

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİYUM KANSERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

DR. EMEL MERVE YENİHAYAT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

2019

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİYUM KANSERİNDE VÜCUT KİTLE İNDEKSİNİN
PROGNOSTİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ**

DR. EMEL MERVE YENİHAYAT

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. UMUT KEFELİ

İÇ HASTALIKLARI ABD BAŞKANI: PROF. DR. SADETTİN HÜLAGÜ

ARAŞTIRMA PROJE NUMARASI: KÜ GÖKAEK 2018/59, 07.02.2018

2019

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir eğitim ve çalışma koşulları sağlamak için uğraŐan rektörümüz, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sadettin Hülügü hocama,

Her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, uzmanlık tez çalışmalarımın planlanması ve yürütülmesinde birlikte çalıştığımız ve bu sürecin her aşamasında bana yol gösteren, yardım ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım danışman hocam Doç. Dr. Umut Kefeli'ye,

Eğitimime katkısı bulunan tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, beraber çalıştığım hemŐire ve personelimize,

Asistanlığımın bana kazandırdığı en önemli değerlerden biri, iş arkadaşlığımın ötesinde bir yakınlık gördüğüm ve kalbimde çok önemli bir dost olarak yer edininen sevgili Dr. Burçin Gönül İremli'ye,

Hayatım boyunca her türlü sevgi destek ve emekleriyle yanımda olan annem ve babama,

Çalışmalarım esnasında moral ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübesinden yararlandığım sevgili eşim Op. Dr. Fatih Yenihayat'a ve doğumu ile birlikte hayatımıza renk katan biricik kızım İpek Yenihayat'a

Sonsuz teşekkürler...

Dr. Emel Merve YENİHAYAT

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	6
2. GENEL BİLGİLER.....	7
2.1. ENDOMETRİYUM KANSERİ.....	7
2.1.1. Epidemiyoloji	7
2.1.2. Karsinogenez	7
2.1.3. Risk Faktörleri	8
2.1.4. Semptom ve bulgular.....	11
2.1.6. Tarama	11
2.1.7. Histopatolojik sınıflandırma	12
2.1.8. Yayılım yolları.....	14
2.1.9. Prognostik faktörler	15
2.1.10. Evreleme	18
2.1.11. Tedavi	20
2.1.11.1. Cerrahi	20
2.1.12. Takip.....	23
2.2. OBEZİTE	23
2.2.1. Obezitenin tanımı	23
2.2.2. Epidemiyoloji	23
2.2.3. Obezitenin etiyolojisi.....	24
2.2.4. Obezitenin sınıflandırılması	24
2.2.5. Obezitede meydana gelen değişiklikler	25
2.2.6. Obezite ve endometriyum kanseri ilişkisi	25
2.2.7. Obezite ve endometriyum kanseri arasındaki ilişki yolları	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
4.1. Hasta sayısı	29
4.2. Demografik özellikler.....	29
4.2.1. Hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımları.....	29
4.3. Tümör özellikleri	30
4.3.1. Tümör çapı.....	30
4.3.2. Histolojik tip.....	30
4.3.3. Histolojik derece.....	30
4.3.4. İnvazyon durumu	30
4.3.5. Lenf nodu tutulumu	30
4.3.6. Evre.....	30
4.4. Tedavi	31
4.5. Nüks – metastaz durumu	31
4.6. VKİ'nin Prognostik Faktörler ile İlişkisi.....	32
4.6.1. Yaş	32
4.6.2. Serviks invazyonu	33
4.6.3. Miyometriyal invazyon.....	33
4.6.4. Lenf nodu tutulumu	33
4.6.5. Tümör çapı.....	33
4.6.6. Grad	33
4.7. Hastalısız sağkalım	34
4.8. Genel sağkalım	38
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	49

7. ÖZET	50
8. ABSTRACT	51
9. KAYNAKLAR.....	52



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
AKT	: Protein kinaz B
ASA	: Asetilsalisilik asit
BRCA	: Meme kanser geni
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EK	: Endometriyal kanser
FIGO	: Uluslararası Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu
GPER-1	: G protein bağlı östrojen reseptör-1
HNPCK	: Hereditör non polipozis kolorektal kanser
KT	: Kemoterapi
LN	: Lenf nodu
MAPK	: Mitojen aktive protein kinaz
mTOR	: Memeli rapamisin hedefi
NIA	: Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsü
NSAİİ	: Non steroid antiinflamatuvar ilaç
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
OD	: Otozomal dominant
PI3K	: Fosfoinositol-3-kinaz
PIP-3	: Fosfatidilinositol-3
PKOS	: Polikistik over sendromu
PTEN	: Tensin analogu
RT	: Radyoterapi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
TH/BSO	: Total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi
TNF	: Tümör nekroz faktörü
USG	: Ultrason görüntüleme
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sekil altı yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil-1.	Hastaların VKİ'ye göre oranı.....	29
Şekil-2.	Hastaliksız sağkalım.....	35
Şekil-3.	VKI'ye göre hastaliksız sağkalım.....	38
Şekil-4.	Genel sağkalım	39
Şekil-5.	VKI'ye göre genel sağkalım	41



TABLO DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Tablo üstü yazısı</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo-1.	Endometriyum kanserinin klinik alt tipleri	8
Tablo-2.	WHO korpus uteri tümörlerinin histolojik/patolojik sınıflaması.....	11
Tablo-3.	Uterin karsinoma/karsinosarkom evrelemesi	19
Tablo-4.	NCCN 2018 Radyoterapi Algoritması	22
Tablo-5.	2016 yılı WHO vücut kitle indeksi sınıflaması.....	24
Tablo-6.	EK’de değişkenlerin nüks veya metastaza etkisi	32
Tablo-7.	VKİ ve prognostik faktörlerin ilişkisi.....	34
Tablo-8.	Değişkenlerin hastalısız sağkalıma etkileri	37
Tablo-9.	Değişkenlerin genel sağkalıma etkisi.....	40

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyum kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. EK'nin insidans oranı 100.000 de 14,7, mortalite oranı ise 100.000'de 2,3'dür.¹ Obezite ise hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. Dünyada kadınlarda obezite sıklığı artmaktadır. Obezite, EK gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür.² Buna bağlı olarak EK insidansındaki artış öngörülmektedir.³

Obezitenin EK gelişimi ile olan ilişkisi diğer kanser tiplerine göre daha fazladır.⁴ Bu ilişkinin birçok çalışmada vücut kitle indeksi (VKİ) ile doğru orantısı gösterilmiştir. Yapılmış olan bir çalışmada; VKİ'deki 5 birimlik artış EK gelişim riskini %50 oranında arttırdığı gösterilmiştir.⁵ Diğer tiplere oranla endometrioid tip EK ile obezite arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu belirtilmiştir. Fakat, yakın zamanda yapılan çalışmalarda daha saldırgan olan nonendometrioid tiplerin (seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) de obezite ile ilişkisi gösterilmiştir.⁶ Yağlanmaya bağlı olarak seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) seviyesindeki azalmayla beraber vücutta serbest dolaşan östrojen seviyeleri artmaktadır.^{7,8} Aynı zamanda periferik yağ dokusundaki aromataz enzimi androjenlerin östrojene dönüşümü sağlayarak vücutta dolaşan östrojen miktarını artırmaktadır.^{9,10} Artan östrojen seviyeleri endometriyal hücrelerin mitotik aktivitesinde ve öncül hücrelerin replikasyonunda artışa neden olarak hiperplaziye ve kansere neden olmaktadır.¹¹ Obezite EK için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmesine rağmen obezitenin prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi hala tartışılmaktadır. Biz de çalışmamızda EK için bilinen prognostik faktörler olan yaş, histolojik tip, grad, tümör çapı, myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu ve evrenin VKİ ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Bununla birlikte çalışmamızdaki bir diğer hedef ise VKİ'nin sağ kalım üzerine olan etkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ENDOMETRİYUM KANSERİ

2.1.1. Epidemiyoloji

Endometriyum kanseri (EK) gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. EK'nin insidans oranı 100.000 de 14,7, mortalite oranı ise 100.000'de 2,3'dür. Gelişmekte olan ülkelerde ise, serviks kanserinden sonra 100.000 'de 5,5 insidans oranı ve 100.000 de 1,5 mortalite oranı ile 2. sırada yer alır.¹ Ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser EK'dir ve yılda 3800 civarında kadına EK tanısı konmakta, her yıl 950 kadar kadın ise bu hastalıktan kaybedilmektedir.¹²

Hastaların yaş ortalaması 61'dir ve çoğunlukla postmenapozal dönemde tanı alırlar. EK'li kadınların büyük çoğunluğu erken evrede tanı alırlar ve hastaların %70'inde hastalık uterusu sınırlıdır. Uzak organ metastazı ise %8 oranında görülürken, komşu organlara ve lenf noduna metastaz %20 oranındadır.¹³

Bir kadının yaşam boyu EK'ye yakalanma oranı %2-3 olarak bilinmektedir.¹⁴ Beş yıllık sağkalım ise erken evre hastalarında %90 civarında iken, ileri evrede bu oran %20'ye düşmektedir.¹⁵

2.1.2. Karsinogenez

EK'nin endometrioid (östrojen bağımlı, tip 1) ve nonendometrioid (östrojen bağımsız, tip 2) olmak üzere 2 klinikopatolojik alt tipi tanımlanmıştır.¹⁶ Tablo-1'de alt tiplerin özellikleri özetlenmiştir.

Endometrioid tip EK perimenopozal genç yaşta görülüp karşılanmamış östrojene ikincil gelişir. %75-85 sıklığında görülen endometrioid tip EK daha iyi diferansiyasyona sahip olan endometrioid tiptedir ve karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkili olarak nulliparlarda daha sık görülür. Endometrioid tip EK, nonendometrioid EK'ye oranla daha iyi prognozlidir ve özellikle tensin analogu (PTEN), PIK3CA, KRAS, α -katenin-1 genetik mutasyonları sık görülür.¹⁷ Nonendometrioid tip EK ise hiperplazi ve karşılanmamış östrojen ile ilişkisi olmayan ve %15-25 oranında sıklıkta görülen saldırgan seyirli tümörlerdir.^{17,18} Endometriyal atrofi zemininden gelişirler. Hastalar daha çok postmenopozal dönemde olup, endometrioid tip tümörlere göre daha ileri yaşta.¹⁷ Genellikle östrojen ve progesteron negatif ve p53 pozitif tümörlerdir. Bu hastaların Ki-67 proliferasyon indeksleri yüksektir.^{19,20} Meme kanseri nedeni ile tamoksifen kullanan hastalarda da endometrioid tip EK daha sık görülür.

Tablo-1: Endometriyum kanserinin klinik alt tipleri

Tip 1	Tip 2
%80 sıklığında izlenir.	%20 sıklığında izlenir.
Genç yaşta görülür.	İleri yaşta görülür.
Karşılanmamış östrojene ikincil gelişir.	Östrojen ile ilişkisi yoktur.
Endometrial hiperplazi zemininde gelişir.	Atrofik endometrium zemininde gelişir.
Endometrioid tiptedir.	Non- endometrioid tiptedir.
Daha iyi diferansiye tümörlerdir.	Daha az diferansiye tümörlerdir.
Nulliparlarda sıktır.	Multiparlarda sıktır.
Genetik olarak, mikrosatellit instabilite, PTEN, PIK3CA, KRAS ve α -katenin mutasyonları sıktır.	Genetik olarak p-53 mutasyonu ve mikrosatellit instabilite sıktır.
	Meme kanseri geçirip tamoksifen tedavisi almış hastalarda sıktır.
	Sigara içenlerde sıktır.
Daha iyi prognozludur.	Prognoz daha kötüdür.

2.1.3. Risk Faktörleri

Aşırı östrojene maruziyet endojen ve ekzojen şeklinde düşünülebilir. Endojen östrojen yüksekliği obezite, kronik ovulasyon (polikistik over sendromu) veya östrojen salgılayan tümörlere bağlı oluşabilir. Ekzojen östrojen yüksekliği ise postmenapozal hormon replasman tedavisi ve meme kanserli olgularda kullanılan tamoksifene bağlı oluşabilir. Ekzojen östrojen veya karşılanmamış östrojen tedavisi (progestinsiz yapılan sistemik östrojen) ile tedavi edilen kadınlarda 1 yılın sonunda %20-50 oranında endometrial hiperplazi geliştiği gösterilmiştir.²¹

Birçok çalışmada da östrojen kullanımının endometriyum kanser riskini arttırdığı ve bu riskin östrojen dozu ve kullanım süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{22,23}

Kronik anovulasyon; kadınlarda yetersiz progesterona karşılık kronik olarak mevcut olan östrojen üretimi endometrial hiperplazi ve EK'ye neden olabilir. En sık nedenleri ise polikistik over sendromu (PKOS) ve tiroid fonksiyon bozukluklarıdır.²⁴ Erken menarş ve geç menapoz; anovuluar sıkluslara bağlı olarak daha uzun ve daha fazla süreli karşılanmamış östrojene maruziyeti arttırarak EK riskini arttırmaktadır.^{25,26}

Tamoksifen kullanımı; tamoksifen meme dokusunda östrojenin etkisini azalttığından meme kanserinde adjuvan tedavi olarak kullanılan selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusunda östrojenin antagonisti, endometrial doku ve kemikte ise östrojen agonisti gibi davranarak EK riskini 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir.²⁷

Obezitenin endokrin ve metabolik etkileri, obezite ve endometriyum kanseri arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır. Postmenopozal kadınlarda endojen östrojen üretimi 2 yolla gerçekleşir; bunlardan ilki over ve böbrek üstü bezlerinden salgılanan androstenedionun östrona dönüşümü, bir diğeri ise androjenlerin periferik yağ dokuda östrodiol aromatisasyonu ile olur.^{28,29} Aynı zamanda vücut ağırlığı arttıkça seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri azalır. Düşük SHBG seviyelerine paralel olarak proteine bağlı olmayan aktif östradiolün seviyesi artar. Böylece progesteronla karşılanmamış östrojen miktarında artışa sebep olarak EK riskinde artışa neden olmaktadır.³⁰

Ek olarak, obez kadınlarda yüksek insülin seviyesinin mitojenik ve hücre ölümünü engelleyici etkisi, obez kadınlarda artmış EK riski ile ilişkilendirilmiştir.³¹ Yapılan bir çalışmada, 45 yaşın altındaki kadınlarda EK gelişmesi yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olarak bulunmuştur.³² Başka bir çalışmada ise, endometrioid tip EK tanısı alan obez hastalardaki kanser insidansının normal kilolu EK tanısı olan kişilere göre 4,5 kat fazla olduğu görülmüştür.³³ Yapılan başka bir çalışmada ise, VKİ'deki her 5 kg/m² artış EK riskini 1,59 kat artırdığı gösterilmiştir.³⁴ Özellikle son 10 yılda obezitenin artışına bağlı olarak EK insidansının arttığı düşünülmektedir.³⁵

Aile hikâyesi; birinci derece akrabalarda EK varlığı EK riskini arttırmaktadır.³⁶

Genetik; endometriyum kanserinin genetik predispozan hastalıkların başında herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCK) gelmektedir. Otozomal dominant (OD) geçen HNPCK Lynch 2 sendromu olarak da bilinmektedir. Lynch 2 sendromu EK'nin %2-5'inde mevcuttur. Lynch 2 sendromu deoksiribonükleik asit (DNA) mismatch tamir genlerindeki bir mutasyon sonucu meydana gelir.³⁷⁻³⁹ Lynch 2 sendromlu bir kadında yaşam boyu EK gelişme riski %27-71 arasındadır.^{40,41} BRCA gen mutasyonu taşıyıcıları artmış meme ve over kanser riski ile birlikte artmış EK riski ile ilişkilendirilmiştir. Bir kohort çalışmasında BRCA gen mutasyonu olan kadınlarda EK gelişim riskinin 2,65 kat arttığı gösterilmiştir.⁴²

Diyabetes mellitus (DM), EK riskini 1-3 kat artırmaktadır. DM'nin EK için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterildiği gibi DM'ye eşlik eden obezitenin de etkisi olabilir.⁴³ Tip 2 DM tanısı olan kadınlarda insülin direnci ve yüksek insülin seviyeleri insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörünü aktive ederek mitojen etki ile kanser riskini artırdığı düşünülmektedir.⁴⁴

Nulliparitede ve infertilitede artmış anovulatuvar siklus sıklığına bağlı olarak artmış EK riski vardır.^{45,46}

Bütün bu risk faktörlerine ek olarak sigara kullanımı, doğum sayısı, fiziksel aktivite, diyet, doğum kontrol hapları ve progesteron içeren hormon replasman tedavileri EK riskini azaltmaktadır. Sigara kullanımı postmenapozal kadınlarda EK gelişimini azalttığına dair veriler bulunmaktadır. Bu etki östrojenlerin karaciğerdeki metabolizmasını artırarak östrojen seviyelerini azaltmasından ileri gelmektedir.⁴⁷

Non steroid antiinflamatuvar (NSAİİ) ilaçlardan asetil salisilik asit (ASA) siklooksijenaz enzim inhibisyonu yaparak prostoglandin üretimini ve kronik inflamasyonu azaltır. Kronik inflamasyonun karsinogenez üzerindeki etkisi ise kronik inflamasyon sonucunda ortaya çıkan sitokinlerin hücresel cevabı baskılaması ve anjiogenezi artırması ile açıklanabilir.^{48,49}

Ayrıca yapılan bir çalışmada, doğum yaşının ileri olması EK gelişim riskini azalttığı gösterilmiştir.⁵⁰

Fiziksel aktivitenin EK riskini azaltması kilo kaybı ile SHBG düzeylerinin artması ve buna bağlı olarak östrojen seviyelerinin azalması ile açıklanabilir.⁵¹

Çay ve kahve tüketimi; EK riskini azaltan çalışmalar vardır. Çay serbest oksijen radikallerini temizleyerek, kahve ise hücre içi savunma mekanizmalarını aktive ederek ve hücre ölümünü artırarak bu etkiyi sağlamaktadır.^{52,53}

Endometriyum kanserinde risk faktörleri

- Erken menarş
- Geç menapoz
- Nulliparite
- İnfertilite
- Obezite
- Aile hikâyesi
- Eksojen östrojen

- Oral kontraseptifler
- Tamoksifen
- Östrojen salgılayan tümörler

2.1.4.Semptom ve bulgular

Endometriyum kanseri olan kadınların en sık şikâyeti anormal uterin kanama olmasıdır ve bu hastaların çoğu postmenapozal dönemdedir. Olguların %75-90'ı anormal uterin kanama şikâyeti ile başvururlar. Buna rağmen postmenapozal kanamayla kliniğe başvuran kadınların ancak %20'sinde EK vardır. Diğer postmenapozal kanama nedenleri ekzojen östrojen kullanımı, atrofik endometrit/vajinit, endometrial polip, endometrial hiperplazidir. Premenapozal ve perimenapozal kadınların başvuru şikâyeti ise düzensiz kanama ve menorajidir. Ön planda ileri evre kanseri düşündüren ve kötü prognozun işareti olan pelviste kitle hissi ve pürülan akıntı bazı kadınların ilk başvuru şikâyeti olabilir. Kadınların %5-15'i ise asemptomatik olup başka nedenlere bağlı histerektomi sonrasında ve anormal endometriyal örnekleme varlığında veya radyolojik tetkikler sırasında endometriyumda kitle saptanması sonrasında yapılan histerektomi sonucunda EK tanısı alırlar.^{54,55}

2.1.5.Tanı

Endometriyum kanseri tanısında anamnez ve fizik muayene bulguları önemlidir. Hastalar genelde kanama ile başvurduğundan pelvik muayenede anormal bulguya rastlanmadan bu hastalar genelde erken evrede tanı alırlar. Pelvik muayenede özellikle servikal tutulum, vajinal metastaz ve adneksiyal tutulum değerlendirilmelidir. Anamnezde endometrial risk faktörleri ve ailede endometriyum, over ve meme kanseri varlığı sorgulanmalıdır. EK için tanı koyacak özgül ve duyarlı bir laboratuvar testi yoktur. İlk görüntüleme yöntemi olan pelvik veya transvajinal ultrason görüntüleme (USG) ile uterusun yapısı, endometriyum kalınlığı değerlendirilip anormal uterin kanamaya neden olabilecek diğer patolojiler dışlanabilir. EK'nin kesin tanısı endometriyal biyopsi, endometriyal küretaj ve histerektomi materyalinin patolojik incelenmesi ile olur.⁵⁵

2.1.6.Tarama

Endometriyum kanseri taramasının özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir laboratuvar testi ve endometriyal örnekleme metodu bulunmamaktadır. EK erken bulgu vermesi nedeni ile hastalar erken evrede tanı alırlar. Ayrıca EK'nin taranmasının mortaliteyi azaltığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Bütün bunlar göz önüne alındığında endometriyal örnekleme

ile tarama yapılan Lynch sendromu olan hastaların dışındaki orta ve yüksek riskli asemptomatik kadınlarda rutin tarama programı önerilmemektedir.⁵⁵

Postmenapozal kanaması olan her hastadan endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Premenapozal anormal uterin kanaması olanlarda ise obezite, kronik anovulasyon varlığı, tamoksifen kullanımı gibi EK riskini artıran durumlar varlığında veya medikal tedavi ile kanama kontrol altına alınmamışsa endometriyal örnekleme önerilir.⁵⁶

2.1.7.Histopatolojik sınıflandırma

Dünya sağlık örgütü (WHO) 2014 korpus uteri tümörlerinin histolojik/patolojik sınıflandırmasını Tablo-2'deki gibi düzenlemiştir.⁵⁷

Tablo-2. WHO korpus uteri tümörlerinin histolojik-patolojik sınıflaması

Uterusun Epitelyal Tümörleri	Uterusun Mezenkimal Tümörleri	Miks Epitelyal ve Mezenkimal Tümörler
<p>Endometrioid adenokarsinom Endometrioid adenokarsinom varyantları -Skvamöz diferansiyasyon gösteren varyant -Sekretuar varyant -Villoglandular varyant -Silli hücreli varyant Müsinöz Adenokarsinom Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom (SEİK) Seröz adenokarsinom Berrak hücreli adenokarsinom Miks hücreli adenokarsinom Andiferansiye karsinom -Monomorfik tip -Dediferansiye tip Nöroendokrin tümörler -İyi diferansiyasyonlu nöroendokrin tümör (karsinoid tümör) -Kötü diferansiyasyonlu küçük hücreli nöroendokrin tümör - Kötü diferansiyasyonlu büyük hücreli tümör</p>	<p>Endometriyal stromal tümörler - Endometriyal stromal nodül - Düşük gradeli endometriyal stromal sarkom - Yüksek gradeli endometriyal stromal sarkom - Andiferansiye endometriyal sarkom Düz kas tümörleri - Leiomyoma - Belirsiz malign potansiyelli düz kas tümörleri - Leiomyosarkom Epiteloid varyant Miksoid varyant Çeşitli mezenkimal tümörler - Adenomatoid tümör - Perivasküler epiteloid hücreli tümör - Diğer iyi huylu mezenkimal tümörler - Diğer kötü huylu mezenkimal tümörler - Miks endometriyal stromal ve düz kas tümörleri</p>	<p>Adenofibroma Adenomyoma Adenosarkom Karsinosarkom(Malign miks müllerian tümör) Karsinofibroma</p>

2.1.7.1.Endometrioid Adenokarsinom

Endometriyum kanserinin %75-80 oranıyla en sık görülen tipidir. Östrojen uyarısı ile endometriyal hiperplazilerden gelişen bu tümörler erken evrede yakalanır ve iyi prognoza sahiptir. Normal endometriyal bezlere benzeyen, kolumnar hücreleri olan bezlerden oluşmuşlardır. Tümörün diferansiyasyonu azaldıkça solid komponenti artar, glandüler yapısı azalır. Endometrioid tip kanserlerin skuamöz, villoglandüler ve sekretuar tip olmak üzere çeşitli tipleri tanımlanmıştır.⁵⁷ Endometrioid adenokarsinomlarda gradlama sistemi Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO)'nun 3 basamaklı sistemidir. Solid alanlar tümörün %5'inden azını oluşturuyorsa grad 1, solid alanlar tümörün %5-50'ini oluşturuyorsa grad 2, %50'den fazla solid alan içeriyorsa grad 3 olarak tanımlanmaktadır. Grad artıkça prognoz kötüleşir. Histolojik gradlama sadece endometrioid ve müsinöz tiplere uygulanır. Seröz, yassı hücreli, berrak hücreli, andiferansiye endometriyum kanserlerinde gradlama yapılmaz. Bu tip tümörler grad 3 olarak tanımlanmaktadır.

2.1.7.2.Müsinöz Adenokarsinom

WHO'nun tanımına göre tümörün %50'den fazlasını müsin içeren hücreler oluşturur ve tümörün geri kalan kısmı ise endometrioid morfoloji gösterir. Bu tümörler endometrioid tip endometrium tümörleri olup, FIGO sistemi kullanılarak gradelenir. Müsinöz karsinomlar çoğu zaman erken evrede tanı alıp iyi prognoza sahiptir. Vimentin ile pozitif boyanması endoservikal adenokarsinomların ayırıcı tanısında önemlidir.⁵⁸ Bu tümörlerde KRAS mutasyonunun prevalansı yüksektir.⁵⁹

2.1.7.3.Seröz Adenokarsinom

Seröz adenokarsinom, EK'lerin ikinci en sık rastlanan türüdür, ancak vakaların yaklaşık yüzde 10'unu oluşturur. Seröz EK kötü prognoza sahiptir çünkü tanı sırasında çoğu kez endometriyuma sınırlı kalmayıp derin miyometriyal invazyon ve over karsinomu gibi geniş lenfovasküler invazyon ve intraperitoneal yayılım gösterir. Özellikle yaşlı obez olmayan kadınlarda atrofik endometriyum zemininde gelişen nonendometrioid tip EK'dir.^{60,61}

2.1.7.4.Berrak Hücreli Adenokarsinom

Nonendometrioid tip EK olan şeffaf hücreli adenokarsinom nadir görülen histolojik bir tip olup EK'lerin %5'inden azını oluşturur. Bu tip tümörler papiller, tübülokistik,

glandüler, solid alanlar içeren, lenfovasküler invazyon ve derin miyometriyal invazyon içeren saldırgan seyirli EK türüdür.^{62,63}

2.1.7.5.Yassı Hücreli Adenokarsinom

Kötü prognozlu ve nadir görülen bir karsinom tipidir. Kronik inflamasyon ve piyometra ile klinik bulgu verebilir. Tanının kesinleşmesi için endometriyumdaki kanserin servikal yassı epiteli ile ilişkisi olmamalıdır.⁶⁴

2.1.7.6.Miks Tip Adenokarsinom

Hem endometrioid hem de yüksek dereceli nonendometrioid paternli karışık karsinom (genellikle seröz) paternini ifade eder. Miks tip adenokarsinom tanımına uyması için ikinci komponentin minimum miktarı %5 olarak belirlenmiştir. Nadir görülüp ikinci komponentin miktarı ve paternine göre genellikle kötü prognozludur.⁶⁵

2.1.7.7.Karsinosarkomlar

Karsinosarkomlar, uterusun en sık görülen mezenkimal ve miks tip tümörüdür. Karsinosarkomları, leiomyosarkomlar ve endometriyal stromal sarkomlar takip eder. Hem malign bir epitel bileşeni (karsinoma) hem de malign stromal bileşen (sarkom) içeren nadir endometrial karsinomlardır. Genellikle endometrial boşluğu tamamen dolduran büyük bir polip oluştururlar.

Sarkom bileşeni, genellikle düz kas ve endometrial stroma (homolog tümörler) veya kıkırdak, kemik ve iskelet kası gibi olağandışı doku (heterolog tümörler) gibi uterusu taşıyan hücre tiplerinden oluşabilir. Epitel bileşeni sıklıkla seröz karsinomdur ve karsinosarkomlar yüksek dereceli nonendometrioid tip endometriyal tümörler olarak düşünülür.^{66,67}

2.1.8.Yayılım yolları

En sık yayılım lokal yayılım şeklindedir. EK yıllarca uterusu sınırlı kalır. İlk lokal uzanım uterus yüzeyine olur. Daha sonra longitudinal ve radyal uzanım gösterir. Longitudinal uzanım ile servikse, radial uzanım ile miyometriyuma invazyon yapar. Miyometriyum sonrasında subseroza ve serozaya ilerleyebilir. Tümör serozayı aştıktan sonra over kanserine benzer şekilde peritoneal yayılmaya başlar. Hematojen yayılım ise hastalığın ileri evrelerinde ortaya çıkar. En çok akciğer, kemik, beyin ve adrenal bezeler olur.

Lenfatik yayılım ise pelvik ve paraaortik lenf nodlarına (LN) olmaktadır. Fundustan kalkan lenfatik kanallar infundubulopelvik bağ yoluyla paraaortik bölgeye

ulaşmaktadır. Paraaortik LN metastazı olan olguların %2-3'ünde pelvik metastaz görülürken, izole paraaortik metastaz nadir görülür.

2.1.9. Prognostik faktörler

EK'de en önemli prognostik faktör evre olmasına rağmen yaşam süresini ve rekürresi belirleyen çeşitli prognostik faktörler tanımlanmıştır.

2.1.9.1. Yaş

Tanı anındaki yaş, sağ kalım açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşlı kadınlar daha kötü prognoza sahip olup genç kadınlara göre daha düşük 5 yıllık sağkalım oranlarına sahiptir. Lee ve ark.⁶⁸ yaptığı çalışmada 40 yaşın altında tanı alan kadınlarda endometrioid tip erken evre ve iyi diferansiyasyon gösteren EK olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur.

Keys ve ark.⁶⁹ tarafından erken evre hastalarında artmış rekürrens riski ile tanı anındaki yaşın ileri olması arasındaki ilişki tanımlanmıştır.⁶⁹ Ek olarak 5 yıllık hastalığa özgül sağkalım, 75 yaş üstü hastalarda %68 oranında, 50-75 yaş arası hastalarda %86 oranında bulunarak, artan yaşın, rekürrens için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.⁷⁰

2.1.9.2. Histolojik tip

Endometrioid adenokarsinom en sık görülen histolojik tip olup, östrojen stimülasyon sonucunda endometriyal hiperplazi zemininde gelişir. İyi prognozlu ve düşük gradlı tümörler olup, miyometriyum invazyonu ve LN metastazı sık değildir. Derin miyometriyal invazyon ve LN metastazı sık olan berrak hücreli adenokarsinomların ve seröz adenokarsinomların prognozları kötüdür.⁷¹ Choi ve ark.⁷² yaptığı bir çalışmada 5 yıllık sağkalım endometrioid tipe %60 iken, Tip 2 tümörlerde %42 olarak, 5 yıllık hastaliksız sağkalım ise Tip 1'de %61 iken, Tip 2'de %42,9 olarak bulunmuştur.⁷² 5 yıllık sağkalım Tip 1 adenokarsinomlarında >%90 iken evre 1A seröz ve berrak hücreli adenokarsinomlarında %57 olarak saptanmıştır.⁷³

2.1.9.3. Histolojik Grad

Histolojik gradlama sadece endometrioid ve müsinöz adenokarsinomlarında yapılmaktadır. Bunlar dışındaki tipler grad 3 olarak tanımlanır. Tümörün farklılaşması azaldıkça miyometriyuma invazyonun arttığını gösterilmiştir.⁷⁴ Lurain ve ark.⁷⁵ evre 1 grad 3 tümürlü hastalarda rekürrens %36,1 iken evre 1 grad 2 tümürlü hastalarda %10,5 olarak tespit etmiştir. Evre 1 grad 1 tümürlü hastalarda ise rekürrens %7,7 olarak tespit etmiştir.⁷⁵

Kadar ve ark.⁷⁶ tarafından ise evre 1 EK'nin 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı grad 1 tümörde %92 iken grad 3 tümörlü hastalarda %64 olarak bulunmuştur. Ayrıca tümör grad'ı LN metastazı için bağımsız bir risk faktörüdür.

2.1.9.4. Tümör boyutu

Endometriyum kanserinde tümörün büyüklüğü arttıkça LN metastaz riski artarak sağkalımı azaltır.⁷⁷ Schink ve ark.⁷⁸ tarafından yapılan bir çalışmada evre 1 EK olan hastaların tümör boyutu 2 cm ve altında olanların tümör boyutu 2 cm üzerinde olanlara kıyasla LN metastazı daha az bulunmuş. 5 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %98 ve %84 olarak bulunmuştur.⁷⁸

2.1.9.5. Miyometriyal invazyon

EK'de miyometriyal invazyonun artması lenfatik invazyonu artırarak rekürrensi ve sağkalımı azaltır.^{76,79} EK'de derin miyometriyal invazyonun olması hematojen yayılım sonucu ile hastalığın nüksü için önemli bir risk faktörüdür.⁸⁰ Kaku ve ark.⁸¹ miyometriyal tutulumun olmadığı ve yüzeysel myometriyum invazyonunun olduğu hastalarda 5 yıllık sağkalım oranını %80-90 olarak, derin myometriyal invazyonunun olduğu hastalarda ise %60 olara bulmuşlardır.

2.1.9.6. Hormon reseptör pozitifliği

Östrojen ve progesteron reseptörü pozitif olanların sağkalım süreleri negatif olanlara göre daha uzundur. Progesteron reseptör pozitifliğinin östrojen reseptör pozitifliğine göre sağkalımı belirlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir.^{82,83}

2.1.9.7. Lenf nodu metastazı

Lenf nodu metastazı varlığında tümörün nüks etme ihtimali artıp 5 yıllık sağkalımı azalır. Jinekolojik onkoloji grubu EK'de paraaortik LN metastazının prognozu belirlemede daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.⁸⁴

2.1.9.8. Lenfovasküler invazyon varlığı

Lenfovasküler invazyon varlığı kapiller benzeri boşluklarda tümör hücresi bulunması olarak tanımlanabilir. EK tanısı olan 757 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada lenfovasküler invazyon varlığı ile LN metastazı arasında anlamlı bir ilişki olduğu ve lenfovasküler invazyon varlığı genel sağkalım ve progresyonsuz sağ kalımı anlamlı bir şekilde azalttığı gösterilmiştir.⁸⁵

2.1.9.9. Pozitif peritoneal sitoloji

Pozitif peritoneal sitoloji ile genellikle genellikle grad 3 hastalık, derin miyometriyal invazyon, adneksiyal metastaz, pelvik ve paraaortik LN tutulumu arasında korelasyon vardır. Yapılan çalışmalarda tümör uterusu sınırlı ise pozitif peritoneal sitolojinin sağkalımı ve nüksü artırmadığı gösterilmiştir.⁸⁶ Buna ek olarak diğer bir başka çalışmada evre 1 EK'ler için pozitif peritoneal sitolojinin progresyonsuz sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu gösterilmiştir.⁸⁷ Sonuç olarak pozitif sitolojinin bağımsız negatif bir risk faktörü olmadığı ancak diğer diğer kötü prognostik faktörlerin etkisini artırdığı söylenebilir.⁸⁸

2.1.9.10. İmmunohistokimyasal belirteçler

2.1.9.10.1. Her2/neu

HER2/neu insan epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR) tirozin kinaz ailesinden bir transmembran glikoproteindir. EK'nin daha çok seröz tipinde görülmekle beraber genel sağkalıma olumsuz etki eden bir risk faktörüdür. HER2 overekspresyonu kötü prognostik faktör ve kötü sağkalım ile ilişkilendirildiğinde seröz uterin kanserlerin tedavisinde hedefe yönelik ajan olarak monoklonal antikor olan transtuzumab ve pertuzumab sunulmuştur. Tek ajan olarak transtuzumab kullanımı rekürrensde anlamlı bir değişiklik oluşturmamasından ötürü, çok merkezli faz 2 çalışması olarak standard kemoterapi (KT) ile beraber verilmesi değerlendirilmektedir.⁸⁹⁻⁹¹

2.1.9.10.2. p53 mutasyonu

p53 gen mutasyonu nonendometrioid karsinomlarda %54 oranında, endometrioid tip EK'de %20 oranında bulunurken seröz adenokarsinomlarında ise %90'ın üzerinde bulunmuştur.⁹² EK'li hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada %30 oranında p53 mutasyonu saptanmıştır ve de p53 mutasyon varlığı tip 2 histolojisi, yüksek grad, progesteron reseptör yokluğu ve azalmış hastaliksız sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.⁹³

2.1.9.10.3. PTEN mutasyonu

PTEN geni 10. kromozomda yer alan ve fosfotidil inozitol-3 (PIP-3) kinaz aktivitesini baskılayan fosfatazı kodlar. PTEN mutasyonuna bağlı PIP-3 aşırı aktivasyonu onkogeneze katkıda bulunur. Mutter ve ark.⁹⁴ normal endometriyum ile prekanseröz dokuda PTEN mutasyonunu incelemiş ve normal dokuda PTEN mutasyon yokluğu prekanseröz lezyonda ise %55 oranında olması kanser gelişimi açısından yüksek riskli kişilerde PTEN mutasyonun önemi belirtmiştir. Ayrıca tip 1 EK'lerde PTEN mutasyonu 7

kat daha fazla görülmüştür. Bu nedenle daha iyi prognoz ve histoloji ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.⁹⁴

2.1.10. Evreleme

EK evrelemede yaygın olarak FIGO evreleme sistemi kullanılmaktadır. İlk olarak 1970 yılındaki FIGO evreleme sistemi cerrahi öncesi değerlendirme olan endometriyum biopsisi ve fizik muayene bulgularına göre değerlendirilmiştir. O yıllarda çoğu hasta obezite ve çeşitli medikal nedenlerden ötürü cerrahi olarak tedavi edilemezdi. Yapılan bazı çalışmalar bu klinik evrelemenin hastalığın yaygınlığını doğru şekilde göstermediğini belirtmiştir.⁹⁵⁻⁹⁷ Bu nedenle 1988'de EK için risk faktörleri olan grad, miyometriyal invazyon, LN tutulumunu içeren yeni bir FIGO evreleme sisteminin gerekliliği vurgulandı.⁹⁸ Uterus kanserlerinde cerrahi ve patolojik evreleme kriterleri içeren FIGO evreleme sistemi 2009 yılında yenilendi.⁹⁹⁻¹⁰² Daha sonra yapılmış çalışmalarda evre 1 ve 2'nin alt tiplerinde sağ kalım oranlarının benzer çıkması üzerine 2009 FIGO evreleme sisteminde evre 1 ve 2 EK evreleme yeniden düzenlendi.¹⁰¹ Şu anda Amerikan Ortak Kanser Komisyonu (AJCC) Kanser evreleme rehberi tarafından güncellenen epitelyal tümör ve uterus sarkom için ayrılmış evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-3).¹⁰³ Peritoneal sitoloji FIGO 2009 evreleme sistemini etkilememesine rağmen diğer risk faktörlerine etkisinden ötürü peritoneal sitoloji örnekleme önerilmektedir.^{104,105}

Tablo-3. Uterin karsinoma - karsinosarkom evrelemesi

AJCC TNM ve FIGO Cerrahi Endometriyal Evreleme Sistemleri		
T Kategorisi	FIGO Evre	T Kriteri
TX		Primer tümör değerlendirilemedi
T0		Primer tümör kanıt yok
Tis		Karsinoma in situ(preinvaziv karsinoma)
T1	I	Korpus uteriye sınırlı, endoservikal glandular tutulum mevcut
T1a	IA	Endometriyuma sınırlı veya miyometriyumun yarısından azına invaze
T1b	IB	Miyometriyumun yarısı veya daha fazlasına invaze
T2	II	Serviksin stromal bağ dokusuna invaze ancak uterusun dışına yayılmamış. Endoservikal glandular tutulum yok
T3	III	Seroza, adneks, vajina veya parametrium tutulumu
T3a	IIIA	Seroza ve veya adneks(direk invazyon veya metastaz)
T3b	IIIB	Vajinal tutulum(direk yayılım veya metastaz) veya parametrijal tutulum
T4	IVA	Mesane mukozası ve veya bağırsak mukasına invazyon(büllöz ödem tek basına T4 sınıfına sokmaz)
Bölgesel Lenf Nodu Tanımlaması		
N Kategorisi	FIGO Evre	N Kriteri
NX		Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
T0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)		Bölgesel lenf nodun(lar)da 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1	IIIC1	Pelvik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı
N1mi	IIIC1	Pelvik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı (0,2 mm'den büyük, 2,0mm'den küçük)
N1a	IIIC1	Pelvik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı (2,0mm'den büyük)
N2	IIIC2	Para - aortik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı, pelvik lenf nodu metastazı +/-
N2mi	IIIC2	Para - aortik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı (0,2 mm'den büyük, 2,0 mm'den küçük), pelvik lenf nodu metastazı +/-
N2a	IIIC2	Para - aortik lenf noduna bölgesel lenf nodu metastazı (2,0mm'den büyük), pelvik lenf nodu metastazı +/-
Uzak Metastaz Tanımlaması		
M Kategorisi	FIGO Evre	M Kriteri
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak Metastaz (inguinal lenf nodu, intraperitoneal hastalık, akciğer, karaciğer veya kemik metastazı) (Pelvik-paraaortik lenf nodu, vajinal, uterin seröz veya adneksa tutulumları dahil değil)

2.1.11. Tedavi

2.1.11.1. Cerrahi

Uterusa sınırlı olan EK'lerin primer tedavisi çocuk isteği olan kadınlar dışında LN değerlendirilmesi ve total histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (TH/BSO). Ayrıca metastatik EK olan bazı hastalarda histerektomiye aday olabilir. Uterusa sınırlı görünen EK'lerinde standart tedavi minimal invaziv cerrahi prosedür olmasına rağmen TH/BSO ve lenf nodu değerlendirmesinde laparoskopik, robotik, vajinal ve abdominal gibi çeşitli cerrahi psösedürler de uygulanabilir.¹⁰⁶ Yapılan çalışmalarda daha az yara yeri enfeksiyonu, transfüzyon sayısının azlığı, trombemboli riskin az oluşu, hastanede kalış süresinin kısalması nedeni ile minimal cerrahi prosedür abdominal histerektomiye tercih edilmektedir.¹⁰⁷

Lenf nodu değerlendirmesi aortik LN diseksiyonu yapılarak veya yapılmaksızın pelvik nodal diseksiyondan oluşur. Pelvik LN tutulumu hastalığın prognozu ve adjuvan tedavi olarak radyoterapi (RT) veya sistemik tedavi planlanmasında önemli rol oynar. Ancak pelvik LN diseksiyonunun yapıp yapılmamasında farklı görüşler vardır. Bazı çalışmalarda tümör boyutu 2 cm'den küçük, iyi ve orta dereceli diferansiye olan ve %50'den az miyometriyum invazyonu yapan tümörlerin LN metastazı yapma ihtimali çok düşük bulunduğundan lenfadenektominin yapılmaması gerektiği savunulmuştur.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Bir başka çalışmada ise, rutin LN diseksiyonunun hastaların sağ kalımlarını arttırmadığı belirtilmiş.^{111,112} Paraaortik LN değerlendirilmesi derin invaziv tümör, yüksek grad, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom gibi yüksek riskli kadınların evrelemesinde kullanılır.

Büyümüş ve şüpheli görünen LN'nin çıkarılması LN metastazının dışlanması önemlidir. Operasyon sırasında diyafragmanın serozal yüzeyin ve peritonun değerlendirilmesi şüpheli lezyonlarda biyopsi alınarak ekstrauterin hastalığın dışlanması önerilir. Omental biyopsi örnekleme ise seröz karsinom berrak hücreli karsinom ve karsinosarkomlarda düşünülmelidir.

Sentinal LN örnekleme, görüntülemelerinde metastazı olmayan ve laparotomi sırasında ekstrauterin hastalığı olmayan uterusa sınırlı kanseri olan kadınların cerrahi evrelemesinde düşünülebilir.¹¹³ Ayrıca çalışmalarda sentinal LN örnekleme riskli histolojik tipler olan seröz berrak hücreli karsinom ve karsinosarkomda da kullanılabileceği ifade edilmektedir.¹¹⁴

2.1.11.2. Radyoterapi

Endometriyum kanserinde RT hastalığın lokal ve bölgesel kontrolünde çok yaygın kullanılan bir tedavi şeklidir. Vajinal brakiterapi ve eksternal RT olmak üzere 2 şekilde uygulanır.¹¹⁵⁽¹⁰⁵⁾ Yapılmış olan çalışmalarda her iki yönteminde lokal rekürrens, uzak metastaz ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım açısından eşdeğer olduğu ancak pelvik RT alan hastalarda erken ve geç dönemde RT komplikasyonlarının daha fazla görüldüğü gösterilmiştir.^{116,117}

PORTEC1, GOG-99, ASTEC/EN-5 çalışmaları adjuvan RT lokal rekürrensleri azalttığı ancak ortalama yaşam süresi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir.¹¹⁸⁻¹²⁰

Radyoterapinin EK’de bir başka kullanım yeri ise primer cerrahi sonrası izole pelvik veya vaginal nüks durumunda uygulanan kurtarma tedavisidir.¹²¹ Ayrıca yerel bölgesel hastalık nedeni ile ağrı, kanama, akıntı gibi şikayetleri olan hastalarda da palyatif olarak uygulanabilir. RT’nin yan etkileri özellikle cerrahi ve KT gibi tedavilerle birlikte artar. Örneğin, operasyonda LN diseksiyonu yapılan hastalarda adjuvan RT sonrası alt ekstremitelerde lenfödem daha fazla görülürken, RT ve KT tedavisini aynı anda alan hastalarda hematolojik ve gastrointestinal yan etkiler daha belirgin olur. RT’nin bir diğer yan etkisi ise yetmezlik kırıklarıdır. En çok sakrumda gözlenir. Yan etkiler erken ve geç dönemde olmak üzere 2’ye ayrılır. Erken dönemde ortaya çıkan yan etkiler geri dönüşümlü olup, geç dönemde ortaya çıkan yan etkiler ise geri dönüşümsüz olup tedavileri zordur. NCCN 2018 Radyoterapi Algoritması Tablo-4’te sunulmuştur.¹⁰⁶

Tablo-4. NCCN 2018 Radyoterapi Algoritması

Evre	Risk Faktörü*	Tedavi
1A	Yok	G1: İzlem G2: İzlem veya vajinal brakiterapi G3: İzlem veya vajinal brakiterapi
1A	Var	G1: İzlem veya vajinal brakiterapi G2: İzlem veya vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G3: Vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT ± KT
1B	Yok	G1: İzlem veya vajinal brakiterapi G2: İzlem veya vajinal brakiterapi G3: Vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT±KT
	Var	G1: İzlem veya vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G2: İzlem veya vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G3: Pelvik RT ve/veya vajinal brakiterapi ± KT
2		G1: Vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G2: Vajinal brakiterapi ve/veya pelvik RT G3: Pelvik RT ± vajinal brakiterapi ± KT
3A		KT ve/veya pelvik RT ± vajinal brakiterapi
3B		KT ve/veya pelvik RT ± vajinal brakiterapi
3C 1	Pelvik LN +	KT ve/veya pelvik RT ± vajinal brakiterapi
3C 2	Paraaortik LN +, Pelvik LN ±	KT ve/veya pelvik RT ± vajinal brakiterapi
4A		KT ± pelvik RT ± vajinal brakiterapi
4B		KT ± pelvik RT ± vajinal brakiterapi

*Risk faktörleri: Yaş, pozitif lefovazüler invazyon, tümör boyutu, alt uterin segment tutulum ve servikal glandüler tutulum olması

Genç yaşta ve reproduktif çağda olması hastalarda özellikli bir durum meydana getirmektedir. Hastanın çocuk sahibi olma isteği varsa fertilitate koruyucu tedaviler gündeme gelir. Ancak hastaya fertilitate koruyucu tedavi uygulanması için düşük gradlı ve endometrioid tip adenokarsinom olması, transvajinal USG veya MR’da hastalığın endometriyuma sınırlı olması, görüntülemelerde metastatik hastalık olmaması, hastanın medikal tedavi ve gebelik için kontrendikasyon taşımaması gereklidir. Medikal tedavi olarak progesteron temelli rejim uygulanır. Hastaya her 3-6 ayda bir endometriyal örnekleme yapılmalıdır. Takiplerde biyopside progresyon gözlenirse, 6-12 ay boyunca progesteron temelli rejime rağmen hastalık varsa ve çocuk doğurma tamamlanmışsa hasta cerrahiye verilmelidir.¹⁰⁶

2.1.11.3. Kemoterapi

Kemoterapi; yüksek riskli hastalıkta, hastalığın rekürrensinde ve metastatik EK’de uygulanır. En sık kullanılan ve NCCN 2018 yılı güncellenmiş rehberi ilk önerdiği KT rejimi paklitaksel ve karboplatin dir.^{122,123} Karsinosarkomlar yüksek riskli karsinom olarak düşünülerek paklitaksel ve karboplatin ile tedavi edilebilir. Bununla birlikte

karsinosarkomlarda ifosfamid bazlı rejimlerde tercih edilebilir.¹²⁴ Aynı zamanda erken evre yüksek gradlı EK olan hastalarda KT uygulanabilir. En sık tercih edilen paklitaksel-karboplatin KT rejimidir. Sisplatin–doksorubisin-paklitaksel rejimi ile sisplatin-doksorubisin KT rejimlerini karşılaştıran çalışmada üçlü rejimin hastalığın sağkalımını artırdığı ancak ilaç toksik etkilerinin anlamlı bir şekilde artmış olduğu dikkati çekmiştir.^{125,126}

2.1.11.4. Hormonal terapi

Hormonoterapi grad 1-2 endometrioid tip rekürrens ve metastatik kanseri olan hastalarda düşünülmelidir. Hormonal terapide megestrol, tamoksifen, fulvestrant, aromataz inhibitörleri kullanılır.^{127,128} Hormonal terapiye iyi yanıt kriterleri olarak, östrojen reseptör/progesteron reseptör (ER/PR) pozitifliği, ekstrapelvik metastaz miktarı ve yeri, uzun süreli hastalısız sağkalım, asemptomatik hastalık sayılabilir.¹²⁹

2.1.12. Takip

Evre 1 ve evre 2 EK olan hastaların yaklaşık %15 oranında nüks ihtimali vardır.¹³⁰ Hastaların takipleri ilk 2-3 yılda 3-4 ay ara ile sonraki takipleri ise 6-12 ay ara ile yapılmalıdır.¹⁰⁶ Radyolojik görüntüleme toraks / batın / pelvik tomografi evre 3-4 hastalarda ilk 3 yıl 6 ay ara ile sonraki iki yılda 6-12 ay ara ile yapılmalıdır.¹³¹

2.2. OBEZİTE

2.2.1. Obezitenin tanımı

Obezite, WHO tarafından sağlığı bozacak şekilde vücutta anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Vücut yağ yüzdesini belirlemek kolay olmadığı için obezite aşırı yağdan daha çok aşırı kilo olarak tanımlanmaktadır. Obezite başlangıçta gelişmiş ülkelerin sağlık sorunu olarak kabul edilirken bu dönemde tüm dünyada sıklığı giderek artan bir sağlık sorunu olmuştur.^{132,133}

WHO, fazla kiloluluk ve obezite tanımını vücut kitle indeksine ($VKİ = \text{Ağırlık [kg]} / \text{Boy [m}^2 \text{]}$) dayanarak yapmaktadır. Buna göre;

- Fazla kiloluluk: $VKİ = 25,0-29,9 \text{ kg/m}^2$
- Obezite: $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak kabul edilmektedir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Obezite, hemen hemen tüm toplumlarda çok yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek küresel bir epidemi halini almaktadır. WHO belirlemelerine göre; dünya genelinde

obezite sıklığında, 1980 yılından günümüze yaklaşık iki kat artış görülmüştür. Türkiye'de 1997-98 yılları arasında yapılan 25 bin kişinin incelendiği TURDEP 1 çalışması, obezite prevalansının kadınlarda %32,9 erkeklerde %13,2 genel ise %22,3 olduğunu göstermiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel çalışmalarda Türkiye'de obezite prevalansının çok hızlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir. TURDEP 1 çalışmasından 12 yıl sonra yapılan aynı merkezlerde yaklaşık 27 bin kişinin katıldığı TURDEP 2 çalışmasında obezite sıklığı kadınlarda %44, erkeklerde %27, genel toplumda ise %35 oranında bulunmuştur. Buna göre, bulunan sonuçlar, TURDEP 1 popülasyonunun yaş grubu ve cinsiyet dağılımlarına göre düzenlendiğinde Türk toplumunda obezite prevalansının %40 oranında arttığı gösterilmiştir.^{134,135}

Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık gibi yol açtığı mortalitesi ve morbiditesi yüksek sağlık sorunları nedeni ile obezitenin henüz hiçbir hastalığa neden olmadan tanınıp tedavi edilmesi gerekir. Obezite yaygın bir halk sağlığı problemi olduğundan obezite ile mücadele, koruyucu sağlık hizmetlerinin başında gelmektedir. Obezitenin tanımlanmasında en sık kullanılan parametre VKİ'dir.

2.2.3. Obezitenin etiyolojisi

Obezite genellikle yanlış ve aşırı beslenme sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. Obezitenin nedenlerine bakıldığında genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik, beslenme ve fiziksel aktivite düzeyi gibi birçok etmen bir arada düşünülmektedir. Obezite ile sosyal faktörler arasında önemli ilişki olduğu bilinmektedir. Kişilerin ekonomik koşulları, eğitim düzeyleri, yaşam alanları, çalıştıkları işler, yeme alışkanlıklarını, fiziksel aktivite düzeylerini ve sonuç olarak obeziteyi etkilemektedir.¹³⁶

2.2.4. Obezitenin sınıflandırılması

Erişkinlerde VKİ'ye göre obezitenin sınıflandırılması Tablo-5'teki gibidir.¹³⁷

Tablo-5. 2016 yılı WHO vücut kitle indeksi sınıflaması

	VKİ
Zayıf	<18,5
Normal	18,5-24,9
Pre – obez	25-29,9
Sınıf I obez	30-34,9
Sınıf II obez	35-39,9
Sınıf III obez	≥40

2.2.5. Obezitede meydana gelen değişiklikler

Obezitede meydana gelen değişiklikleri adipoz doku kitlesindeki artış ve bu artmış yağ dokusu hücrelerinden salınan ürünlerin (adipokinlerin) artışı olmak üzere basitçe 2 grupta toplanabilir.

Temelde yağ doku kitlesinin artışına bağlı gelişen sorunlara baktığımızda; sosyal ve psikolojik sorunlar, parafaringeal yağ depolanmasına bağlı obstrüktif uyku apne sendromu ve artmış yağ dokusunun eklemlerde yırtıklara neden olması sonucu gelişen osteoartritler düşünülebilir.

Yağ hücrelerinin metabolik ve salgısal işlev değişiklikleri sonucu gelişen insülin direnci, dislipidemi, kanserler, hormonal bozukluklar ise, artmış yağ hücrelerinden salınan ve yağ dokusundan uzakta etki gösteren adipokinler zemin hazırlar. Ayrıca yağ dokusundan artmış interlökin (IL)-6 salınımı düşük dereceli inflamatuvar süreci başlatabilir. Artmış plasminojen aktivatör inhibitör 1 salınımı, tromboza ve prokoagülan durumlara yatkınlık sağlar. Buna eşlik eden endotel işlev bozukluğu da kardiyovasküler hastalık ve hipertansiyona zemin hazırlar.¹³⁸

2.2.6. Obezite ve endometriyum kanseri ilişkisi

Obezite, EK gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür.² Obezitenin EK gelişimi ile olan ilişkisi diğer kanser tiplerine göre daha fazladır.⁴

Bu ilişkinin birçok çalışmada VKİ ile doğru orantısı gösterilmiştir. Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü'nün yapmış olduğu 26 çalışmanın metaanalizine göre; VKİ'deki 5 birimlik artış EK gelişim riskini %50 oranında arttırdığı gösterilmiştir (rölatif risk [RR], 1.50; 95% CI, 1.42-1.59).⁵ EK'nin alt tipi olan endometrioid tip EK diğer tiplere nazaran baskın olarak daha çok obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Fakat yakın zamanda yapılan çalışmalarda daha agresif seyirli olan nonendometrioid tiplerin (seröz, berrak hücreli, karsinosarkom) de obezite ile ilişkisi gösterilmiştir.⁶ Dünyada kadınlarda obezite prevalansı artmaktadır. Buna bağlı olarak EK insidansındaki artış öngörülmektedir.³

2.2.7. Obezite ve endometriyum kanseri arasındaki ilişki yolakları

Visseral yağ dokusu adiposit ve preadipositlerden oluşmakla beraber makrofajlar kök hücreleri stromal ve sinir hücrelerini de içermektedir. Bununla beraber adipositlerden adipokin adı verilen sistemik etkileri etkileri olan ve endometriyal çoğalma ile tümörijenik etkisi olan maddeler salgılanır.¹³⁹⁻¹⁴² Mezenkimal kök hücre kaynaklarından biri olan

adipoz doku tümör büyümesi ile ilişkilidir.^{143,144(138,139)} Menapozdan sonra adipoz doku östrojen sentezinin ana merkezi olmaktadır.¹⁴⁵

Androjenlerin östrojenlere çevriminde etkili bir enzim olan aromatazin ana kaynağı yağ dokudaki adipositler, preadipositler ve mezenkimal kök hücreleridir.^{9,10}

Postmenopozal kadında östrojen bağımlı endometriyal proliferasyonun sebebi artan yaş ve yağlanma ile ilişki aromataz aktivitesindeki artıştır.¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ Yağlanmaya bağlı olarak SHBG seviyesindeki azalmayla beraber östrojenin de novo sentezi olmasa dahi, vücutta serbest dolaşan östrojen seviyeleri artmaktadır.^{7,8}

İnsülin direncine ikincil artmış insülin seviyeleri IGF-1 bağlayıcı proteinin seviyelerini azaltarak, serbest (kullanılabilir) IGF-1'in kandaki seviyelerinin artmasına neden olur. Böylece artan östrojen seviyeleri ve reseptörüne bağlanan IGF-1 apoptozu azaltıp, hücre proliferasyonunu artırıp tümör gelişimini uyarır.¹⁵⁰⁻¹⁵²

G protein bağı östrojen reseptör-1 (GPER-1); endometriyal proliferasyonu arttıran ligand bağımlı non-genomik sinyal yolları olan mitojen aktive protein kinaz (MAPK)'yi ve protein kinaz B (AKT)'yi düzenler. Östrojen mitojen olduğu kadar mutajeniktir. Östrojenin genotoksik metabolikleri DNA ile reaksiyona girerek depürine edici eklentiler nedeni ile çift sarmallı DNA kırıkları ile genetik instabiliteye neden olmaktadır.^{153,154}

Östrojen metabolitlerinin meme kanserindeki patogenezi açık bir şekilde tarif edilmişken, EK'deki patogenezi net olarak tanımlanmamıştır. Endometriyal hiperplazisi olan hastalarda insülin ve IGF-1 reseptör ekspresyonunun arttığı gösterilmiş, bu durum MAPK ve fosfoinositol-3-kinaz (PI3K)/AKT/memeli rapamisin hedefi (mTOR) sinyal yollarının hiperaktivitesine neden olur. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağında fosfataz ve PTEN tümör supresor geninde azalmaya neden olarak endometriyal kanser patogenezde etkilidir. Son olarak insülin direncine bağlı gelişen hiperglisemi metabolik olarak aktif doku olan endometriyal hiperplazi ve kanser hücreleri için enerji kaynağıdır.^{155,156}

Adipokinler adipoz dokudan salgılanarak kronik inflamasyonu düzenlerler. Obezite ile ilişkili proinflamatuvar adipokin olan leptin, IL-6, tümör nekroz faktörü (TNF)-6, insülin direncine katkıda bulunarak endometriyal proliferasyona neden olurlar. Ayrıca adipokinler SHBG ekspresyonu düzenleyerek serbest dolaşan östrojen seviyelerini etkilerler.¹⁵⁷ Güçlü anti inflamatuvar adipokin olan adiponektin, SHBG sentezini arttırarak serbest dolaşan östrojeni azaltır.¹⁵⁸ Oysa obezite ile ilişki proinflamatuvar sitokin olan TNF-alfa, SHBG seviyelerini azaltarak artmış EK gelişim riski ile ilişkilidir.¹⁵⁹

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2008 Mayıs-2017 Kasım arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne ve Radyasyon Onkolojisi Polikliniği'ne EK tanısı ile başvuran 320 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. İnceleme esnasında medikal bilgileri eksik, senkron tümörü olan ve takip dışı kalmış 73 hasta çalışma dışında bırakılıp toplamda 247 hasta çalışmaya dahil edildi.

Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından bu çalışma amaç, yaklaşım ve yöntemler dikkate alınarak incelenmiş olup etik kurul onayı 07.02.2018 tarihinde verilmiştir (proje no: KÜ GÖKAEK 2018/59).

Hastaların tanı yaşı, boyu, kilosu, menapoz durumları, menapoz yaşları, çocuk sayısı, operasyon durumu, operasyon tipi, tümörün çapı, tümörün histopatolojik tipi, gradı, evresi, miyometriyal invazyonu, servikal invazyonu, LN tutulumu, RT durumu, RT tipi, aldığı KT rejimleri, KT kür sayıları, nüks ve metastaz durumları hastalısız sağkalımları ve genel sağkalımları belirlendi.

Hastaların VKİ, hastaların vücut ağırlıklarına boyunun karesine bölünerek hesaplandı. Hesaplanan VKİ WHO obezite sınıflandırmasına dayanarak normal-preobez, obez ve morbid obez olmak üzere 3 gruba kategorize edildi.

Tanı anındaki yaşları WHO ve Amerikan Ulusal Yaşlanma Enstitüsünden (NIA) aldığı verilere dayanarak 65 yaş yaşlılık sınırı olarak alan Bourgin ve ark.¹⁶⁰ yaptığı çalışmaya dayanarak alınmıştır. Biz de bu çalışmada yaş sınırimızı 65 yaş olarak belirledik. Hastalar 65 yaşından küçük, 65 yaşında ve 65 yaşından büyük olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Hastaların evreleri erken evre (1-2), geç evre (3-4) olak şekilde iki gruba kategorize edildi. Hastalardan tümör histopatolojisi epitelyal kaynaklı tümörler ve miks tip tümörü olanlar çalışmaya dâhil edilerek mezenkimal kaynaklı tümörler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastalarda endometrioid tip ve nonendometrioid tip olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Genel sağkalım; tanı tarihi ile ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplanmıştır. Hastaların son durumları hastane otomasyon sisteminden bakılarak veya hastalar telefon ile aranarak öğrenildi.

Hastalısız sağkalım ise; nüks veya metastazı olan hastalar için tanı tarihi ile nüks veya metastaz tarihine kadar geçen süre, nüks veya metastazı olmayan hastalar için ise tanı tarihi ile ölüm veya son takip tarihine kadar geçen süre göz önüne alınarak hesaplanmıştır.

Son durumu hakkında telefon ile bilgi alamadığımız hastalar ise son kontrol tarihi esas olarak hesaplanmıştır.

Tanı tarihi olarak; patolojik tanı zamanı veya preoperatif tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı alındı.

Hasta dosyaları ve elektronik hasta kayıt sisteminden elde edilen veriler SPSS 20 programı kullanılarak kaydedildi ve istatistiksel analizler aynı program kullanılarak yapıldı. Parametri olmayan değişkenlerin birbiri ile ilişkileri Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım analizleri ile sağkalım eğrilerinin elde edilmesi Kaplan-Meier yöntemi ile yapıldı. Sağkalım eğrilerinin karşılaştırılması Long-rank testi ile yapıldı. Long-rank testi ile anlamlı sonuç $p<0,05$ altında olan değişkenler ayrıca multivariant analize alındı. Çok değişkenli analiz Cox-regresyon testi ile yapıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1.Hasta sayısı

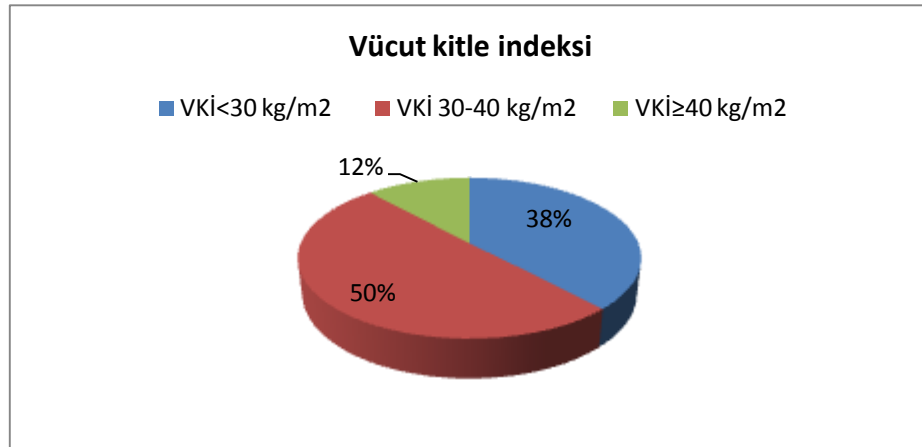
Endometriyum kanseri tanısı ile başvuran 320 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak incelendi. İnceleme esnasında medikal bilgileri eksik, senkron tümörü olan ve takip dışı kalmış 73 hasta çalışma dışında bırakılıp toplamda 247 hasta çalışmaya dahil edildi.

4.2. Demografik özellikler

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı 61 olup en genç hasta 33 en yaşlı hasta 87 yaşında idi. Hastalar 65 yaş altı ve 65 yaş ve 65 yaş üstü olarak iki gruba ayrıldığında, 65 yaş altı hasta sayısı 155 (%62,8), 65 yaş ve 65 yaş üstü hasta sayısı ise 92 (%37,2) idi. Ortanca menopoz yaşı 50 (37-57) idi. Tanı anında premenopozal hasta sayısı 36 (%14,6), postmenopozal hasta sayısı 211 (%85,4)'di. Nullipar hasta sayısı 25 (%10,1), parite sayısı 1-4 arası olan hasta sayısı 162 (%70,8), parite sayısı 5 ve üzeri olan hasta sayısı 42 (%18,8) idi.

4.2.1. Hastaların vücut kitle indeksine göre dağılımları

Hastalar, VKİ'ye göre $<30 \text{ kg/m}^2$, $30-39,9 \text{ kg/m}^2$, $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olmak üzere 3 gruba ayrıldı. $\text{VKİ} < 30 \text{ kg/m}^2$ olan hasta sayısı 94 (%38,1), $30-39,9 \text{ kg/m}^2$ arasında olan hasta sayısı 124 (%50,2), $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan hasta sayısı 29 (%11,7) olarak bulundu (Şekil-1).



Şekil-1: Hastaların VKİ'ye göre oranı

4.3. Tümör özellikleri

4.3.1. Tümör çapı

Patoloji sonuçları incelendiğinde median tümör çapı 4 cm olarak bulundu. En küçük tümör çapı 1 cm en büyük tümör çapı ise 11 cm idi. Hastaların tümör çapları 4 cm altı ve 4 ve 4 cm üstü olarak 2 gruba kategorize edildiğinde tümör çapı 4 cm altı olan hasta sayısı 87 (%40,7), 4 ve 4 cm üzeri tümör çapı olan hasta sayısı 127 (%59,3), patoloji sonuçlarında tümör çapına ulaşılamayan hasta sayısı ise 33 idi.

4.3.2. Histolojik tip

Hastaların EK histolojik tiplerine bakıldığında 206 (%83,4) endometrioid tip, 2 (%9,3) seröz tip, 3 (%1,2) müsinöz, 1 (%0,4) adenosarkom, 9 (%3,6) malign mik্স hücreli karsinosarkom, 5 (%2) berrak hücreli tümör tipleri olarak bulundu. Çalışmamızda histolojik tipler endometrioid tip ve nonendometrioid tip olmak üzere 2 alt gruba ayrıldı. Histolojik tiplerin 206 (%83,4)'sı endometrioid tip, 41 (%16,6)'i nonendometrioid tip idi.

4.3.3. Histolojik derece

Patoloji sonuçları incelendiğinde ulaşılan hasta sayısı ve tedavi şekillerindeki farklılıklar nedeni ile histolojik grad 1-2-3 olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Grad 1 olan hasta sayısı 53 (%21,5), grad 2 olan hasta sayısı 117 (%47,4), grad 3 olan hasta sayısı ise 77 (%31,2) idi.

4.3.4. İnvazyon durumu

Hastaların 173 (%70)'ünde servikal invazyon olmayıp, 73 (%29,6)'ünde servikal tutulum vardı. 1 (%0,4) hastanın ise invazyon durumu belirtilmemişti. Miyometrial invazyon ise TNM evresinde kullanılmakta olan miyometriyumun yarısından azına invaze ve yarısı ve yarısından daha fazlasına invaze olmak üzere 2 alt grup şeklinde incelendi. Miyometriyum invazyonu <%50 hasta sayısı 127 (%51,4) , ≥%50 olan hasta sayısı ise 119 (%48,2), miyometriyal invazyonu belirtilmeyen hasta sayısı ise 1 (%0,4) idi.

4.3.5. Lenf nodu tutulumu

Patoloji raporları incelendiğinde, LN tutulumu olmayan hasta sayısı 185 (%74,9), LN tutulumu olan hasta sayısı 33 (%13,4), LN diseksiyonu yapılmadığından LN tutulumu değerlendirilemeyen hasta sayısı ise 29 (%11,7) idi.

4.3.6. Evre

Tanı anında 188 (%76,1) hastanın erken evre 1-2, 59 (%23,9) hastanın ileri evre(3-4), hastalığı olduğu tespit edildi.

4.4. Tedavi

Adjuvan KT alan hasta sayısı 58 (%23,5), adjuvan KT almayan hasta sayısı ise 189 (%76,5) idi. Adjuvan RT almayan hasta sayısı 41 (%16,6), sadece brakiterapi alan hasta sayısı 57 (%23,1), sadece pelvik RT alan hasta sayısı 9 (%3,6), brakiterapi ve pelvik RT'yi eş zamanlı alan hasta sayısı 140 (%56,6) idi. Tanı anında toplam 58 hastaya KT verilmiş olup evre 1 de KT verilen hasta sayısı 10 olup bunların tamamı paklitaksel-karboplatin rejimi idi. Evre 2 hastalarda tanı anında 6 hastaya KT verilmiş bunların 1'i sisplatin, 5'i ise paklitaksel-karboplatin rejimi idi. Tanı anında evre 3 hastalığı olan hastalarda ise 38 hastaya KT verilmiş bunlardan 6'sı siklofosfamid-sisplatin, 1'i doksorubisin-sisplatin, 1'i sisplatin, 30'unda ise paklitaksel-karboplatin rejimi verilmiştir. Tanı anında evre 4 hastalığı olan ve KT verilen 10 hastanın 4'ünde paklitaksel-karboplatin rejimi uygulanmıştır.

4.5. Nüks – metastaz durumu

Evre 1 hastalarda KT uygulanmasına rağmen nüks veya metastatik hastalığı olan hasta sayısı 3(%14,3), KT uygulanmayan hasta grubunda ise nüks veya metastaz olan hasta sayısı 19(%65,5) olarak bulundu. Evre 2 KT uygulanmış hastalarda nüks veya metastatik hastalığı olan hasta sayısı 2(%9,5), KT uygulanmamış nüks veya metastaz olan hasta sayısı 5(%17,2) olarak bulundu. Evre 3 KT uygulanmış hastalarda nüks veya metastatik hastalığı olan hasta sayısı 13(%61,9), KT uygulanmamış nüks veya metastaz olan hasta sayısı 4(%13,8) idi. Evre 4 hastalığı olan 10 hastanın 3(%14,3)'ünde KT sonrası nüks veya progresyon gelişmiş, 10 hastanın 6(%3,2)'sı KT almayı kabul etmemesi veya performans nedeni ile KT uygulanmamıştır. EK'de değişkenlerin nüks veya metastaz ile ilişkisi Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo-6. EK’de hasta karakteristilerinin nüks veya metastaza etkisi

Hasta karakteristikleri	Nüks-met yok	Nüks-met var	P değeri
Yaş>65 Yaş<65	70(%35,5) 127(%64,5)	22(%44) 28(%56)	0,173
Lenf nodu tutulumu Var Yok Yapılmamış	25(%12,7) 148(%75,1) 24(12,2)	8(%16) 37(%74) 5(%10)	0,781
Miyometriyal invazyon>1/2 Var Yok	92(46,9) 104(%53,1)	27(%54) 23(%46)	0,372
Histolojik tip Endometrioid tip Nonendometrioid tip	173(%87,8) 24(%12,2)	33(%66) 17(%34)	0,000*
Tümör çapı <4 cm >4 cm	76(%44,4) 95(55,6)	11(%25,6) 32(74,4)	0,02*
Evre Erken evre(1-2) Geç evre(3-4)	159(%80,7) 38(%19,3)	29(%58) 21(%42)	0,001*
Servikal invazyon Var Yok	55(%28,1) 141(71,9)	18((%36) 32(%64)	0,273
Grad Grad 1 Grad 2 Grad 3	46(%23,4) 101(%51,3) 50(%25,4)	7(%14) 16(%32) 27(%54)	0,000*
VKİ <30 kg/m ² 30-39,9 kg/m ² ≥40 kg/m ²	70(%35,5) 103(%52,3) 24(%12,2)	24(%48) 21(%42) 5(%10)	0,268
Menapoz durumu Premenopozal Postmenopozal	34(%17,3) 163(%82,7)	2(%4) 48(%96)	0,018*

4.6. VKİ'nin Prognostik Faktörler ile İlişkisi

4.6.1. Yaş

Yaşı 65’den küçük hastaların %14,8’inin VKİ grubu 3 idi. Yaşı 65’den büyük hastaların ise %6,5’inin VKİ grubu 3’tü. VKİ 30 ve üstü hastaların %79,3’ü 65 yaşından küçüktü. Genç hastalarda VKİ’de artma eğilimi, yaşlı hastalarda ise VKİ’de azalma eğilimi vardı. VKİ ile yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p=0,075)

4.6.2. Serviks invazyonu

Patoloji sonuçları incelendiğinde serviks invazyonu yapan 73 hastanın 32(%43,8)'sinde VKİ 30'dan daha azdı. Serviks invazyonu yapan 73 hastanın 5(%6,8)'inde VKİ 40'dan daha fazlaydı. VKİ 40 ve üzerinde olan 28 hastanın 23(%82,1)'ünde serviks invazyonu yoktu. Sonuçlar değerlendirildiğinde VKİ yüksek olan hastaların serviks invazyonu azalma eğilimindeydi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,252).

4.6.3. Miyometriyal invazyon

VKİ ile tümöral miyometriyal invazyon değerlendirildiğinde VKİ 30 kg/m² ve altı olan hastaların %41,2'sinde, VKİ 30-40 kg/m² arasında olan hastaların ise %48,7'sinde, VKİ 40 kg/m² ve üzeri olan hastaların ise %10,1'inde miyometriyal invazyon vardı. VKİ ile miyometriyal invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p=0,607).

4.6.4. Lenf nodu tutulumu

Vücut kitle indeksi ile LN arasındaki ilişkiye baktığımızda, LN tutulumu olmayan 185 hastanın 72 (%38,9)'sinin VKİ 30'dan daha azdı, 185 hastanın 90 (%48,6)'ının VKİ 30-39,9 kg/m² aralığında, 23 (%12,4) hastanın VKİ ise 40 kg/m² ve üzerinde idi. LN tutulumu olan 33 hastanın 12 (%36,4)'sinin VKİ 30 kg/m²'den daha az, 33 hastanın 20 (%60,6)'sinin VKİ 30-40 kg/m² aralığında, 33 hastadan 1 (%3) hastanın ise VKİ 40 kg/m² ve üzerinde idi. Veriler değerlendirildiğinde VKİ yüksek olan hastaların LN tutulumunun az olduğu görülmektedir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,191).

4.6.5. Tümör çapı

Vücut kitle indeksi 30 kg/m²'un altında olan 78 hastanın 54 (%69,2)'ünde, VKİ 30-39,9 kg/m² arasında olan hastanın 110 hastanın 59 (%53,6)'unda, VKİ 40 kg/m² ve üzerinde olan 26 hastanın 14 (%53,8)'ünde tümör çapı 4 ve 4'ten büyük olarak tespit edildi. Tümör çapı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yoktu (p=0,083).

4.6.6. Grad

Vücut kitle indeksi 30 un altında olan 94 hastanın 14(%14,9)'u grad1, 50(%53,2)'si grad2, 30(%31,9)'u grad 3 idi. VKİ'i 30-40 arasında olan 124 hastanın 30(%24,2)'unun grad1, 50(%40,3)'sinin grad2, 44(%35,5)'ünün grad 3 idi. VKİ'i 40 ve 40 üstü olan 29 hastanın 9(%31)'unun grad 1, 17(%58,6)'sinin grad 2, 3(%10,3)'ünün grad 3

idi. VKİ ile histolojik grad arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki vardı (p=0,025). VKİ'nin prognostik faktörler ile ilişkisi Tablo-7'de gösterilmiştir.

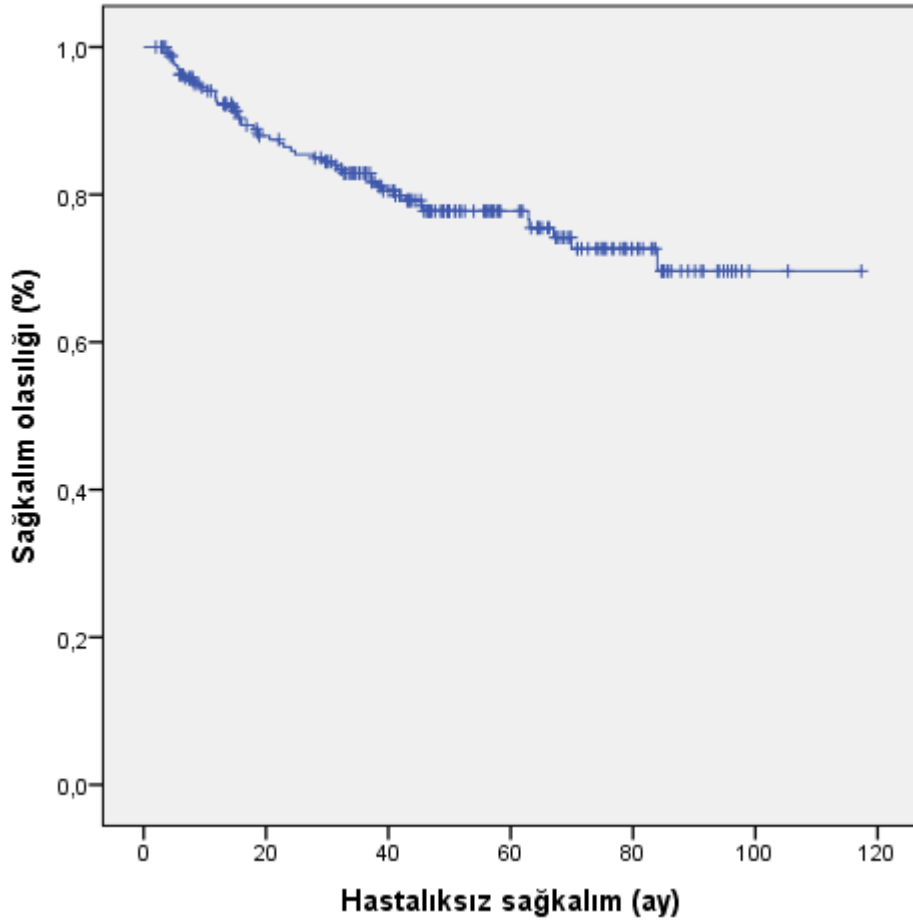
Tablo-7. VKİ ve prognostik faktörlerin ilişkisi

	17,3-29,9 kg/m ² n: 94	30-39,9 kg/m ² n: 124	≥40 kg/m ² n: 29	P değeri
Tanı yaşı <65 Tanı yaşı ≥65	61(%64,9) 33(%35,1)	71(%57,3) 53(%42,7)	23(%79,3) 6(%20,7)	P=0,075
Lenf nodu tutulumu Var Yok Yapılmamış	12(%12,8) 72(%76,6) 10(10,6)	20(%16,1) 90(%72,6) 14(%11,3)	1(%3,4) 23(%79,3) 5(%17,2)	P=0,415
Histolojik tip Endometrioid tip Nonendometrioid tip	81(%86,2) 13(%13,8)	98(%79) 26(%21)	27(%93,1) 2(%6,9)	P=0,122
Tümör çapı <4 cm ≥4 cm	24(%30,8) 54(%69,2)	51(%46,4) 59(%53,6)	12(%46,2) 14(%53,8)	P=0,083
Evre Erken evre Geç evre	72(%76,6) 22(%23,4)	90(%72,6) 34(%27,4)	26(%89,7) 3(%10,3)	P=0,150
Servikal invazyon Var Yok	32(%34) 62(%66)	36(%29) 88(%71)	5(%17,9) 23(%82,1)	P=0,252
Grad Grad 1 Grad 2 Grad 3	14(%14,9) 50(%53,2) 30(%31,9)	30(%24,2) 50(%40,3) 44(%35,5)	9(%31) 17(%58,6) 3(%10,3)	P=0,025
Miyometriyal invazyon>1/2 Var Yok	49(%52,1) 45(%47,9)	58(%46,8) 66(%53,2)	12(%42,9) 16(%57,1)	P=0,607
Menopoz durumu Menopoz öncesi Menopoz sonrası	14(%14,9) 80(%85,1)	19(%15,3) 105(%84,7)	3(%10,3) 26(%89,7)	P=0,787

4.7. Hastaliksız sağkalım

Hastaliksız sağkalım minimum 2 ay, maksimum 117,36 ay olarak bulundu. Ortanca hastaliksız sağkalıma ulaşılamadı. Ortalama hastaliksız sağkalım 92,385 ay idi.(%95 CI;

86,252-98,518) Sırası ile 2 ve 5 yıllık hastaliksız sağkalım %95 ve %90 olarak bulundu. Hastaların hastaliksız sağkalım olasılıkları Şekil-2’de gösterilmiştir.



Şekil-2. Hastaliksız sağkalım

Tümör çapı <4 cm olan hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 103,207 ay (%95 CI; 95,44-110,96), tümör çapı \geq 4 cm hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 72,873 ay (%95 CI; 65,6-80,09) idi. Tümör çapı 4 cm ve üzeri hasta grubunda 5 yıllık sağkalım %76 iken tümör çapı 4 cm'nin altı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 olarak saptandı. Tümör çapı ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$).

Endometrioid tip endometriyum kanseri olan hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 97,768 ay (%95CI; 91,636-103,899), nonendometrioid tip EK hastaların ise hastaliksız sağkalım süresi 47,069 ay (%95 CI; 33,869-60,269) idi. Tümörün histolojik tipi ile hastaliksız sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edildi ($p=0,049$).

Evre ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki incelendi. Erken evre hastaların 2 yıllık hastaliksız sağkalım %95, ileri evre hastaların ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %72 idi. Erken evre hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %88, ileri evre hastalığı olan hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı ise %50 idi. Evre ile hastaliksız sağkalım arasında istatiksels anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,021$).

Histolojik grad ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki incelendi ve medyana ulaşılmadı. Grad 1 hastaların ortalama hastaliksız sağkalım 101,143 ay (%95 CI; 90,238-112,048), grad 2 hastaların hastaliksız sağkalım süresi 85,792 ay (%95 CI;79,964-91,620), grad 3 hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi ise 60,024 ay (%95 CI; 50,827-69,221) idi. Grad ile hastaliksız sağkalım arasında istatiksels olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0,084$).

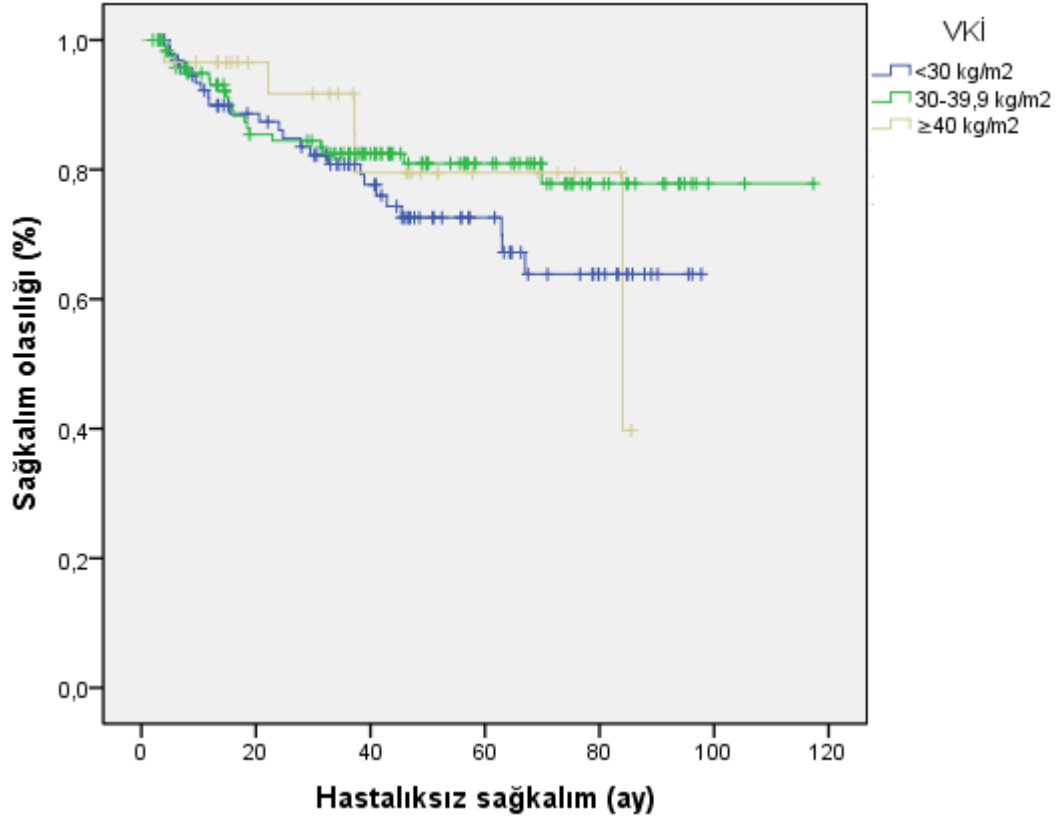
Lenf nodu tutulumu, yaş, servikal invazyon, miyometriyal invazyon, VKİ ile hastaliksız sağkalım süreleri arasında istatiksels olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Hastaliksız sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli analiz ile incelenen ve istatistiksels olarak anlamlı sonuç bulunan ($p<0,05$) histolojik alt tip, tümör çapı, evre, grad, RT çok değişkenli analiz yapılarak incelendi. Yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarının göre histolojik alt tip ile hastaliksız sağkalım arasında istatistiksels bir anlamlı sonuca varıldı ($p=0,049$). Benzer şekilde evre ile hastaliksız sağkalım süreleri arasında da istatistiksels olarak anlamlı sonuç vardı ($p=0,021$). Tüm değişkenlerin hastaliksız sağkalıma etkisi Tablo-8'de gösterilmiştir.

Tablo-8. Hasta karakteristiklerinin hastalıksız sağkalıma etkileri

Hasta karakteristikleri	Ortalama hastalıksız sağkalım (ay)	p değeri	
		Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz
Tanı yaşı <65 ≥65	86,524(80,319-92,728) 88,051(77,645-98,456)	P=0,111	
Lenf nodu tutulumu Var Yok Yapılmamış	72,245(58,207-86,283) 93,556(86,771-100,341) 81,897(70,399-93,395)	P=0,562	
Histolojik tip Endometrioid tip Nonendometrioid tip	97,768(91,636-103,899) 47,069(33,869-60,269)	P=0,000	P=0,049
Tümör çapı <4 cm ≥4 cm	103,207(95,446-110,969) 72,873(65,654-80,092)	P=0,007	P=0,074
Evre Erken evre Geç evre	103,842(98,582-109,102) 58,032 (47,511-68,553)	P=0,000	P=0,021
Servikal invazyon Var Yok	76,147(67,671-84,623) 94,516(87,403-101,629)	P=0,442	
Grad Grad 1 Grad 2 Grad 3	101,143(90,238-112,048) 85,792(79,964-91,620) 60,024(50,827-69,221)	P=0,000	P=0,084
Myometriyal invazyon>1/2 Var Yok	81,234(73,472-88,996) 95,762(87,894-103,630)	P=0,365	
VKİ <30 kg/m ² 30-39,9 kg/m ² ≥40 kg/m ²	74,596(66,839-82,353) 96,815(88,856-104,773) 73,150(62,823-83,476)	P=0,356	
Radyoterapi Yok Brakiterapi Pelvik RT Brakiterapi+pelvikRT	68,507(53,403-83,612) 105,548(95,739-115,358) 43,280(25,099-61,462) 80,333(74,639-86,026)	P=0,006	P=0,821

Vücut kitle indeksi ile hastalıksız sağkalım incelendiğinde VKİ<30 kg/m² olan hastalarda ortanca hastalıksız sağkalım ulaşamadı. VKİ<30 kg/m² olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 74,596 ay(%95 CI; 66,839-82,353) , VKİ 30-39,9 kg/m² arasında olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 96,815 ay(%95 CI; 88,856-

104,773), VKİ \geq 40 kg/m² hastalarda ise ortalama hastaliksız sağkalım 73,150 ay(%95 CI; 62,823-83,476)idi. VKİ ile hastaliksız sağkalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,356). VKİ ile ilişki hastaliksız sağkalım eğrisi Şekil-3’de gösterilmiştir.

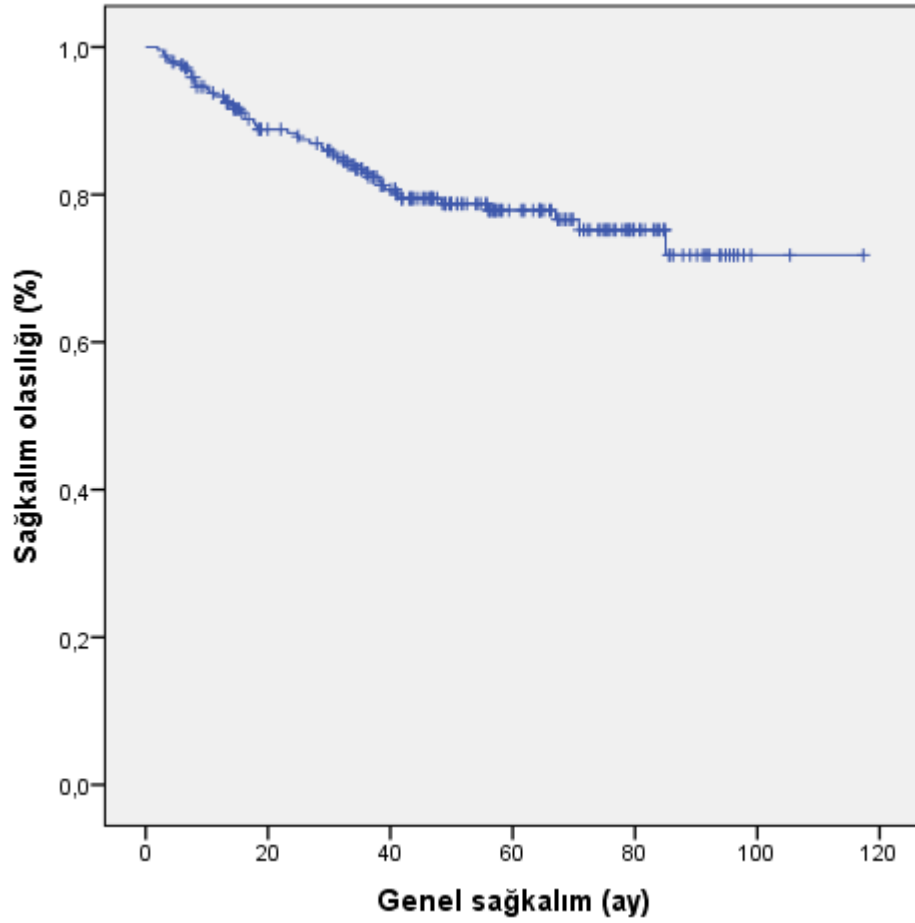


Şekil-3. VKİ'ye göre hastaliksız sağkalım

4.8. Genel sağkalım

Genel sağkalım ortanca değerine ulaşamadı. Hastaların ortalama genel sağ kalım süresi 94,082 ay(%95 CI; 88,201 - 99,963) idi. Hastaların genel sağkalım süreleri 2,86 ay ile 117,36 ay arasında değişmektedir. Hastalarda 5 yıllık genel sağkalım %88 idi.

Hastaların genel sağkalım olasılığı Şekil-4'te gösterilmiştir.



Şekil-4. Genel sağkalım

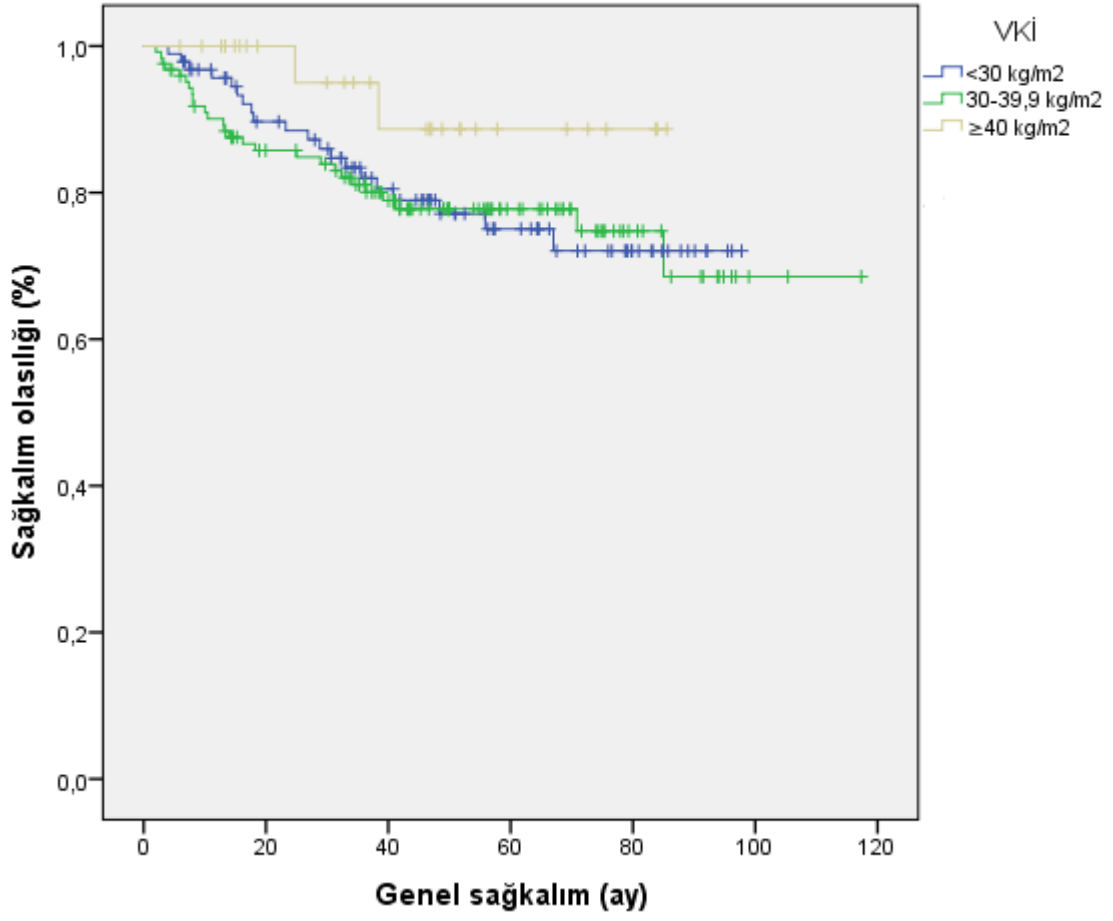
Genel sağkalım üzerine etkileri tek değişkenli analiz ile incelenen ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunan ($p < 0,05$) tümör çapı, grad, histolojik tip, evre, tanı yaşı, serviks invazyonu, miyometriyal invazyon, LN tutulumu, RT çok değişkenli analiz ile incelendi. Yaptığımız çok değişkenli analiz sonuçlarına göre, histolojik alt tip ile genel sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p = 0,005$). Hastalık evresi ile genel sağkalım süresi de arasındaki ilişki istatistiksel anlamlılık taşımaktaydı ($p = 0,049$). Değişkenlerin genel sağkalıma etkisi ve tek ile çok değişkenli analiz sonuçları Tablo-9’da gösterilmiştir.

Tablo-9. Hasta karakteristiklerinin genel sağkalıma etkisi

Hasta karakteristikleri	Ortalama genel sağkalım (ay)	p değeri	
		Tek değişkenli analiz	Çok değişkenli analiz
Tanı yaşı <65 ≥65	91,981(86,720-97,242) 81,611(70,615-92,607)	P=0,001	P=0,130
Lenf nodu tutulumu Var Yok Yapılmamış	65,111(51,133-79,088) 96,202(89,308-103,097) 82,321(70,831-93,810)	P=0,028	P=0,561
Histolojik tip Endometrioid tip Nonendometrioid tip	103,125(98,045-108,204) 44,014(32,468-55,560)	P=0,000	P=0,005
Tümör çapı <4 cm ≥4 cm	106,868(99,995-113,741) 73,933(67,053-80,813)	P=0,001	P=0,061
Evre Erken evre Geç evre	103,842(98,583-109,102) 58,032(47,511-68,553)	P=0,000	P=0,049
Servikal invazyon Var Yok	71,714(62,872-80,556) 98,551(91,708-105,394)	P=0,011	P=0,086
Grad Grad 1 Grad 2 Grad 3	108,479(100,208-116,750) 88,017(82,696-93,338) 60,520(51,982-69,058)	P=0,000	P=0,490
Miyometriyal invazyon>1/2 Var Yok	79,511(71,814-87,209) 100,979(94,032-107,926)	P=0,024	P=0,561
VKİ <30 kg/m ² 30-39,9 kg/m ² ≥40 kg/m ²	79,283(72,214-86,352) 91,842(83,184-100,499) 79,526(71,632-87,420)	P=0,303	
Radyoterapi Yok Brakiterapi Pelvik RT Brakiterapi+pelvikRT	62,083(47,867-76,299) 112,562(106,082-119,042) 40,705(24,076-57,333) 83,770(78,705-88,834)	P=0,000	P=0,792

Vücut kitle indeksi ile toplam sağkalım arasındaki ilişki incelendi ve ortanca değere ulaşılamadı. Beş yıllık genel sağkalım VKİ<30 kg/m² olan grupta %75, VKİ 30-40 kg/m² arası olan grupta %77 idi. İki yıllık genel sağkalımlar ise VKİ ≥40 kg/m² olan grupta %88, VKİ 30-40 kg/m² olan grupta %87, VKİ<30 kg/m² olan grupta ise %87 idi. VKİ ile genel sağkalımlar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. VKİ ile ilişki sağkalım

eğrisi Şekil-5'te gösterilmiştir.



Şekil-5. VKİ'ye göre genel sağkalım

5. TARTIŞMA

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir ve %85-90 yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir. Uygulanacak cerrahi tedavi ve adjuvan tedavi gereksiniminin prognostik faktörler ile ilişkisi bilinmektedir. Prognostik faktörlerin sağkalıma etkisi, yapılan çeşitli çalışmalarda incelenmiş olmakla beraber çalışmamızdaki asıl hedef değiştirilebilir bir faktör olan VKİ'nin prognostik faktörler ve sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır.

Tanı yaşı, sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörüdür. Yaşlı kadınlar daha kötü prognoza sahip olurlar ve genç kadınlara göre daha düşük 5 yıllık sağkalım oranlarına sahiptirler. Lee ve ark.⁶⁸ yaptığı çalışmada 40 yaşın altında tanı alan kadınlarda endometrioid tip erken evre ve iyi diferansiyasyon gösteren EK olma olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Keys ve ark.⁶⁹ tarafından erken evre hastalarında artmış rekürrens riski ile tanı anındaki yaşın ileri olması arasındaki ilişki tanımlanmıştır. Ek olarak, 5 yıllık hastalığa özgül sağkalım, 75 yaş üstü hastalarda %68 oranında, 50-75 yaş arası hastalarda %86 oranında bulunarak, artan yaşın rekürrens için bağımsız bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.⁷⁰ Tanı anındaki yaşları WHO ve NIA'dan aldığı verilere dayanarak 65 yaşlı yaşlılık sınırı olarak alan Bourgin ve ark.¹⁶⁰ yaptığı çalışmaya dayanarak alınmıştır. Biz de bu çalışmada, yaş sınırımızı 65 yaş olarak belirledik. Hastalar 65 yaşından küçük, 65 yaşında ve daha büyük olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Bizim çalışmamızda ise 65 yaşın altındaki hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %86, 65 yaş ve üstü hastaların 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı ise %69 idi. Tanı yaşı 65'den küçük olan hastaların hastaliksız sağkalım süreleri 86,524 ay, 65 ve 65 yaş üstü hastaların hastaliksız sağ kalım süreleri ise 88 aydı. Nevadunsky ve ark.¹⁶¹ yapmış olduğu bir çalışmada, endometrioid tip EK'de artmış VKİ ile tanı yaşı arasında istatistiksel olarak zıt bir ilişki olduğu belirtilmiştir (p=0,001). Nonendometrioid EK olan hastalarda ise böyle bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir. Bunun ana nedeni endometrioid tip EK hastalarında VKİ artıkça çoğunlukla hastaların östrojen bağımlı tip olan endometrioid tip ve düşük grade tümöre sahip olması gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, tanı yaşı ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (p=0,075). Çalışmamızda tanı yaşı ile VKİ arasında anlamlı bir ilişki olmaması yaş sınırının 65 alınması nedeni ile ilgili olabilir. Tanı yaşı ile hastaliksız sağkalım arasında ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,111). Takip süresinin

kısa olması yaşın etkisinin ortaya çıkmasını engellemiş olabilir. Tanı yaşı 65 yaşından küçük hastaların toplam sağ kalım süreleri 91,981 ay, 65 ve 65 yaş üstü hastaların toplam sağ kalım süreleri 81,611 aydı. Tanı yaşının artması ile toplam sağ kalım süreleri kısalma eğilimindeydi. Ancak tanı yaşı ile toplam sağ kalım arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,130$). Bu yaşın ilerlemesi ile beraber tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, hipertansiyon gibi ek hastalık prevalansının artması ile de açıklanabilir. Ancak çalışmamızda hastaların ek hastalıklarına ait verilere ulaşamadığından bu varsayım değerlendirilemedi. Ayrıca tanı yaşı arttıkça sağ kalım süresindeki azalma, hastaların daha fazla nonendometrioid tipte olmasından, genç hastaların ise iyi prognozu olan endometrioid tipte olmasından kaynaklanabilir.

Prognostik bir faktör olan histolojik alt tipin sağkalım üzerine etkisi araştırıldığında, nonendometrioid tip hasta sayısı az olduğundan alt gruplara ayrılmadı. Hastalar endometrioid ve nonendometrioid tip olmak üzere iki gruba ayrılarak histolojik alt tipin sağkalım ve VKİ ile ilişkisi incelendi. Choi ve ark.⁷² yaptığı bir çalışmada 5 yıllık sağkalım endometrioid tipte %60 iken, nonendometrioid tiplerde %42 olarak, 5 yıllık hastaliksız sağkalım ise endometrioid tipte % 61 iken, nonendometrioid tipte %42,9 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranları endometrioid tip hastalarda %95, nonendometrioid tip hastalarda ise %67 idi. Ayrıca, endometrioid tip EK olan hastaların ortalama hastaliksız sağkalım süresi 97,768 ay nonendometrioid tip EK hastaların ise ortalama hastaliksız sağkalım süresi 47,069 ay olarak bulunmuştur. Bu iki histolojik tip arasındaki hastaliksız sağkalım süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,049$). Genel sağkalım süreleri ise endometrioid grupta 103,125 ay (%95 CI; 98,045-108,204), nonendometrioid grupta ise 44 ay (%95 CI; 32,468-55,560) idi. Endometrioid tip hastalarda 2 yıllık toplam sağ kalım oranı %96, nonendometrioid tip hastalarda %55 bulunarak histolojik alt tip ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($p=0,005$). Painter ve ark.¹⁶² yapmış olduğu çalışmada VKİ'nin artması ile EK gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiş. Ancak, bu ilişkinin endometrioid tip hastalarda daha belirgin olduğu vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda ise histolojik alt tip ile VKİ arasında ise istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0,122$). Çalışmamızda nonendometrioid hasta sayısının endometrioid hasta sayısına nazaran az olması istatistiksel anlamlı sonuç elde edilmesini engellemiş olabilir.

Temkin ve ark.¹⁶³ yaptığı çalışmada tümörün histolojik gradı ile VKİ arasındaki ilişki incelenmiş ve bu çalışmada, VKİ'deki artışla ters orantılı olarak tümör gradında azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir. Smits ve ark.¹⁶⁴ yapmış olduğu başka bir çalışmada ise VKİ ile grad arasında anlamlı bir sonuç saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda VKİ fazla olan hastaların gradlarının daha düşük, düşük VKİ sahip hastaların ise daha yüksek gradlı tümör eğilimleri vardı. Aralarındaki bu ilişki ise istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu ilişki obez hastalarda periferik yağ dokuda aromatisasyon ile oluşan östronun artması ile açıklanabilir. VKİ'deki artışla östrojen bağımlı olan endometrioid tip EK sıklığı artar. Sonuç olarak bu durum, obez hastalarda düşük gradlı tümöre sahip olma ihtimalini arttırmaktadır. Kadar ve ark.⁷⁶ tarafından ise evre 1 EK'nin 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı grad 1 tümörde %92 iken, grad 3 tümörlü hastalarda %64 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranları, grad 1'de %90, grad 2'de %94, grad 3'de ise %81 idi. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi grad 1 hastalarda 101,143 ay, grad 2 hastalarda 85,792 ay, grad 3 hastalarda 60,024 ay idi. Grad artması ile sağkalım süreleri azalma eğilimindeydi. Ancak grad ile hastaliksız sağkalım oranları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,084$).

Lenf nodu tutulumu, EK'de prognozu olumsuz yönde etkileyen önemli bir faktördür ve tümörün gradı ve evresinin artışı ile ilişkisi vardır.^{165,74} Çalışmamızda, LN tutulumu olan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı %65, LN tutulumu olmayan hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranı %93 idi. LN tutulumu olan hastaların toplam sağkalım süreleri kısalmış olmasına rağmen aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,561$). LN tutulumu ile hastaliksız sağkalım süresi arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,562$). Bunun sebebi obez hastalarda cerrahi sonrası mortalite ve morbiditenin fazla olması, hastaların ek hastalıkları da düşünülecek olursa LN tutulumu olmayan hastalarda da mortalitenin yüksek olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızda LN diseksiyonu yapılmayan hastalar da mevcuttu. Bu hastaların büyük çoğunluğu cerrahi riski yüksek hastalar ve artmış yağ dokusu nedeni ile LN'ye ulaşamayan hastalardan oluşmaktaydı. VKİ'nin LN tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,415$). Canlorbe ve ark.¹⁶⁷ LN tutulumu ile VKİ arasındaki ilişki incelemiş ve anlamlı bir ilişki bulamamıştır.

Endometriyal kanserde, miyometriyal invazyonun artması lenfatik invazyonu artırarak rekürrensi ve sağkalımı azaltır.^{76,79} EK'de derin miyometriyal invazyonun olması

hematojen yayılım sonucu ile hastalığın nüksü için önemli bir risk faktörüdür.⁸⁰ Kaku ve ark.⁸¹ yapmış olduğu bir çalışmada miyometriyal tutulumun olmadığı ve yüzeysel miyometriyum invazyonunun olduğu hastalarda 5 yıllık sağkalım %80-90 iken derin miyometriyal invazyonun olduğu hastalarda ise %60 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda ise, miyometriyumun yarısından az invazyonu olan hastalarda 5 yıllık genel sağkalım oranı %84, miyometriyum invazyonu yarısı ve yarısından fazla olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %73 idi. Miyometriyal invazyon ile genel sağkalım süreleri azalma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,561$). Miyometriyum invazyonun hastalısız sağkalıma etkisi ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,365$). Böyle bir durumun olması patoloji preparatlarının farklı patologlar tarafından değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Yapılacak çalışmalarda preparatların tek patolog tarafından yeniden incelenmesi ile bu farklılık aşılabılır. VKİ ile tümöral miyometriyal invazyon arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, VKİ 30 kg/m² ve altı olan hastaların %41,2'sinde, VKİ 30–39,9 kg/m² arasında olan hastaların ise %48,7'sinde, VKİ 40 kg/m² ve üzeri olan hastaların ise %10,1'inde miyometriyal invazyon vardı. VKİ ile miyometriyal invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p=0,607$). Canlorbe ve ark.¹⁶⁶ yaptığı çalışmanın sonuçları ise bizimki ile benzer olup VKİ ile miyometriyal invazyon arasında anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,262$).

Endometriyal kanserde, servikal tutulum olup olmamasına göre hastalığın evrelendirilmesi değişmektedir. Servikal tutulumun olması hastalık nüksünde önemli bir faktördür.¹⁶⁵ Çalışmamızda servikal invazyon ile nüks ilişkisi literatür ile uyumlu değildi ($p=0,273$). Servikal invazyonu olan grupta 71,714 ay, servikal invazyonu olmayan grupta ise 98,551 aydı. Servikal invazyon ile genel sağkalım süreleri kısalma olmasına rağmen aralarındaki ilişki istatistiksel anlamlı değildi ($p=0,086$). Hastalısız sağkalımlar arasında da benzer şekilde istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu ($p=0,442$). Literatür ile olan bu fark, preparatların tek patolog tarafından yeniden gözden geçirilmesi ve daha fazla hasta sayısı ile yapılacak olan çalışmalarda gözlemlenmeyebilir. VKİ ile servikal tutulum arasında, yaptığımız çalışmada istatistiksel anlamlı bir sonuca varılamadı ($p=0,252$).

Endometriyal kanserde, tümörün büyüklüğü arttıkça LN metastaz riski artarak sağkalımı azaltır.⁷⁷ Schink ve ark.⁷⁸ tarafından yapılan bir çalışmada evre 1 EK olan hastaların tümör boyutu 2 cm ve altında olanların tümör boyutu 2 cm üzerinde olanlara kıyasla LN metastazı daha az bulunmuştur. Hastaların 5 yıllık sağkalım oranları ise

sırasıyla %98 ve %84 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda tümör çapının ortalama değeri 4 cm olarak bulundu. Bu nedenle tümör çapları 4 cm altı ve 4 ve 4 cm üstü olarak 2 gruba kategorize edildiğinde tümör çapı 4 cm altı olan hasta sayısı 87 (%40,7), 4 ve 4 cm üzeri tümör çapı olan hasta sayısı 127 (%59,3), patoloji sonuçlarında tümör çapına ulaşamayan hasta sayısı ise 33 idi. Tümör çapı 4 cm altı olan hastaların 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %83, 4 cm ve üstü olan hastaların 5 yıllık hastaliksiz sağkalım oranı %76 olarak bulundu ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$). Çap ile toplam sağkalım süreleri irdelendiğinde istatistiksel anlamlı fark gözlemlenmedi ($p=0,061$). Tümör çapı ile VKİ arasında ise anlamlı ilişki yoktu ($p=0,083$).

Evre, EK'de prognozu etkileyen en önemli parametredir.¹⁶⁷ Erken belirti ve bulgu verdiğinden, hastalar sıklıkla erken evrede tanı alırlar. Sorosky ve ark.¹⁶⁸ yaptığı çalışmada hastaların %72'si, Nicholas ve ark.¹⁶⁹ yaptığı çalışmada ise %64'ü evre 1 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda hastaların %59'u evre 1, %17'si evre 2, %19,8 i evre 3, %4 ü evre 4 idi. İleri evre hasta sayımız az olması nedeni ve Smits ve ark.¹⁶⁴ tarafından yapılan benzer çalışmada hastalar erken evre (1-2) ile geç evre (3-4) olacak şekilde kategorize edildiğinden, biz de çalışmamızda evreyi 2 gruba kategorize ettik. Tanı anında 188 (%76,1) hastanın erken evre 1-2, 59 (%23,9) hastanın geç evre (3-4), hastalığı olduğu tespit edildi.

Hastalık evresi arttıkça sağkalım oranları azalmaktadır. Lewin ve ark.¹⁵ yaptığı çalışmada evre 1 hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %83 iken, evre 2 hastalarda %73, evre 3 hastalıkta ise %52'ye düşmektedir. Çalışmamızda ise 5 yıllık toplam sağ kalım oranı erken evre hastalarda %91, geç evre hastalarda %41 idi. Evre ile genel sağkalım süreleri literatür ile benzer sonuçta olup, gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ($p=0,049$). Çalışmamızda hastaliksiz sağkalım oranları erken evre hastalarda %88, geç evre hastalarda ise %50 olup azalma vardı. Hastaliksiz sağkalım ile evre arasında, toplam sağkalımda olduğu gibi, istatistiksel olarak bir anlamlı sonuç vardı ($p=0,021$). Temkin ve ark.¹⁶³ yaptığı çalışmada VKİ ile evre arasında zıt bir ilişki olduğu, VKİ yüksek hastaların çoğunlukla düşük evrede olduğu belirtilmiştir. Nevadunsky ve ark.¹⁶¹ tarafından yapılan çalışmada evre 1-2-3-4 şeklinde kategorize edilmiş ve VKİ ile evre arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=0,10$). Smits ve ark.¹⁶⁴ tarafından yürütülen başka bir çalışmada evre 1-2 erken evre, 3-4 ise geç evre olarak kategorize edilip VKİ ile aralarında ilişki incelendiğinde istatistiksel anlamlı bir sonuca varılmıştır ($p=0,035$). Canlorbe ve ark.¹⁶⁶

yapmış olduğu çalışmada evre FIGO evreleme sistemine dayanarak evre 1A/B, evre 2, evre 3A/B/C, evre 4A/B şeklinde gruplandırılarak VKİ ile evre arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel anlamlı sonuca varılamamıştır (p=0,3215). VKİ ile tümörün evresi arasındaki bu farklı çalışma sonuçları, evrenin farklı şekillerde kategorize edilmiş olması ile açıklanabilir. Obez hastalarda daha sık görülen ve daha az agresif tip tümör olan endometrioid kanser daha fazla görülmesine istinaden, obez hastaların daha erken evrede tanı alma ihtimali düşünülebilir. Ancak obez hastalara eşlik eden ek hastalıklar nedeni ile bu hastalar yüksek intraoperatif riske ve morbiditeye sahiptir. Ayrıca, cerrahi süresinin kısaltılması amacıyla LN diseksiyonun yapılamaması da evrenin yanlış değerlendirmesine yol açabilir.

Ko ve ark.¹⁷⁰ VKİ daha az olan hastaların, VKİ daha fazla olan hastalara nazaran daha fazla rekürrens ve düşük sağkalım oranları olduğu belirtilmiştir (p=0,005). Billingsley ve ark.¹⁷¹ yaptığı çalışmada 154 tip 2 EK hastaların VKİ ile sağkalım süre ve oranları arasındaki ilişki incelenmiş ve VKİ ile hastalısız sağkalım ve toplam sağ kalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Gunderson ve ark.¹⁷² yapmış olduğu çalışmada ise VKİ arttıkça bütün nedenlere bağlı ölüm oranında artış olmakla birlikte, hastalığa özgül ölüm oranlarında anlamlı bir artış saptanmamıştır. Bu çalışmada obez kadınların LN tutulumunun daha az sıklıkta olduğu, tümörün grad ve histopatolojisinin düşük riskli olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, obez kadınların hastalığa özgül mortalite oranlarının ve hastalık nüksünün daha az olduğu, buna karşın obez kadınlarda, operasyon sonrası daha uzun hastanede kalma süresine, daha yüksek enfeksiyon oranlarına, daha fazla ve uzun antibiyoterapi kullanımına, derin ven trombozu ve yara yeri enfeksiyonlarına ikincil ölümlerin daha fazla olduğu belirtilmiştir. Cohn ve ark.¹⁷³ yaptığı bir çalışmada evre 2 morbid obez hastalarının 5 yıllık sağkalım oranlarının, VKİ 30-40 kg/m² ve VKİ<30 kg/m² olan evre 2 EK'li olgulardaki sağkalım oranlarına nazaran anlamlı düşüş olduğu saptanmıştır. Everett ve ark.¹⁷⁴ çalışmamızla benzer şekilde VKİ'yi 3 gruba ayırarak sağ kalımları incelemiş ve VKİ>40 kg/m² olan hastaların DM, hipertansiyon gibi ek hastalıklara daha fazla sahip olduğu ve bu hastaların operasyon sürelerinin normal-preobez hastalara nazaran daha uzun sürdüğü saptanmıştır. Obez hastaların erken evre, düşük grad, daha az agresif tip olan endometrioid tip EK olduğu saptanmış. Buna rağmen 3 grupta sağkalım süreleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızda VKİ ile genel sağkalım arasındaki ilişki incelendiğinde 5 yıllık genel

sağkalım oranı $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ olan grupta %75, $VKİ 30-39,9 \text{ kg/m}^2$ arası olan grupta %77 idi. Hastaların 2 yıllık genel sağkalım oranları ise $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ olan grupta %88, $VKİ 30-40 \text{ kg/m}^2$ olan grupta %87, $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ olan grupta ise %87 idi. $VKİ$ ile genel sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,303$). $VKİ$ ile hastalısız sağkalım süreleri incelendiğinde $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 74,596 ay (%95 CI; 66,839-82,353), $VKİ 30-40 \text{ kg/m}^2$ arasında olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım 96,815 ay (%95 CI; 88,856-104,773), $VKİ \geq 40 \text{ kg/m}^2$ hastalarda ise ortalama hastalısız sağkalım 73,150 ay (%95 CI; 62,823-83,476) idi. $VKİ$ ile hastalısız sağkalım süreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,356$). Çalışmamıza tüm evrelerdeki endometrioid ve nonendometrioid hastalar dahil edilmiştir. Alt grup analizleri yaparak $VKİ$ ile sağkalım oranlarını yeniden değerlendirmek sonuçları farklı etkileyebilir. Obez hastaların sağkalım sonuçlarındaki bu farklılık, obez hastalarda artmış vücut yüzey alanının verilen KT miktarının yeterliliği, ilacının dağılım hacmi ve ilacın vücutta kalış süresine etkisi ile ilişkili olabilir. Bir diğer etmen, uygulanacak olan RT şeklidir. Eksternal RT tedavi endikasyonu olan obez hastaların RT cihazına uygunlusuzluğu nedeni ile bu hastalara sadece brakiterapi uygulanmış olması da sağkalım sürelerini etkileyebilir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. Vücut kitle indeksini yalnızca grad ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
2. Genç hastalarda VKİ’de artma eğilimi, yaşlı hastalarda ise VKİ’de azalma eğilimi vardı. VKİ ile yaş arasındaki ilişkiye baktığımızda sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. Veriler değerlendirildiğinde VKİ yüksek olan hastaların LN tutulumunun az olduğu görülmektedir. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi.
4. Tümör çapı ile VKİ arasındaki ilişki irdelendiğinde VKİ düşük olanlar daha büyük tümör çapına sahipti. Ancak ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi.
5. VKİ ile hastalısız sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki yoktu.
6. Prognostik faktörlerin genel sağkalıma etkisi incelendiğinde histolojik alt tip ve evre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
7. Prognostik faktörlerin hastalısız sağkalıma etkisi incelendiğinde benzer şekilde histolojik alt tip ve evre istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
8. VKİ’i endometriyum kanseri için önemli bir risk faktörüdür.
9. Ancak VKİ’nin grad dışında diğer prognostik faktörler ile ilişkisi gösterilememiştir.
10. VKİ’nin sağkalıma etkisi; hastaların ölüm nedenleri, yandaş hastalıkları, cerrahi mortalite ve morbidite, cerrahi evrelemenin yapılıp yapılmaması, kemoradyoterapinin etkinlik ve güvenliği gibi bir çok faktöre bağlı olup, VKİ ile sağkalım arasındaki ilişkinin uzun yıllar tartışılması öngörülmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Endometriyum kanseri tanısı almış hastalarda vücut kitle indeksinin (VKİ) prognostik faktörler ve sağkalıma etkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma tek merkezli retrospektif klinik çalışmadır. Endometriyum kanseri tanısı almış 247 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların VKİ'si, tanı yaşı, menapoz durumları, tümör çapı, tümörün histopatolojik tipi, gradı, evresi, myometriyal invazyon, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu, RT durumu, RT tipi, aldığı KT rejimleri, nüks ve metastaz durumları, hastalısız sağkalım ve genel sağkalımları belirlendi. VKİ'nin prognostik faktörlerle ilişkisi ki-kare testi, sağkalım analizi ise Kaplan-meier ve cox analizi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların VKİ'i <30 kg/m², 30-39,9 kg/m², ≥ 40 kg/m² olmak üzere 3 gruba kategorize edildi. Prognostik faktörlerden yaş, menapoz durum, histolojik alt tip, tümör çapı, grade, evre, servikal invazyon, myometriyal invazyon, lenf nodu tutulumu ile VKİ ile ilişkisi incelenmiştir. VKİ ile grad arasında ilişki anlamlı olup diğer prognostik faktörler ile ilişkisi istatistiksel anlamlı değildi. Genel sağkalım ve hastalısız sağkalıma etki eden faktörler çok değişkenli analiz ile incelendiğinde evre ve histolojik alt tip istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. VKİ'nin genel sağkalım ve hastalısız sağkalıma etkisi anlamlı bulunmamıştır.

Sonuç: Hastaların VKİ'si ile gradı arasında istatistiksel anlamlı ters bir ilişki vardı. Ancak bu etkinin genel ve hastalısız sağkalıma etkisi gösterilememiştir.

Anahtar kelimeler: endometriyum kanseri, sağkalım, prognostik faktörler, vücut kitle indeksi

8. ABSTRACT

Aim: The aim of the study is to investigate the effect of body mass index on prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer.

Introduction and Method: This is a single center retrospective clinical study. A total of 247 patients with endometrial cancer were evaluated. The BMI, age of diagnosis, menopausal status, tumor size, histopathological type of tumor, tumor grade, myometrial invasion, cervical invasion, lymph node involvement, RT status, RT type, KT regimens, recurrence and metastasis status, disease-free survival and overall-survival ratios of the patients were determined. The relationship between BMI and prognostic factors is evaluated with chi-square test and survival analysis is evaluated using Kaplan-meier and cox analysis.

Symptoms: The BMI of the patients were categorized into 3 groups as $<30 \text{ kg / m}^2$, $30-39,9 \text{ kg / m}^2$, $\geq 40 \text{ kg / m}^2$. Age, menopausal status, histological subtype, tumor size, grade, stage, cervical invasion, myometrial invasion, lymph node involvement and relationship with BMI were investigated. The relationship between BMI and grade was significant and its relationship with other prognostic factors was not statistically significant. When the factors affecting overall-survival and disease-free survival were analyzed by multivariate analysis, the stage and histological subtypes were found statistically significant. The effect of BMI on overall survival and disease-free survival was not significant.

Conclusion: There was a statistically significant inverse relationship between BMI and grade. However, the effect of this effect on total and disease-free survival has not been demonstrated.

Key words: endometrial cancer, survival, prognostic factors, body mass index

9. KAYNAKLAR

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
2. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D, McNeeley SG, Stefanick ML, et al. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):376–82.
3. Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, et al: Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *JAMA* 315:2284-2291, 2016
4. Reeves GK, Pirie K, Beral V ve ark. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: Cohort study. *BMJ* 2007;335(7630):1134.
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Continuous Update Project Report. Food: Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. 2013
6. McCullough ML, Patel AV, Patel R ve ark. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:73-79, 2008.
7. Simo' R, Sa'ez-Lo'pez C, Barbosa-Desongles A ve ark. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:376-383.
8. Simo' R, Saez-Lopez C, Lecube A ve ark. Adiponectin upregulates SHBG production: Molecular mechanisms and potential implications. *Endocrinology* 2014;155:2820-2830.
9. Blakemore J, Naftolin F. Aromatase: Contributions to physiology and disease in women and men. *Physiology (Bethesda)* 2016;31:258-269.
10. O'Connor KA, Ferrell RJ, Brindle E ve ark. Total and unopposed estrogen exposure across stages of the transition to menopause. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:828-836.
11. Keys TJ, Pike M. The dose-effect of relationship between 'unopposed' oestrogens, endometrial mitotic rate: its central role in explaining, predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer*. 1988;57:205-12.

12. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.
13. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. [13 August 2012]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
14. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10–29.
15. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol*. 2010;116(5):1141-9.
16. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, Cohn DE, Walker JL, Moore RG, Downs LS, Soslow RA, Zaino R. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):277-84.
17. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010;21:1851-6.
18. Kurman RJ. Endometrial carcinoma, In: Blaustein's pathology of the female genital tract, 1st ed. New York: Springer; 1994.p.439–87.
19. Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. Stenberg's diagnostic surgical Pathology. 4th. Ed. Philadelphia: Lipincott Williams & Wilkins; 2004.p.2435–43.
20. Hendrickson MR, Kempson LR. Uterus and fallopian tubes. Stenberg SS, In histology for pathologists. 1st. New York: Raven press; 1992.p797–835.
21. The Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(5 Pt 1):1213-23.
22. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64.

23. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, Lindgren A, Pettersson B, Hoover R, Schairer C. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ* 1989;298:147-51.
24. Chandeying P, Pantasri T. Prevalence of conditions causing chronic anovulation and the proposed algorithm for anovulation evaluation. *J Obstet Gynaecol Res* 2015 Jul;41(7):1074-9. doi: 10.1111/jog.12685.
25. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:341-354.
26. Fader A, Arriba L, Frasure H, Vivian E. von Gruenigen. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic Oncology*. 2009;114:121-127.
27. Chen JY, Kuo SJ, Liaw YP, ve ark. Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study. *Journal of Cancer*, 2014 Jan 23;5(2):151-5.
28. Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between “unopposed” oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988;57:205–12.
29. Vitoratos N, Gregoriou O, Hassiakos D, Zourlas PA. The role of androgens in the late-premenopausal woman with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;34:157-61.
30. Lukanova, A., et al., Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *International Journal of Cancer*, 2004. 108(3): p. 425-432.
31. Gunter M, Hoover D, Yu H, Wassertheil-Smoler S, Manson J, Li J, et al. A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:921–9.
32. Pellerin, G.P. and M.A. Finan, Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2005. 193(5): p. 1640-1644.
33. Schouten LJ, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1635–8.

34. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller R, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371:569–78.
35. Wartko P, Sherman M, Yang H, Felix A, Brinton L, Trabert B. Recent changes in endometrial cancer trends among menopausal-age U.S. women. *Cancer Epidemiol* 2013;37: 374–7.
36. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89-98.
37. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2007; 107:159.
38. Kwon JS, Scott JL, Gilks CB, et al. Testing women with endometrial cancer to detect Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2011;29:2247.
39. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, Snyder CL, Lynch JF, Boland CR. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009;76:1–18.
40. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:89-98.
41. Koornstra JJ1, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009;10:400-8.
42. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
43. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, Schmeler KM, Slomovitz BM, Bray MS, Gershenson DM, Lu KH. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. *Cancer*. 2006;106(11):2376-81.
44. Westin SN, Broaddus RR, Deng L, et al: Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther* 8:2126-2135.
45. Løchen ML, Lund E. Childbearing and mortality from cancer of the corpus uteri. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:373.

46. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998;76:784.
47. Zhou B, Yang L, Sun Q ve ark. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008;121:501-508.
48. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:2840–2847.
49. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol.* 2010;206:141–157
50. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S ve ark. Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012;176:269.
51. Conroy MB, Sattelmair JR, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Lee IM. Physical activity, adiposity, and risk of endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2009 Sep;20(7):1107-15.
52. Bohn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res* 2014;58: 915.
53. Yang TO, Crowe F, Cairns BJ, Reeves GK, Beral V. Tea and coffee and risk of endometrial cancer: cohort study and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2015 Mar; 101(3): 570–578
54. Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D, Bourne T, Timmerman D. Intra-cavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. *Facts, views & vision in Ob Gyn.* 2015;7(1):17-24.
55. Chen L, Berek JS. Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis: Wolters Kluwer; [updated Apr 08, 2014]. Available from: www.uptodate.com.
56. Committee on Practice Bulletins - Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.
57. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (eds) (2014) Tumours of the female reproductive organs. WHO classification of tumours. IARC Press, Lyon

58. DJ Dabbs, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate Filaments in Endometrial and Endocervical Carcinomas: The Diagnostic Utility of Vimentin Patterns. *The American Journal of Surgical Pathology* 1986;10(8): 568-576.
59. Xiong J, He M, Jackson C, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:1231.
60. Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumors). In Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of Endometrium*. 2th ed, Italy: Arnold, 2002;145-172.
61. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014; 133:221.
62. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K ve ark. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British Journal of Cancer* 2006;94(5): 642-646.
63. Gregg S, Mangili G, Scaffa C ve ark. Uterine papillary serous, clear cell, and poorly differentiated endometrioid carcinomas: a comparative study. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:661–667. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182150c89.
64. Anderson MC, Robboy SJ, Russel P, Morse A. Endometrial carcinoma. *Pathology of Female Reproductive Tract*. China: Churchill Livingstone 2002;331-359.
65. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reprod Sci* 2010;17:673-8.
66. Arend R, Doneza JA, Wright JD. Uterine carcinosarcoma. *Curr Opin Oncol* 2011; 23:531.
67. Zelmanowicz A, Hildesheim A, Sherman ME ve ark. Evidence for a common etiology for endometrial carcinomas and malignant mixed müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 1998;69:253.
68. Lee NK, Cheung MK, Shin JY ve ark. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive aged women. *Obstet. Gynecol.* 2007;109:655–662
69. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL ve ark. A Phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial

- adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol. Oncol.* 2004;92(3): 744–751.
70. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW ve ark. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991;78:63–69
 71. Soslow RA. High-grade endometrial carcinomas—strategies for typing. *Histopathology*, 2013;62(1):89-110.
 72. Choi E, Kim J, Kim O, Byun S, Park S, Kwon S. Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiation Oncology Journal* 2012;30(3):108-116
 73. Creasman WT, Kohler MF, Odicino F, Maisonneuve P, Boyle P. Prognosis of papillary serous, clear cell, and grade 3 stage I carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol.* 2004;95(3):593–596.
 74. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60:2035–2041.
 75. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW ve ark. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-69.
 76. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992;80:655-659.
 77. Todo Y, Choi HJ, Kang S ve ark. Clinical significance of tumor volume in endometrial cancer: a Japan–Korea cooperative study. *Gynecol Oncol* 2013;131(2):294-298
 78. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, Lurain JR. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*, 1991;67(11):2791-4.
 79. Di Saia PJ ve Creasman WT, *Clinical gynecologic oncology*. 2012: Elsevier Health Sciences.
 80. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80(2):233-8.
 81. Kaku T, Tsuruchi N, Tskumoto N ve ark. Reassessment myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obset Gynecol* 1994;84:979-982.

82. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS Jr, McCarty KS Sr, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:922–932.
83. Palmer DC, Muir IM, Alexander AI, Cauchi M, Bennett RC, Quinn MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:388–393 .
84. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ ve ark. Relation ship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carsinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991; 40:55-65.
85. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT ve ark. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124(1):31–35.
86. Kyrgiou M, Chatterjee J, Lyus R, Amin T, Ghaem-Maghani S. The role of cytology and other prognostic factors in endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology. J Obstet and Gynaecol.* 2013;33(7):729-34.
87. Shiozaki T, Tabata T, Yamada T, Yamamoto Y, Yamawaki T, Ikeda T. Does positive peritoneal cytology not affect the prognosis for stage I uterine endometrial cancer?: the remaining controversy and review of the literature.*Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):549-55.
88. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol,* 2001;82(3):470-473.
89. Black JD, English DP, Roque DM, Santin AD. Targeted therapy in uterine serous carcinoma: an aggressive variant of endometrial cancer. *Womens Health* 2014;10:45–57.
90. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM ve ark. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010;116:15–20.
91. Rolitsky CD, Theil KS, McGaughy VR, Copeland LJ, Niemann TH. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18(2):138–143.

92. Weigelt B, Banerjee S. Molecular targets and targeted therapeutics in endometrial cancer. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:554–563.
93. Lee EJ, Kim TJ, Kim DS et al. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecol Oncol* 2010;116:533–538.
94. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT ve ark. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:924–930.
95. Bonorow RC, Morrow CP, Creasman WT ve ark. Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-832.
96. Cowles TA, Magrina JF, Masterson BJ, Caphen CV. Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413-416.
97. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN ve ark. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 1987;60:2035-2041.
98. Benedet JL, Bender H, Jones H ve ark. FIGO staging classification and clinical practice guidelines of in the managements of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:209-262.
99. Wright JD, Barrena Medel NI, Sehouli J ve ark. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet* 2012;379:1352-1360.
100. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
101. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:109.
102. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:110-111.
103. Amin MB, Edge SB, Greene FL, ve ark. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th edition. New York: Springer; 2017.
104. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytonology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol*. 2009;115:18-25.

105. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:470-473.
106. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. Version 1.2018-October 13,2017
107. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol* 2009 Nov 10;27(32):5331-6
108. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. (2000 Jun). Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1506-19.
109. Milam MR, Java J, Walker JL, ve ark. Nodal metastasis in endometrioid endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2012;119:286-292.
110. Neubauer NL, Lurain JR. The role of lymphadenectomy in surgical staging in endometrial cancer. *Int J Surg Oncol* 2011;2011:814649.
111. Kitchenere H, Swart AM, Qian Q ve ark. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC Trial): a randomized study. *Lancet* 2009;373:125-136
112. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F ve ark. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1707-1716.
113. Koury-Collado F, Glaser GE, Zivonovic O ve ark. Improving sentinel lymph node detection rates in endometrial cancer: How many cases are needed? *Gynecol Oncol* 2009;115:453-455
114. Soliman PT, Westin SN, Dioun S ve ark. A prospective validation study of sentinel lymph node mapping for high-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:234-239.
115. Klopp A, Smith BD, Alektiar K ve ark. The role of postoperative radiation therapy for endometrial cancer: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol* 2014;4:137-144.
116. Becker M, Malafy T, Bossart M, Henne K, Gitsch G, Denschlag D. Quality of life and sexual functioning in endometrial cancer survivors. *Gynecol Oncol.*

- 2011;121(1):169-73.
117. Nout RA, Smit VT, Putter H ve ark. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2010;375(9717):816-23.
 118. Blake P, Swart AM, Orton J ve ark. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 randomised trials):pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. *Lancet*. 2009 Jan 10;373(9658):137-46.
 119. Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Warlam-Rodenhuis CC ve ark. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(4): e631-8.
 120. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL ve ark. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004 Mar;92(3):744-51.
 121. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC ve ark. Survival after relapse in patients with endometrial cancer: results from a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2003;89:201-209.
 122. Miller D, Filiaci V, Fleming G ve ark. Randomized Phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2012;125:771
 123. Sovak MA, Dupond J, Hessley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: A Large retrospective study. *Int J Gyneol Cancer* 2007;17:197-203
 124. Homesley HD, Filiaci V, Markman M ve ark. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carciosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:526-531.
 125. Cella D, Huang H, Homesley HD ve ark. Patient-reported peripheral neuropathy of doxorubicin and cisplatin with and without paclitaxel in the treatment of advanced endometrial cancer: Results from GOG 184. *Gynecol Oncol* 2010;119:538-542.

126. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D ve ark. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004;22:219-2166.
127. Whitney CW, Brunetto WL, Zaino RJ ve ark. Phase II study of medoxyprogesterone acetate plus tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2004;92:4-9
128. Barker LC, Brand IR, Crawford SM. Sustained effect of the aromatase inhibitors anastrozole and letrozole on endometrial thickness in patients with endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Curr Met Res Opin* 2009;25:1105-1109.
129. Decruse SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:964-978.
130. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L ve ark. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101:520-529
131. Greer BE, Goff BA, Koh WJ. Endometrial Carcinoma. In: Johnson FE, Virgo KS, eds. *Cancer Patient Follow-up*. St. Louis: Mosby;1997:357-377
132. WHO. Obesity and overweight. WHO fact sheet No 311, updated March 2013. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ accessed on 3rd May 2013
133. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Geneva: The World Health Organization; 2000. Technical Report Series no. 894
134. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*. 2002 Sep;25(9):1551-6.
135. Satman I, Omer B, Tutuncu Y ve ark.; TURDEP-II Study Group. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol*. 2013 Feb;28(2):169-80.
136. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Obezite Diyabet ve Metabolik Hastalıklar Daire Başkanlığı, 2016
137. WHO. Obesity and overweight. 2017. www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/obesity-and-overweight
138. TEMD 2017. OBEZİTE TANI VE TEDAVİ KILAVUZU. sayfa 16
139. Allott EH, Hursting SD. Obesity and cancer: mechanistic insights from transdisciplinary studies. *Endocr Relat Cancer*. 2015 Dec;22(6):22:R365-86.

140. Park J, Morley TS, Kim M ve ark. Obesity and cancer: Mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol* 2014;10:455-465.
141. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 2011;11:886-895.
142. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:484-498
143. Klopp AH, Zhang Y, Solley T, et al: Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors. *Clin Cancer Res* 18:771-782, 2012
144. Pope BD, Warren CR, Parker KK ve ark. Microenvironmental control of adipocyte fate and function. *Trends Cell Biol* 2016;26:745-755.
145. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M ve ark. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:150-4
146. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987;45:290-295.
147. Bulun SE, Simpson ER. Regulation of aromatase expression in human tissues. *Breast Cancer Res Treat.* 1994;30:19-29
148. Vicennati V, Garelli S, Rinaldi E ve ark. Obesity related proliferative diseases: The interaction between adipose tissue and estrogens in post-menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2015;21:75-87
149. Zhao H, Zhou L, Shangguan AJ ve ark. Aromatase expression and regulation in breast and endometrial cancer. *J Mol Endocrinol* 2016;57:R19-33
150. Deng L, Feng J, Broaddus RR. The novel estrogen-induced gene EIG121 regulates autophagy and promotes cell survival under stress. *Cell Death Dis* 2010;1:e32
151. Westin SN, Broaddus RR, Deng L ve ark. Molecular clustering of endometrial carcinoma based on estrogen-induced gene expression. *Cancer Biol Ther* 2009;8:2126-2135.
152. Thomas C, Gustafsson JA. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer* 2011;11:597-608.
153. Cavalieri E, Rogan E. The molecular etiology and prevention of estrogen-initiated cancers: Ockham's Razor: Pluralitas non est ponenda sine necessitate. Plurality should not be posited without necessity. *Mol Aspects Med* 2014;36:1-55.

154. Cavalieri EL, Rogan EG. Depurinating estrogen-DNA adducts, generators of cancer initiation: Their minimization leads to cancer prevention. *Clin Transl Med* 2016;5(1):12.
155. Masur K, Vetter C, Hinz A ve ark. Diabetogenic glucose and insulin concentrations modulate transcriptome and protein levels involved in tumour cell migration, adhesion and proliferation. *Br J Cancer* 2011;104:345-352.
156. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014;38:330-336.
157. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: New mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:484-498.
158. Simo´ R, Sa´ez-Lo´pez C, Barbosa-Desongles A ve ark. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:376-383.
159. Simo´ R, Barbosa-Desongles A, Sa´ez-Lopez C ve ark. Molecular mechanism of TNFa-induced downregulation of SHBG expression. *Mol Endocrinol* 2012;26:438-446.
160. Bourgin C, Saidani M, Poupon C, et al. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2016 Feb;42(2):166-75.
161. Nevadunsky NS, van Arsdale A, Strickler HD ve ark. Obesity and age at diagnosis of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2014;124:300-6
162. Painter JN, O´mara TA, Marquart L ve ark. Genetic risk score mendelian randomization shows that obesity measured as body mass index, but not waist:hip ratio, is casual for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Nov;25(11):1503-1510.
163. Temkin SM, Pezzullo JC, Hellmann M, Lee YC, Abulafia O. Is body mass index an independent risk factor of survival among patients with endometrial cancer? *Am J Clin Oncol.* 2007;30:8-14.
164. Smits A, Lopez A, Das N, Bekkers R, Galaal K. The impacts of BMI on quality of life in obese endometrial cancer survivors: Does size matter? *Gynecol Oncol* 2014 Jan;132(1):137-41.
165. Kim JW, Kim SH, Kim YT, Kim DK. Clinicopathologic and biological parameters predicting the prognosis in endometrial cancer. *Yonsei Med J.* 2002;43(6):769-78

166. Canlorbe G, Bendifallah S, Raimond E ve ark. Severe obesity impacts recurrence-free survival of women with high-risk endometrial cancer: results of a French multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:2714-21.
167. Berek JS, Hacker NF. *Uterine Cancer. Gynecologic Oncology*. 5 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010:396-442.
168. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;120(2pt 1):383-97.
169. Nicholas Z, Hu N, Ying J, Soisson P, Dodson M, Gaffney DK. Impact of comorbid conditions on survival in endometrial cancer. *Am J Clin Oncol*. 2014;37(2):131-4.
170. Ko M, Walter P, Clark L ve ark. The complex triad of obesity, diabetes and race in type I and II endometrial cancers: prevalence and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 2014;133(1):28-32.
171. Billingsley CC, Cansino C, O'Malley DM ve ark. Survival outcomes of obese patients in type II endometrial cancer: defining the prognostic impact of increasing BMI. *Gynecol Oncol* 2016;140:405-8.
172. Gunderson CC, Java J, Moore KN, Walker JL. The impact of obesity on surgical staging, complications, and survival with uterine cancer: a gynecologic oncology group LAP2 ancillary data study. *Gynecol Oncol* 2014;133:23-27.
173. Cohn DE, Woeste EM, Cacchio S, Zanagnolo VL, Havrilesky LJ, Mariani A. Clinical and pathologic correlates in surgical stage II endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 2007;109:1062-7.
174. Everett E, Tamimi H, Greer B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2003;90:150-7.