyalı kadınlarda daha fazla görülmektedir (14).

Menopoza genç yaşta girilmesi ve östrojen replasman tedavisinin verilmesiyle endometriyum daha uzun bir süre eksojen östrojen stimülasyonuna maruz kalır. Karşılanmamış östrojenin iki yıldan fazla kullanılmasıyla endometriyum kanser gelişme riski 2-3 kat artmakta, tedaviye progesteron eklenmesi halinde risk

artışı olmamaktadır (15,16). Progesteronların koruyuculuğu; östrojenlerin proliferatif etkilerine karşıt olarak progesteronun inhibitör etkisi, progesteronun hem östrojenin hem de progesteron reseptörlerinin sentezini inhibe etmesi ve endometriyal hücre içinde progesteron tarafından uyarılan 17-OH dehidrogenaz enzimi ile güçlü östrojen estradiolün daha zayıf bir östrojen estrona dönüşümüyle sağlanır (13).

Nonsteroidal antiöstrojen olan tamoksifen'in endometrial östrojen reseptörlerine gösterdiği zayıf östrojenik etki ile endometriumu stimüle edilebilmektedir. Tamoksifen meme kanserli olgularda rekürrensi önlemek amacıyla verilir. Bu yüzden iki yıldan fazla tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur (15,16).

Obezite

Endometriyum kanseri ile ilişkili majör bir risk faktörüdür. Tüm risk faktörleri arasında sadece obezitenin endometriyum kanseri olgularında gerçek risk faktörü olarak gösterilebilir. Ekstraglandüler alanda özellikle yağ dokusundaki androjenler, endometriyum kanseri oluşumu için oldukça uygun bir çevre yaratacağı varsayılan östrona çevrilebilir. Wynder ve arkadaşlarının (17-20) yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium kanseri riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9- 10 kat artmıştır. Obezite ayrıca, seks hormon bağlayıcı globulin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeylerine yol açmaktadır. Obezitenin derecesine paralel olarak östrojen biyo yararlanımında artış sözkonusudur. Obezite sadece endometriyum kanseriyle ilişkili olmayıp, aynı zamanda diabetes mellitus, hipertansiyon, arteriosklerotik hastalık gibi tedavi planını zorlaştıran diğer hastalıklarla da birliktedir. Onsrud ve arkadaşları (21), ideal kilosunun %30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir. Vücuttaki yağ dağılımı da endometriyum kanseri riskini etkiler. Bedenin üst yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (20).

Ek Medikal Sorunlar

Diabet, hipertansiyon ve safra kesesi hastalıkları obezite ve uzun süreli östrojen maruziyetinin sonuçlarıdır. Bu sorunlarla endometrium kanseri ilişkilidir ve

bu hastalıklar kanser riskini 1.3-3 kat artırır (22,23).

Erken Menarş, Geç Menopoz

Ortalama menopoz yaşını belirlemek güçtür. Yapılan prospektif çalışmalarla ortalama menopoz yaşı 50-52 olarak tespit edilmiştir (21). Kaplan ve Cole (24) yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada; 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlere oranla endometriyum karsinomu riskinin 2,4 kat arttığını göstermişlerdir. Bu durum, endometriyal kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması sonucunu doğurur. Ayrıca bazı çalışmalarda 12 yaşından önce menarş olanlarda, endometriyum kanseri riskinin 1,6 kat arttığı bulunmuştur (25).

Nulliparite

Nulliparlarda daha çok anovulasyonun olması risk artışının olası nedenidir. Gebelik esnasında progesteronun yüksek düzeyde seyretmesi östrojeni dengelemesi ve endometriyumu proliferatif etkiden uzak tutması sonucu gebelik sayısı arttıkça endometriyum kanseri sıklığının düşmesi beklenebilir. Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlarda risk 5 kat daha azdır. Eğer kadın infertilitesi nedeni ile gebe kalamamış ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır. Meme kanserinde olduğunun aksine endometriyal kanser ilk doğumun yapıldığı yaşla bağlantılı değildir (26). Bununla birlikte son doğumdaki geç yaşın bu kanserin görülme riskini azalttığı gösterilmiştir(27). Parazzini ve arkadaşlarının (28) 568 hastada yaptıkları çalışma 35 yaş ve üzerinde son doğumunu yapan kadınlarda rölatif risk 0,5 olarak bulunmuştur.

Diyabet

Kaplan ve Cole (24) sosyo-ekonomik durum, yaş ve ağırlık için düzeltme yaptıktan sonra diyabeti olanlar için endometriyum kanseri açısından rölatif risk oranını 2,8 olarak bildirmişlerdir. Endometriyal kanserin insülin bağımlı veya insülin bağımlı olmayan diyabete göre farklılık arz ettiği bilinmemektedir. Risk diyabeti olan yaşlı kadınlarda artmaktadır.

Diyet

Endometrium kanseri ile yüksek yağlı ve proteinli diyet arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu diyetle beslenen Kuzey Avrupa ülkelerinde kanser riski artarken, protein ve yağdan fakir beslenen Japonya'da risk daha azdır (29).

Polikistik Over Sendromu, Hormon Salgılayan Tümörler

Artmış endojen östrojen seviyelerine sahip kadınlar artmış endometriyal kanser riskine sahiptir. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur (30, 31). İlk olarak sendromun tanımlanmasından 14 yıl sonra endometrium kanseri riski ile arasındaki ilişki ortaya konmuş, sonrasında yapılan birçok çalışma ise bu ilişkiyi destekler yönde olmuştur (32). Premenopozal kadınlardan oluşan bir grupta polikistik over sendromu ile endometrium kanseri birlikteliği %30 oranında saptanmıştır (12). En iyi bilinen östrojen üreten tümörler granüloza-teka hücreli tümörlerdir. Bu tümörler ile endometrium kanseri ilişkisi ilk olarak Schroeder (33) tarafından tanımlanmıştır. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans %3,5 - %27 arasında değişmektedir. Diddle ve ark (34), 1189 adet granüloza - teka hücreli tümör serisinde %35 oranında endometrium hiperplazisi ve %6 oranında endometrium kanseri tespit etmiştir. Larson ve ark (35) ise postmenopozal dönemdeki granüloza-teka hücreli tümör tespit edilen bir grup hastada %10,3 oranında endometrium kanseri bulunduğunu bildirmiştir. Endometrium kanseri riski, normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır.

Eksojen Östrojen

Uzun süre karşılanmamış eksojen östrojen kullanımının endometrium kansere neden olabileceği, özellikle 1970' lerin ortalarında yoğunluk kazanan araştırmaların sonucunda bilinmektedir. Ancak östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda görülen endometriyal kanser olguları ilk olarak 1960'larda yayınlanmıştır (36). Günümüze kadar yapılan olgu-kontrol ve kohort çalışmalarda incelenen progesteron ile karşılanmamış östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyal kanser görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1,4 ila 10 kat oranında artış göstermektedir (37). Grady ve ark, (38) 1970-94 yılları arasında yapılan 30

çalışmanın verilerini değerlendirmiş ve 5 yıla kadar kullanılan östrojen tedavisi ile endometriyum kanseri riskinin 2,3 kat, tedavi süresi 10 yılı aştığında ise yaklaşık 10 kat arttığını ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve üzerinde halen yüksek kaldığını tespit etmişlerdir. Risk özellikle konjuge östrojen kullanımında artmaktadır fakat düşük doz östrojen preparatlarında da artmaktadır (39). Östrojenin karsinojenik etkisi mitotik aktiviteyi hızlandırmasının sonucudur. Endometriyum hücrelerindeki DNA çeşitli karsinojenik uyarılar ile bozulmaya adaydır. Ancak bu DNA bozulması genellikle süratle tamir edilir ve östrojen etkisi ile hücre bölünmesi yani DNA replikasyonu hızlanır. Bu bölünme DNA'nın tamir hızını aşarsa DNA'da meydana gelmiş bu mutasyonlar kalıcı bir hale gelir ve replikasyonla devamlı şekilde kopyalanır. Buna ilave olarak DNA'nın östrojenik impulsla replikasyonu kendi içinde de kopyalama hataları yani mutasyon potansiyeli taşımaktadır (40). Progesteronlar, östrojen reseptörlerini azaltarak ve östradiolü daha az etkin bir metabolite dönüştüren enzimlerin aktivitesini arttırarak östrojenin etkisini antagonize ederler (41). Yapılan geniş olgu kontrollü çalışmalarda kombine HRT kullananlarda endometriyal kanser riskinin progesteron dozunun süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Progesteronun ayda 10 günden fazla uygulandığı ardışık ve kontinü tedavide artmış endometriyal kanser riski tespit edilmemiştir (42). Endometriyal kanser riskinin düşürülmesi için progestin en az 10, tercihen 14 gün verilmelidir (43). Siklik progestin tedavisi alan kadınlarda geri çekilme kanamasının olması beklenir. Zamanla kanamanın miktarı ve süresi giderek azalacaktır. Bundan sonra olacak kanama anormal kabul edilmeli ve buna göre araştırılmalıdır. Devamlı östrojen ve progestinleri alan kadınlarda birkaç aylık kullanımdan sonra amenore olması beklenir. Bu bir kez sağlandıktan sonra ortaya çıkan her bir kanama ve lekelenme de olsa anormal olarak kabul edilmelidir.

Östrojen replasman tedavisi ile ilişkili endometriyum kanserleri genellikle düşük grade'li olup erken evrede tespit edilirler. Bu iki özelliğe bağlı olarak hormon replasman tedavisi sonucu çıkan bu kanserlerin prognozu replasman almayanlara kıyasla daha iyidir (40).

Sigara

Bu alışkanlık çoğu kanserde tetikleyici olmasına rağmen endometriyum kanserine yakalanma riskini azaltır. Sigara kandaki östrojen düzeyinin

düşürmektedir. Yapısındaki nikotin, östrojenin hepatik up-take'ini ve metabolizmasını arttırır. Sigaranın bu etkisi obez kadınlarda daha belirgindir. Bunun yanında sigara erken menapoza neden olarak da riski azaltır (44).

Oral Kontraseptif Kullanımı

Kombine oral kontraseptif hapların endometriyum kanseri riskini azalttığı kesin bir şekilde rapor edilmiştir (45). Bir çok olgu kontrollü çalışmada oral kontraseptif kullanımının endometriyal kanser gelişimini %40-50 oranında azalttığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki en az 1 yıl kullanıldığında başlar ve bırakıldıktan sonra en az 10 yıl daha devam eder (46). Stanford ve arkadaşları, endometriyum kanseri rölatif riskini 0,4 bulmuşlardır (47).

Heredite ve Aile Öyküsü

Endometriyum kanseri heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalar, endometriyal kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük bir artış olduğunu göstermiştir (48,49). İngiltere'de yapılan çalışmalarda hastaların % 15 'inde aile öyküsünün olduğu gösterilmiştir. HNPCC genlerinde bir mutasyonu olan kadınlarda genellikle 50 yaş öncesinde endometriyal kanser görülmektedir (50,51). Bu kişilerin hayatları boyunca endometriyal kanser geliştirme riski %22-50' dir. ACS herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCK) için riski olan yada HNPCK'li hastalarda 35 yaşından itibaren endometriyal biyopsi ile endometriyal kanser taraması yapılması gerektiğini bildirmiştir. Familyal Adenokarsinom Sendromu (Lynch tip II) varlığında hastalar endometriyum kanseri açısından taranmalı ya da anormal kanama olması halinde vakit geçirmeden değerlendirilmelidir (43).

Tamoksifen

1980'lerden itibaren meme kanseri tedavisinde kullanıma giren tamoksifene bağlı olarak gelişen endometriyal kanserler ilk kez 1985'de rapor edildi (52). Tamoksifen İlk bulunan selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) olup, antiöstrojen olarak nitelendirilse de, bazı dokularda zayıf östrojenik etki gösterir. Meme dokusu üzerinde inhibitör, endometriyum üzerinde stimülatör etkiye sahiptir.

NSABD (National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project) randomize bir çalışma ile tamoksifen kullanımı ile endometriyal kanser riskinin yaklaşık 6 kez arttığını ve gelişen tümörlerin iyi differansiye ve survilerinin yüksek olduğunu ortaya koymuştur (53). Bu risk artışı postmenopozal kadınlarda olmaktadır. Premenopozal olgularda ek izlem gerekmez (54). Tamoksifen kullanan hastalarda yıllık rutin jinekolojik muayene yapılıp, PAP smear alınması ve transvajinal USG yardımıyla taramalarının yapılması, herhangi bir anormal vajinal kanama varlığında endometriyal biopsi yapılması izlem için yeterli görünmektedir.

Tablo 2.1. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri ve Görece Oranları (55).

Risk Faktörü	Göreceli Risk
PCOS	≥ 5
İnfertilite	2-3
Geç Menapoz	2-3
Obezite	2-5
Nulliparite	3
DM	1.3-3
Tamoksifen	3-7
Karşılanmamış Östrojen Tedavisi	10-20
Atipili Endometrial Hiperplazi	8-29
Erken Menarş	1.5-2
Kombine Oral Kontraseptif	0.3-0.5

Endometrial Hiperplaziler

Endometrium kanserlerinin oluşumunda, endometriyumun östrojen ve progesteron reseptörlerinin yoğunluğu ve dokunun uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalması önemli rol oynamaktadır (56).

Progesteronsuz bir ortamda uzun süreli olarak östrojenle uyarılan endometriyumda prekanseröz lezyonlar gelişebilir. Bunlar basitten komplekse doğru değişik aşamalarda endometrial hiperplazilerdir. Endometriyal hiperplazi endometrial stroma ve bezlerin fizyolojik durumunun abartılı şekli ile karsinoma in

situ arasında değişiklik gösteren biyolojik ve morfolojik farklılaşma spektrumunu yansıtır. Klinik olarak ciddi hiperplaziler sıklıkla progesteron etkisi yokluğunda uzun süre östrojen uyarısı sonucu oluşan proliferatif endometrium zemininde gelişir. Endometrial hiperplaziler; anormal uterus kanamalarına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Endometrial hiperplazilerde malign potansiyellerin değerlendirilmesi, bu konuda fikir birliğinin olmaması ve tanımlamaların kesinlik kazanamamasından dolayı problem yaratmaktadır (57).

Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) organizasyonu altında terminolojide birliği sağlamak amacıyla bir sınıflama yapmıştır (58).

Tablo 2.2. Endometrial Hiperplazilerin Klasifikasyonu (58).

Hiperplazi Tipleri	Kansere İlerleme Oranları
Basit Atipisiz Hiperplazi	% 1
Kompleks Atipisiz Hiperplazi	%3
Basit Atipili Hiperplazi	%8
Kompleks Atipili Hiperplazi	%29

Endometrial hiperplazinin karsinoma ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Endometrial doku örneklemede atipik hiperplazi saptanan olgularda histerektomi yapılırsa yaklaşık % 25 oranında genellikle iyi diferansiye olmuş endometrial karsinomun eşlik ettiği görülecektir (58).

DSÖ klasifikasyonuna alternatif olarak son dönemde, endometrial kollaboratif grup tarafından, Endometriyal İnterepitelyal Neoplazi (EİN) olarak adlandırılan bir kavram geliştirilmiştir. EİN tanımı, endometrial kanser riskinin artmış olduğu premalign endometriyal hastalığın histopatolojik görünümü şeklinde yapılmaktadır (59,60). EİN, latent premalign hastalığın erken dönemlerinden ve karsinomdan ayırt edilmelidir. EİN tek bir terimdir ve alt grubu yoktur. EİN tanısıyla birlikte 1 yıl içinde endometriyal kanser olasılığı % 50'dir. 1 yıl sonrasında ise EİN tanısı alan bir hastada kanser gelişme riski 45 kat artmıştır (61). Bir çalışmada DSÖ

sistemine göre endometriyal hiperplazilerle EİN sistemi karşılaştırılmış ve atipik hiperplazi tanısı alan hastaların % 78'i, kompleks hiperplazilerin % 44'ü ve basit hiperplazilerin % 4'ü EİN tanısı almıştır (62).

Endometriyal hiperplazi tanısında transvajinal ultrasonografi, histeroskopi, son zamanlarda doppler ve üç boyutlu ultrasonografi kullanılmakla beraber, endometriyal hiperplazinin kesin tanısı D&C ve endometriyumun patolojik incelenmesiyle yapılabilir.

Endometriyal hiperplazi çoğu zaman hiçbir belirti vermez ve bu nedenle birçok hasta teşhis edilemez. Ancak en sık görülen belirti anormal premenopozal veya postmenopozal kanamadır (63). Özellikle perimenopozal dönemde semptomatik olanlarda mutlaka full küretajla endometriyum hakkında bilgi edinilmelidir. Ultrasonografide endometriyum kalınlaşmış ve psödopolipoid bir konfigürasyona bürünmüş olarak görülür. Premenopozal kadınlarda endometriyal biyopsi almak için kesme değeri değeri 14 mm iken postmenopozal kadınlar için bu değer 5mm' dir. Hiperplazi tedavi seçeneklerini değerlendirirken hiperplazinin tipi ve malignite potansiyeli, hastanın genel sağlık durumu, yaşı ve fertilitate arzusu, hastanın takip için uygunluğu, birlikte over tümörü veya diğer tümörlerin var olup olmaması göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide en çok kullanılan ajanlar gestajenler olsa da tamoksifen, danazol ve gonadotropin releasing hormon analogları ile de başarılı tedaviler bildirilmiştir. Levonorgestrel intrauterin sistemi özellikle atipi göstermeyen premenopozal kadınlarda uygun bir tedavi seçeneğidir (64-67). Sitolojik atipi mevcut ise fertilitenin devamı gerekli olmadıkça uygun tedavi histerektomidir (65).

2.1.2. Endometrium Kanseri Taraması

Endometrium kanseri için mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet- etkinlik oranı bulunan bir tarama testi yoktur. Pap smear, endometrium kanserli hastaların %50-60' ını saptayabilir. Endoservikal kanal aspirasyonu %70-85 etkilidir (68). Progesteron çekilme testi, endometriumun östrojen ile uyarılıp uyarılmadığını göstermekte, ancak endometrial patolojiyi belirlememektedir. Endometrial biopsi ve seçilmiş durumlarda endometrium karsinomu değerlendirilmesinde yararlı bir teknik olan vaginal sonografi ise tarama için çok pahalı yöntemlerdir.

2.1.3. Klinik

Yaklaşık %90 olguda tek yakınma anormal vaginal kanama ve kahverengi sulu bir akıntıdır (et yıkantı suyu). Ağrı ve ilerlemiş hastalık nedeniyle oluşan pelvik bası duyusu nadirdir. Özellikle yaşlı kadınlarda var olan servikal stenoz nedeniyle, kanama olmamakta ve kanlı, pürülan bir akıntı meydana gelmektedir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birlikte (12). Hastaların %5-17' si asemptomatiktir. Anormal perimenopozal ya da postmenopozal kanama, ne kadar az olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Nedenler genital, genital olmayan, uterusu ait, uterus dışı olabilmektedir (69). Uterusa ait nedenler; endometriyal atrofi, endometriyal polipler, hiperplaziler, östrojen replasman tedavisi ve endometriyumun kanser veya sarkomlarıdır (70-73). Endometriyal atrofi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda en sık rastlanan endometriyal bulgudur ve kanamaların % 60-80' inden sorumludur. Uterus leiomyomaları kesinlikle bir postmenopoz kanama nedeni olarak kabul edilmemelidir. Endometriyal hiperplazi, postmenopozal kanaması olan kadınlarda %5-10 oranında görülür ve bu hastalarda endometriyum kanser oranı yaklaşık %10'dur.

2.1.4. Tanı

Klinik Muayene

Endometrium kanseri tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Fizik muayenede hastaların çoğunluğunun obez, hipertansif ve postmenopozda oldukları görülür. Ancak hastaların %35' inde obezite ve hiperöstrojenizm belirtileri yoktur (74).

Postmenopozal kanamalı veya piyometralı tüm hastalar, pap smearlerinde endometriyal hücre saptanan asemptomatik postmenopozal hastalar, giderek fazla miktarda adet gören veya intermenstrüel kanaması bulunan perimenopozal hastalar ve özellikle anovulasyon öyküsü bulunan anormal uterin kanamalı hastaların fizik muayene dâhil gerekli tüm tanı yöntemleri kullanılarak endometriyum kanseri olmadığı ispatlanması gerekmektedir.

İleri evrelerde asit, karaciğer ve omentum metastazı olmadıkça abdominal muayene genelde negatiftir. Bazen uterus hematometra nedeniyle pelvisten orta hatta

yükselen yumuşak kitle şeklinde tesbit edilir. Pelvik muayenede metastatik yayılım ve diğer anormal vaginal kanama nedenlerini ekarte etmek için vulva, vagina ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Uterus küresel olarak büyük olabilir de genelde normal boyuttadır. Tuba uterinaller, overler ve cul-de-sac' ın değerlendirilmesi için rektovaginal muayene mutlaka yapılmalıdır. Bu bölgelere endometriyum kanseri metastazları olabilir. Bunun yanında granüloza hücreli tümör, tekoma ve epitelyal over kanserleri tesadüfen birlikte bulunabilirler. Metastazların sık rastlandığı bölgelere özellikle dikkat edilmelidir. Periferik lenf nodları ve meme özenle değerlendirilmelidir (75).

Endometriyal kanserin tanısında kullanılan teknikler kesin tetkik olarak dilatasyon ve fraksiyone küretaj, sitolojik değerlendirme olarak servikovaginal smear, endometriyal fırça ve endometriyal lavaj, dört kadran biopsi olarak novak küret, vabra aspirator, pipelle, endoskopik tetkikler olarak histeroskopi, görüntüleme yöntemleri olarak ultrasonografi, salin infüzyon sonografi, BT, MR şeklinde özetlenebilir.

Dilatasyon ve Fraksiyone Küretaj (D&C)

20. yüzyılın başından beri D&C endometriyal örnekleme için en sık kullanılan ve tüm tanı yöntemleri arasında altın standart olmuş bir yöntemdir. İnvaziv bir metod olmasının yanı sıra uterus perforasyonu ve kanama gibi histerektomi gerektirebilen komplikasyonları olabilir (76). Poliklinik koşullarında yapılan pipelle ofis endometriyal biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya dilatasyon ve küretaj (D&C) bulgularıyla karşılaştırıldığında % 90-95'tir (77). Laroon ve arkadaşları (78) 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada endometriyal biyopsi ile D&C yi endometriyal kanseri saptama güçlerine göre karşılaştırmışlar ve D&C in anlamlı olarak kanseri tanımakta daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Küretajın yanlış negatiflik oranı %2-8 olarak bildirilmektedir (43).

Sitolojik Değerlendirme

Endometriyum kanserinin tanısında çok tercih edilen yöntemler olmamakla beraber uterin sitoloji için fırçalama, yıkama ya da eksfoliyatif servikal sitoloji uygulamaları yapılmaktadır. Koss ve ark (79), yaptıkları bir çalışmada endometriyum

kanserli hastalarda %50 oranında yanlış negatif smear saptamışlardır. Endometriyum kanseri bulunan kadınların sadece yaklaşık %30-50' nde Papanicolaou (pap) smearde malign hücre bulunur. Bununla birlikte normal servikal sitolojiye sahip hastalarla kıyaslandığında şüpheli ya da malign hücre bulunan hastalarda myometrial invazyon daha derindir, tümör grade yüksektir, peritoneal sitoloji pozitif olup hastalık daha ileri evrededir. Ashfaq ve ark. (80) servikal smearlerinde benign endometriyal hücreler bulunan 146 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, %28 olguda polip, leiomyom, atipisiz basit hiperplazi gibi benign endometriyal patolojiler bulurken, %12 olguda atipik hiperplazi, adenokarsinom, leiomyosarkom ve malign mikst müllerian tümör tespit etmişlerdir.

Servikal kanser taraması için rutin kullanımında östrojen kullanmayan postmenopozal kadınlarda PAP testte endometrial hücre görülmesi durumunda ileri tetkik önerilir. Bu durumda hastada endometrium kanserine rastlanma riski % 3-5' dir (81).

Histeroskopi

Bu işlemin kolay uygulanabilir olması, hastanın konforunda olumsuzluklara yol açmaması ve ofis şartlarında da uygulanabilirliği hekimler arasında bu yöntemin daha sık kullanımına olanak sağlamıştır. Kavitenin direk izlenip şüpheli görülen bölgeden biyopsi alınabilmesi yöntemin avantajını sağlamaktadır. Yapılan çalışmaların neticesinde endometriyal kanser teşhisinde endometriyal hiperplazi teşhisine oranla daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir (82). Körlemesine yapılan endometriyal örneklemede negatif histolojiye karşın, tekrarlayan postmenopozal kanama varlığında, anormal kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınmadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen olgularda histeroskopi ve D&C uygulanmalıdır. %3-5 olguda servikal stenoz problem yaratabilir (83). Endometriyal kanserin histeroskopik görüntüsü belirgindir ve diğer lezyonlarla karışması zordur. Adenokarsinomun başlangıç safhasında görüntü irregüler polilobüle, nekrotik ve kanamaya eğilimlidir. Vaskülarizasyon irregüler ve biçimsizdir. Bazı olgularda normal endometriyum ile neoplazi arasında demarkasyon hattı belirgindir. Bazen de kornudaki fokal lezyonlar kör örnekleme teknikleri kullanıldığında atlanabilmekte

iken histeroskopi ile rahatça tanısı konabilmektedir.

Son zamanlarda histeroskopi ile endometriyal kanserli hastalardaki malign tümör hücrelerinin distansiyon medyası ile fallopian tüplerden reflü yoluyla peritoneal kaviteye yayılabilecekleri ortaya atılmıştır. Obermair (84) yaptığı çalışmada elde ettiği bulgularla histeroskopi sonrasında sıvı distansiyon medyası kullandığı zaman endometriyal kanser hücrelerinin peritoneal yayılımının varlığını kuvvetle savunmuştur. Zerbe ve arkadaşları (85) preoperatif histeroskopinin cerrahi tedavi esnasında pozitif sitoloji sıklığına etkisini araştırmak için endometriyal kanserli 222 hastanın verilerini geriye dönük olarak incelemişlerdir. Sonuç olarak histeroskopinin özellikle yüksek riskli hücre tipi olan hastalarda pozitif peritoneal sitoloji insidensini anlamlı olarak yükselttiği belirtilmiştir. Kudela (86) ise yaptığı çalışmada histeroskopinin malign hücrelerin yayılımını arttırdığını söylenemeyeceği sonucuna varmıştır. Lo ve ark. (87) endometriyal kanser ve hiperplazi için biopsi yapılmaksızın varılan histeroskopik tanı sonuçlarının düşük sensitivite ve pozitif tanısız değer taşıdığını göstermişlerdir. Bu çalışmacılar histeroskopinin biopsi ile birlikteliğinin sonuçların doğruluk derecesini arttıracaklarını belirtmişlerdir. Histeroskopi ve endometriyal biopsi birlikte kullanımı erken tanıda %100 kesin sonuç verebilmektedir (88).

Görüntüleme Yöntemleri

Vajinal Ultrasonografi

Postmenopozal kadında TVS'de endometriyal çizginin yokluğu veya ince bir çizgi halinde gözlenmesi atrofinin gözlenmesidir. Postmenopozal endometriyum atrofik olup 5 mm veya daha kalın olması anormaldir (89). Östrojen replasmanı yapılan kadınlarda endometriyum 10 mm'ye kadar çıkabilir. Premenopozal kadınlarda endometriyum kalınlığının 10 mm üzerinde olması, homojen olmayan endometriyum, endometriyumda kistik, ekodan fakir alanlar izlenmesi, endometriyum myometriyum sınırında düzensizlik, postmenopozdaki kadınlarda endometriyum kalınlığının 4 mm üzerinde olması, endometriyal kavitede sıvı endometriyum karsinomu açısından şüpheli ultrasonografik bulgulardır (90). Bu olgular mutlaka endometriyal biopsi ile veya D&C gibi diğer yöntemlerle

değerlendirilmelidir.

Yapılan çalışmalarda postmenopozal kanamalı ve histopatolojik tanısı endometriyum kanseri olarak saptanan kadınlarda ise ortalama endometriyal kalınlık 13,9-21.1 mm tespit edilmiştir (76).

Postmenopozal kadınlarda endometriyal kalınlık ölçümü fertil çağıdaki kadınlara göre daha zor olmakla beraber ölçülemediği olgularda endometriyal kanserlere daha sık rastlandığı belirtilmiştir (91). Bu nedenle endometriyumun net olarak izlenemediği veya ölçülemediği olgularda daha ileri tanısal yöntemlere başvurulmalıdır. Transvaginal ultrasonografi ile ayrıca, endometrium kanserinin serviks ve myometrium invazyonu hakkında %80-85 oranında bilgi verebilir (92).

Doppler Sonografi

Renkli Doppler ultrasonografinin kanser tanısında yaklaşık %60-70'lik bir doğruluk oranına sahip olduğu bildirilmekte ve yakın gelecekte tarama yöntemi olarak da kullanılabileceği ileri sürülmektedir (93). Dalga akım şekillerinin ölçümünde birçok farklı indeks kullanılabilir. Günümüzde sıklıkla RI (Rezistans indeksi), PI (Pulsatilite indeksi), sistol /diastol oranı (S/D) kullanılmaktadır. Malignitelerde artan neovaskülarizasyon sonucunda oluşan damarlarda kas tabakasının bulunmaması ya da tunika media tabakasının oluşumundaki defektlere bağlı olarak damar direncinin azaldığı ortaya konulmuştur. Sonuçta arteriyel diastolik kan akım hızı belirgin olarak artmakta ve Doppler indeks değerleri azalmaktadır (94,95). Şu an için PI ve RI'nın malignite için cutt-off (kestirim) değerleri tespit edilememiş olmakla birlikte genel kanı $PI < 1.0$ ve $RI < 0,4$ sınırlarının kullanılması yönündedir (95).

BT-MRI

Endometrium kanseri iyi diferansiye ve Tip 1 ise akciğer grafisi dışında görüntüleme yöntemine gerek yoktur. BT ya da MR gerekli değildir (96). Yakın ve uzak metastazların değerlendirilmesi ve evreleme aşamasında kullanılan yöntemlerdir. Endometriyal kanserlerde BT cerrahi evrelemenin kontrendike olduğu hastaları doğru evreleme, az diferansiye karsinomlu hastalarda lenfatik veya peritoneal metastazları araştırmak, Evre 3 ve evre 4 kanserleri doğrulamak amaçlan

ile kullanılır.

Myomu endometriyum karsinomundan ayırt etmede güçlük, atrofik myometriumu bulunan veya endometriyal kavitede polipoid tümörü olan yaşlı hastalarda myometrial invazyonu belirlemede güvenilir olmaması, parametrial yayılım değerlendirilmesinde yalancı pozitif ve negatif değerlerin yüksek olması BT'nin yararlarının kısıtlı olduğu alanlardır (97).

MR myometriyal invazyon derinliğinin ölçülmesinde yararlı bir tekniktir. MR'ın tümörün servikse yayılımını ve lenf nodu metastazlarını tespit edebilen bir yöntem olmasına rağmen adneksler ve peritona metastazları saptamada daha etkisiz bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Servikal invazyonu saptamada MR'ın doğruluk oranı %85-90 olarak bildirilmiştir. Evre 3 ve 4 lezyonları saptamada MR'ın duyarlılık yüzdesi %17 olarak bildirilmiştir. Endometriyal karsinom evrelendirilmesinde total olarak MR'ın doğruluk oranı %85 olarak saptanmıştır (97).

CA-125

Endometrium kanserinin yönetimde kullanılabilen tek tümör markıdır. Preoperatif yüksekliği yaygın hastalığı düşündürür. Yaygın hastalığı olan olgularda tedaviye cevabın izleminde ve rekürrens takibinde kullanılır (98).

Patoloji

Modifiye WHO ve ISGP klasifikasyonu:

1. Endometrioid adenokarsinom (En sık: % 86,4)
 - Endometrioid (klasik) tip - Grade 1, 2, 3 (% 70)
 - Villoglandüler karsinom (% 2)
 - Silyalı karsinom (% 1)
2. Skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid adenokarsinom(%15-25)
 - Adenoakantom
 - Adenoskuamöz karsinom
3. Seröz karsinom (high grade papiller uterin karsinom) (% 3-4)
4. Berrak hücreli karsinom (< % 5)
5. Müsinöz karsinom (% 5)
6. Skuamöz karsinom mikst tipte karsinom (Nadir)

7. İndiferansiye karsinom (Nadir)

8. Diğer nadir tipler: " Glassy cell" karsinom" Giant cell" karsinom"

Argirofilik hücreli " karsinom Koriokarsinom Yolk sac tümörü

Endometrium kanseri sıklıkla fundustan köken alır. Endometriyal kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriyumunu kaplayacak şekilde diffüz olarak gelişebilir. Bazen polipoid yapı gösterir. Nadiren polip zemininde gelişir.

Yayılım

Endometriyum karsinomlarının yaklaşık %50' si endometriyumda sınırlıdır. % 26' sı yüzeysel ve % 12' si derin myometrial invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12 olarak bildirilmiştir (99).

Lokal yayılım tümörün komşu organlara yayılımıdır. Bu yolla myometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. İyi diferansiye tümörler genellikle uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriyumunu invaze etme eğilimindedir. Hatta serozal invazyon yoluyla uterus perforasyonuna neden olabilirler. Serviks tutulumu olanlarda nüks %16 oranında görülür. Ancak bu tümörün grade' i, myometrial invazyonu ve tümör büyüklüğü ile ilgilidir (100,101).

Lenfatik yayılım ile pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir. Lenfatik tutulum tümörün histolojik farklılaşma derecesi (grade), myometrial invazyon gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir. Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriyumun lenfatik kanalları ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovaryan pleksuslara gittiği için, buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların % 60' ında paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (101). Endometriyum karsinomunda lenfatik yayılım, hematojen yayılımdan çok daha önemlidir. Otopsi üzerinde yapılan çalışmalarda, %73 oranında retroperitoneal lenf nodu tutulumu bulunmuştur.

Hematojen yayılım yaygın değildir ve hastalığın ancak ileri dönemlerinde

görülebilmektedir. Hematojen yayılım en sık akciğerlere olmaktadır (%8.4). Karaciğer, beyin ve kemik metastazları da bu yolla görülebilmektedir.

Peritoneal yayılımda tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımda önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

Tedavi Öncesi Değerlendirme

Anamnez ve tam fizik muayene de aksiller, supraklaviküler ve inguinal nodları da içeren dikkatli değerlendirme yapılmalıdır.

Pelvik muayenede vagina kubbesinin dikkatli inspeksiyonu, papanicolaou smear, endoservikal küretaj (klinik evreleme için), endometrial kavite sonografisi (klinik evreleme için), fundus büyüklüğü ve adnekslerin palpasyonu, rektovajinal muayene (parametrium, rektum, cul-de sac'ı değerlendirmek için) yapılmalıdır.

Labaratuvar testlerinden tam hematolojik görüntü, biyokimyasal inceleme (karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler), CA-125, gereğinde tiroid fonksiyon testleri, pıhtılaşma testleri, idrar analizi ve idrar kültürü çalışılmalıdır.

Görüntüleme çalışmaları olarak göğüs radyografisi (gerekirse bilgisayarlı tomografisi), pelvik ve abdominal bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme (gereğinde), pelvik ultrasonografi, baryum enema (gereğinde), intravenöz pyelografi (gereğinde) kullanılabilir.

Akciğer fonksiyon testleri (ciddi obez hastalar veya solunum problemi olanlar için) ve arteriyel kan gazı analizi, proktosigmoidoskopi (gereğinde kolonoskopi), sistoskopi (klinik evre 2, 3 veya 4 kuşkusu varlığında), kuşkulu nodlardan veya kitlelerden iğne aspirasyonu, gerekli medikal konsültasyonlar istenmelidir.

2.1.5. Evreleme

Endometrium kanserinde evreleme, tedavinin belirlenmesi ve prognoz açısından önemli bir kriterdir.

Klinik Evreleme

Endometriyum kanseri evrelemesinde 1988 yılına kadar klinik evreleme kullanılmıştır. Klinik FIGO evrelemesi (1971), standart uterin kavite uzunluğu ve hastalığın uterus dışı ve pelvik yayılımı gibi klinik bulgulara göre yapılırdı. Palpasyon, inspeksiyon, endoservikal kanal küretajı, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi, histerografi, kemik ve akciğer grafilerinden yararlanır. Hastanın medikal durumu ya da yaygın hastalık nedeniyle cerrahinin uygun olmadığı durumlarda sadece klinik evreleme yapılır (102). Ancak cerrahi evreleme sistemi kullanılarak yapılan değerlendirmelerde, kanserden ölenlerden çoğunun klinik Evre 1 'deki hastalar olması, klinik evreleme sisteminin değerini azaltmış, ayrıca yüksek risk grubundaki hastaları saptamak gereği doğmuştur. Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında büyük farklar olmakta ve cerrahi evre genellikle daha yüksek bulunmaktadır. Bu nedenle FIGO, 1988'de cerrahi evreleme sistemini önermiştir (103).

Tablo 2.3. Klinik Evreleme (FIGO 1971) (102,103)

EVRE	ÖZELLİK
Evre 0	Karsinoma insitu
Evre 1a	Uterus kavitesinin uzunluğu 8cm veya daha az
Evre 1b	Uterus kavitesinin uzunluğu 8cm'den fazla
Evre 2	Karsinom korpus ve serviksi tutmuş ancak uterin kavite dışına yayılım yok
Evre 3	Karsinom uterus dışına yayılmış ancak küçük pelvis dışına Çıkmamış
Evre 4a	Komşu organlara yayılım
Evre 4b	Uzak organlara yayılım

Cerrahi Evreleme

Tam bir cerrahi evreleme için yapılacak işlem minimum şekliyle; yeterli vertikal insizyon, intraperitoneal yıkama sıvısının incelenmesi, abdominal ve pelvik eksplorasyon, gerekli görülen yerlerden biyopsiler, total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi ve lenf nodlarının (pelvik, paraaortik) çıkartılıp

histopatolojik değerlendirilmesini içermelidir. Histerektomi sonrası uterus açılarak intraoperatif olarak tümörün büyüklüğü, myometriyal invazyon derinliği ve servikal yayılımı değerlendirilmelidir (104-106). Kuşkulu tüm lenf nodları cerrahi evreleme kapsamı içinde çıkarılmalıdır. Tümör histolojisi ve myometriyal invazyon derinliği lenf nodu metastazı riskini belirleyen önemli parametrelerdir (107).

Klinik olarak negatif olduğu halde; tümör histolojisi berrak hücreli, yassı epitel hücreli, endometrioid karsinom veya kötü diferansiye tümör olanlar, “myometrial invazyon derinliği yarıdan fazla olanlar, istmus- serviks tutulumu olanlar, tümör çapı 2 cm'den büyük olanlar ve ekstrauterin yayılım saptananlarda "selektif pelvik-paraaortik lenf nodu örnekleme" yapılmalıdır. Tümör histolojisi ve myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı riskini belirleyen en önemli parametrelerdir (108,109). Endometrium kanserinde selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin lenf nodu diseksiyonu yapılmayan hastalarla karşılaştırıldığında kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, operasyon süresi ve hastanede kalma süresi açısından anlamlı bir artışa neden olmadığı bildirilmektedir (110,111). Damar yaralanması, hematom, lenfokist oluşumu gibi istenmeyen durumlar lenf nodu örnekleme sonrasında sık görülmekle birlikte mortalite ve uzun dönem sekeller açısından anlamlı bir artış bulunamamıştır. Yapılan çalışmalarda da beklenen lenf nodu tutulumu insidansına karşılık düşük komplikasyon oranı göz önüne alındığında lenf nodu örneklemesinin bu açıdan göreceli olarak daha güvenilir ve değerli olduğu sonucuna varılmıştır.

Mortalitede artış daha çok hastanın yaşı, kilosu, beraberinde bulunan medikal problemler ve cerrahi teknikle ilişkilidir (112).

Örneklemeye eksternal iliak lenf nodlarından başlanır ve sirkumfleks femoral ven düzeyine kadar inilir. Ardından interiliak ya da obturator nodlar, obturator sinir düzeyine kadar çıkarılır. Daha sonra da hipogastrik ve komman iliak nodlardan örnekleme yapılır.

Para-aortik lenf nodu örnekleme prognostik açıdan en önemli faktörlerdendir. Lenf nodu metastazı olan hastaların % 10'undan azında belirgin nodal büyüme olduğundan, palpasyon biopsiye kabul edilebilir bir alternatif değildir.

Endometrium Kanseriinde 1999 FIGO Cerrahi Evrelemesi (113)

Evre 1a (Grade 1,2,3): Tümör endometriyumda sınırlı

Evre 1b (Grade 1,2,3): ½'den az myometriyal invazyon

Evre 1c (Grade 1,2,3): ½'den fazla myometrial invazyon

Evre 2a (Grade 1,2,3): Sadece endoservikal glandüler tutulum

Evre 2b (Grade 1,2,3): Servikal stromal invazyon

Evre 3a (Grade 1,2,3): Seroza ve adneks tutulumu / peritoneal sitoloji pozitif

Evre 3b (Grade 1,2,3): Vajinal metastaz

Evre 3c (Grade 1,2,3): Pelvik veya paraaortik metastaz

Evre 4a (Grade 1,2,3): Mesane/ barsak mukozası tutulumu

Evre 4b (Grade 1,2,3): Uzak metastaz, intraabdominal veya inguinal lenf nodu metastazı dahil

Endometrium Kanseriinde FIGO'nun Grade Tanımlaması-1999 (114)

Diferansiyasyonun Histopatolojik Derecesi

Grade 1: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri <% 5

Grade 2: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri % 6-50

Grade 3: Nonskuamöz veya nonmorüler solid büyüme şekilleri >%50

Histopatolojik Grade'leme Üzerine Notlar

Yapısal grade ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade'i 1 puan yükseltir. Seröz adenokarsinom, berrak hücreli adenokarsinom ve skuamöz adenokarsinomda nükleer gradeleme kullanılır. Skuamöz diferansiasyonlu adenokarsinomlarda grade, glandüler komponentin nükleer gradine göre yapılır.

Evrelemeye İlişkin Kurallar (113)

Günümüzde korpus karsinomu cerrahi olarak evrelendiğinden, klinik Evre 1 ve 2'yi ayırmak üzere yapılan D&C bulguları gibi önceden kullanılan prosedürler artık kullanılmamaktadır. Korpus karsinomlu hastaların küçük bir bölümü primer radyasyon tedavisi ile tedavi edileceklerdir. Bu olgularda 1971 FIGO klinik

evrelemesi kullanılır, ancak bu evreleme sisteminin kullanıldığı belirtilmelidir. İdeal olarak myometriyum kalınlığı tümör invazyon kalınlığı ile birlikte ölçülmelidir.

Evreleme Sistemi FIGO 2009

FIGO tarafından 2009 yılında yeniden düzenlediği cerrahi evreleme sistemi Ekim 2009'da Cape Town Güney Afrika'da düzenlenen kongrede açıklanmıştır.

Yeni Evreleme Sisteminde Yapılan Değişiklikler (115)

1. Evre 1a ve 1b olan hastalar 1a başlığı altında toplandı.
2. Evre 1c olan hastalar (1/2 ve/veya daha fazla myometrial invazyonu olanlar) Evre 1b olarak sınıflandı.
3. Endoservikal glandüler tutulumu olup Evre 2a olarak değerlendirilen hastalar Evre 1b grubuna taşındı.
4. Evre 3c ise kendi içinde 2 gruba ayrıldı. Pelvik lenf nodu pozitif olan olgular Evre 3c1, paraaortik lenf nodu pozitif olan olgular Evre 3c2 olarak sınıflandı.
5. Evre 3a olarak değerlendirilen pozitif peritoneal sitoloji ise her evrede karşımıza çıkabildiğinden evrelemeden çıkarıldı.

Endometrium Kanserinde 2009 FIGO Cerrahi Evrelemesi (115)

Evre 1 : Tümör korpusta sınırlı

Evre 1a : Myometriyal invazyon yok veya 1/2'den az Evre 1b : 1/2'den fazla myometrial invazyon

Evre 2 : Servikal stromal invazyon vardır ancak uterus dışına yayılım yoktur

Evre 3 : Tümör uterus dışında, pelvik yayılım mevcut

Evre 3a : Seroza ve/veya adneks tutulumu

Evre 3b : Vajinal metastaz ve/veya parametrial tutulum

Evre 3c : Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı

Evre 3c1 : Pelvik lenf nodu metastazı

Evre 3c2 : Paraaortik lenf nodu metastazı

Evre 4 : Ekstrapelvik yayılım mevcut

Evre 4a : Mesane ve/veya barsak mukozasına invazyon

Evre 4b : Uzak metastazlar (intraabdominal / inguinal lenf nodu metastazı)

Tablo 2.4. Cerrahi Evrelemeye Göre Hastaların Dağılımı (116)

Evre	Hastalar
1	(% 70)
2	(% 13)
3	(% 14)
4	(% 3)

Tablo 2.5. Cerrahi Evreleme Sonrası Risk Grupları (103)

Düşük Risk	Evre 1a/1b Grade 1,2 Evre 1a Grade 3
Orta Risk	Evre 1b Grade 3 Evre 1c, Evre 2 (Herhangi bir evre)
Yüksek Risk	Uterus dışı yayılımı olan tüm olgular (Sadece periton sitolojisi pozitif olan ve uterus dışı hiçbir metastazı olmayanlar hariç)

Endometriyal Karsinomda Prognostik Değişkenler

Endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörler bugüne kadar çok kez tartışılmıştır. Bilinen kesin prognostik faktörlerin dışında ırk, yaş, endokrin gibi faktörlerin de prognozu etkilediği düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada prognoza etki edecek risk faktörleri uterin ve ekstrauterin olarak ikiye ayrılmıştır (116).

Uterin Faktörler

Tümör büyüklüğü Histolojik tip Grade

Myometrial invazyon

Lenfovasküler alan invazyonu

İstmus-serviks yayılımı

Vasküler tutulum

Tümörün hormon reseptör dağılımı

Ekstrauterin Faktörler

Hastanın yaşı
 Adneksiyal metastaz
 İntraperitoneal yayılım
 Pozitif peritoneal sitoloji
 Pelvik-paraaortik nodu metastazı
 DNA ploidi ve proliferatif indeks
 Genetik ve moleküler markerlar
 İntraperitoneal tümör

Tümör Büyüklüğü

Çok değişkenli analizlerde tümör hacmi bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmektedir (117). Yapılan bir çalışmada klinik evre I endometriyal kanserli 142 hastada tümörün <2cm olduğu hastaların %4'ünde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterusun kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır (118).

Histolojik Tip

Endometriyal kanserli hastalar arasında en sık görülen histolojik tip endometrioid adenokarsinomdur. Olguların yaklaşık % 86,4 kadarını oluşturur. Bunlarda 5 yıllık sürvi oranı % 80-90 dır. Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometriyal kanserlerin yaklaşık %10' unu oluşturur ve artmış nüks ve uzak yayılım riski taşır. Papiller tümörler, berrak hücreli (clear cell) tümörler kötü prognozlu durlar. Özellikle seröz komponentle birlikte olan papiller tümörler daha kötü prognozla seyredir (119). Yapılan bir çalışmada berrak hücreli tümörlerde evre-1 olguların ancak %44' ü 5 yıl yaşayabilmişlerdir (120).

Histolojik Grade

Prognoz üzerinde çok etkili bir faktördür. Hemen her zaman artmış nüks riski ile beraberdir. Grade 3 tümörlü hastalarda nüks gelişme riski, grade 1 ve 2' den 5 kat daha fazladır. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı grade 1' de %92, grade 2' de %86

iken, grade 3' de %64' tür. Grade arttıkça myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır. Evre 1 endometriyum kanserinde derin myometriyal invazyon grade 1' de %10' dan, grade 3' de %42' ye yükselmektedir (25).

Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometrium sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5mm'den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5mm' den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (120).

Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Lenfovasküler alan invazyonu endometriyum kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Erken evre endometriyum kanserlerinde lenfovasküler alan invazyonu sıklığı yaklaşık %15' dir. Ancak bu oran myometriyal invazyon derinliği ve tümör grade'indeki artışla beraber artmaktadır (121). Lenfovasküler saha tutulumu tespit edilen endometriyum kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı %64,5 iken, lenfovasküler saha tutulumu gözlenmeyen hastalarda bu oran %83 bulunmuştur (122).

İstmus-İerviks Yayılımı

Tümöral kitle orjininin uterustaki lokalizasyonu önemlidir. Uterus istmusu veya servikal tutulum, gelişebilecek ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinde artış sağlamaktadır. Servikal tutulumu olan hastalar aynı zamanda yüksek gradeli, daha büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir ve şüphesiz bu nüks riski artışına katkıda bulunmaktadır (123).

Hormon Reseptör Yapısı

Steroid hormon reseptörleri prognostik faktör olarak endometriyum kanserinde meme kanserine göre daha az kabul görmüştür. Yapılan çalışmalarda östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin, endometriyal kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir

(124,125). Sağ kalım süreleri, bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu hastalarda reseptörlerin negatif olduğu hastalara göre daha uzundur. Reseptör pozitifliğinin metastaz varlığı tespit edilen hastalarda bile prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (126). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili görülmektedir (126). Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

Yaş

Endometriyum kanseri genelde genç hastalarda daha iyi prognoz ile seyrederken, yaşlı hastalarda nüks riskinin artmış olması, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle prognoz kötü seyretmektedir. Yaş bağımsız bir prognostik değer olarak görülmektedir. Nüks ya da hastalığa bağlı ölüm gelişen hastalarda ortalama tanı konulma yaşı 68,6 iken nüks gelişmeyen hastalarda 60,3'tür. 50 yaş altındaki hastalarda nüks gelişmezken, 50-75 yaşları arasında %12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks gözlenmiştir. Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1 lik artış olduğu hesaplanmıştır (117).

Adneksiyal Tutulum

Erken evre hastalıkta mikroskobik adneks metastazları olguların yaklaşık %10' unda vardır. Adneks tutulumu olan tümörler çoğunlukla nüks açısından yüksek risk taşıyan tümörlerdir. Sadece adneks tutulumu yüksek risk faktörü olarak zayıf bir belirteçtir (127). Adneksiyel metastaz saptananların %60' ında peritonda malign hücrelere rastlanmaktadır. Adneksiyel tutulum varsa nüks oranı %14' den %38' e çıkmaktadır. Hastaların %20' sinde yüksek risk faktörü olarak sadece adneksiyal yayılım vardır, bu hastalarda %85' e varan sağ kalım oranları bildirilmiştir (127). Adneksiyel yayılma diğer prognostik parametrelere bağımlı olarak ortaya çıkmaktadır ve bağımsız bir prognostik faktör olmadığı düşünülmektedir.

Periton Sitolojisi

Malign periton sitolojisinin önemi konusundaki bilgiler çelişkilidir. Genellikle uterus dışına taşmış olgularda sitoloji pozitiftir. Pozitif periton sitolojisinin, endometriyum kanseri adnekslere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına

yayılmış ise sağ kalımı olumsuz etkilediği aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediği bulunmuştur (128). Ancak evre 1 olgularda da %15 oranında pozitif periton sitolojisi bildirilmektedir. Periton sitolojisi pozitif hastalarda daha fazla grade 3 tümör, vasküler invazyon, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve periton içi yayılım bildirilmiştir. Bu hastalarda %47 olan nüks oranına katkıda bulunmuştur (128). Periton sitolojisi pozitifliği dışında uterusu sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %90'ı geçmiştir. Kötü prognostik faktörler ya da uterus dışı hastalık tespit edilmemiş ise periton sitolojisi sağkalım ya da nüks oranlarını değiştirmemektedir. Periton sitolojisi tek başına tedavi gerektirmemektedir (120).

Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı erken evre endometriyum kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen altı kat fazla nüks gelişme ihtimaline sahiptir. 5 yıllık sağkalım lenf nodu pozitif hastada %54 iken negatif hastalarda %90'dır (127). Endometriyum kanseri evre 1 ve 2'de pelvik tutulum %9, paraaortik tutulum ise % 5-6 civarındadır. Pelvik nodların tutulumu olmaksızın paraaortik tutulum ihtimali azdır. Ancak pelvik lenf nodu tutulumu olanların %60' ında paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur (127). Yapılan bir çalışmada pelvik lenf nodu negatif olanlarda nüks %10,5 iken, pozitif olanlarda %56 bulunmuştur (123). Jinekolojik Onkoloji Grubu para-aortik lenf nodu metastazının prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bildirmiştir (127).

DNA Ploidi / Proliferatif İndeks

Endometriyal adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisinde DNA içeriği diploiddir (129,130). Diploid olmayan tümör oranı, evre, kötü diferansiyasyon eksikliği, myometrial invazyon derinliği ile artmaktadır. Aneuploid hücre popülasyonu içeren tümörü olan kadınlarda ölüm oranları genellikle daha yüksek olarak bildirilmektedir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir (129).

Genetik/Moleküler Tümör Belirteçleri

Tümör supresör gen p53' de değişiklik %20 hastada meydana gelmektedir.

Bu; papiller seröz tip, ileri evre ve kötü prognozla ilişkilidir (131). K-ras onkojeninde kodon 12 ya da kodon 13'e ait mutasyonlar endometriyal adenokarsinomlarda % 10-20 oranında tespit edilmiştir (132). Bir çalışmada, K-ras mutasyonu varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız bir faktör olarak bulunmuştur (133).

İntraperitoneal Tümör

Intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Yapılan bir çalışmada gross peritoneal yayılımı olmayan olguların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların %51 'de lenf nodu pozitifliği bulunmuştur (101). Ekstrauterin yayılım, lenf nodu metastazı riskini artırması dışında nüks için de bir risk faktörüdür. Rekürrens riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (134).

2.1.6. Tedavi

Evre I

Endometriyum kanserli hastalara uygulanacak primer cerrahi işlem total abdominal histerektomi ile beraber bilateral salpingooforektomidir. Yapılacak bilateral salpingooforektomide muhtemel mikroskopik metastaz veya, var olan ya da sonradan gelişebilecek over kanseri riskini ortadan kaldırmak amaçlanmaktadır. Endometriyum kanser cerrahisinde genelde göbek altı median insizyon tercih edilmektedir. Kullanılan insizyon lüzumu halinde lenfadenektomiye izin verebilecek şekilde olmalıdır. Batına girildikten sonra batın ve pelvis eksplorasyonu yapılırken özellikle diafragma, karaciğer, omentum, ince-kalın barsak serozası ile pelvik ve para-aortik lenf nodlarına, periton yüzeylerine bakılmalıdır. Uterus serozal yüzeyi tümör varlığı açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli ile bakılan her lezyondan biyopsi yapılmalıdır. Ayrıca her iki parakolik alan, subdiafragmatik alan ve posterior cul de sac dan 50-150 ml serum fizyolojik kullanılarak sitolojik inceleme maksadıyla batın yıkantı sıvısı alınmalıdır. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi yapıldıktan sonra pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmeli, büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Uterus ameliyathanede açılarak ve frozen section ile tümör büyüklüğü, servikal yayılım ve myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. Zira bu bilgiler bize lenf nodu diseksiyonu kararı vermekte

yardımcı olacaktır. Evre 1 grade 2 ve grade 3 hastalarda, cerrahi tedaviye selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir. Vajinal kubbenin çıkarılması gerekli değildir. Parsiyel omentektomi ve apendektomide yapılabilir. Laparoskopik yaklaşımla yapılan asiste vajinal histerektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonuda yapılabilmektedir. Laparoskopik ya da laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistikî fark yoktur. Hastanede kalma sürelerini azaltmakla birlikte istenmeyen durum sıklığında artışa neden olmaktadır (135). Radikal histerektomi klinik Evre I hastalarda endike değildir. Postoperatif morbiditede artışa neden olduğu için uygulanmamalıdır (136).

Evre II

Bu evre endometriyum kanserlerinde prognoz, uterus korpusunda sınırlı hastalığa nazaran daha kötü seyretmektedir (137). Yapılacak cerrahi müdahalede radikal histerektominin, basit histerektomi ve radyoterapiye sürvi açısından üstünlüğü gösterilemediğinden günümüzde evre II endometriyum kanseri tedavisinde görüş; total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + postoperatif radyoterapi uygulanmasıdır (137).

Evre III

Tüm makroskopik hastalığı ortadan kaldırmak amaçlanmalı ve daha bireysel planlanmış bir tedavi öngörülmelidir. Cerrahi tedavide total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi ile beraber periton sitolojisi, lenfadenektomi, periton örnekleme ve kısmi omentektomi yapılmalı ve hastalığın cerrahi olarak yayılımı ortaya konmalıdır. Postoperatif dönemde uygulanan radyoterapi ile sonuçlar sadece ışın tedavisi yapılan hastalara göre daha iyidir (138).

Evre IV

Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (138). Evre IV hastalıkta tedavi hastaya göre planlanmakla beraber, genel yaklaşım cerrahi tedaviyi takiben radyoterapi, sistemik hormon tedavisi ya da kemoterapiyi kombine olarak kullanılmaktadır. Hastalığın sadece mesane ve rektumla sınırlı olduğu az sayıda hastada pelvik egzenterasyon yapılabilir. Endometriyum kanserinde progesterinler

metastatic kanserlerde uygulanmaktadırlar. Adjuvan progesterin tedavisinin sűrveye belirgin etkisi tespit edilememiřtir. Pozitif periton sitolojisinde tedavi edici olarak kullanılabilirler (139).

Tablo 2.6. Endometriyal Kanserde 5-Yıllık Sağkalım (116)

EVRE	SAGKALIM (%)
1a	91
1b	91
1c	85
2a	83
2b	66
3a	50
3b	50
3c	57
4a	25
4b	20

Postoperatif Tedavi

Cerrahi uygulandıktan sonra jinekolojik cerrah yukarıda tanımlanan prognostik faktörleri değerlendirip uygun cerrahi evreyi belirleyebilir ve postoperatif tedavi için plan yapabilir. Pek çok hastanın ek tedaviye ihtiyacı olmayacaktır. Ama kanıtlanmış risk faktörleri bireyselleştirilmiş tedaviler için uyarlanmalıdır (140).

Definitif cerrahi sonrası ek tedavi gereksinimi olan hastalar için 3 ana modalite tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir, radyasyon tedavisi, kemoterapi ve hormon tedavisi.

Postoperatif radyoterapinin rekűrens ağısından risk taşıyan hastalarda efektif olduğunu destekleyen prospektif hiçbir ęalıřma olmamasına rağmen sıklıkla uygulanmaktadır. Kemoterapi ve hormonal tedavi ileri hastalık evresindeki hastalarda primer olarak ya da palyatif tedavi olarak kullanılmaktadır (141).

Tablo 2.7. Endometrial Karsinomada Tedavi Planı (141,142)

	Düşük Risk	Orta Dereceli Risk	Yüksek Risk
EVRE	IA,G1,2	IA,G3 1B,1C(tüm grade'ler) IIA,IIB(tüm grade'ler) IIIA(+ sitoloji)	IIIA, IIIB, IIIC (tüm grade'ler) IVA, IVB (tüm grade'ler)
Postoperatif Tedavi	Yok	Vaginal kaf radyasyonu Pelvik RT	Vaginal kaf radyasyonu Pelvik RT Paaortik RT Tüm abdominal radyasyon/KT

Endometrium Kanserinde İzlem

Kilo kaybı, ağrı ve vaginal kanama rekürren hastalığı düşündürür. Genelde primer tedavi sonrasında ilk 3 yıl içinde görülür. Rutin vizitlerde pap smear ve radyolojik inceleme ile takip edilir. Ancak bu rutin takipler hastalığın rekürrenslerini öngörmeye etkin değildir. Rekürrensler genelde vaginal kaf sınırında olduğu için bu bölge dikkatle incelenmelidir (143).

2.2. İnflamatuvar Markırlar

İnflamasyon tümör hücrelerinde anjiogenezi uyararak, sistemik tedaviye yanıtı etkileyerek çok sayıda kanserin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır (144). Nötrofillerin, lenfositlerin ve trombositlerin tümör enflamasyon ve immünolojisinde önemli bir rol oynadığı ileri sürülmüştür (145). Bu teoriye göre kan sayımındaki inflamatuvar markırlar (platelet, nötrofil, lenfosit, NLO, PLO) çeşitli malign tümörlerde incelenmiş ve tümör hücrelerinde üretilen aktif sitokinlerin oluşturduğu hemopoetik cevap sonucunda periferik kanda nötrofil sayısında artışın tümör hücresinin agresifliğini yansıttığını göstermiştir (146). Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (147-

150). Doku yıkımıyla aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar (151-154). Reaktif oksijen türleri üreterek, nitrik oksit ve arjinaz ile T hücre yanıtını bastırır ve ekstrasellüler matriksi yeniden yapılandırarak tümör gelişimini ve yayılımını uyarır (155). İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. 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. Bir tümörde T lenfositlerin bulunması lezyona karşı belirgin bir immün yanıtın göstergesidir. Yeni veriler bir kolorektal tümörde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. NLO'nun, kolorektal ve over kanserinde yaşamda kalma üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (156,157). Preoperatif NLO'nun kolorektal ve over kanserinde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür (158). Periferik kanda NLO, inflamatuvar ortam ve fizyolojik stres arasındaki ilişki hakkında bilgi veren bir parametre olarak kullanılmaktadır. Öte yandan trombositler de kanser ilerlemesinde önemli ve çok yönlü bir rol oynamaktadır. Trombositler sitokinler ve vasküler endotelial growth faktör ile anjiyojenezi arttırabilir ve tümör büyümesini uyarabilir (159). Sonuç olarak preoperatif yada tedavi öncesi periferik kanda NLO, PLO kolon, özefagus, mide, over ve meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanserde artmış olarak tespit edilmiştir (160).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, endometriyum kanseri olgularında, preoperatif nötrofil lenfosit oranının postoperatif histoloji ve grade ile uyumu, hastalığın evresi, kötü yaşam süresi ile ilgisini araştırmak amacıyla yapıldı. Çalışmamız Eskisehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 03 Ağustos 2012 tarih ve 25 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde, probe küretaj metaryelinin patolojik incelemesine göre endometriyum kanseri tanısı alan ve ameliyat edilen ve 300 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların preoperatif tam kan sayımı ve Ca125 değerleri temin edildi.

Operasyonda, öncelikli olarak tüm hastalarda batın eksplorasyonunu takiben sitolojik inceleme için batın sıvısı örnekleme yapıldıktan sonra total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO), bilateral pelvik ± paraaortik lenf nodu diseksiyonu, olguların bir kısmına ise sadece total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi (TAH+BSO) uygulanmıştır. 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. Tüm materyaller hastanemizin patoloji laboratuvarında incelenmiştir.

Endometriyum kanseri evrelemesinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanılmıştır.

Tüm olguların; yaşları, obstetrik öyküleri (gravida, parite sayıları), vücut kitle indeksi, preoperatif çalışılan tam kan sayımından elde edilen lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, platelet sayıları ve bu parametrelerin lenfosit sayısı ile oranı, histerektomi materyalindeki tümör tipi, tümör grade'i, cerrahi evresi, batın sıvısı pozitifliği, lenfovasküler invazyon varlığı, miyometriyal invazyon ve derecesi değerlendirilmiştir. İstatistiksel yöntem olarak verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına kolmogorov simirnov testi ile bakılmıştır. Verilerin analizinde ANOVA, Kruskal-wallis, ROC analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Endometriyum kanseri tanısı alan 300 hastanın ortalama yaşı 63,1 (SS±10,9) bulunmuştur (yaş dağılımı 39-91). Demografik parametrelerden biri olarak olguların gravida dökümante edildiğinde olgulardaki ortalama gravida 3,9 (SS ± 2,4) (dağılım 0-15) olduğu izlendi.

Olgular vücut-kitle indeksine (BMI) göre değerlendirildiğinde ortalama BMI 31,6 kg/m² (SS ± 5,1kg/m²) (BMI dağılımı 20-42 kg/m²), Ca 125 sonuçlarına göre değerlendirildiğinde ortalama Ca 125 88,4 U/ml (SS ± 351 U/ml) (Ca 125 dağılımı 1,4-2613 U/ml) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1.).

Hastaların operasyon öncesi tam kan sayımından elde edilen lökosit sayıları ortalaması 8998 ul (SS ± 6597 ul) (dağılım 1050-93000 ul), absolu nötrofil sayıları ortalaması 5517 ul (SS ± 2241,7 ul) (dağılım 400-17000 ul), absolu lenfosit sayıları ortalaması 2336,9 ul (SS ± 1364,8 ul) (dağılım 900-21000 ul), absolu monosit sayıları ortalaması 569,3 ul (SS ± 461,5 ul) (dağılım 0-5500 ul), absolu eozinofil sayıları ortalaması 163,5 ul (SS ± 282 ul) (dağılım 0-4500 ul), absolu bazofil sayıları ortalaması 42,4 ul (SS ± 89 ul) (dağılım 0-700 ul), platelet sayıları ortalaması 292627 (SS ± 91010 ul) (dağılım 24000-691000 ul), NLO ortalaması 2,7 (SS ± 1,6) (dağılım 0,08-15,4), MLO ortalaması 0,3 (SS ± 0,2) (dağılım 0-3,24), ELO ortalaması 0,1 (SS ± 0,1) (dağılım 0-2,14), BLO ortalaması 0,02 (SS ± 0,04) (dağılım 0-0,44), PLO ortalaması 142,6 (SS ± 66) (dağılım 5,33-653) olarak bulunmuştur (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Olguların yaş, gravida BMI, Ca125, Tam kan sayımı değerleri, myometrial invazyon ve sağkalım dağılımları

	Minimum	Maksimum	Ortalama ± SS
Yaş	39	91	63,1 ± 10,9
Gravide	0	15	3,9 ± 2,4
BMI (kg/m ²)	20	42,4	31,6 ± 5,1
Ca 125 (U/ml)	1,4	2613	88,4 ± 351,3
Lökosit (ul)	1050	93000	8998 ± 6597
Absolu nötrofil (ul)	400	17000	5517 ± 2241,7
Absolu lenfosit (ul)	900	21000	2336,9 ± 1364,8
Absolu monosit (ul)	0	5500	569,3 ± 461,5
Absolu eozinofil (ul)	0	4500	163,5 ± 282
Absolu bazofil (ul)	0	700	42,4 ± 89
Platelet (ul)	24000	691000	292627 ± 91010
NLO	0,08	15,4	2,7 ± 1,6
MLO	0	3,24	0,3 ± 0,2
ELO	0	2,14	0,1 ± 0,1
BLO	0	0,44	0,02 ± 0,04
PLO	5,33	653	142,6 ± 66
Myometriyum (mm)	7	46	20 ± 6,9
Myometrial invazyon (mm)	0	42	10 ± 7,6
Malignite pozitif lenf nodu	0	9	0,2 ± 0,9
Sağ kalım (ay)	1	216	73,7 ± 36,9

Hastaların operasyon sonrası patoloji materyallerinde elde edilen bulgulara göre myometriyal invazyon 153 (%51) hastada myometriyumun ½ sini aşmamış iken 5 (%1,7) hastada ½ ye esit invazyon, 142 (%47,3) hastada myometriyumun ½ sini aşmış myometriyal invazyon saptandı. 217 (%72,3) hastada lenfovasküler invazyon bulunmazken 83 (%27,7) hastada lenfovasküler invazyon mevcuttu. 258 (%86) hastada servikal stromal tutulum yok iken 42 (%14) hastada servikal stromal tutulum saptandı. Seroza adneks tutulumu 271 (%90,3) hastada bulunmazken 29 (%9,7) hastada seroza adneks tutulumu saptandı. Vajen parametriyum tutulumu 291 (%97) hastada negatif iken 9 (%3) hastada pozitif olarak bulundu. Lenf nodu lokalizasyonlarına göre ayrıldığında 12 (%4) hastada pelvik, 3(%1) hastada paraaortik, 5 (%1,7) hastada pelvik ve paraaortik malignite pozitif lenf nodu tespit edildi. 293 (%97,7) hastada mesane barsak mukozası tutulumu yok iken 7 (%2,3) hastada saptandı. 293 (97,7) hastada uzak organ metastazı yoktu. 290 (%96,7) hastada sitoloji negatif, 7 hastada (%2,7) sitoloji pozitif olarak değerlendirildi. Histolojik tiplendirmede 281 (%93,7) olgu endometrioid tip olarak saptandı. Hastaların 69' u (%23) grade 1, 166' sı (%55,3) grade 2, 65' i (%21,7) grade 3 olarak

değerlendirildi. Hastaların 143' ü (%47,7) evre 1a, 93' ü (%31) evre 1b, 22' si (%7,3) evre 2, 12' si (%4) evre 3a, 3' ü (%1) evre 3b, 9' u (%3) evre 3c1, 7' si (%2,3) evre 3c2, 6' sı (%) evre 4a, 5' i (%1,7) evre 4b olarak saptandı (Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Olguların postoperatif bulgularının dağılımı

		n	%
Myometrial invazyon	<1/2	153	51
	≥1/2	147	49
Lenfovaskuler invazyon	Var	83	27,7
	Yok	217	72,3
Servikal tutulum	Var	42	14
	Yok	258	86
Seroza adneks tutulumu	Var	29	9,7
	Yok	271	90,3
Vajen parametrium tutulumu	Var	9	3
	Yok	291	97
Malignite Pozitif Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	12	4
	Paraaortik	3	1
	Pelvik paraaortik	5	1,7
Mesane barsak mukoz tutulumu	Var	7	2,3
	Yok	293	97,7
Uzak metastaz	Var	7	2,3
	Yok	293	97,7
Sitoloji	Malignite negatif	290	96,7
	Malignite pozitif	10	3,3
Histolojik tip	Endometrioid tip	281	93,7
	Diğer	19	6,3
Grade	Grade 1	69	23
	Grade 2	166	55,3
	Grade 3	65	21,7
Evre	1a	143	47,7
	1b	93	31
	2	22	7,3
	3a	12	4
	3b	3	1
	3c1	9	3
	3c2	7	2,3
	4a	6	2
4b	5	1,7	

NLO değerleri ve hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,441 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,358 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,489 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,43 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,58 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,588 > 0,05$), histolojik tip ($p=0,076 > 0,05$), grade ($p=0,62 > 0,05$) ve evre ($p=0,395 > 0,05$) arasında anlamlı bir farklılık yokken lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,02 < 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,006 < 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,011 < 0,05$) arasında anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 4.3.)

Tablo 4.3. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre NLO dağılımları

		NLO	
		Ortalama (%25-%75)	p
Myometrial invazyon	<1/2	2,24 (1,68-3,15)	0,441
	≥1/2	2,34 (1,82-3,35)	
Lenfovasküler invazyon	Var	2,7 (1,85-3,7)	0,02
	Yok	2,23 (1,73-3,12)	
Servikal tutulum	Var	2,74 (1,9-3,96)	0,006
	Yok	2,23 (1,74-3,14)	
Seroza adneks tutulumu	Var	2,87 (2,30-4,54)	0,011
	Yok	2,23 (1,74-3,16)	
Vajen parametrium tutulumu	Var	2,7 (1,97-4,4)	0,358
	Yok	2,2 (1,75-3,27)	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	2,5 (1,67-3,02)	0,489
	Paraaortik	3,73 (1,68-3,87)	
	Pelvik ve paraaortik	3,8 (1,6-5,13)	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	2,87 (1,46-5,5)	0,430
	Yok	2,26 (1,75-3,26)	
Uzak metastaz	Var	2,5 (1,4-5,58)	0,580
	Yok	2,28 (1,75-3,24)	
Sitoloji	Malignite negatif	2,28 (1,76-3,27)	0,588
	Malignite pozitif	2,12 (1,45-3,55)	
Histolojik tip	Endometrioid tip	2,25 (1,74-3,24)	0,076
	Diğer	2,77 (1,21-4,5)	
Grade	Grade 1	2,34 (1,72-3,51)	0,62
	Grade 2	2,24 (1,74-3,19)	
	Grade 3	2,42 (1,82-3,39)	
Evre	1a	2,21 (1,66-3,14)	0,395
	1b	2,25 (1,84-3,05)	
	2	2,52 (1,98-3,59)	
	3a	3,10 (1,7-4,38)	
	3b	2,70 (2,68-4,12)	
	3c1	2,66 (1,70-3)	
	3c2	3,73 (1,68-4,7)	
	4a	2,8 (1,45-5,05)	
	4b	2,87 (2,28-5,61)	

PLO değerleri ile hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,646 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,105 < 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,709 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,184 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,879 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,876 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,679 > 0,05$) ve evre ($p=0,528 > 0,05$ arasında anlamlı bir farklılık yokken histolojik tip ($p=0,022 < 0,05$), grade 2-3 arasında ($p=0,02 < 0,05$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,008 < 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,045 < 0,05$) ile anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 4.4.)

Tablo 4.4. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre PLO dağılımları

		PLO	
		Ortalama (%25-%75)	p
Myometrial invazyon	<1/2	136,6 (102-165)	0,646
	≥1/2	135,2 (98,6-178,5)	
Lenfovasküler invazyon	Var	149,3 (110,8-187,3)	0,008
	Yok	129,6 (100,4-164,2)	
Servikal tutulum	Var	151,3 (101,8-192,8)	0,105
	Yok	132,8 (100,7-169,4)	
Seroza adneks tutulumu	Var	159,4 (121,4-188)	0,045
	Yok	132,2 (100,7-169,6)	
Vajen parametrium tutulumu	Var	158,3 (90,5-182,5)	0,709
	Yok	135,8 (101,7-171,2)	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	147,7 (90,7-168,2)	0,184
	Paraaortik	148,9 (99-182,6)	
	Pelvik ve paraaortik	195 (125,3-218,6)	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	139 (82,7-224,7)	0,879
	Yok	136,2 (101,8-170,8)	
Uzak metastaz	Var	158,3 (95,9-167,2)	0,876
	Yok	136,2 (101,2-171,8)	
Sitoloji	Malignite negatif	135,2 (101,5-171,8)	0,679
	Malignite pozitif	143,7 (94,9-184)	
Histolojik tip	Endometrioid tip	132,6 (100,7-170,2)	0,022
	Diğer	159,4 (119,3-233,9)	
Grade	Grade 1	142,2 (104,3-170,1)	0,02
	Grade 2*	127,4 (97,4-166,3)	
	Grade 3*	144,7 (118,1-185,5)	
Evre	1a	133,1 (101,7-164,5)	0,528
	1b	129,6 (93,2-174,1)	
	2	131,5 (98,3-178,8)	
	3a	147,1 (104,7-211,8)	
	3b	182,5 (98,4-196,4)	
	3c1	157,6 (125,3-165,3)	
	3c2	193,5 (99,1-212,6)	
	4a	119,1 (76,2-170)	
4b	162,2 (138,8-251,4)		

MLO değerleri ile hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,087 > 0,05$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,051 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,176 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,069 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,647 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,946 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,096 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,471 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,679 > 0,05$) ve evre ($p=0,169 > 0,05$) arasında anlamlı bir farklılık yokken histolojik tip ($p=0,002 < 0,05$), grade 1-3 arasında ($p=0,012 < 0,05$) ile anlamlı farklılık saptandı. (Tablo 4.5.)

Tablo 4.5. : Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre MLO dağılımları

		MLO	
		Ortalama (%25-%75)	p
Myometrial invazyon	<1/2	0,22 (0,16-0,28)	0,087
	≥1/2	0,24 (0,18-0,32)	
Lenfovasküler invazyon	Var	0,25 (0,17-0,33)	0,051
	Yok	0,22 (0,17-0,28)	
Servikal tutulum	Var	0,26 (0,18-0,33)	0,176
	Yok	0,23 (0,17-0,29)	
Seroza adneks tutulumu	Var	0,27 (0,18-0,36)	0,069
	Yok	0,22 (0,17-0,29)	
Vajen parametrium tutulumu	Var	0,26 (0,15-0,37)	0,647
	Yok	0,23 (0,17-0,3)	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	0,23 (0,18-0,29)	0,946
	Paraaortik	0,21 (0,21-0,21)	
	Pelvik ve paraaortik	0,25 (0,15-0,33)	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	0,36 (0,17-0,43)	0,096
	Yok	0,23 (0,17-0,30)	
Uzak metastaz	Var	0,27 (0,18-0,38)	0,249
	Yok	0,23 (0,17-0,3)	
Sitoloji	Malignite negatif	0,23 (0,17-0,3)	0,471
	Malignite pozitif	0,24 (0,17-0,38)	
Histolojik tip	Endometrioid tip	0,22 (0,17-0,29)	0,002
	Diğer	0,33 (0,23-0,41)	
Grade	Grade 1*	0,22 (0,15-0,27)	0,012
	Grade 2	0,23 (0,18-0,30)	
	Grade 3*	0,26 (0,21-0,33)	
Evre	1a	0,21 (0,17-0,27)	0,169
	1b	0,25 (0,18-0,33)	
	2	0,25 (0,18-0,31)	
	3a	0,24 (0,17-0,41)	
	3b	0,15 (0,15-0,15)	
	3c1	0,23 (0,21-0,28)	
	3c2	0,21 (0,2-0,25)	
	4a	0,26 (0,17-0,52)	
	4b	0,38 (0,25-0,42)	

ELO değerleri ile hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,177 > 0,05$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,544 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,846 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,446 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,209 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,42 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,798 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,251 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,538 > 0,05$), evre ($p=0,841 > 0,05$), histolojik tip ($p=0,829 > 0,05$), grade ($p=0,645 > 0,05$) arasında bir farklılık saptanmadı (Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Olguların ortalama postoperatif bulgularına göre ELO dağılımları

		ELO	
		Ortalama (%25-%75)	p
Myometrial invazyon	<1/2	0,05 (0,03-0,07)	0,177
	≥1/2	0,05 (0,03-0,11)	
Lenfovasküler invazyon	Var	0,05 (0,00-0,10)	0,544
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Servikal tutulum	Var	0,06 (0,00-0,09)	0,846
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Seroza adneks tutulumu	Var	0,06 (0,00-0,11)	0,446
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Vajen parametrium tutulumu	Var	0,08 (0,02-0,17)	0,209
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	0,05 (0,01-0,09)	0,42
	Paraaortik	0,05 (0,00-0,08)	
	Pelvik ve paraaortik	0,05 (0,04-0,14)	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	0,05 (0,00-0,08)	0,798
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Uzak metastaz	Var	0,04 (0,00-0,09)	0,251
	Yok	0,05 (0,03-0,09)	
Sitoloji	Malignite negatif	0,05 (0,03-0,09)	0,538
	Malignite pozitif	0,06 (0,04-0,09)	
Histolojik tip	Endometrioid	0,05 (0,03-0,09)	0,829
	Diğer	0,05 (0,00-0,09)	
Grade	Grade 1	0,05 (0,03-0,08)	0,645
	Grade 2	0,05 (0,03-0,10)	
	Grade 3	0,05 (0,00-0,08)	
Evre	1a	0,05 (0,03-0,07)	0,841
	1b	0,06 (0,04-0,11)	
	2	0,04 (0,00-0,09)	
	3a	0,05 (0,00-0,08)	
	3b	0,2 (0,15-0,00)	
	3c1	0,05 (0,02-0,09)	
	3c2	0,05 (0,03-0,13)	
	4a	0,06 (0,00-0,10)	
4b	0,05 (0,00-0,08)		

NLO ortalaması (2,7) için alt ve üst değerlere göre postoperatif bulguların dağılımı incelendiğinde hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,903 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,43 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=1 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,7 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,434 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=1 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,746 > 0,05$), histolojik tip ($p=0,28 > 0,05$), grade ($p=0,922 > 0,05$), evre ($p=0,266 > 0,05$) arasında bir farklılık yokken lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,03 < 0,05$) ve seroza adneks tutulumu ($p=0,018 < 0,05$) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (Tablo 4.7.).

MLO ortalaması (0,3) için alt ve üst değerlere göre postoperatif bulguların dağılımı incelendiğinde hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,164 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,14 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,21 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,238 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=1 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,71 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=1 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,28 > 0,05$), grade ($p=0,057 > 0,05$), arasında bir farklılık yokken lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,012 < 0,05$), histolojik tip ($p=0,02 < 0,05$) ve evre ($p=0,038 < 0,05$) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (Tablo 4.8.)

PLO ortalaması (142,6) için alt ve üst değerlere göre postoperatif bulguların dağılımı incelendiğinde hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,937 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,194 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,68 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,516 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,576 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=1 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,704 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,755 > 0,05$), grade ($p=0,36 > 0,05$), histolojik tip ($p=0,52 > 0,05$) ve evre ($p=0,595 > 0,05$) arasında bir farklılık yokken lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,017 < 0,05$) arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. (Tablo 4.9.)

Tablo 4.7. Olguların ortalama NLO değerine göre postoperative bulgularının dağılımları

		NLO				P
		<2,7		>2,7		
		n	%	n	%	
Myometrial invazyon	<1/2	96	51,9	57	49,6	0,903
	≥1/2	89	48,1	58	50,4	
Lenfovaskuler invazyon	Var	43	23,2	40	34,8	0,03
	Yok	142	76,8	75	65,2	
Servikal tutulum	Var	20	10,8	22	19,1	0,43
	Yok	165	89,2	93	80,9	
Seroza adneks tutulumu	Var	12	6,5	17	14,8	0,018
	Yok	173	93,5	98	85,2	
Vajen parametrium tutulumu	Var	6	3,2	3	2,6	1
	Yok	179	96,8	112	97,4	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	7	70	5	50	0,7
	Paraaortik	1	10	2	20	
	Pelvik ve paraaortik	2	20	3	30	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	3	1,6	4	3,5	0,434
	Yok	182	98,4	111	96,5	
Uzak metastaz	Var	4	2,2	3	2,6	1
	Yok	181	97,8	112	97,4	
Sitoloji	Malignite negatif	178	96,2	112	97,4	0,746
	Malignite pozitif	7	3,8	3	2,6	
Histolojik tip	Endometrioid tip	176	95,1	105	91,3	0,28
	Diğer	9	4,9	10	8,7	
Grade	Grade 1	42	22,7	27	23,5	0,922
	Grade 2	104	56,2	62	53,9	
	Grade 3	39	21,1	26	22,6	
Evre	1a	92	49,7	51	44,3	0,266
	1b	61	33	32	27,8	
	2	12	6,5	10	8,7	
	3a	4	2,2	8	7	
	3b	3	1,6	0	0	
	3c1	5	2,7	4	3,5	
	3c2	3	1,6	4	3,5	
	4a	3	1,6	3	2,6	
4b	2	1,1	3	2,6		

Tablo 4.8. Olguların ortalama MLO değerine göre postoperatif bulgularının dağılımları

		MLO				p
		<0,3		>0,3		
		n	%	n	%	
Myometrial invazyon	<1/2	121	54	32	42,1	0,164
	≥1/2	103	45,9	44	57,9	
Lenfovaskuler invazyon	Var	53	23,7	30	39,5	0,012
	Yok	171	76,3	46	60,5	
Servikal tutulum	Var	27	12,1	15	19,7	0,14
	Yok	197	87,9	61	80,3	
Seroza adneks tutulumu	Var	16	7,1	13	17,1	0,21
	Yok	208	92,9	63	82,9	
Vajen parametrium tutulumu	Var	5	2,2	4	6,3	0,238
	Yok	219	97,8	72	94,7	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	9	60	3	60	1
	Paraaortik	2	13,3	1	20	
	Pelvik ve paraaortik	4	26,7	1	20	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	3	1,3	4	5,3	0,71
	Yok	221	98,7	72	94,7	
Uzak metastaz	Var	4	1,8	3	3,9	0,375
	Yok	220	98,2	73	96,1	
Sitoloji	Malignite negatif	218	97,3	72	94,7	0,28
	Malignite pozitif	6	2,7	4	5,3	
Histolojik tip	Endometrioid	216	96,4	65	85,5	0,02
	Diğer	8	3,6	11	14,5	
Grade	Grade 1	57	22,7	12	15,8	0,057
	Grade 2	125	56,2	41	53,9	
	Grade 3	42	21,1	23	30,3	
Evre	1a	116	51,8	27	35,5	0,038
	1b	64	28,6	29	38,2	
	2	16	67,1	6	7,9	
	3a	7	3,1	5	6,6	
	3b	3	1,3	0	0	
	3c1	7	3,1	2	2,6	
	3c2	6	2,7	1	1,3	
	4a	4	1,8	2	2,6	
	4b	1	1	4	5,3	

Tablo 4.9. Olguların ortalama PLO değerine göre postoperatif bulgularının dağılımları

		PLO				p
		<142,6		>142,6		
		n	%	n	%	
Myometrial invazyon	<1/2	84	50,3	69	51,9	0,937
	≥1/2	83	49,7	64	47,1	
Lenfovaskuler invazyon	Var	37	22,2	46	34,6	0,017
	Yok	130	77,8	87	65,4	
Servikal tutulum	Var	19	11,4	23	17,3	0,194
	Yok	148	88,6	110	82,7	
Seroza adneks tutulumu	Var	11	6,6	18	13,5	0,68
	Yok	156	93,4	115	86,5	
Vajen parametrium tutulumu	Var	4	2,4	5	3,8	0,516
	Yok	163	97,6	128	96,2	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	6	75	6	50	0,576
	Paraaortik	1	12,5	2	16,7	
	Pelvik ve paraaortik	1	12,5	4	33,3	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	4	2,4	3	2,3	1
	Yok	163	97,6	130	97,7	
Uzak metastaz	Var	3	1,8	4	3	0,704
	Yok	164	98,2	129	97	
Sitoloji	Malignite negatif	162	97	128	96,2	0,755
	Malignite pozitif	5	3	5	3,8	
Histolojik tip	Endometrioid tip	161	96,4	120	90,2	0,52
	Diğer	6	3,6	13	9,8	
Grade	Grade 1	35	21	34	25,6	0,36
	Grade 2	103	61,7	63	47,4	
	Grade 3	129	17,4	36	27,1	
Evre	1a	82	49,1	61	45,9	0,595
	1b	54	32,3	39	29,3	
	2	13	7,8	9	6,8	
	3a	6	3,6	6	4,5	
	3b	1	0,6	2	1,5	
	3c1	4	2,4	5	3,8	
	3c2	2	1,2	5	3,8	
	4a	4	2,4	2	1,5	
4b	1	0,6	4	3		

ELO ortalaması (0,1) için alt ve üst değerlere göre postoperatif bulguların dağılımı incelendiğinde hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,07 > 0,05$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,543 > 0,05$) servikal stromal tutulum ($p=0,962 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,631 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,116 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,5 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=1 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=1 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=1 > 0,05$), grade ($p=0,191 > 0,05$), histolojik tip ($p=1 > 0,05$) ve evre ($p=0,27 > 0,05$) arasında bir farklılık anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.10.).

BLO ortalaması (0,02) için alt ve üst değerlere göre postoperatif bulguların dağılımı incelendiğinde hastalığın myometrial invazyon derecesi ($p=0,836 > 0,05$), servikal stromal tutulum ($p=0,052 > 0,05$), seroza adneks tutulumu ($p=0,868 > 0,05$), vajen parametrium tutulumu ($p=0,061 > 0,05$), pozitif lenf nodu lokalizasyonu ($p=0,796 > 0,05$), mesane barsak mukoza tutulumu ($p=0,68 > 0,05$), uzak metastaz varlığı ($p=0,68 > 0,05$), sitoloji pozitifliği ($p=0,293 > 0,05$), grade ($p=0,196 > 0,05$), histolojik tip ($p=0,867 > 0,05$), lenfovasküler invazyon varlığı ($p=0,037 > 0,05$), evre ($p=0,529 > 0,05$) arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11.).

Tablo 4.10. Olguların ortalama ELO değerine göre postoperatif bulgularının dağılımları

		ELO				p
		<0,1		>0,1		
		n	%	n	%	
Myometrial invazyon	<1/2	129	55,4	24	35,8	0,07
	≥1/2	104	44,6	43	64,2	
Lenfovaskuler invazyon	Var	62	26,6	21	31,3	0,543
	Yok	171	73,4	46	68,7	
Servikal tutulum	Var	32	13,7	10	14,9	0,962
	Yok	201	86,3	57	85,1	
Seroza adneks tutulumu	Var	21	9	8	11,9	0,631
	Yok	212	91	59	88,1	
Vajen parametrium tutulumu	Var	5	2,1	4	6	0,116
	Yok	228	97,9	63	94	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	9	60	3	60	0,5
	Paraaortik	3	20	0	0	
	Pelvik ve paraaortik	3	20	2	40	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	6	2,6	1	1,5	1
	Yok	227	97,4	66	98,5	
Uzak metastaz	Var	6	2,6	1	1,5	1
	Yok	227	97,4	66	98,5	
Sitoloji	Malignite negatif	225	96,6	65	97	1
	Malignite pozitif	8	3,4	2	3	
Histolojik tip	Endometrioid	218	93,6	63	94	1
	Diğer	15	6,4	4	6	
Grade	Grade 1	59	25,3	10	14,9	0,191
	Grade 2	124	53,2	42	62,7	
	Grade 3	50	21,5	15	22,4	
Evre	1a	120	51,5	23	34,3	0,27
	1b	65	27,9	28	41,8	
	2	17	7,3	5	7,5	
	3a	10	4,3	2	3	
	3b	0	0	3	4,5	
	3c1	7	3	2	3	
	3c2	5	2,1	2	3	
	4a	5	2,1	1	1,5	
4b	4	1,7	1	1,5		

Tablo 4.11. Olguların ortalama BLO değerine göre postoperatif bulgularının dağılımları

		BLO				p
		<0,02		>0,02		
		n	%	n	%	
Myometrial invazyon	<1/2	105	51,5	47	50,1	0,836
	≥1/2	104	48,5	46	49,9	
Lenfovaskuler invazyon	Var	65	31,2	18	19,6	0,037
	Yok	143	68,8	74	80,4	
Servikal tutulum	Var	35	16,8	7	7,6	0,052
	Yok	173	83,2	85	92,4	
Seroza adneks tutulumu	Var	21	10,1	8	8,7	0,868
	Yok	187	89,9	84	91,3	
Vajen parametrium tutulumu	Var	9	4,3	0	0	0,061
	Yok	199	95,7	92	100	
Lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	9	56,2	3	75	0,796
	Paraaortik	3	18,8	0	0	
	Pelvik ve paraaortik	4	25	1	25	
Mesane barsak mukoza tutulumu	Var	6	2,9	1	1,1	0,68
	Yok	202	97,1	91	98,9	
Uzak metastaz	Var	6	2,9	1	1,1	0,68
	Yok	202	97,1	91	98,9	
Sitoloji	Malignite negatif	199	95,7	91	98,9	0,293
	Malignite pozitif	9	4,3	1	1,1	
Histolojik tip	Endometrioid	194	93,3	87	94,6	0,867
	Diğer	14	6,7	5	5,4	
Grade	Grade 1	47	22,6	22	23,9	0,196
	Grade 2	110	52,9	56	60,9	
	Grade 3	51	24,5	14	15,2	
Evre	1a	97	46,6	46	50	0,529
	1b	62	29,8	31	33	
	2	17	8,2	5	5,4	
	3a	7	3,4	5	5,4	
	3b	3	1,4	0	0	
	3c1	7	3,4	2	2,2	
	3c2	6	2,9	1	1,1	
	4a	6	2,9	0	0	
	4b	3	1,4	2	2,2	

Sağ kalım süresi (ay) için NLO ($p=0,175 > 0,05$) [eşik $<2,7$ için ortalama (dağılım): 84 ay (49-100); eşik $\geq 2,7$ için ortalama (dağılım): 70 ay (49-97)], MLO ($p=0,486 > 0,05$) [eşik $<0,3$ için ortalama (dağılım): 78 ay (50-99); eşik $\geq 0,3$ için ortalama (dağılım): 70 ay (42-96)], ELO ($p=0,13 > 0,05$) [eşik $<0,1$ için ortalama (dağılım): 78 ay (51-98); eşik $\geq 0,1$ için ortalama (dağılım): 68 ay (45-96)], BLO ($p=0,789 > 0,05$) [eşik $<0,02$ için ortalama (dağılım): 74 ay (43-98); eşik $\geq 0,02$ için ortalama (dağılım): 79 ay (53-96)], PLO ($p=0,26 > 0,05$) [eşik $<142,6$ için ortalama (dağılım): 80 ay (51-99); eşik $\geq 142,6$ için ortalama (dağılım): 72 ay (42-97)] değerleri incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 4.12.)

Tablo 4.12. Olguların ortalama NLO, MLO, ELO, BLO, PLO değerlerine göre sağ kalım dağılımları

		Sağ kalım (Ay)	
		Ortalama (%25-%75)	p
NLO	$<2,7$	84 (49-100)	0,175
	$>2,7$	70 (49-97)	
MLO	$<0,3$	78 (50-99)	0,486
	$>0,3$	70 (42-96)	
ELO	$<0,1$	78 (51-98)	0,13
	$>0,1$	68 (45-96)	
BLO	$<0,02$	74 (43-98)	0,789
	$>0,02$	79 (53-96)	
PLO	$<142,6$	80 (51-99)	0,26
	$>142,6$	72 (42-97)	

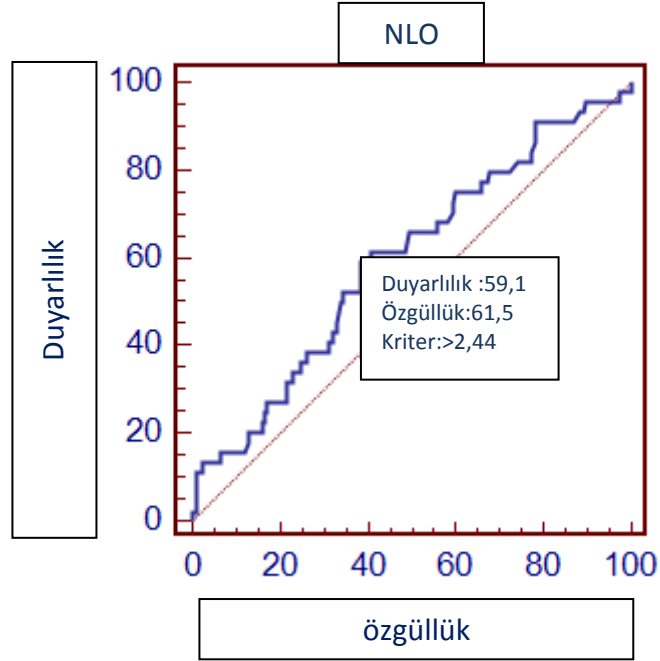
Tablo 4.13. NLO, MLO, ELO, BLO, PLO değerlerinin evrelere göre güven aralığı, eğri altında kalan alan, eşik eğerleri

	Cut-off değeri	AUC	p	95%CI
NLO	$>2,44$	0,594	0,061	0,522-0,662
MLO	$>0,25$	0,552	0,301	0,480-0,622
ELO	$\leq 0,00$	0,535	0,470	0,463-0,606
BLO	$\leq 0,03$	0,586	0,068	0,414-0,655
PLO	$>132,6$	0,555	0,273	0,483-0,625

Tablo 4.14. NLO, MLO, ELO, BLO, PLO değerlerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (ppd), negative prediktif değerler (npd)

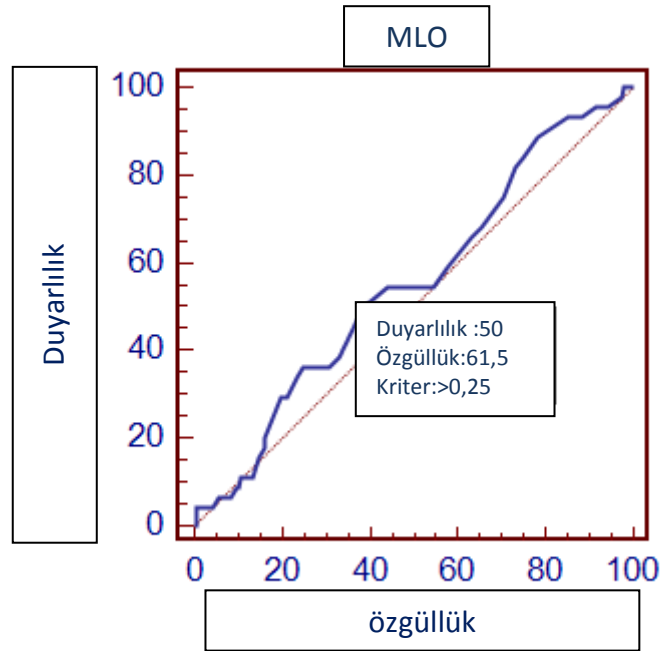
	duyarlılık	özgüllük	ppd	npd
NLO	59,09	61,54	1,54	0,66
MLO	50	61,54	1,3	0,81
ELO	31,82	85	2,16	0,80
BLO	90,91	26,9	1,24	0,34
PLO	56,82	55,13	1,27	0,78

NLO değerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük analizleri yapıldığında NLO için eşik değer >2.44 hesaplandı (AUC=0,594, 95%CI=0,522-0,662) (P=0,061) ve %59,1 duyarlı, %61,5 özgüllükte bir prognostik gösterge olarak saptandı.



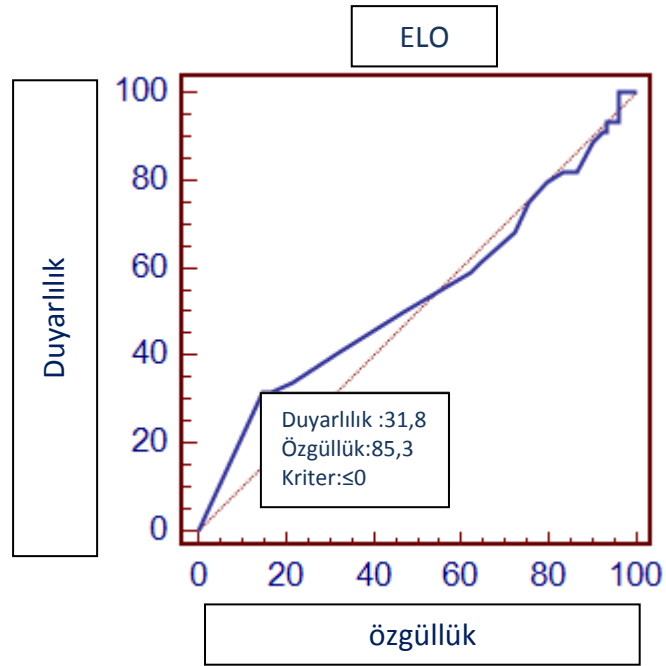
Şekil 4.1. NLO 'nun evrelere göre duyarlılık özgüllük grafiği

MLO değerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük analizleri yapıldığında MLO için eşik değer $>0,25$ hesapladı (AUC=0,552, 95%CI=0,48-0,662) (P=0,301) ve %50 duyarlı, %61,5 özgüllükte bir prognostik gösterge olarak saptandı.



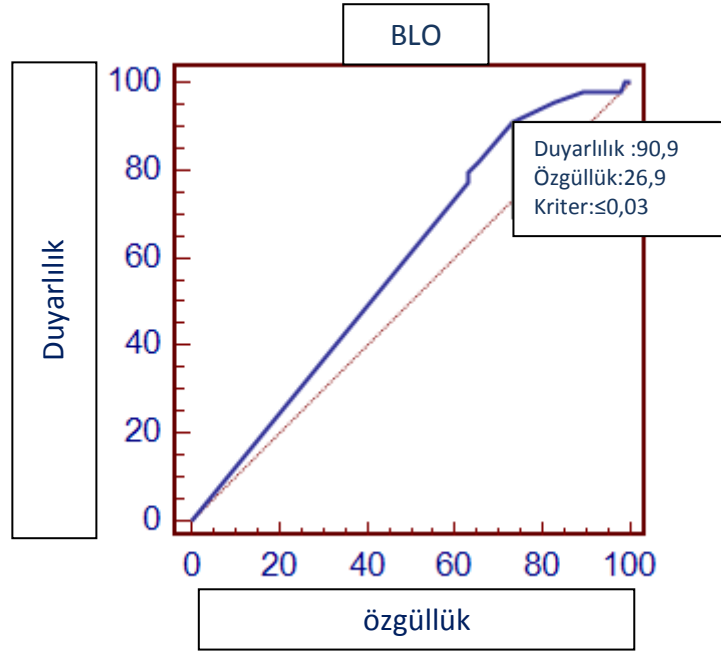
Şekil 4.2. MLO 'nun evrelere göre duyarlılık özgüllük grafiği

ELO değerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük analizleri yapıldığında ELO için eşik değer $\leq 0,00$ hesaplandı (AUC=0,535, 95%CI=0,463-0,606) (P=0,47) ve %31,8 duyarlı, %85 özgüllükte bir prognostik gösterge olarak saptandı.



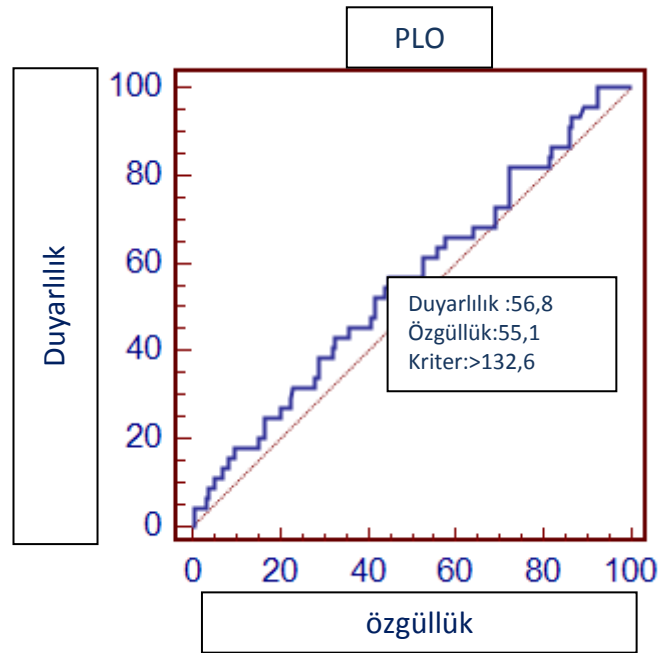
Şekil 4.3. ELO ‘nun evrelere göre duyarlılık özgüllük grafiği

BLO değerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük analizleri yapıldığında BLO için eşik değer $\leq 0,03$ hesaplandı (AUC=0,586, 95%CI=0,414-0,655) (P=0,068) ve %90,9 duyarlı, %26,9 özgüllükte bir prognostik gösterge olarak saptandı.



şekil 4.4. BLO 'nun evrelere göre duyarlılık özgüllük grafiği

PLO değerinin evrelere göre duyarlılık, özgüllük analizleri yapıldığında PLO için eşik değer $>132,6$ hesaplandı ($AUC=0,555$, $95\%CI=0,483-0,625$) ($p=0,273$) ve $\%56,8$ duyarlı, $\%55,1$ özgüllükte bir prognostik gösterge olarak saptandı.



Şekil 4.5. PLO 'nun evrelere göre duyarlılık özgüllük grafiği

5. TARTIŞMA

Malign tümörlerde nötrofil ve trombosit artışı ve bu artışın prognostik önemi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Jinekolojik kanserlerde de bu artış görülebilmektedir. Bu hastalarda saptanan preoperatif nötrofil ve trombosit artışının; ileri evre hastalık, ve kötü yaşam süreciyle ilişkili olduğu bulunmuştur (161).

Dong Hoon Suh ve ark (162), 319 endometrioid tip endometriyum kanserli hastada yaptıkları retrospektif çalışmada operasyon öncesi Ca 125 ve sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin seviyelerini incelemişler ve preoperatif ölçülen NLO ($p=0,003$), PLO ($p=0,012$) ve Ca 125 ($p=0,025$) değerlerinin patolojik lenf nodu pozitif grupta patolojik lenf nodu negatif gruba göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ancak NLO ve PLO'nun Ca 125'e göre düşük duyarlılık gösterdiğini (%64,5) bildirmişlerdir. Sonuç olarak lenf nodu metastazını öngörmede sistemik inflamatuvar cevap belirteçlerinin Ca 125 kadar etkili olmadığını rapor etmişlerdir.

Bizim çalışmamızda NLO ($p=0,7>0,05$), PLO ($p=0,576>0,05$), MLO ($p=1>0,05$), ELO ($p=0,5>0,05$), BLO ($p=0,796>0,05$) seviyeleri ile patolojik lenf nodu pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Daniel R. Perez ve ark (163), 1995-2010 yılları arasında kendi birimlerinde opere ettikleri 339 gastrointestinal stromal tümürlü hastada imatinib tedavisi alan hastaları ($n=64$) çalışma dışı bırakmışlar ve çalışma dahilindeki hastalarda tek değişkenli analizlerde artmış NLO seviyelerinin rekürrensiz sağ kalım ile ilişkili olduğunu ($p<0,003$) ve mitotic aktivite ile korelasyon gösterdiğini ($p<0,03$) bildirmişlerdir. Preoperative yüksek NLO değerlerinin yüksek riskli tümör ile birliktelik gösterdiğini ve yüksek riskli gastrointestinal stromal tümörlerde artmış NLO değerinin sistemik inflamatuvar cevabı temsil ettiğini göstermişlerdir.

Thavaramara T. ve ark (164), 2004-2007 yılları arasında yaş ortalaması 49,6 ($SS\pm 12,5$) olan 129 epitelyal over kanserli hastada yaptıkları çalışmada ortalama preoperatif NLO değerini 2,8 (dağılım 0,86-30), postoperatif 2,7 (dağılım 0,16-31) almış, 71 hastada (%55) yüksek preoperatif, 64 hastada (%53,8) yüksek postoperatif NLO değeri saptamışlar, yüksek preoperatif ve pre-postoperatif NLO değerlerinin ileri evre kanser ve suboptimal cerrahi ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Preoperatif ve postoperatif yüksek NLO seviyelerinin rekürrensiz sağ kalım açısından kötü prognozu gösterdiği ancak total sağ kalım açısından anlamlı

olmadığını göstermişlerdir.

Lee YY ve ark (165), 1996-2007 yılları arasında kaydedilmiş 1061 serviks kanserli hastada yaptıkları çalışmada ortalama NLO değerini 1,9 (dağılım 0,3-27) almış, 1,9 ve üzerinde saptanan NLO değerli hastalarda 1,9 un altında değerlere sahip hastalardan kötü sağ kalım oranları saptamışlar, NLO seviyelerinin rekürrensi ve sağ kalım süresini saptamada maliyet etkin bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir.

Supachai Raungkaewmanee ve ark (166), 2004-2010 yılları arası opere edilmiş 166 epitelyal over kanserli hastada yaptıkları çalışmada yaşam süresi için karşılaştırma yapıldığında yüksek NLO seviyelerinin ($\geq 2,6$) PLO seviyelerinden daha zayıf bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir.

Pinato DJ. ve ark (167), 118 kanserli hastalarda yaptıkları 7 aylık sağkalım takibinde yüksek NLO değerlerinin tedaviye sekonder normalleştiğini (total sağkalım için $p < 0.001$ ve hastalısız sağkalım için $p < 0.05$) ve bu planda NLO nun objektif bir indeks olarak kullanılabilceğini göstermişlerdir.

Paramanathan A. ve ark (168), solid tümörlü hastalarda sağ kalım ve risk oranlarını inceleme amaçlı 14282 hastayı içeren 49 çalışmadan oluşan metaanalizlerinde yükselmiş NLO total sağ kalım [HR: 1.92, 95% CI (1.64-2.24)] ($p < 0.001$) ve hastalısız sağkalım [HR: 1.99, 95% CI (1.80-2.20)] ($p < 0.001$) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Artmış NLO' nun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, adjuvan tedaviden yararlanabilir yüksek risk gruplarını belirlemede yararlı olabilecek basit, sağlam ve güvenilir bir ölçümü temsil ettiğini bildirmişlerdir.

Asher V. ve ark (169), over kanseri nedeniyle opere ettikleri 235 hasta üzerinde yaptıkları değerlendirmede yüksek preoperatif PLO ($p < 0.001$) ve NLO ($p = 0.001$) değerlerini anlamlı olarak kötü sağkalım ile ilişkili bulmuşlar, PLO < 300 olan hastalarda ortalama sağ kalımı 37,4 ay (% 95 CI 26,1-48,7), PLO > 300 olan hastalarda ortalama sağ kalımı 14,5 ay (% 95 CI 11,7-17,2) olarak bildirmişlerdir. Yaptıkları çok değişkenli analizlerde PLO 'nun ($p = 0.03$) evre ($p < 0.001$) ve rezidüel hastalığı ($p = 0.015$) göstermede prognostik değerini koruduğunu ancak NLO ($p = 0.575$) için anlamlı farklılık bulunamadığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda sağ kalım süresi (ay) için NLO ($p = 0,175 > 0,05$) [eşik $< 2,7$ için ortalama (dağılım): 84 ay (49-100); eşik $\geq 2,7$ için ortalama (dağılım): 70 ay (49-97)], MLO ($p = 0,486 > 0,05$) [eşik $< 0,3$ için ortalama (dağılım): 78 ay (50-

99); eşik $\geq 0,3$ için ortalama (dağılım): 70 ay (42-96)], ELO ($p=0,13 > 0,05$) [eşik $< 0,1$ için ortalama (dağılım): 78 ay (51-98); eşik $\geq 0,1$ için ortalama (dağılım): 68 ay (45-96)], , BLO ($p=0,789 > 0,05$) [eşik $< 0,02$ için ortalama (dağılım): 74 ay (43-98); eşik $\geq 0,02$ için ortalama (dağılım): 79 ay (53-96)], PLO ($p=0,26 > 0,05$) [eşik $< 142,6$ için ortalama (dağılım): 80 ay (51-99); eşik $\geq 142,6$ için ortalama (dağılım): 72 ay (42-97)] geçerleri incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı .

Cho H. ve ark (170), 192 epitelyal over kanserli, 173 benign over tümörlü, 229 benign jinekolojik hastalıklı, 405 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama NLO değerlerini over kanserli olgularda (6,02), benign over tümörlerinden (2,57), benign jinekolojik hastalıklardan (2,55) ve sağlıklı kontrol grubundan (1,98) anlamlı yüksek saptandığını, NLO'nun over kanserinde %66 duyarlılık ve % 82,7 özgüllük gösterdiğini, Ca 125 değeri yükselmemiş erken evre over kanserli 19 hastanın 7 sinde NLO değerinin pozitif olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgulara dayanarak tanıda NLO seviyelerinin epitelyal over kanserli hastalarda kullanışlı olduğunu, Ca 125 ile kombine edildiğinde ise güvenilirliğin arttığını rapor etmişler, NLO ve total ve rekürrensiz sağkalım, yaş, evre, grade arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir.

Tavares Murta ve ark (171), serviks kanserli hastalarda lökosit sayımını değerlendirdikleri çalışmalarında 1990-2002 yılları arasında opere edilen 315 hastanın 5 yıllık sağ kalım sürelerini retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların 182'si (57,8) servikal intraepitelyal neoplazi, 95'i (%30,1) erken evre, 38'i (%12,1) ileri evre serviks kanserli olarak rapor edilmiştir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve 5'in üzerinde NLO seviyeleri erken ve ileri evre gruplar ile karşılaştırdıklarında ileri evre hastalıkta daha sık bildirilmiş, yüksek nötrofil, düşük lenfosit sayısının ileri evre hastalık ile ilişkisinin anlamlı ($p < 0,05$) olduğunu ayrıca nötrofili saptanan hastalarda metastaz sıklığının artmış olduğunu rapor etmişlerdir.

Williams KA. ve ark (172), over kanserli 519 hasta üzerindeki epidemiyoloji çalışmasında hastalarda yüksek NLO seviyelerinin evre, grade, asit varlığı, çift taraflı tumor varlığı, Yahudi etnik köken, uzun boy, ovulatuvar sikluslar, aile hikayesi ve talk kullanımı ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ca 125'in nötrofil sayısı, monosit sayısı, NLO ile doğru, lenfosit sayısı ile ters orantılı olduğunu, yüksek NLO ve düşük lenfosit sayısının agresif hastalık ile ilişkili olduğunu

bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda NLO ile evre ($p=0,226>0,05$) ve grade ($p=0,922>0,05$) arasında korelasyon saptanmadı. MLO değerleri ile hastalığın evresi arasında ($p=0,038<0,05$) anlamlı farklılık saptanırken eşik değeri ortalama olan 0,3 olarak alındığında grade 1 ve grade 3 ($p=0,011<0,05$) arasında da anlamlı farklılık mevcuttu. PLO ile evre arasında korelasyon bulunmazken eşik değeri ortalama olan 142,6 alındığında grade 2 ve grade 3 arasında farklılık saptandı. ELO ve BLO ile evre ve grade arasında farklılık saptanmadı.

H.S.Kim ve ark (173), 2004-2008 yılları arasında 21'i karsinosarkom, 20'si leiomyosarkom, 14'ü endometriyal stromal sarkom tanılı 55 malign, 165'i leiomyom, 165'i adenomyom tanılı 330 benign karakterli hastayı karşılaştırmış, NLO (2,12 ve üzeri) ve Ca 125 (27,5 ve üzeri) için eşik değerleri belirlemiş, karşılaştırma sonucunda uterin sarkomlu hastalarda NLO seviyelerinin Ca 125 seviyelerine göre (duyarlılık %74,5-%52,3; özgüllük %70,3-%50,5; pozitif prediktif değer %29,5-%15,1; negative prediktif değer %94,4-%85,6; $p<0,05$) daha kullanışlı ve maliyetli bir preoperatif tanı aracı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Bizim çalışmamızda özgüllük duyarlılık analizinde NLO için eşik değeri $>2,44$ hesaplandı (AUC=0,594, 95%CI=0,522-0,662) ($P=0,061$) ve %59,1 duyarlı, %61,5 özgüllükte, MLO için eşik değeri $>0,25$ hesaplandı (AUC=0,552, 95%CI=0,48-0,662) ($P=0,301$) ve %50 duyarlı, %61,5 özgüllükte, ELO için eşik değeri $\leq 0,00$ hesaplandı (AUC=0,535, 95%CI=0,463-0,606) ($P=0,47$) ve %31,8 duyarlı, %85 özgüllükte, PLO için eşik değeri $>132,6$ hesaplandı (AUC=0,555, 95%CI=0,483-0,625) ($P=0,273$) ve %56,8 duyarlı, %55,1 özgüllükte, BLO için eşik değeri $\leq 0,03$ hesaplandı (AUC=0,586, 95%CI=0,414-0,655) ($P=0,068$) ve %90,9 duyarlı, %26,9 özgüllükte birer prognostik gösterge olarak saptandı.

Proctor MJ. ve ark (174), 2000-2007 yılları arasında takiplerinde olan 27031 hastanın NLO değerlerine ulaşmış bu gruptan kanser ölümü olan 6198 hastanın NLO seviyelerinin karşılaştırılmasında yüksek NLO değerlerinin medikal tedavi değerlendirmesi için risk sınıflamasında prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.

Xiao WK. ve ark (175), 3094 hastanın yer aldığı 15 çalışmanın metaanalizini yapmışlar, yükselmiş NLO'nun hepatosellüler kanserli hastalarda total ve hastaliksız sağkalım (HR=3.42, 95%CI:2.41-4.85, $P=0.000$; HR=5.90, 95% CI:3.99-8.70,

P=0.000), vasküler invazyon (OR=2.69, 95% CI: 2.01-3.59, P= 0.000), birden fazla tumor varlığı (OR=1.74, 95% CI: 1.30-2.34, P=0.000) ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak artmış NLO'nun kötü prognozu gösterdiğini, uygun, kolay elde edilen, düşük maliyetli ve hepatosellüler kanser için prognostik potansiyeli olan güvenilir biyomarker olduğunu göstermişlerdir.

Wang D. ve ark (176), Ocak 1999 ve Aralık 2010 tarihleri arasında Pekin Union Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde neoadjuvan kemoterapi ve radikal histerektomi geçirmiş serviks kanseri hastaları (FIGO evre Ib2-IIb) üzerinde retrospektif bir çalışma gerçekleştirmiş, değerlendirdikleri 111 hastada ortalama NLO'yu 2,4, PLO 142,2 olarak bildirmişlerdir. Genel ve hastalısız sağkalım ile yüksek (p=0.149) ve düşük (p=0.108) NLO ve yüksek (p=0.336) ve düşük (p=0.510) PLO arasında anlamlı farklılık olmadığını, ancak yaptıkları çok değişkenli analizde lenf nodu tutulumu (p=0.000 ve p=0.007) ve lenfovasküler invazyonun (p=0.001 ve p=0.001) progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda NLO (p=0,02<0,05), PLO (p=0,08<0,05), MLO (p=0,012<0,05), BLO (p=0,037<0,05) ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı farklılık mevcutken ELO değerleri (p=0,543>0,05) lenfovasküler invazyon açısından farklılık göstermedi.

Wang D. ve ark (177), opere ettikleri 318 endometriyum kanserli hastalarda postoperatif servikal stromal tutulum ile NLO ve PLO arasındaki ilişkiyi incelemişler, tek değişkenli çalışmalarında NLO (p=0,009) ve PLO (0,031) seviyelerinin yüksekliği servikal stromal tutulum açısından anlamlı bulmuşlardır. Çok değişkenli analizlerinde yüksek NLO (odds oranı 3.10, % 95 güven aralığı 1,10-8,76, p=0.032) ve PLO (odds oranı 5.27, % 95 güven aralığı 1,94-14,35, p= 0.001) seviyelerinin de servikal stromal tutulum ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Eşik değer olarak NLO= 2,01, PLO=172.24 aldıklarında servikal stromal tutulumu değerlendirmede NLO'yu % 71 duyarlı ve % 63.8 özgül, PLO 'yu 48.4 duyarlı ve % 88.9 özgül olarak bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda NLO (p=0,011<0,05) ile servikal stromal tutulum arasında anlamlı farklılık mevcutken PLO (p=0,105>0,05), MLO (p=0,176>0,05), BLO (p=0,052>0,05) ELO değerleri (p=0,846>0,05) açısından farklılık bulunmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometriyum kanseri olan olgular değerlendirilirken preoperatif yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon, lenfo-vasküler alan invazyonu, serviks tutulumu, seroza ve adneksiyal tutulum, vajen parametrium tutulumu, lenf nodu tutulumu, periton sitolojisi, uzak organ metastazı prognoz açısından önemlidir ve sürvi hakkında bir öngörü sağlayabilir. Çalışmamızda preoperatif nötrofil lenfosit oranı lenfovasküler invazyon varlığı, servikal stromal tutulum, seroza adneks tutulumu arasında ilişki bulunmakla birlikte birçok malignite çalışmasında olduğu gibi bizim endometriyum kanseri çalışmamızda preoperatif nötrofil lenfosit oranının prognostik önemi gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics 1990. CA 1990; 90: 40.
2. Gusberg SB: Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. in: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, eds. Female genital cancer. New York: Churchill 337, 1988.
3. Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2012;3:31.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46: 5-28.
5. Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 1984;64:417.
6. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carcinoma of the endometrium in young women. Milit Med 1986; 151:25.
7. Hacker NF: Uterine Cancer. In: Berek JS, Hacker NF, (eds). Practical Gynecologic Oncology, first edition, Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, 285-326.
8. Davila JC, Rodriguez RJ, Melchert RB, Acosta DJr. Predictive value of *in vitro* model systems in toxicology. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 1998;38: 63-96.
9. Sood A, Buller R, Burger R. Value of preoperative Ca-125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. Obstet Gynecol 1997 ;90:441.
10. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30. (Level II-3)
11. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. J Cell Biochem 1995;23:151.
12. Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. Gynecol Oncol 1985;22
13. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular metabolic problems. Am J Obstet and Gynecol. 1988;158:1120.
14. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. Gynecol Oncol 1974;2:122-129.
15. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial Hyperplasia, Metaplasia

- and Carcinoma. *Obstetrical and Gynecological Pathology*. 4th Edition. Churchill Livingstone, New York, 1995:421-511.
16. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. in. *Bleistein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4.th ed. New York: Springer-Verlag, 1994:439-486.
 17. Wynder EL , Mahboubi E, Eyler N: Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:5.
 18. DiSaia PJ: Risk factors in recurrent patterns in stage 1 endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1009.
 19. Maass H: Epidemiologie Gynakologischer Tumoren. in: Kaser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, eds. *Gynakologie und Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme 1444, 1988.
 20. John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. *TeLinde's Operative Gynecol* 1997;50:1504.
 21. Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of the corpus stage I: a controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976;4:222.
 22. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM ,et al.Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* .2005;105:575.
 23. Morimoto LM, Newcomb PA, Hampton JM,et al.Cholecystectomy and endometrial cancer: A marker of long term elevated estrogen exposure? *Int J Gynecol Cancer* 2006;16:1348.
 24. Kaplan SD, Cole P: *Epidemiology of cancer of the endometrium*, 1980.
 25. Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul*, 2001,299-322.
 26. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et aL. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetric and Gynecology* 1991;164:522-527.
 27. Lambe M, Wu J, Weiderpass E & Hsieh CC. Childbearing at older age and endometrial cancer risk (sweden) *Cancer Causes and Control* 1999;10:43-49

28. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E et al. Diabetes ad endometrial cancer: an italian case-control study. *International Journal of Cancer* 1999;81:539-542
29. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer*.1993; 71:3575-81.
30. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983;61:403.
31. Hammond CB, Ory SJ: Endocrine problems in the menopause. *Clin Obstet Gynecol* 1982;25:19.
32. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W: Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*, 361:1810-1812,2003
33. Schroeder R.: Granulosa cell tumors of the ovaries with glandular cystic hyperplasia of the endometrium and beginning carcinoma on this basis, *Zentralbl Gynaekol* 1:195;1922
34. Diddle AW: Granulosa and theca cell ovarian tumors:prognosi cancer. 5:215,1952
35. Larson SA.: Estragens and endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 3:551,1954).
36. Gusberg SB & Hail RE. Precursors of corpus cancer. IH. The appearance of cancer of the endometrium in estrogenically conditioned patients. *Obstetrics and Gynecology* 1961; 17:397-412
37. Persson I, Adami HO, Berkvist L et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of prospective study. *British Medical Journal* 1989; 298:147-151
38. Grady D. Rubin SM. Petitti DB et al.: Hormon therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women *ann intern med.*;1992,117:1016-1040).
39. 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
40. Erkün E: Hormon Replasman Tedavisi ve Endometrium Kanseri, in: Ertüngealp E, Seyisoğlu H,(eds.) *Menopoz ve Osteoporoz, birinci baskı, Menopoz ve Osteoporoz Derneği, İstanbul, 2000,283- 286.*

41. Tseng L & Gurpide E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975;41:402-404
42. Samsioe G, Dören M, Lobo RA: HRT and cancer risk. *Menopause*, first edition, Elsevier Limited, London, 2003, 78-88.
43. Creasman WT: Malignant Tumors of the Uterine Corpus. in: Rock JA, Jones HW m, (eds.) *TeLinde's Operative Gynecology*, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003, 1445-1486
44. Viswanathan AN, Feskanich D, De VI, et al. Smoking and risk of endometrial cancer: Results from the Nurses Health Study. *Int J Cancer* .2005;114:996.
45. 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
46. Quereux C, Gabriel R: Non contraceptive benefits of oral contraception. *Gynecol Obstet Fertil*, 31: 1047-1051, 2003.
47. Stanford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993;54:243.
48. Kelsey JL, Livolsi VA, Holford TR et al. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am jEpidem*. 116:333-342, 1982
49. Egeland GM, Matthews KA, Küller Lh & Kelsey Sf. Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Preventive Medicine* 17:403-411, 1988.
50. Gruber Sb & Thompson WD. A population-based study of endometria cancer and famillal risk in younger vvomen. *Cancer and Steroid Hormone Study Group. Cancer, Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. 5:411-417, 1996.
51. 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*. 82:139-141, 1999
52. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients in recieving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep*. 1985;69:237
53. Philip JD. Adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol*. 1997. Mosby Year Book.

54. American College of Obstetricians and Gynecologists: Tamoxifen and uterin cancer. Committee Opinion no.336,2006.
55. Shorge JO.Endometrial Cancer ,In: Shorge J.O, Halvorson L., Bradshaw K.D.eds.,Williams Gynecology ,The McGraw-Hill Companies ,2008,180-210.
56. Nyholm NCV, Neilsen AL, Norup P.Endometrial cancer in postmenapousal woman with and without previous estrogen replacement treatment: Comparison of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* 1993; 49:229-35.
57. 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, p411.
58. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ.The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'unterated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985 ; 56:403- 12.
59. Mutter GL.The Endometrial Collaborative Group.EIN:Will it bring order to chaos? *Gynecol Oncol* 2000;76:287-290.
60. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ,et al.Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions In:Tavassoli FA,Stratton MR,(eds).WHO Classification of Tumors:Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Genital Organs. IARC Press,2003,p221-232.
61. Mutter GL.www.endometrium.org.2005.
62. Hecht JL, Ince TA,Baak JP,et al.Prediction of endometrial carcinoma by subjective ein diagnosis.*Mod Pathol* 2005;18:324-330.
63. Hammond R, Johnson J: Endometrial hyperplasia. *Curr Obstet Gynaecol*, 14: 99-103,2004.
64. Wentz WB: Progestin therapy in endometrial hyperplasia.*Gynecol Oncol* 2:362-367,1974.
65. Kirkland JL, Murty L, Stancel GM: Progesterone inhibits the estrogen-induced expression of c- fos messenger ribonucleic acid in the uterus. *Endocrinology* 130:3223,1992.
66. Apgar BS, greenberg G: Using progestins in clinical practice. *Am Fam Physidan*.

62:1839-46,2000

67. Rattanachaiyanont M, Angsuwathana S, Techatrisak K, et al: Clinical and pathological responses of progestin therapy for non-atypical endometrial hyperplasia: A prospective study. *J Obstet Gynaecol Res*,31:98-106,2005
68. John A. Rock, John D. Thompson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, incidence. *Te Linde's Operative Gynecology* 1997; 50:1503
69. Choo YC, Mak KC, Hsu C, Wong TS, Ma HK: Postmenopausal uterin bleeding of nonorganic cause. *Obstet Gynecol* 1985;66:225-8.
70. Pacheco JC, Kempers RD: Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol*1968;32:40.
71. Hawwa ZM, Nahhas WA, Copenhaver EH: Postmenopausal bleeding. *Lahey Clin FaunBull* 1970; 19: 61-70.
72. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, Davld MP: Histopathological findings in 226 womenwith postmenopausal uterin bleeding. *Açta Obstet Gynecol Scand* 1986;65:41-3.
73. Fortier KJ: Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1986;29:44-67
74. Barbone F, Austin H, Partridge EE: Diet and endometrial cancer: a case-control study. *Am JEpidemiol* 1993; 137: 393.
75. Logan WPD. Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus. *Lancet* 1953; ii: 1199-1202
76. Granberg S, Karlsson B, Wikland M, Gull B: Endometrial thickness as measured by transvaginal sonography: interobserver variation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1994.1;4(4):320-5
77. Feldman S, Berkowitz RS, Ataosteson AN,et al.Cost effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993;81:968.
78. Laroon DM, Johnson KK, Broste SK, et AL Comarison of D&C and Office endometrial biopsy inpredicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1995;86:38.

79. Koss L.G.,Schreiber K., Oberlander S.G.,Moukhtar M.,Levine H.S., Moussouris H.F. Screening Women for endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 57:681,1981
80. Ashfaq R, Sharma S, Dulley T, et al: Clinical relevance of benign endometrial cells in postmenopausal women. *Diagn Cytopathol*, 25: 235-238,2001.
81. 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.* 2005;123:571.
82. Clark TJ, Mann CH, Shah N, et al: Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *Br J Obstet Gynaecol*, 2002;109: 313-321.
83. Christopherson WM&LA. Gray premalignant lesions of the endometrium. Endometrial hyperplasia and adenocarcinoma in situ. *IN gynecology.* M. Coppleson Ed 531, Churchill Livingstone New York, 1981.
84. Obermair A, Geramou M, Gucer F, Denison U, Graf AH.: Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage versus hysteroscopy and D&C. *Cancer.* 2000; 1;88(1):139-43.
85. Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE, Grumbine FC, Abularach S, Montz FJ; Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):55-8.
86. Kudela M, Pilka R. Is there a real risk in patients with endometrial carcinoma undergoing diagnostic hysteroscopy? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001;22(5):342-4.
87. Lo KW, Yuen PM. The role of outpatient diagnostic hysteroscopy in identifying anatomic pathology and histopathology in the endometrial cavity. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 2000;7(3):381-5.
88. Hamou J.E. Hysteroscopy and microcolposcopy. *Text and Atlas* P.99-113,1991.
89. Archer D,Seltman K:Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women, *Am J Obstet Gynecol*,1991;165:367.

90. Osmer, Kuhn W: Endometrial cancer screening, *Current Obstet Gynecol*, 1994; 6: 75-79.
91. Epstein E, Skoog L, Valentin L: Comparison of Endometrial curettage and dilatation and curettage for sampling of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 80: 959-964,
92. Klug PW; Leitner G: Gegenüberstellung vaginal-sonographischer und histologischer Befunde am Endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1989; 49: 797.
93. DiSaia Bourne TH, Campbell S, Steer CV: Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 253
94. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993; 160: 1225-8
95. 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
96. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR, et al. The diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006; 103: 431.
97. Numan F. Jinekolojik onkolojide görüntüleme yöntemleri, *Jinekolojik Onkoloji Atasü-Aydınlı*, 1996; 1: 199-130.
98. Power JL, Hill KA, Shio BJ, et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med*. 2005; 585: 50.
99. Greanman WT, Boronow RC, Morrow CP: Adenocarcinoma of the endometrium: its metastatic lymph node potential. *Gynecol Oncol* 1976; 4: 239.
100. Morrow CP, Bundy BN, Kumar RJ: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium. A Gynecol Oncol Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55.
101. Pickel H: Endometrial cancer. in Burghardt E: *Surgical Gynaecol Oncol Georg*

Thieme Verlag Stuttgart Newyork 1993;334.

102. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynaecol Obstet* 1971;9:172-80
103. International Federation of Obstetrics and Gynecology: Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 1989;28:189-93.
104. John A, Rock D, Thomson. Surgical staging of endometrial carcinoma, surgical staging technique. *TeLinde's Operative Gynecol* 1997;50:1520.
105. Sanjuan A, Cobo T, Pahisa J, et al. Preoperative and intraoperative assessment of myometrial invasion and histologic grade in endometrial cancer: Role of MR and frozen section. *Int J Gynecol Cancer*.2006;385:16.
106. Vorgias G, Hintipas E, Katsoulis M, et al. Intraoperative gross examination of myometrial invasion and cervical infiltration in patients with endometrial cancer: Decision making accuracy. *Gynecol Oncol* 2002;483:85.
107. Goff BA, Rice LW. Assesment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet* 1990; 38:46-8.
108. Moronow RC, Morrow CP, Creasman WT, DiSaia PJ, Silverberg SG, Miller A, et al Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospectif study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-32.
109. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035-41.
110. Moore DH, Fowler WC, Walton LA, Droegemueller W: Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterin corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989;74:180-4.
111. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
112. Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and paraaortic lymphadenectomy for surgical staging of endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992; 79:998-1001.

113. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, et al. FIGO staging of gynecologic cancer, 1997. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynecol Obstet.* 1999;5:64.
114. Benedet JL, Bender H, Jones H, III, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, International Federation of Gynecology and Obstetrics. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;70(2):209.
115. Adapted from Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105(2):103-104.
116. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancer. 2006;5105.
117. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1996;53:23.
118. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chmiel JS: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216-9.
119. Nolan JF, Huen A: Prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1976;4:384.
120. Lutz MH et al: Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83.
121. Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-7.
122. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E: Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer.* 1992;2: 9-32.
123. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1997;77:1115-1121.
124. Martin JD, Hahnel R, McCartney AJ, et al. The effect of estrogen receptor status on

- survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:322-324.
125. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfeld A, et al. Estrogen and progesterin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31:65.
126. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463-467.
127. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II Carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol oncol* 1991 ;40:55-65.
128. Kadar N, M.D., Howard D. Hamesley, M.D., John H. Malfetano, M.D. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol. Oncol.* 1992;46,145-149.
129. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992;45:235-239.
130. Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, et al. Endometrial adenocarcinoma: a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex hormone receptors. *Cancer* 1986;58:1518-1525.
131. Bur ME, Perlman C, Edelmann L, Fey E, Rose PG. p53 expression in neoplasm of the uterine corpus. *Am J Clin Pathol* 1992; 98: 81-7.
132. Mizuuchi H, Nasim S, Kudo R, et al. Clinical implications of K-ras mutations in malignant epithelial tumors of the endometrium. *Cancer Res* 1992;2777-2781.
133. Fujimoto I, Shlmizu Y, Hirai Y, et al. Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993;48: 196-202.
134. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 63-9.

135. Boike G, Lurain J, Burke J. A comparison of laparoscopic management of endometrial cancer with traditional laparotomy. *Gynecol Oncol* 1994; 52:105(abstract).
136. Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adeno-carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 331-47.
137. Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Nori D, Mychalczak B, Chapman D, et al. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 294-295.
138. Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage III and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 210-5.
139. Vergote I, Jorstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64:1011-90.
140. Hoskins JW, Young CR, Carlos AP. 4th edition. Lippincott Williams & Wilkins 2005. *Principles And Practice Of Gynecologic Oncology*. p: 333-373.
141. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, et al. High-risk endometrial subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):120-126.
142. Rock AJ, Jones WH. Te Linde's Operative Gynecology. 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2005.
143. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 266:491- 505.
144. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*, 2001;357,539-45.
145. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 2011;331,1565-70.
146. Lee Y, Kim SH, Han JY, et al. Early neutrophil-to-lymphocyte ratio reduction as a surrogate marker of prognosis in never smokers with advanced lung adenocarcinoma receiving gefitinib or standard chemotherapy as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011;138,2009-16.
147. Jilma B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med*

- 1999;159:857-63.
148. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994;41:471-76.
 149. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869-75.
 150. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
 151. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944-51.
 152. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-5.
 153. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
 154. Tousoulis D, Antoniadis C, Koumallos N, Stefanadis C. Proinflammatory cytokines in acute coronary syndromes: from bench to bedside. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006;17:225-33.
 155. De Larco JE, Wuertz BRK, Furcht LT. The potential role of neutrophils in promoting the metastatic phenotype of tumors releasing interleukin-8. *Clin Cancer Res*, 2004;10:4895-900.
 156. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
 157. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
 158. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ: Neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2005, 91:181-4.
 159. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage: Populations)*, Bethesda, MD, National Cancer Institute.).

160. Kilincalp S, Ekiz F, Basar O, et al. Platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets* 2013;3:28
161. Randall TC, Rubin SC. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Surg Oncol.* 1999;17(3):173-80.
162. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(2):206-10.
163. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, Strong VE, Brennan MF, Coit DG, Singer S, Dematteo RP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(2):593-9.
164. Thavaramara T, Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S. Role of neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic indicator for epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai.* 2011;94(7):871-7.
165. Lee YY, Choi CH, Kim HJ, Kim TJ, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. Pretreatment neutrophil:lymphocyte ratio as a prognostic factor in cervical carcinoma. *Anticancer Res.* 2012;32(4):1555-61.
166. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol.* 2012;23(4):265-73.
167. Pinato DJ, Stavraka C, Flynn MJ, Forster MD, O'Cathail SM, Seckl MJ, Kristeleit RS, Olmos D, Turnbull SJ, Blagden SP. An inflammation based score can optimize the selection of patients with advanced cancer considered for early phase clinical trials. *PLoS One.* 2014;9(1):e83279.
168. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol.* 2013;20.
169. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.*

2011;13(7):499-503.

170. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother.* 2009;58(1):15-23.
171. Tavares-Murta BM, Mendonça MA, Duarte NL, da Silva JA, Mutão TS, Garcia CB, Murta EF. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(7):1154-9.
172. Williams KA, Labidi-Galy SI, Terry KL, Vitonis AF, Welch WR, Goodman A, Cramer DW. Prognostic significance and predictors of the neutrophil to lymphocyte ratio in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;23.
173. Kim HS, Han KH, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, Kang SB. Neutrophil to lymphocyte ratio for preoperative diagnosis of uterine sarcomas: a case-matched comparison. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(7):691-8.
174. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(4):695-9.
175. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophil-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2014;14(1):117.
176. Wang D, Wu M, Feng FZ, Huang HF, Yang JX, Shen K, Xiang Y. 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. *Onco Targets Ther.* 2013;6:211-6.
177. Wang D, Yang JX, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, Shen K, Xiang Y. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet-lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets Ther.* 2013;6:211-6.

