

**T.C.**  
**ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE SERUM ADİPOKİNLERİ İLE**  
**TÜMÖR MİTOTİK VE APOPTOTİK AKTİVİTE DÜZEYLERİ ARASINDAKİ**  
**İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. AYŞE ZEHRA ÖZDEMİR**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. A.KÖKÇÜ**

**SAMSUN -2015**

## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlarken bana destek olan ve sabır gösteren; tüm yardımları için tez danışmanım Prof. Dr. Arif KÖKÇÜ'ye teşekkür ederim.

Çalışma boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana yardımcı olan Doç. Dr. Handan Çelik'e ve Yrd. Doç. Dr. Emel Kurtođlu'na teşekkür ederim.

Tezimin ELISA incelemelerini yapan ve yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Keramettin YANIK 'a teşekkür ederim.

Tezimin immünhistokimyasal incelemelerini yapan ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Mehmet Kefeli 'ye teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
TABLO LİSTESİ .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ .....	v
KISALTMALAR LİSTESİ .....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Epidemiyoloji .....	2
2.2. Histopatoloji ve risk faktörleri: .....	2
2.2.1. Obesite: .....	3
2.2.2. Yaş: .....	4
2.2.3. Parite: .....	4
2.2.4. Erken menarş geç menapoz: .....	4
2.2.5. Aile öyküsü: .....	4
2.2.6. Tamoksifen kullanımı: .....	5
2.2.7. Kombine oral kontraseptif kullanımı: .....	5
2.2.8. Hormon replasman tedavisi: .....	5
2.2.9. Polikistik over sendromu : .....	5
2.2.10. Diabetes mellitus, hipertansiyon, safra kesesi hastalıkları: .....	5
2.2.11. Sigara: .....	6
2.2.12. Beslenme: .....	6
2.3. Önleme: .....	6
2.4. Klinik Bulgular .....	7
2.5. Tanı .....	7
2.5.1. Muayene: .....	7
2.5.2. Smear: .....	7
2.5.3. Endometrial biyopsi: .....	8
2.5.4. Histeroskopi: .....	8
2.5.5. Transvajinal ultrasonografi: .....	8
2.5.6. Laboratuvar testleri: .....	8
2.5.7. Diğer görüntüleme yöntemleri: .....	9
2.6. Patoloji: .....	9
2.7. Yayılım: .....	13
2.8. Evreleme: .....	13
2.9. Prognostik faktörler: .....	14
2.9.1. Yaş: .....	14
2.9.2. Histolojik tip: .....	15
2.9.3. Histolojik grade: .....	15
2.9.4. Tümör boyutu: .....	15
2.9.5. Hormon reseptör pozitifliği: .....	15
2.9.6. DNA ploidi: .....	15
2.9.7. Myometrial invazyon: .....	15
2.9.8. Lenfovasküler invazyon: .....	16
2.9.9. Servikal tutulum: .....	16
2.9.10. Lenf nodu metastazı: .....	16
2.9.11. Peritoneal sitoloji: .....	16
2.9.12. Onkogenler: .....	16
2.9.13. Proliferasyon belirteçleri: .....	17
2.10. Postoperatif tedavi: .....	17
2.11. İzlem: .....	18
2.12. Fertilité korunması: .....	18
3. SERUM ADİPOKİNLERİ: .....	19

4.Kİ-67 .....	20
5.BCL-2:.....	21
6.GEREÇ VE YÖNTEM: .....	22
6.1. Olgu seçimi: .....	22
6.2. Serumların toplanması ve saklanması: .....	22
6.3. Serum leptin ve adiponektin seviyelerinin çalışılması: .....	22
6.4.Patoloji spesmenlerinin immünohistokimyasal boyanması ve değerlendirilmesi: .....	24
6.5.İnsülin direnci Hesaplanması ve preoperatif östradiol seviyesi: .....	30
6.6.Hastaların body mass indeksi hesaplanması ve vücut yağ oranının belirlenmesi:.....	30
6.7.İstatistik Analizler: .....	31
7. BULGULAR: .....	32
8.TARTIŞMA: .....	40
9.SONUÇLAR: .....	47
10. KAYNAKLAR:.....	48

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** Bcl-2 immünohistokimyasal deęerlendirmesi

**Tablo 2.** Ki-67 immünohistokimyasal deęerlendirmesi

**Tablo 3.** Olguların demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 4.** Olguların laboratuvar ölçümleri

**Tablo 5.** BCL-2 ve Ki-67 boyanma durumlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

**Tablo 6.** BCL-2 skoru ve Ki-67 yüzdesi ile diğer klinik ve laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

**Tablo 7.** Leptin, Adiponektin ve Leptin/Adiponektin düzeyleri ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

**Tablo 8.** Endometrioid ve nonendometrioid grupların karşılaştırılması

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** Adiponektin serum seviyeleri

**Şekil 2:** Leptin serum seviyeleri

**Şekil 3:** Endometrium kanseri: Bcl-2; zayıf boyanma ,(endometrioid tip) ,(DAB,X400)

**Şekil 4:** Endometrium kanseri: Bcl-2; orta şiddette boyanma ,(endometrioid tip), (DAB,X400)

**Şekil 5:** Endometrium kanseri: Bcl-2; şiddetli boyanma ,(endometrioid tip), (DAB,X400)

**Şekil 6:** Endometrium kanseri: Bcl-2; zayıf boyanma ,(seröz), (DAB,X200)

**Şekil 7:** Endometrium kanseri: Bcl-2; orta şiddette boyanma ,(seröz), (DAB,X400)

**Şekil 8:** Endometrium kanseri: Bcl-2; şiddetli boyanma ,(seröz), (DAB,X400)

**Şekil 9:** Endometrium kanseri: Ki-67; negatif ,(DAB,X200)

**Şekil 10:** Endometrium kanseri: Ki-67; pozitif ,(DAB,X200)

**Şekil 11:** Tümör grade'i ve Ki67 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki

**Şekil 12:** Serum leptin düzeyi ile BMI arasındaki ilişki

**Şekil 13:** HOMA-IR ile serum adipokin seviyesi arasındaki ilişki

## KISALTMALAR LİSTESİ

A/L: Adiponektin /leptin oranı

AKT: Protein kinaz B

BCl-2: B-cell lösemi/lenfoma-2 onkoproteini

BMI: Body mass index

CAP: Siklofosfamid, doxorubisin, cisplatin

DHT: Dihidrotestesteron

DXA: Dual X-ray absorptiometresi

D&C:Dilatasyon/ küretaj

ER: Östrojen reseptörü

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

HDL: High density lipoprotein

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser

HOMAIR: The Homeostasis model Assessment of insülin resistans

JAK/STAT: Janus kinase signal transducer and activator of transcription

L/A: Leptin /adiponektin oranı

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin

## ÖZET

**Amaç:** Endometrium kanserinde serum adipokin seviyeleri ile tümör mitotik ve apoptotik aktivite düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Etik Kurul onamı alındıktan sonra Temmuz 2014 –Aralık 2014 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran endometrium kanseri tanısı alan 38 olgu çalışmaya alındı. Hastalardan preoperatif alınan 5 cc serum örneğinde serum leptin ve adiponektin seviyesi ölçüldü. Hastaların patoloji spesmenleri immünohistokimyasal çalışma ile bcl-2 için boyanma yüzdesi ve şiddeti ve Ki67 için boyanma yüzdesi gözönüne alınarak semikantitatif olarak değerlendirildi. Ayrıca hastaların preoperatif östradiol seviyesi, insülin direnci, vücut yağ oranları ve body mass index (BMI) değerleri belirlendi. İstatistiksel olarak Mann Whitney U Kruskal Wallis ve Spearman'ın Korelasyon testi kullanıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan hastalar 36-82 yaşlar arasında olup yaş ortalaması  $62,5 \pm 10,4$  idi. Hastaların ortalama BMI değeri  $31,1 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> idi (Aralık: 19-38 kg/m<sup>2</sup>). FIGO 2010 evreleme sistemine göre 30 hasta (%78) Evre 1, 1 hasta (%2.6) Evre 2, 7 hasta (%18.4) Evre 3 olarak dağılım göstermekte idi. Hastaların 6 tanesi (%15.8) grade 1, 20 tanesi (%52.6) grade 2 ve 12 tanesi (%31.6) grade 3 olarak dağılım göstermekte idi. 27 hasta endometrioid tip kalan 11 hasta nonendometrioid tip olarak sınıflandırıldı. Serum leptin ve adiponektin düzeyi ile tümöral dokuda Ki-67 immünohistokimyasal boyanma yüzdesi ve bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Tümöral doku immünohistokimyasal incelemesinde Ki67 için boyanma yüzdesi arttıkça tümörün grade'inin de istatistiksel anlamlı olarak arttığı belirlendi ( $r = 0,571$   $p < 0,001$ ). Bcl-2 skoru ile tümör grade veya evresi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). BMI arttıkça serum leptin düzeylerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı ( $r = 0.341$ ,  $p = 0.036$ ). HOMA-IR arttıkça adiponektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı ( $r = 0.393$ ,  $p = 0.015$ ). Endometrioid ve non-endometrioid gruplar arasında da; leptin, adiponektin ve leptin/adiponektin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p > 0,05$ ). Endometrioid ve non-



endometrioid grupları arasında medyan BCL-2 skoru ve Ki-67 yüzdesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Serum leptin ve adiponektin düzeyi ile tümöral dokuda Ki-67 immünohistokimyasal boyanma yüzdesi ve bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon yoktur.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, adipokinler, apoptoz, Ki-67, bcl-2 skoru immünohistokimya

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study is to investigate the relationship between levels of serum adipokines and the mitotic and apoptotic activity levels in endometrium cancer.

**Study Design:** After obtaining consent from the Ethic committee, between 2014 July – 2014 December, the study was performed in 38 patients diagnosed with endometrium cancer who were admitted Ondokuzmayıs University Gynecology and Oncology Department. Leptin and adiponectin levels are obtained from patients' blood samples which are drawn preoperatively. The pathology specimens are studied immunohistochemically for Ki67 and bcl-2. The preoperative values of estradiol, insulin resistance, the body fat ratio and BMI values were obtained from patients. Mann Whitney U, Kruskal Wallis ve Spearman's correlation tests were used for statistics. The results were significant for  $p < 0,05$ .

**Results:** The patient's age in the study were at the 36-82 years range and the mean age was  $62,5 \pm 10,4$  years. The mean BMI value was  $31,1 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> (Range 19-38 kg/m<sup>2</sup>). According to FIGO 2010, 30 patients have (%78) Stage 1, 1 patient has (%2.6) Stage 2, 7 patients have (%18.4) Stage 3 disease. And 6 patients have (%15.8) grade 1, 20 patients have ( %52.6) grade 2 ve 12 patients have (%31.6) grade 3 disease. 27 patients have endometrioid endometrium cancers and the remaining 11 patients have nonendometrioid endometrium cancers. There were no statistically significant difference between serum leptin and adiponectin levels and the percentage of Ki-67 staining immunohistochemically and the score of bcl-2 ( $p > 0,05$ ). In immunohistochemical studies the percentage of Ki67 staining rises as the grade of tumor advances ( $r = 0,571$   $p < 0,001$ ). We didn't find any statistically significant difference between bcl-2 score and the grade or the stage of the tumor ( $p > 0,05$ ). We found that leptin level rises statistically as the BMI increases ( $r = 0,341$ ,  $p = 0,036$ ). The adiponectin levels rise as the HOMA-IR decreases ( $r = 0,393$ ,  $p = 0,015$ ). There were no statistically significant difference between leptin, adiponectin and leptin/adiponectin levels in the endometrioid and the non-endometrioid groups ( $p > 0,05$ ). And there were no statistically significant difference between median BCL-2 score levels or Ki-67 staining percentage in the endometrioid and nonendometrioid groups ( $p > 0,05$ ).

**Conclusion:** There is no statistically significant difference between serum adipokine levels and the bcl-2 score or the Ki-67 staining percentage of tumoral tissue.

**Keywords:** Endometrium cancer, adipokines, apoptosis, Ki-67, bcl-2 score, immunohistochemical

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Obesite endometrium kanserinde bilinen en önemli risk faktörlerindedir. Bu nedenle yağ dokusundan salınan pekçok biyoaktif maddenin tümör gelişimine etkisi araştırılmıştır. Adiponektin ve leptin yağ dokusundan salınan en önemli adipokinlerdir. Bugün obesite ile ilişkili pekçok kanserde serum L/A (leptin/adiponektin) oranının arttığı gösterilmiştir (1,2).

Yüksek leptin seviyeleri artmış insülin direnci ve hiperinsülinemiye neden olmakta, aromataz aktivitesini artırarak androjenlerin östrojene dönüşümünü hızlandırmaktadır. Adiponektin azlığı insülin direncine neden olmaktadır.

Endometrium kanserinde serum adipokinlerinin östrojen ve insülininden bağımsız olarak da risk artışına neden olduğu gösterilmiştir (3). Bu nedenle leptin ve adiponektinin direkt tümör proliferasyonuna neden olan henüz net olarak açıklanamamış etkileri olduğu düşünülmektedir.

Leptinin JAK/STAT ve AKT (Janus kinase signal transducer and activator of transcription) yollarını kullanarak tümör hücrelerinin proliferasyon ve invazifliğini artırdığı, adiponektin ise apoptozise neden olarak tümör proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (4,5).

Çalışmamızda endometrium kanseri olan hastalarda serum leptin ve adiponektin düzeyleri ile tümör dokusundaki bcl-2 (antiapoptotik protoonkogen) ve Ki67 (proliferasyon belirteci) düzeyleri karşılaştırılarak adipokinlerin tümör proliferasyonu üzerindeki etkilerini araştırmak hedeflenmiştir. Ayrıca endometrium kanserinde serum östrojen seviyesi, vücut kitle indeksi (BMI), vücut yağ oranı ve insülin resistansı (HOMA-IR) ile serum leptin ve adiponektin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Epidemiyoloji**

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Amerika birleşik devletlerinde her yıl 46.750 yeni vaka tanımlanmakta ve endometrium kanseri nedeniyle 8120 ölüm gerçekleşmektedir (6). Endometrium kanseri kadınlarda meme, akciğer ve kolon kanserinden sonra en sık görülen dördüncü tümör olup, kanser nedenli ölümler arasında sekizinci sıradadır. Yaşamları boyunca kadınların ortalama %2-3'ü endometrium kanserine yakalanmaktadır.

Son yıllarda kadınlarda beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması, erken tanı yöntemlerinin gelişmesi ve premalign lezyonların daha iyi tanımlanması nedeniyle endometrium kanseri insidansı artmıştır. Obesite ve sedanter yaşam epidemisi endometrium kanseri insidans artışıyla ilişkili bulunmuştur (7).

### **2.2. Histopatoloji ve risk faktörleri:**

Endometrium kanserinin iki farklı histopatolojik tipi vardır (8).

**TİP1:** Vakaların %75-85'ini oluşturur. Karşılanmamış östrojen varlığında, atipili endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Östrojen bağımlıdır. Hastalar daha gençtir. İyi differansiye ve daha iyi prognozludur.

**TİP2:** Östrojenden bağımsızdır. Atrofik endometrium zemininde gelişir. Prekürsör bir lezyon tanımlanmamıştır. Daha yaşlı hastalarda görülür. Daha kötü prognozlu ve kötü differansiyedir. Grade 3 endometrioid tümörler ve nonendometrioid olanlar bu grupta sınıflandırılır.

Bu iki farklı tümör oluşumları sırasında da farklı moleküler yolları izler. Tip 1 endometrium kanserinde PTEN mutasyonu ve mikrosatellit instabilitesi mevcuttur. Tip2 endometrium kanserinde ise p53, HER2/neu, P16 ile ilgili değişiklikler mevcuttur (9).

Endometrium kanserinde bilinen en önemli risk faktörü obezite ve yaş olmakla birlikte pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Tanımlanan risk faktörleri karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir.

### **2.2.1. Obesite:**

Body mass indeksin 25 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması endometrium kanseri riskini 2 kat, BMI 30 kg/m<sup>2</sup> üzerinde olması 3 kat artırır (10).

Yağ dokusu endojen östrojenin en sık kaynağıdır. Yağ dokuda androstenedion periferik aromatisasyon ile östrona dönüşür. Artmış östron hipotalamus hipofiz over ekseninde negatif feedback oluşturur. Oligo-amenore görülür, endometrium progesteron etkisi ve menstruel çekilme kanaması olmadığı için devamlı karşılanmamış östrojene maruz kalır. Karşılanmamış östrojen endometriumun devamlı proliferasyonuna neden olur, apoptozis olmaz ve angiogenetik faktörleri artırır.

Fakat dolaşımdaki östrojen miktarı artmasa bile obesitenin endometrium kanseri riskini artırdığı görülmüştür (11). Obesite insülin benzeri growth faktörlerin ve bağlayıcı proteinlerinin seviyesini değiştirmektedir. İnsülin benzeri growth factör-1 östrojen reseptörünün transkripsiyonel aktivitesini artırmakta ve böylece endometriumda östrojen yokluğunda bile proliferatif etkiyi başlatabilmektedir (12,13).

Vücuttaki yağ dağılımı da endometrial kanser riskini değiştirir. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı endometrium kanseri için belirgin bir risk faktörüdür (14).

Ayrıca obezite ovaryen androjen fazlalığına ve insülin resistansına sebep olur. Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerini azaltıp serbest hormon düzeyini artırır.

Aşırı obez hastalar ( BMI:40 kg/m<sup>2</sup>) BMI 30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalara göre daha erken evre, daha düşük gradeli ve daha iyi prognozlu histolojik tiplerde endometrium kanseri tanısı

almasına rağmen, endometrium kanseri nedeniyle ölüm oranları daha yüksektir (15,16). Bunun metastatik hücrelerin devamlı endojen östrojene maruz kalması nedeniyle olduğu düşünülmektedir.

### **2.2.2. Yaş:**

Tanıların yaklaşık %80'i 55 yaşından büyük postmenapozal kadınlarda konmaktadır (17). Endometrium kanserlerinin %5 ten azı 40 yaşın altındaki hastalarda gelişmektedir (18).

### **2.2.3. Parite:**

Endometrium kanseri nullipar hastalarda daha sık görülmektedir. Gebelik progesteronunun endometrium kanserine karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür. Ayrıca infertilite öyküsü olan veya irregüler mens olan hastalarda kronik anovulasyona bağlı olduğu düşünülen bir risk artışı vardır.

### **2.2.4. Erken menarş geç menapoz:**

52 yaşından sonra adet görenlerde, kendiliğinden 49 yaşında menapoz girenlere göre 2.4 kat daha fazla endometrium kanseri görülmektedir (19).

### **2.2.5. Aile öyküsü:**

Hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) otozomal dominant mismatch onarım genlerindeki (MSH-1,MSH-2) germline mutasyondan kaynaklanan sendromdur. Mutasyon taşıyıcıları %40-60 oranları arasında değişen endometrium kanseri riskine sahiptir. Ancak endometrium kanserlerinin %5 den azı HNPCC'e dayandırılabilir (20).

### **2.2.6. Tamoksifen kullanımı:**

Selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Endometriumda hafif derecede karşılanmamış östrojenik etki oluşturur.

Tamoksifen, meme kanseri tanılı hastada endometrium kanseri riskini 3 kat artırır ve benign endometrial lezyonları da artırmaktadır (21). Endometrium kanseri riski toplam doz ve kullanım süresi ile orantılı artar.

### **2.2.7.Kombine oral kontraseptif kullanımı:**

En az bir yıl süreyle oral kontraseptif kullanımı endometrium kanseri riskinde %30-50 azalma sağlar ve riskteki azalma 10-20 yıl devam eder (22). Progesteron içeriği endometriumda kemopreventif biyolojik etki gösterir. Progesteronlu rahim içi araçlar da endometrium kanserine karşı uzun süreli koruma sağlar.

### **2.2.8.Hormon replasman tedavisi:**

Progesteronla karşılanmayan östrojen replasmanı endometrium kanseri riskini 4-8 kat artırır. Risk toplam doz ve kullanım süresi ile doğru orantılı olarak artar. Endometrium kanseri riskini azaltmak için hormon replasman tedavisi alan hastalarda östrojene rutin olarak progesteron eklenmektedir (23).

### **2.2.9.Polikistik over sendromu :**

Kronik anovulasyon ve obesite nedeniyle risk artışına neden olduğu belirtilmiştir (24).

### **2.2.10. Diabetes mellitus, hipertansiyon, safra kesesi hastalıkları:**

Bu hastalıklar genelde eşlik eden obesite ve östrojenik çevre sebebiyle risk artışına neden olmaktadır.

### **2.2.11. Sigara:**

Sigara içenler düşük endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Kilo kaybı nedeniyle dolaşımdaki östrojen düzeylerindeki azalma, erken menapoz yaşı, hormon metabolizmasındaki değişim ile ilgilidir (25).

### **2.2.12. Beslenme:**

Postmenapozal kadınların obez olsa bile günlük fitoöstrojen alımının endometrium kanseri riskini azalttığı görülmüştür (26). Yüksek hayvansal yağ içerikli diyet risk artışı ile ilişkilidir (27).

## **2.3. Önleme:**

### **Tarama:**

Asemptomatik hastalarda endometrium kanseri için tarama önerilmemektedir. Tarama yöntemlerinin mortalite üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Çünkü endometrium kanseri tanısı alan hastaların %75-90'ında anormal uterin kanama mevcuttur, yani hastalar tanı anında yüksek oranda semptomatiktir (28). Ayrıca hastaların %68'inde tanı anında kanser uterusu sınırlıdır ve 5 yıllık sağ kalım %96 olarak bildirilmiştir (29).

Bu nedenlerle perimenapozal dönemde kadınlar endometrium kanseri semptomları hakkında bilgilendirilmeli, herhangi beklenmeyen kanama ve lekelenme durumunda doktora başvurması için uyarılmalıdır. Böylece anormal vajinal kanama öyküsü sebebiyle hastaların hepsine olmasa da pekçoğuna erken evrede tanı konulabilecektir.

Fakat HNPCC nedeni ile endometrial kanser için yüksek risk taşıyan kadınlara 35 yaşından sonra yıllık endometrial biyopsi ile tarama önerilir (30). Bu hastalara profilaktik histerektomi ve artmış over kanseri riski nedeniyle bilateral salpingooferektomi önerilebilir.



## **2.4. Klinik Bulgular**

Endometrium kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %90'ında başvuru şikayeti olarak anormal uterin kanama mevcuttur. Tanı alan hastaların %5 ten daha azı asemptomatiktir (31).

Bazı yaşlı hastalarda servikal stenoz nedeniyle kanama olmayıp pyometra veya hematometra olabilir ve pürülan vajinal akıntı şikayeti ile başvurabilir. Bu şikayetlerle başvuran hastalar genelde daha kötü prognozludur (31).

## **2.5. Tanı**

### **2.5.1.Muayene:**

Vajinal introitus, subüretral alan, vajen girişi ve serviks dikkatle muayene edilmelidir. Uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyel kitleler, parametrial endurasyon ve cul-de-sac nodüleritesi açısından bimanuel rektovajinal muayene yapılmalıdır. Sık metastaz bölgeleri, periferel lenf nodları ve meme dikkatle muayene edilmelidir.

### **2.5.2.Smear:**

Endometrial kanser tanısı için yeterli duyarlılığa sahip değildir. Endometrium kanseri olan hastaların %50 sinde normal bulgular olacaktır. Sıvı bazlı sitoloji glandüler anomalilerin saptanmasını artırmıştır.

Smearda benign endometrial hücrelerin görülmesi premenapozal kadınlarda menstrüasyonu izleyen günlerde oldukça sıktır. Fakat postmenapozal kadınlarda %3-5 endometrium kanseri riski vardır. Bu nedenle endometrial biyopsi alınmalıdır.

### **2.5.3. Endometrial biyopsi:**

Malignte için kuşku kanaması olan kadınlarda başlangıç değerlendirmesi için daima pipelle biyopsi tercih edilmelidir (32). Ancak örnekleme teknikleri uygun tanısal değerlendirmede başarısız olursa ya da sonuç benign olmasına rağmen kanama devam ederse tanıyı kesinleştirmek için dilatasyon/küretaj (D&C) gerekli olabilir.

### **2.5.4.Histeroskopi:**

Histeroskopi D&C ile yakalanamayan endometrial kavitedeki fokal lezyonları saptamada başarılıdır. Fakat histeroskopi sırasında tubalar aracılığıyla batına geçen sıvı içerisinde endometrial hücreler bulunabilir. Fakat bunun mortalite üzerine etkisi olmadığı belirtilmiştir (33).

### **2.5.5.Transvajinal ultrasonografi:**

Postmenapozal hastalarda endometrial kalınlık 5 mm'nin üzerinde olması veya kavitede sıvı olması veya polip varlığı ileri tanısal değerlendirme gerektirir.

Beş mm ve altındaki değerler postmenapozal atrofi ile ilişkilendirilse de 5 mm altındaki kalınlıklarda da endometrium kanseri görülebilmektedir.

### **2.5.6. Labaratuar testleri:**

Endometrium kanseri yönetiminde klinik olarak yararlı tek belirteç serum CA125 düzeyinin ölçümüdür. Operasyon öncesi yükselmiş bir titre oldukça ilerlemiş hastalık olasılığını düşündürür (34). Pratikte tedaviye yanıtın izlemini ya da tedavi sonrası izlem süresini değerlendirmek için ileri evre hastalığı olan kadınlarda oldukça yararlıdır. Ancak bu durumda bile diğer klinik bulguların yokluğunda kullanımını sınırlıdır.

### **2.5.7. Diğer görüntüleme yöntemleri:**

Genel olarak tip-1 endometrioid tümörü olan kadınlarda gerekli olan pre-operatif görüntüleme yalnızca göğüs radyografisidir.

Manyetik rezonans (MR) görüntüleme servikse uzanan endometrium kanserinin primer endoservikal karsinomdan ayırt edilmesinde yararlı olabilir (35). Yine yüksek duyarlılıkta MR myometrial invazyon derinliğini belirlemektedir. Bu bazı hastalarda lenf nodu diseksiyonunun yapıp yapılmayacağına karar vermekte önemlidir.

Ayrıca preoperatif biyopside seröz özellikleri ya da diğer yüksek riskli histolojileri olan ve fizik muayene bulguları ileri hastalığı işaret eden kadınlar abdominopelvik BT için en uygun olanlardır. Bu olgularda tedaviyi yönlendirmede hastalığın batın içi yaygınlığını bilmek yararlı olabilir.

### **2.6. Patoloji:**

Endometrium kanserinin histopatolojik tipleri arasında geniş bir saldırganlık spektrumu vardır. Hastaların çoğunda agresif davranışı olmayan endometrioid adenokarsinom vardır. Ancak bazılarında çok daha saldırgan tümörün kötü habercisi olan olumsuz bir histoloji mevcuttur. Ayrıca tümörün farklılaşma derecesi hastalığın yayılımının önemli bir belirteçidir. Endometrium kanseri olan hastaların etkili yönetimi için bu birbiri ile ilişkili klinik özelliklerin anlaşılması gerekir. Yine bazı proliferasyon belirteçleri hastaların yönetimde yol gösterici olabilir (36).

2003 Dünya Sağlık Örgütü histolojik sınıflandırması:

- Adenokarsinom
  - Endometrioid adenokarsinom
    - Skuamöz farklılaşmalı tip
    - Villoglandüler tip
    - Sekretuar tip

- Silyalı hücreli tip
  - Müsinöz karsinom
  - Seröz karsinom
  - Berrak hücreli karsinom
  - Mikst hücreli adenokarsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Transizyonel hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- Andifferansiye karsinom
- Diğerleri

Histolojik grade için en yaygın kullanılan sistem International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sistemidir.

G1:Nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni %5 in altında olanlar

G2:Nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni %6-50 olanlar

G3:Nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni %50 den fazla olanlar

Nükleer atipi eğer grade ile uygunsuz olarak fazla ise grade 1 ve grade 2 tümörlerin gradelerini 1 grade yükseltir. Örneğin yapısal özellikleri temel alınarak grade 2 olarak değerlendirilen bir tümör belirgin nükleer atipi gösteriyorsa grade 3 olarak derecelendirilir.

Ayrıca adenokarsinom, clear cell karsinom ve skuamöz hücreli karsinomlar nükleer grade baz alınarak derecelendirilir.

Grade 1 lezyonlar iyi prognozlu, grade 2 olanlar orta, grade 3 olanlar kötü prognoza sahiptir. Grade 3 tümörler derin myometrial invazyon ve artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilidir.

#### Endometrioid Adenokarsinom:

Endometrium kanserinin en yaygın histolojik tipi olup olguların %75 ini oluşturur. Bu tümör karakteristik olarak normal endometriumu anımsatan glandlar içerir. Eşlik eden hiperplastik endometrium tipik olarak düşük gradeli tümör ve myometrial invazyon olmaması ile ilişkilidir. Ancak glandüler komponent azaldığında ve solid kümeler ve hücre tabakaları ile yer değiştirdiğinde tümör yüksek gradeli olarak sınıflandırılır (21). Ayrıca atrofik bir endometrium çoğunlukla metastatik olan yüksek gradeli lezyonlar ile daha ilişkilidir.

Tanımlanan karakteristik görünüme ek olarak endometrioid karsinomlar değişik şekiller gösterebilir. Bunlar skuamöz, villoglandüler, sekretuar, silyalı hücreli varyantlardır.

#### Müsinöz Adenokarsinom:

Endometrium kanserinin yaklaşık %1-2 sini oluşturan bu tümör yarısından fazlasını kaplayan müsinöz görünüme sahiptir. Hemen hemen hepsi iyi prognozlu olan grade1, evre1 tümörlerdir (37). Primer servikal adenokarsinomdan ayırımı için immunhistokimyasal inceleme gerekir.

#### Seröz adenokarsinom:

Yaşlı kadınların atrofik endometriumlarından kaynaklanan oldukça agresif tip2 tümörleri simgeler (38). Endometrial karsinomların %5-10 unu oluşturur. Tipik olarak belirgin nükleer atipi gösteren hücreleri olan kompleks bir papiller büyüme şekli vardır. Sıklıkla uterin seröz papiller karsinom olarak bilinir. Histolojik olarak over kanserini anımsatır ve hastaların %30 unda psammom cisimleri görülür. Myometrial ve lenfatik invazyon için bilinen yatkınlığı vardır. Tipik endometrial adenokarsinomda nadir olan omental tutulum gibi periton

içi yayılım myometrial invazyon çok az olsa ya da olmasa bile yaygındır (39). Cerrahi sırasında epitelyal over kanserinden ayırımı zor olabilir ve over kanseri gibi CA125 salgılar.

Genelde mikst tümörlerin bir komponenti olarak bulunmaktadır. Fakat mikst tümörler en az seröz tümörler kadar agresif davranır. % 5 seröz komponenti olan mikst tümörlerin bile rekürrens riski yüksektir.

Berrak hücreli karsinom:

Endometrium kanserinin %5 ten azı berrak hücreli kanserdir. Genellikle ilerlemiş hastalıkta tanı alan kötü prognozlu tip 2 tümörlerdir. Endometrium berrak hücreli kanserleri over, vajina ve serviksten kaynaklananlarla benzerdir.

Skvamöz karsinom:

Oldukça seyrek görülür. Genelde tanı anında servikal stenoz ve pyometra ile birlikte dir. Evre 1 hastalıkta %36 sağkalım oranı olan oldukça kötü prognoza sahiptir (40).

Mikst karsinom:

Bir endometrium kanseri iki veya daha fazla tipin bileşimini gösterebilir. Mikst karsinom olarak sınıflandırılması için bir bileşen tümörün %10 undan fazlasını oluşturmalıdır.

Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında diğer tiplerin bileşiminin genellikle klinik önemi yoktur. Sonuç olarak mikst karsinom tip 1 ve tip 2 karsinomun bir karışımıdır (41).

Farklılaşmamış (Andiferansiye karsinom):

Endometrium kanserlerinin %1-2 sinde glandüler, sarkomatöz ya da skuamöz farklanmaya ait kanıtlar yoktur. Bu farklılaşmamış tümörler belirli bir paterni olmayan solid tabakada tekdüze büyüyen epitel hücrelerinin orta boyutlu proliferasyonu ile karakterizedir. Sonuçta prognoz kötü farklılaşmış endometrioid adenokarsinomlardan daha kötüdür (41).

## 2.7.Yayılım:

Endometrium kanserinin pekçok farklı potansiyel yayılım yolu vardır. Tip 1 endometrioid tümörler ve varyantları çoğunlukla sırasıyla

1. Doğrudan yayılım
2. Lenfatik metastaz
3. Hematojen yayılım
4. İntraperitoneal dökülme ile yayılır.

Tip 2 seröz ve berrak hücreli karsinomlar uterus dışı hastalık için overin epitelyal kanserlerine benzeyen bir yayılım şekline sahiptir.

## 2.8.Evreleme:

Endometrium kanseri 2010 yılı FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilmelidir.

EVRE 1: Tümör korpus uteriye sınırlı

EVRE 1A: Myometrial invazyon yok ya da %50 den az

EVRE 1B: Myometrial invazyon %50 veya daha fazla

EVRE 2: Servikal stromal invazyon var fakat tümör uterus dışına çıkmamış.

EVRE 3: Lokal veya bölgesel yayılım

EVRE 3A: Seroza ve/veya adneks invazyonu

EVRE 3B: Vajinal ve/veya parametrial tutulum

EVRE 3C: Pelvik paraaortik lenf nodu metastazı

EVRE 3C1: Pelvik lenf nodu metastazı

EVRE 3C2: Paraaortik lenf nodu metastazı

EVRE 4: Mesane ve /veya barsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz

EVRE 4A: Mesane ve /veya barsak mukoza invazyonu

EVRE 4B: Uzak metastaz, abdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil

Cerrahi evreleme için total ekstrasfalyal histerektomi bilateral salpingooferektomi bilateral pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu standart yöntem olarak tanımlanmıştır (42). Peritoneal sitoloji evreleme kriterleri içerisinde yoktur. Yeterli bir evreleme yapabilmek için metastaz şüphesi olan tüm alanlardan biyopsi alınmalıdır, gerekirse sitoredüksiyon yapılmalıdır. Omentektomi genelde seröz ve clear cell histolojik tipinde olanlara yapılmaktadır.

Tümör çapı 2 cm veya daha küçük olduğunda, grade1-2 endometrioid tümörlerin yüzeysel myometrial invazyon varlığında lenf nodu metastazı yapma olasılığının düşük olduğu saptanmıştır (43). Pelvik ve paraaortik diseksiyon yapılması da en azından palpabl veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır(44)

Vajinal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi obez, uterin prolapsusu olan ve düşük riskli endometrial kanseri (tümör çapı 2 cm den küçük, grade1-2, endometrioid ve myometrial invazyon %50 altında) olan hastalarda yeterli cerrahi olabilir.

Klinik evreleme sadece yaygın hastalık (mesane ve rektum invazyonu, parametrial yayılım, uzak organ metastazı) varlığında düşünölmelidir.

## **2.9. Prognostik faktörler:**

Prognozu belirleyen en önemli faktör tümörün FIGO evresidir. 5 yıllık survival oranları evre 1 endometrium ca için %70-80, evre 3-4 için %20-60 olarak belirtilmiştir (45,46).

Bunun dışında pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır. Prognostik faktörler adjuvan tedavinin hangi hastalarda gerekli olabileceğini belirlemede yardımcıdır.

### **2.9.1.Yaş:**

Beş yıllık sağ kalım oranı 70 yaşın üzerinde %60 olmasına rağmen, 50 yaşın altında bu oran %92 kadar yüksektir (47).



Her bir yıllık yaş artışı rekürrens riskini %7 artırmaktadır.

Yaş bağımsız bir risk faktörü olarak görülmesine rağmen artan yaşla birlikte rekürrens artması yaşlılarda grade 3 tümörler ve kötü prognozlu histolojik tiplerin daha sık görülmesiyle açıklanabilir.

### **2.9.2.Histolojik tip:**

Nonendometrioid tipler endometrium kanserinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve yüksek rekürrens ve uzak metastaz riski taşırlar (48).

Endometrioid tip kanserlerde %92 survival bildirilmesine rağmen nonendometrioid olanlarda bu oran %33 olarak bulunmuştur.

### **2.9.3.Histolojik grade:**

Histolojik grade endometrium kanserinde oldukça önemli bir prognostik faktördür. Grade 3 tümörü olan hastalar grade 1 ve 2 tümörü olan hastalara göre dört kat artmış rekürrens riskine sahiptir. Grade 1-2 tümörlerde 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %92 ve %86 olarak bildirilirken grade 3 tümörlerde %64 e kadar düşmektedir (49).

### **2.9.4.Tümör boyutu:**

Tümör boyutu lenf nodu metastazı ve sağkalım için önemli bir risk faktörüdür. 5 yıllık sağ kalım tümör 2 cm ve daha küçük olduğunda %98, 2 cm den büyük olduğunda %84 ve tüm uterin kaviteyi kapladığında %64 dür (50).

### **2.9.5.Hormon reseptör pozitifliği:**

Endometrium kanserinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur (51). Ayrıca reseptör pozitifliği metastatik hastalıkta bile iyi prognoz göstergesidir.

### **2.9.6.DNA ploidi:**

Anöploid DNA ya sahip hücrelerin oluşturduğu tümörlerde sağkalım oranları daha düşüktür (52).

### **2.9.7.Myometrial invazyon:**

Tümör derecesinden bağımsız olarak myometrial invazyon prognozun önemli belirleyicisidir (53). Myometriuma invazyon ne kadar derinse lenfatik sisteme ulaşmak o kadar kolay olacaktır. Myometrial invazyonun derin olması rekürrens ve ekstrauterin

yayılımın çok olması anlamına gelir. Myometrial invazyon yoksa lenf nodu tutulumu %1 den azdır, invazyon myometriumun yarısından fazla ise %25 pelvik ve %17 aortik lenf nodu metastazı bulunur. Tümörün serozaya olan uzaklığı arttıkça sağkalım da artar.

Lenf bezi diseksiyonuna karar verilebilmesi için öncelikle myometrial invazyon derinliği olmak üzere tümör tipi ve histolojik derece intraoperatif olarak değerlendirilmelidir (54).

#### **2.9.8.Lenfovasküler invazyon:**

Lenfatik rekürrens ve lenfatik yayılımın artması ile orantılıdır. Lenfovasküler invazyon varlığında rekürrens artar, sağ kalım azalır.

#### **2.9.9.Servikal tutulum:**

Servikal tutulum hastalığın tekrarlama riski ile ilişkilidir. Daha fazla lenfatik yayılım ile ilişkilidir.

#### **2.9.10.Lenf nodu metastazı:**

Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır.

Ekstrauterin risk faktörleri arasında da pozitif aortik lenf nodları en önemli prognoz belirleyicisidir. Aortik lenf nodu pozitif olanlarda 5 yıllık sağ kalım %32 iken negatif olanlarda %85 e çıkar.

#### **2.9.11.Peritoneal sitoloji:**

Pozitif peritoneal sitolojinin diğer kötü prognostik faktörler yokluğunda rekürrens ve sağ kalım üzerinde etkisi yoktur. Diğer kötü prognostik faktörlerin veya ekstrauterin hastalığın varlığında ise rekürrens ihtimalini artırır ve sağ kalımı kötü etkiler.

#### **2.9.12.Onkogenler:**

Bcl-2 protoonkogeni apoptozisi inhibe etmektedir. Araştırmalar neoplastik dokuların daha çok bcl-2 eksprese ettiğini göstermiştir (55,56). Bcl-2 kaybı kötü prognoz, artmış myometrial invazyon, yüksek FIGO evresi, agresif tümör tipi ve yüksek lenf nodu metastazı ile ilişkisi bildirilmiştir (57). p53 ve C-erbB-2 endometrium kanserinde arttığı gösterilen onkogenlerdir.

### **2.9.13.Proliferasyon belirteçleri:**

Ki-67 ekspresyonu rutin alınan histolojik örneklerde çalışılabilmektedir. Ki67 bağımsız prognostik önem taşımaktadır. Güçlü Ki 67 ekspresyonu gösteren tümörler daha anöploid olmaktadır. Ki67 kötü prognoz göstergesidir. Ki67, PCNA veya MIB-1 ile araştırılan tümör hücre proliferasyon düzeylerinin yüksek oluşunun rekürrens riskini artırdığı görülmüştür (36).

### **2.10.Postoperatif tedavi:**

#### **Radyasyon**

#### **Primer tedavi:**

Primer radyasyon tedavisi genellikle yalnızca hastaların cerrahi için kötü aday olduğu durumlarda düşünülür. Eksternal pelvik radyasyon ya da tek başına intrakaviter brakiterapi tipik yöntemdir. Genel olarak sağ kalım oranı cerrahi tedaviden %10-15 daha azdır (58). Bu kötü sonuçlar herhangi bir hastayı histerektominin yararlarından yoksun bırakmadan önce dikkatli bir pre-operatif değerlendirme ve uygun konsültasyon yapılması gerektiğini göstermektedir.

#### **Adjuvan tedavi:**

Evre 1 hastalığı olan kadınlarda düşük nüks oranı ve randomize çalışmalardan elde edilen bilgilerin azlığı nedeniyle postoperatif radyasyon kullanımı tartışmalıdır.

Postoperatif radyoterapinin etkinliğini cerrahi evresi 2 olan endometrium kanserli kadınlar arasında bile yorumlamak güçtür. Verilerin çoğu retrospektif tek merkez deneyimlerinden oluşur ve eksternal pelvik radyasyonu, vajnal brakiterapiyi, her ikisini birden veya daha fazla tedaviye gerek olmadığını belirten kanıtlar vardır. Günümüzde standart bir yaklaşım yoktur ve hastaların çoğu beraberindeki risk faktörleri temel alınarak bireysel olarak tedavi edilmektedir.

Evre 3 endometriyum kanseri olan hastaların çoğuna kemoterapili ya da kemoterapisiz postoperatif eksternal radyasyon gereklidir.

Evre 4 hastalığı olan az sayıdaki hasta tam tedavi amacıyla radyoterapi adaydır. Nadiren lokal olarak sınırlanmış evre 4 tümör bir istisna olabilir. Evre 4B hastalıkta intraperitoneal metastazlar sıklıkla radyasyon alanının dışında uzanır. Bu hastalarda radyoterapi palyatif amaçlı kullanılır (59).

### **Kemoterapi:**

İleri evre hastalığı olanlarda standart tedavi kemoterapidir. Siklofosamid, doxorubisin, cisplatin (CAP) en sık kullanılan kemoterapi rejimidir.

### **Hormon tedavisi:**

Nadir olarak aşırı yüksek ameliyat riski taşıyan hastaların primer tedavisinde progesteron kullanılmaktadır. Kötü cerrahi aday olan grade 1, evre 1 adenokarsinomda rahim içi progesteronlu araç kullanılabilir. Postoperatif adjuvan progesteron tedavisinin yararı gösterilememiştir.

İleri evre veya rekürren endometrial kanserde progesteron veya progesteronla beraber tamoksifen ( progesteron reseptörünü artırarak etki ediyor) kullanılır.

## **2.11.İzlem:**

İlk 2 yıl her 3-4 ayda bir, sonrasında 6 ayda bir takip yapılmalı, her visitte detaylı fizik muayene ve öykü ile şikayetlerin sorgulanması önemlidir. Vajen kaf smear semptomatik olan hastalardan alınmalı ve yıllık akciğer grafisi çekilmelidir. Diğer görüntüleme yöntemleri şikayeti olan hastalarda kullanılabilir. Preoperatif CA125 yüksekliği saptanan hastalarda kontrol visitlerinde rekürrens açısından CA125 istenmelidir.

## **2.12.Fertilite korunması:**

Grade 1-2 endometrioid kanser saptanan ve fertilite devamını isteyen hastalarda progesteron ile tedavi uygulanabilir.

Medikal tedavi başlamadan önce hastalar abdominal MR ile incelenmelidir (60).

Myometrial invazyon %50 den fazla ise daha agresif bir tümör olduğundan histerektomi önerilebilir.

Bu hastaların nasıl takip edileceği ile ilgili bir fikir birliği yoktur. Üç ayda bir yapılan pelvik ultrasonografi ve endometrial biyopsi uygun olabilir.

Hastalara tedavi öncesinde progesteron tedavisi altındayken de tümörün ilerleyebileceği ve endometrial biyopsi ile belirlenenden %15-30 daha agresif bir hastalık olabileceği bilgisi mutlaka verilmelidir (61,62).

Progesteron tedavisi altında tümör regresyonu görülse de fertilitate tamamlandığında histerektomi önerilmelidir.

### **3. SERUM ADİPOKİNLERİ:**

Obesite endometrium kanserinde önemli bir risk faktörüdür. Yağ doku östrojen, insülin ve insülin benzeri growth faktörler gibi tumörigeneze katkıda bulunan ürünler salgılar. Bunun yanında yağ dokudan adipokin adı verilen bazı biyoaktif maddeler salgılanmaktadır. Bu adipokinlerin başlıcaları leptin ve adiponektindir.

Leptin yağ dokudaki adipositlerin eksprese ettiği Ob geni ürünüdür, sitokinlere benzeyen, 167 aminoasit içeren protein yapıda bir hormondur (63,64). Yedinci kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geni tarafından kodlanmaktadır. Plasenta, gastrik epitel, iskelet kası, hipofiz ve meme bezi tarafından da salgılandığı gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Serum leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu miktarı ile doğru orantılı olarak artar. Kadınlarda erkeklerden daha yüksektir.

Kan dolaşımına salındıktan sonra hipotalamustaki reseptörlerine bağlanarak negatif geribildirim ile vücudun enerji ihtiyacı ve kilo alımı arasındaki dengeyi kurarak obesite gelişimini önlemektedir.

Leptinin çeşitli dokularda yaklaşık 6 farklı reseptörü tanımlanmıştır Metabolizmanın düzenlenmesi, cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların

düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiyogenez ve osteogeneziste de çok önemli rolleri olduğunu saptanmıştır.

Endometriumda erken sekretuar fazda leptin reseptörleri ekspresyonu artmaktadır. Progesteron endometriumda leptin reseptör seviyesini azaltır (65).

Meme, endometrium, prostat, kolon ve başka birçok dokudaki proliferatif süreçlerde leptinin rol aldığı gösterilmiştir (1,2). Bu hormon tümöral dokuda angiogeneze katkıda bulunmakta ve dokuda insülin direncine neden olarak hiperinsülinemiye neden olmaktadır (66,67). Ayrıca leptin periferel yağ dokudaki aromataz aktivitesini artırarak androstenediondan estron oluşumunu artırmaktadır (1). Ayrıca ERalfa stabilitesini artırarak dokuda östrojenik etkilerin oluşumunu artırmaktadır.

Adiponektin 30 kDa ağırlığında protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin obesite ile negatif korelasyon gösterir. Düşük adiponektin seviyeleri hiperinsülinemi ve insülin resistansı artışı ile ilişkilidir (68). Dokuda iki farklı adiponektin reseptörü tanımlanmıştır.

L/A oranı diabetik ve nondiabetik hastalarda insülin direncinin bir göstergesidir (69,70). Serum L/A oranı meme, kolon ve endometrium kanserinde yüksek olarak bulunmuştur ve tek başına leptin düzeyi artışından daha anlamlıdır (71,72). Ayrıca endometrium kanserinde yüksek L/A oranları diabet ve obesiteden bağımsız risk artışıyla birlikte. Bağımsız risk artışı olması bu adipokinlerin tümör oluşumda direkt patofizyolojik mekanizmalarda katkısı olması ile açıklanmaktadır.

Leptin JAK/STAT ve AKT yollarını kullanarak tümör hücrelerinin proliferasyon ve invazifliğini artıran bir anjiyogenik faktördür. Adiponektin ise apoptozise neden olarak tümör proliferasyonunu azaltır ve anjiogenezi inhibe eder (4,5). Bu etkiler adipokinlerin östrojen ve insülin üzerinden olan dolaylı etkileri dışında tümör gelişiminde direkt rol aldıklarını göstermektedir.

#### **4.Kİ-67**

Ki-67 antijeni 10. Kromozomun uzun koluna lokalize (10q25) bir gen tarafından kodlanır. Hücre siklusunun tüm aktif fazlarında (G1,S,G2 ve M) varlığını gösteren bir nükleer antijendir. Hücrelerin proliferasyon olmadığı G0 fazında izlenmez. G2 ve M fazında en yüksek

seviyededir.

İmmünohistokimya ile Ki-67 için pozitif boyanma gösteren hücre yüzdesi proliferatif fraksiyonu gösterir. Agresif tümörlerde bu oran yüksektir (36).

Yapılan çalışmalar endometrium kanserinde Ki67 nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermiştir (36).

## **5.BCL-2:**

Bcl-2 (B-cell lösemi/lenfoma-2) geni apoptozun düzenlenmesinde görevli bir protoonkogendir. 18. kromozomun uzun koluna lokalizedir (18q21). 24 kDa ağırlığında antiapoptotik bir onkoprotein kodlamaktadır. İlk olarak B hücreli lösemide arttığı tespit edildiği için bu şekilde adlandırılmıştır.

Normal endometriumda proliferatif fazda bcl-2 ekspresyonunun arttığı, sekretuar fazda azaldığı gösterilmiştir. Çünkü normal fizyolojik süreçte bcl-2 ekspresyonu östrojen ile artıp, progesteron ile azalmaktadır.

Endometrial hiperplazi varlığında bcl-2 daha kuvvetli pozitiflik göstermektedir (73). Fakat proliferatif endometrium ve basit hiperplazi ile karşılaştırıldığında atipik hiperplazi ve endometrium kanserinde bcl-2 ekspresyonu azalma göstermektedir. Yani tümör malign potansiyel kazandıkça bcl-2 ekspresyonu azalmaktadır (74).

Bcl-2 kaybının kötü prognoz, artmış myometrial invazyon, yüksek FIGO evresi, agresif tümör tipi ve yüksek lenf nodu metastazı ile ilişkisi bildirilmiştir (57).

## **6.GEREÇ VE YÖNTEM:**

### **6.1. Olgu seçimi:**

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne Temmuz 2014 - Aralık 2014 tarihleri arasında başvuran endometrium kanseri tanısı almış ve operasyon planlanan 38 hasta dahil edilmiştir. Olgular seçilirken endometrium kanseri tanısı endometrial biyopsi ile konulmuştur. Sistemik hastalıkları nedeniyle cerrahi planlanmayan veya cerrahi önerilmesine rağmen kabul etmeyen hastalar çalışma kapsamı dışında bırakılmıştır.

### **6.2. Serumların toplanması ve saklanması:**

Operasyondan bir gün önce oturur pozisyonda oda sıcaklığında (24 C), antekubital venden, bölge temizliği alkollü pamukla yapıldıktan sonra standart kan alma tekniği kullanılarak ortalama 5-6 cc kadar serum örnekleri alındı. Alınan kan enjektörden antikoagülan madde içermeyen kırmızı kapaklı vakumlu biyokimya tüpüne aktarıldı. Tüpler 5000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant çalışma zamanına kadar -80 derecede saklandı.

### **6.3. Serum leptin ve adiponektin seviyelerinin çalışılması:**

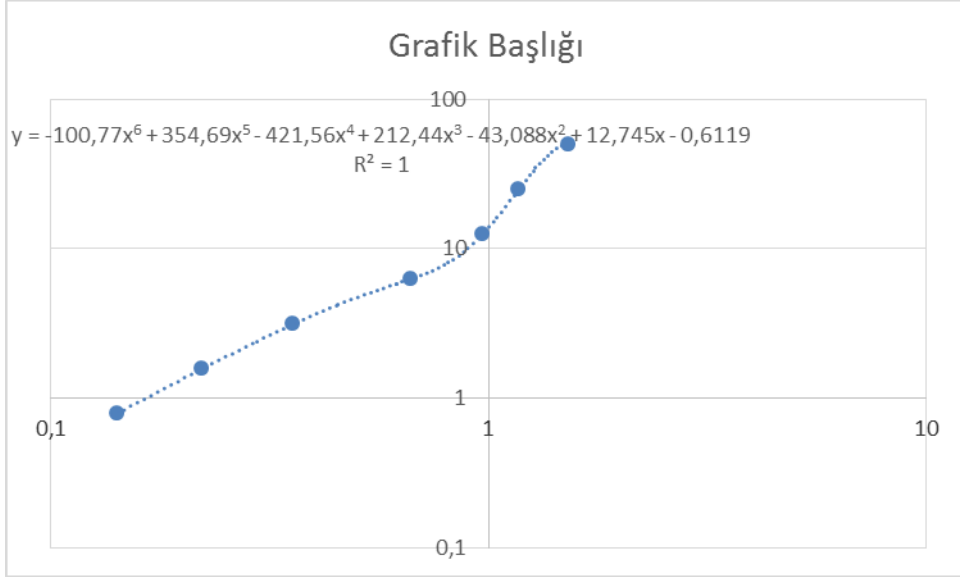
-80 derecede saklanmış serum örnekleri oda ısısında çözüldükten sonra leptin ELİSA Kit (DRG, Germany), adiponektin ELISA Kit (Assaypro, USA) mikroelisa kiti kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda elisa araştırma laboratuvarında çalışıldı.

Çalışma sırasında mikropalak yıkayıcı (BIO-TEK, ELX-50 model, USA) kullanarak sonuçlar için mikropalaka okuyucusu (BIO-TEK marka ELX800 model, USA) kullanıldı. Tüm parametreler 450 nanometre dalga boyunda okutuldu ve alınan absorbans değerleri kalibrasyon grafiğinde yerine koyularak örneklerin sonuçları elde edildi.

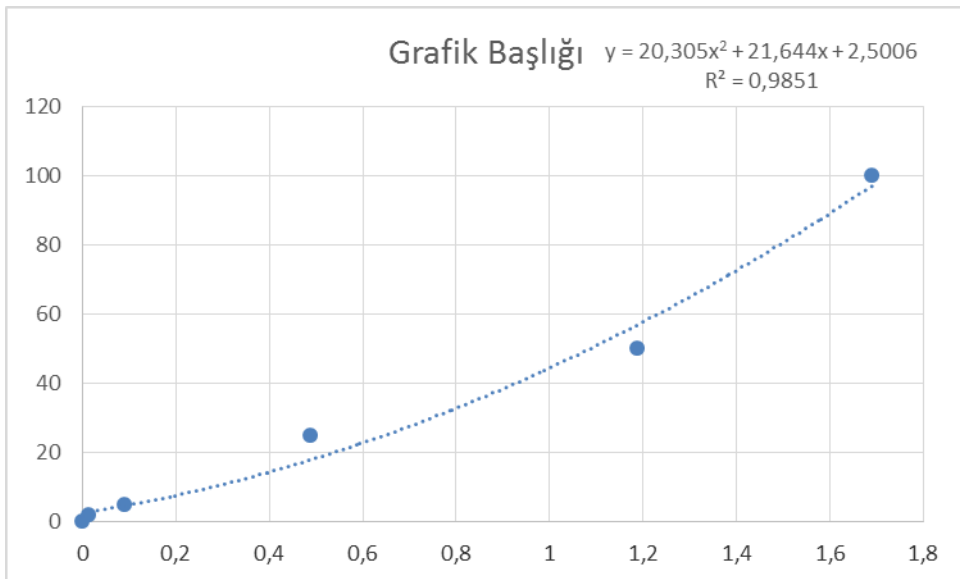
Human Leptin Elisa Kit Assay range:1.25-80 ng /ml,



Human Adiponectin Elisa Kit Assay range: 0.7 ng /ml, intraassay ve interassay; 4.3% ve 7.2% olarak verildi. Sonuçlar yorumlandı.



Şekil 1: Adiponektin serum seviyeleri



Şekil 2: Leptin serum seviyeleri

#### **6.4.Patoloji spesmenlerinin immünohistokimyasal boyanması ve değerlendirilmesi:**

Hastaların cerrahi sonrasında patoloji anabilim dalına gönderilen dokularının tümü %10'luk nötral formalin solüsyonunda tespit edilmiş olup parafinde bloklanmıştır. Her bir olgudan histomorfolojiyi en iyi temsil eden kanama ve nekroz içermeyen birer tane blok seçildi. Seçilen bloklardan mikrotom cihazları kullanılarak 5 mikronluk kesitler alındı. Alınan kesitlere immünohistokimyasal boyama cihazları ( Ventana, Benchmark, XT, USA) kullanılarak Ki67 ( Anti Ki-67, Fremant CA 94538, Emego Europe, Netherlands) ve bcl-2 ( Bcl-2 oncoprotein, NCL-L-bcl-2, Newcastle Upon tyne NE128EW, United Kingdom) primer antikoları ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı.

Boyanma sonuçları bir patolog tarafından Olympus Bx51 (Olympus, USA,1999) ışık mikroskopunda bcl-2 için boyanma yüzdesi ve şiddeti gözönüne alınarak ve Ki-67 için boyanma yüzdesi gözönüne alınarak semikantitatif olarak değerlendirildi.

**Tablo 1.**Bcl-2 immünohistokimyasal deęerlendirmesi:

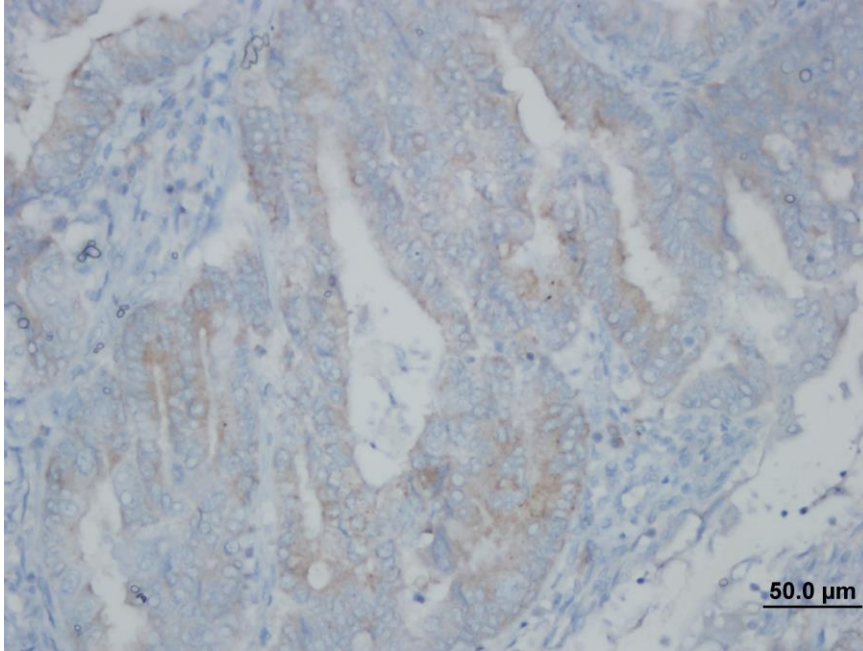
<b>Parametre</b>	<b>Skor</b>
<b>A – Boyanma şiddeti</b>	<b>( 0 – 3 )</b>
Negatif	0
Zayıf boyanma	1
Orta şiddette boyanma	2
Kuvvetli boyanma	3
<b>B – Boyanma yaygınlığı( Boyanan hücrelerin yüzdesi)</b>	<b>( 0 – 4)</b>
Tümör hücrelerinin hiç boyanmaması veya %5 'den azında boyanma	0
Tümör hücrelerinin %5-25'inde boyanma	1
Tümör hücrelerinin %25-50'sinde boyanma	2
Tümör hücrelerinin %50-75'inde boyanma	3
Tümör hücrelerinin %75 den fazlasında boyanma	4
<b>Toplam skor ( A + B )</b>	<b>( 0 – 7 )</b>
Negatif	0-1
Zayıf pozitif	2-3
Orta şiddette pozitif	4-5
Güçlü pozitif	6-7

**Tablo 2.** Ki-67 immünohistokimyasal deęerlendirmesi:

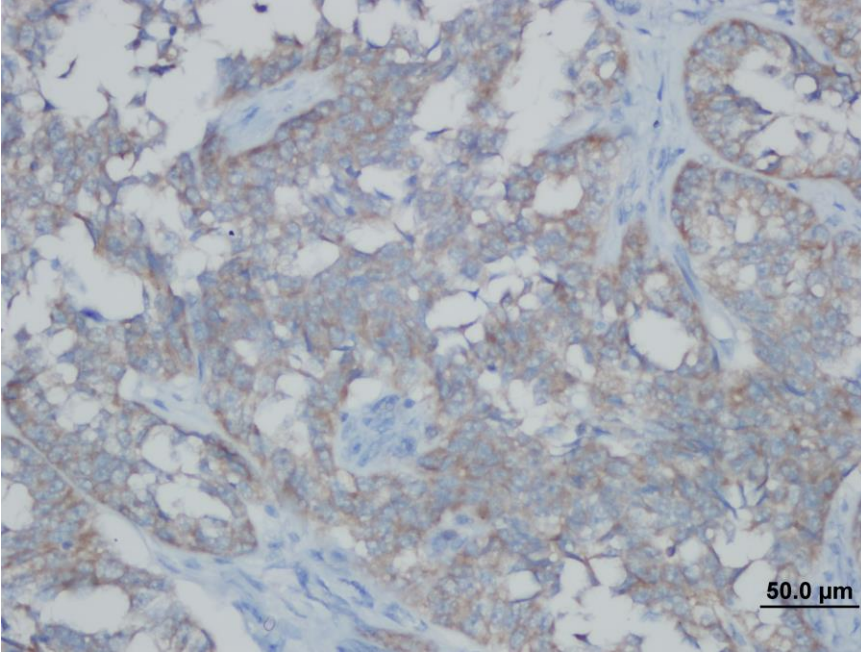
Boyanma yaygınlığı (Boyanan hücrelerin yüzdesi)

0	%0-10
1	%10-50
2	%50-75
3	>%75

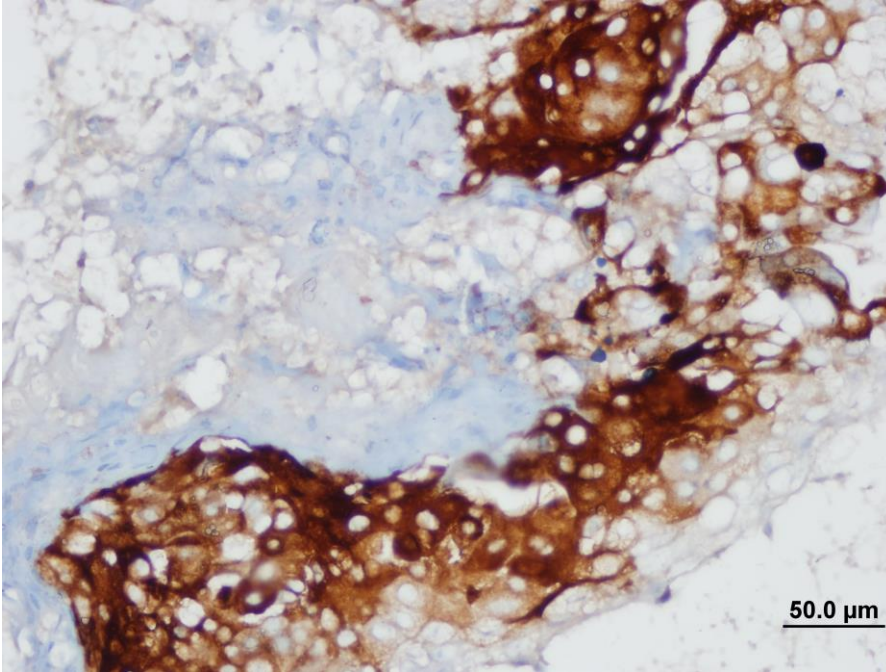
İstatistiksel değerlendirmede veriler bcl-2 için skora göre, Ki67 için boyanma yaygınlığına göre değerlendirilmiştir.



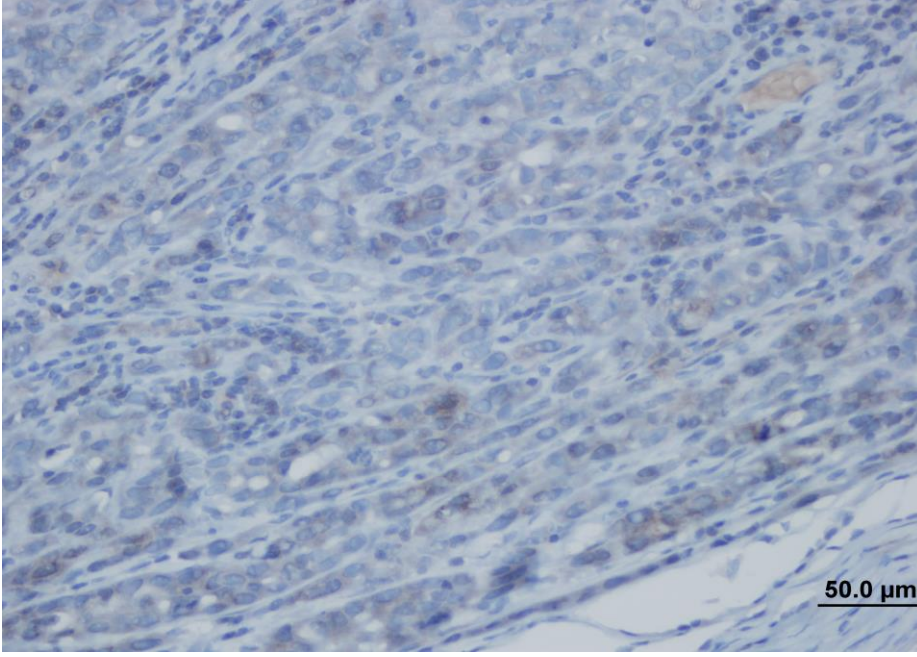
**Şekil 3:** Endometrium kanseri: Bcl-2;zayıf boyanma ,(endometrioid tip) ,(DAB,X400)



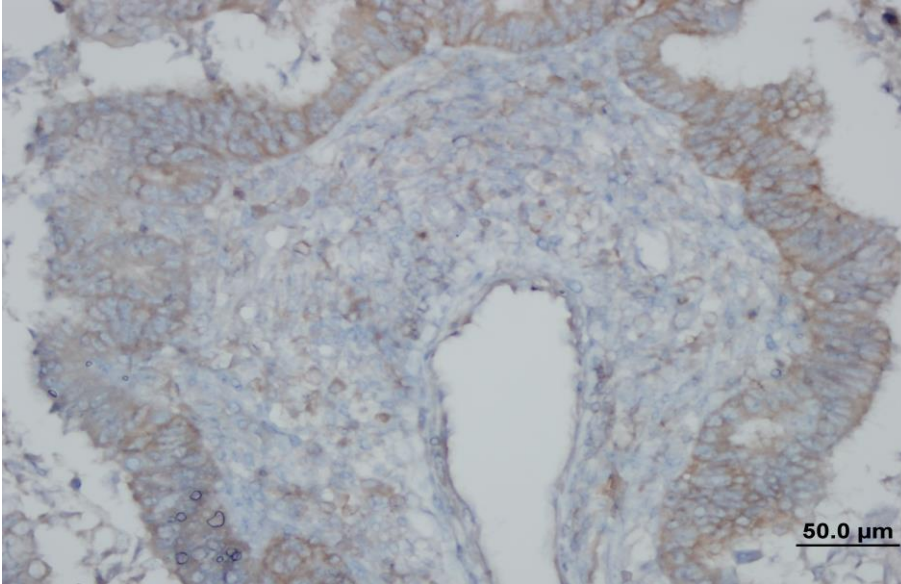
**Şekil 4:** Endometrium kanseri: Bcl-2; orta şiddette boyanma ,(endometrioid tip), (DAB,X400)



**Şekil 5:** Endometrium kanseri: Bcl-2; şiddetli boyanma ,(endometrioid tip), (DAB,X400)

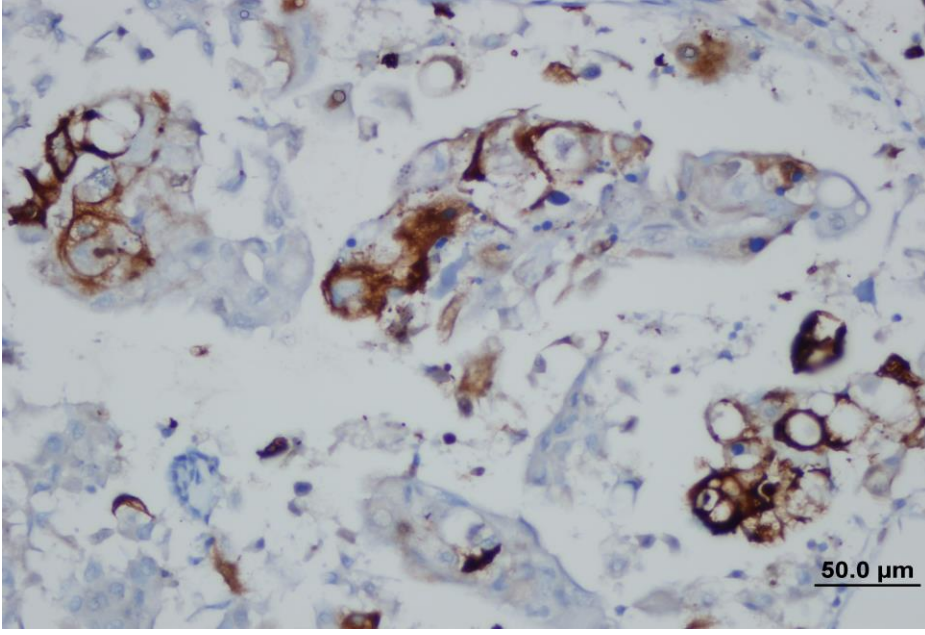


**Şekil 6:** Endometrium kanseri: Bcl-2; zayıf boyanma ,(seröz), (DAB,X200)

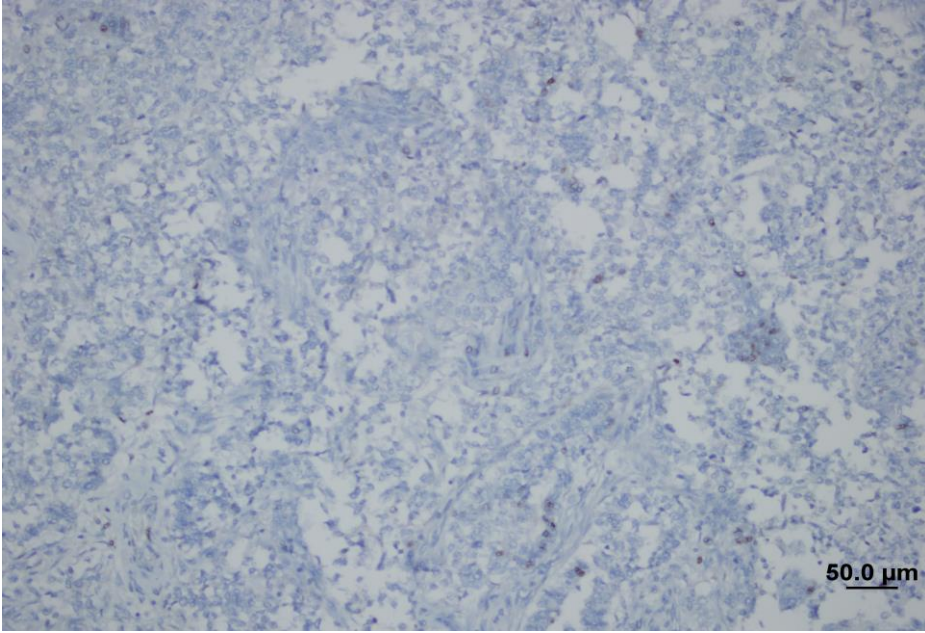


**Şekil 7:** Endometrium kanseri: Bcl-2; orta şiddette boyanma ,(seröz), (DAB,X400)

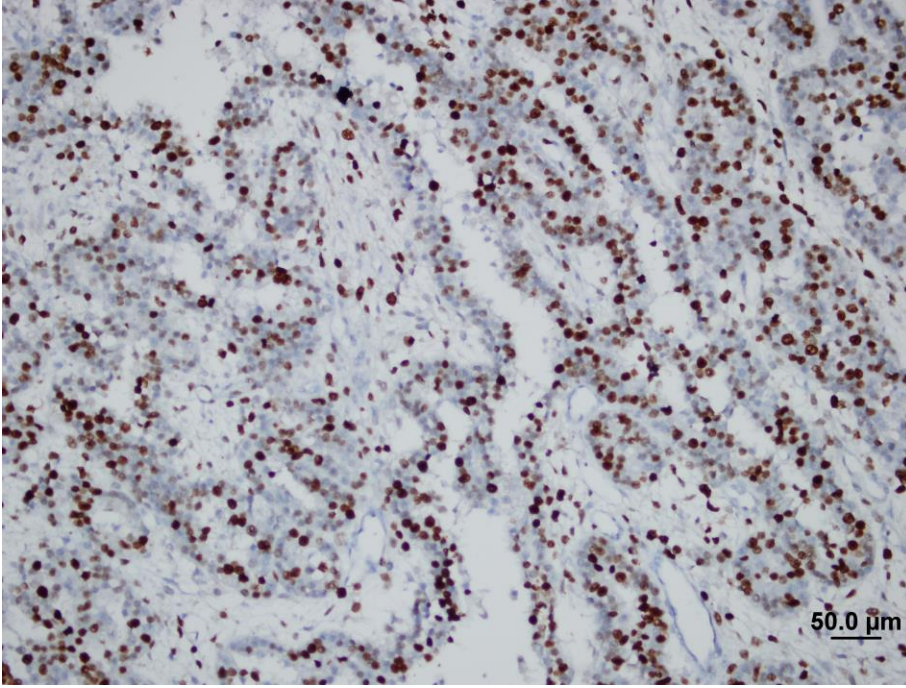




**Şekil 8:** Endometrium kanseri: Bcl-2; şiddetli boyanma ,(seröz), (DAB,X400)



**Şekil 9:** Endometrium kanseri: Ki-67; negatif ,(DAB,X200)



**Şekil 10:** Endometrium kanseri: Ki-67; pozitif ,(DAB,X200)

#### **6.5.İnsülin direnci Hesaplanması ve preoperatif östradiol seviyesi:**

Hastalardan pre-operatif 8 saat açlık sonrası alınan 5 cc serum örneğinde açlık glukozu, insülin seviyesi ve östradiol seviyelerine bakıldı.

Hastaların insülin direnci HOMA IR ( The Homeostasis model Assessment of insülin resistans) kullanılarak hesaplandı.

HOMA IR: Açlık kan şekeri (mg/dl) x Açlık insülini mikroU/ml /405 (işlem sabit değeri)

#### **6.6.Hastaların body mass indeksi hesaplanması ve vücut yağ oranının belirlenmesi:**

Hastaların boy ve kiloları ölçülerek vücut ağırlığı (kg cinsinden) / boyun karesi (metrekare) formülüyle BMI hesaplandı.

Hastaların vücut yağ oranları Tanita-TBF 310 Body composition analyzer cihazı kullanılarak hesaplandı.



### **6.7.İstatistik Analizler:**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Shapiro Wilk testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) şeklinde, sıralanabilir değişkenler medyan (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde gösterildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Değişken çiftleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.  $p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 7. BULGULAR:

### Hastaların klinikopatolojik ve demografik özellikleri:

Çalışma grubunun klinikopatolojik özellikleri Tablo 3'te, laboratuvar değerlendirmeleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	n=38
<b>Yaş (yıl)</b>	62,5±10,4
<i>Yaş aralığı (yıl)</i>	36-82
<b>Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>)</b>	31,1±4,8
<b>Yağ kitlesi</b>	33,7 (14,3-47,2)
<b>Tip</b>	
<i>Endometrioid</i>	27 (%71,1)
<i>Non-endometrioid</i>	11 (%28,9)
<b>Evre</b>	
<i>I</i>	30 (%78,9)
<i>II</i>	1 (%2,6)
<i>III</i>	7 (%18,4)
<b>Grade</b>	
<i>I</i>	6 (%15,8)
<i>II</i>	20 (%52,6)
<i>III</i>	12 (%31,6)

**Tablo 4.** Olguların laboratuvar ölçümleri

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Minimum	Maksimum
Homa-IR	6,2	9,80	3,2	0,4	46,0
Leptin	6,5	5,59	5,1	0,0	21,9
Adiponektin	7,8	6,38	4,3	0,9	23,6
Leptin/ Adiponektin	1,4	1,76	0,8	0,0	7,8
Östrojen	21,2	19,33	17,0	5,0	113,0

**Bcl-2 ve Ki-67 için immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları:**

Olguların BCL-2 boyanma yüzdeleri, boyanma şiddetleri, BCL-2 skoru ve Ki-67 boyanma yüzdeleri Tablo 5’te gösterilmektedir.

**Tablo 5.** BCL-2 ve Ki-67 boyanma durumlarına ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	n=38
<b>BCL-2 şiddeti</b>	
Negatif	12 (%31,6)
Zayıf	13 (%34,2)
Orta	11 (%28,9)
Şiddetli	2 (%5,3)
<b>BCL-2 yüzdesi</b>	
Negatif veya <%5	13 (%34,2)
%5-25	11 (%28,9)
%25-50	3 (%7,9)
%50-75	5 (%13,2)
>%75	6 (%15,8)

<b>BCL-2 Skoru</b>	2,5 (0-6)
<b>Ki-67 boyanma yüzdesi</b>	
%0-10	9 (%23,7)
%10-50	16 (%42,1)
%50-75	5 (%13,2)
>%75	8 (%21,1)

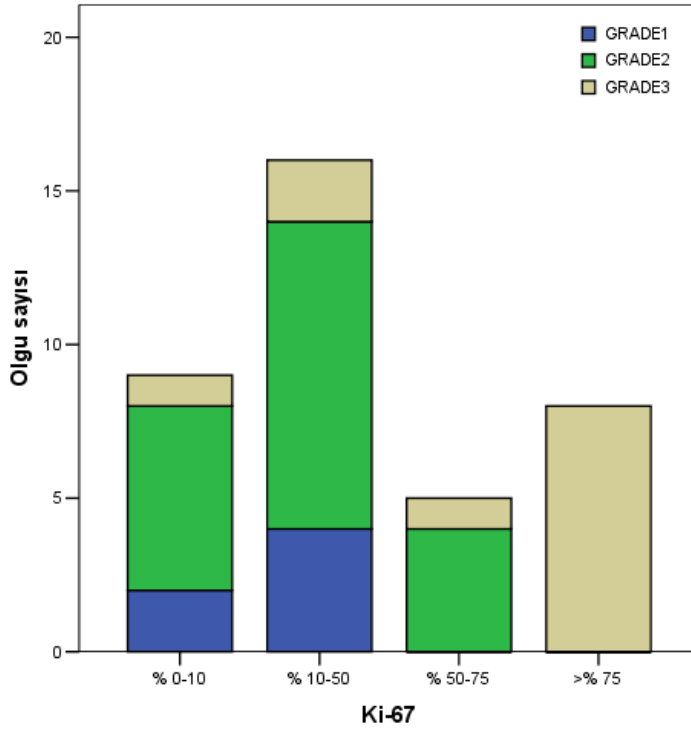
**Serum leptin ve adiponektin düzeyleri ile Ki67 immünohistokimyasal boyanma yüzdesi ve Bcl-2 skoru arasındaki ilişki:**

Serum leptin düzeyi ile tümöral dokuda Ki-67 immünohistokimyasal boyanma yüzdesi ve bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Serum adiponektin düzeyi ile tümöral dokuda Ki-67 immünohistokimyasal boyanma yüzdesi ve bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Tümöral doku Ki67 boyanma yüzdesi ve bcl-2 skoru ile tümör grade ve evresi arasındaki ilişki:**

Tümöral doku immünohistokimyasal incelemesinde Ki67 için boyanma yüzdesi arttıkça tümörün grade'i de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ( $r=0,571$   $p<0,001$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11:** Tümör grade'i ve Ki67 boyanma yüzdesi arasındaki ilişki

Bcl-2 skoru ve Ki-67'nin tümör grade, evresi, BMI, HOMA-IR ve östrojen seviyesi ile ilişkisi Tablo 6'da gösterilmiştir. Ki-67 ile tümör grade'i arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 6.** BCL-2 skoru ve Ki-67 yüzdesi ile diğer klinik ve laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	BCL-2 skoru		Ki-67	
	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> -değeri †	Korelasyon katsayısı	<i>p</i> -değeri †
<b>BKİ</b>	-0,182	0,275	0,103	0,540
<b>Evre</b>	0,083	0,622	0,250	0,130
<b>Grade</b>	-0,053	0,751	0,571	<b>&lt;0,001</b>
<b>Homa-IR</b>	0,247	0,135	0,151	0,365
<b>Östrojen</b>	0,095	0,569	-0,031	0,855

† Spearman'ın korelasyon testi.

**Serum adipokin seviyeleri ile BMI, vücut yağ oranı, serum östrojen düzeyi ve insülin resistansı (HOMA-IR) arasındaki ilişkinin saptanması:**

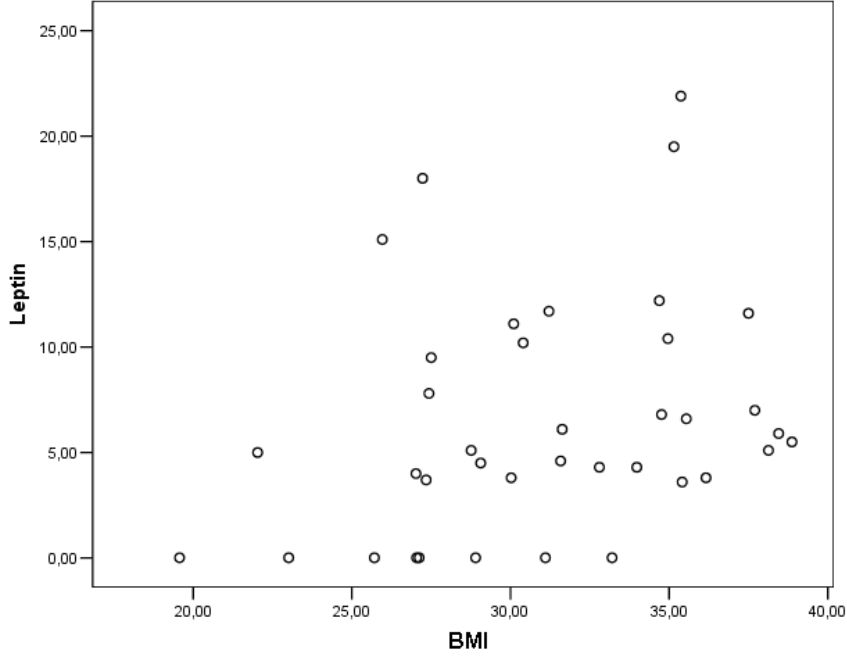
Serum leptin, adiponektin ve leptin/adiponektin ile olguların yaş, BMI, evre, grade, yağ kitlesi, serum östrojen ve HOMA-IR seviyesi arasındaki ilişki Tablo 7'de gösterilmektedir.

**Tablo 7.** Leptin, Adiponektin ve Leptin/Adiponektin düzeyleri ile diğer demografik, klinik ve laboratuvar ölçümleri arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

	<b>Leptin</b>		<b>Adiponektin</b>		<b>Leptin / Adiponektin</b>	
	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri †</i>	<i>Korelasyon katsayısı</i>	<i>p-değeri †</i>
<b>Yaş</b>	0,131	0,432	0,070	0,676	-0,039	0,814
<b>BKİ</b>	0,341	<b>0,036</b>	0,087	0,603	0,254	0,125
<b>Evre</b>	0,202	0,225	-0,029	0,864	0,171	0,304
<b>Grade</b>	-0,018	0,915	-0,055	0,742	0,135	0,418
<b>Homa-IR</b>	-0,005	0,975	-0,393	<b>0,015</b>	0,260	0,115
<b>Yağ kitlesi</b>	0,309	0,059	-0,010	0,951	0,286	0,082
<b>Östrojen</b>	0,046	0,784	-0,286	0,081	0,260	0,115

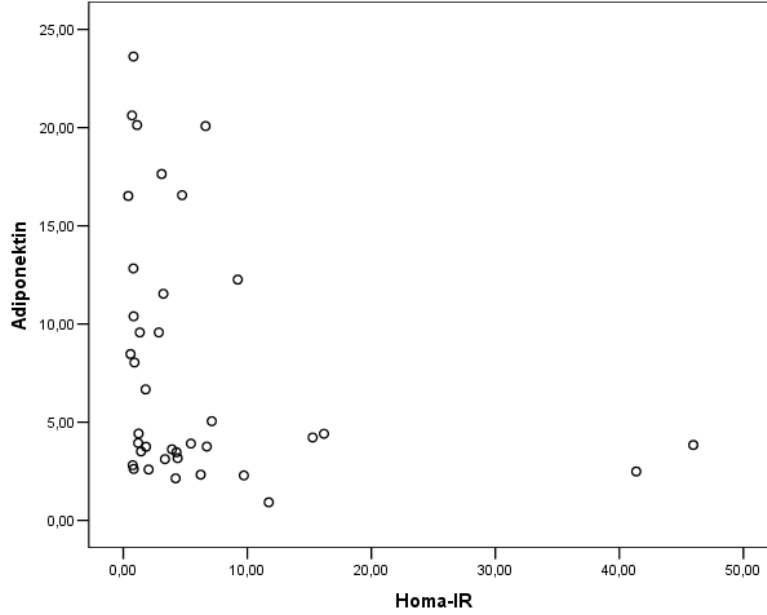
† Spearman'ın korelasyon testi.

Çalışma grubumuzda serum leptin düzeyleri arttıkça BMI değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak arttığı saptandı ( $r=0.341$ ,  $p=0.036$ ) (Şekil 12).



Şekil 12: Serum leptin düzeyi ile BMI arasındaki ilişki

Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi arttıkça HOMA-IR düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak azaldığı saptandı ( $r=0.393$ ,  $p=0.015$ ) (Şekil 13).



**Şekil 13:** HOMA-IR ile serum adipokin seviyesi arasındaki ilişki

#### **Endometrioid ve nonendometrioid grupların karşılaştırması:**

Endometrioid ve non-endometrioid gruplar arasında da sırasıyla; leptin, adiponektin ve leptin/adiponektin düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ). Endometrioid ve non-endometrioid grupları arasında medyan BCL-2 skoru ve Ki-67 yüzdesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ( $p>0,05$ ).



**Tablo 8.** Endometrioid ve nonendometrioid grupların karşılaştırılması.

	TİP	N	MEAN	STD DEVIATION	STD ERROR MEAN	SIG.(2-TAILED)
KI67 YÜZDESİ	ENDOMETRİÖİD	28	32,9643	29,85456	5,64198	0,107
	NONENDOMETRİÖİD	11	51,0909	30,15113	9,09091	
BCL-2 SKORU	ENDOMETRİÖİD	28	2,9643	2,21914	0,41938	0,120
	NONENDOMETRİÖİD	11	1,8182	1,88776	0,56918	
BCL-2 YÜZDESİ	ENDOMETRİÖİD	28	1,7143	1,60686	0,30367	0,204
	NONENDOMETRİÖİD	11	1,0909	1,22103	0,36815	
BCL-2 ŞİDDETİ	ENDOMETRİÖİD	28	1,2500	0,92795	0,17537	0,090
	NONENDOMETRİÖİD	11	0,7273	0,78625	0,23706	
LEPTİN	ENDOMETRİÖİD	27	5,8504	6,20715	1,19457	0,533
	NONENDOMETRİÖİD	11	5,8018	3,84198	1,15840	
ADİPONEKTİN	ENDOMETRİÖİD	27	6,7456	5,86620	1,12895	0,148
	NONENDOMETRİÖİD	11	10,4327	7,11638	2,14567	
ÖSTROJEN	ENDOMETRİÖİD	28	22,7500	22,20882	4,19707	0,167
	NONENDOMETRİÖİD	11	16,3636	5,55469	1,67480	

## 8.TARTIŞMA:

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Obesite endometrium kanserinde bilinen en önemli risk faktörlerindedir. Yağ doku pekçok biyoaktif madde salgılayarak adeta bir endokrin organ gibi çalışmakta ve tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır. Serum adipokinleri olarak adlandırılan leptin ve adiponektin yağ dokudan salınan ve tümör gelişimine katkısı sıkça araştırılmış olan sitokinlerdir (3, 75, 76, 78).

Yu Ma ve arkadaşları 206 endometrium kanserli hasta, 310 normal kontrolü inceledikleri çalışmalarında serum leptin düzeylerini endometrium kanseri grubunda kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı olarak artmış olduğunu bulmuşlardır. Adiponektin düzeylerini kontrol grubuna göre endometrium kanserli hastalarda sınırdan istatistiksel anlamlı olacak şekilde düşük olarak saptamışlardır. Lojistik regresyon analizleri ile yaş, BMI, açlık insülini, açlık glukozu, kolesterol, trigliserit ve HDL kolesterolden bağımsız olarak leptin ve adiponektinin endometrium kanseri ile olan ilişkisi anlamlı olarak bulunmuştur (75).

Friedenreich ve arkadaşları 541 endometrial kanserli hastayı ve 961 kişilik kontrol grubunu dahil ettikleri çalışmalarında insülin resistans markerleri (leptin, adiponektin, A:L, HOMA-IR) ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve insülin ve HOMA-IR arttıkça endometrial kanser riskinin arttığını, adiponektin düzeyi arttıkça endometrial kanser riskinin azaldığını tespit etmişlerdir. Açlık kan şekeri, leptin ve A:L oranı ile endometrium kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (76). Biz de çalışmamızda böyle bir ilişki saptamadık.

Cymbaluk ve arkadaşları 40 endometrial kanseri ve endometrial hiperplazi tanısı almış hastayı 46 tane normal endometriuma sahip kontrol grubu ile karşılaştırdıkları

çalışmada serum leptin düzeyleri ile BMI arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar. Biz de çalışmamızda endometrial kanserli hastalar içerisinde BMI arttıkça serum leptin düzeyinin istatistiksel anlamlı olarak arttığını bulduk ( $r=0.341$  ve  $p=0.015$ ). Yine aynı çalışmada endometrium kanseri ve endometrial hiperplazi grubunda ortalama serum leptin konsantrasyonu kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. BMI göz önüne alınarak 3 grup oluşturulmuş ve her BMI grubunda endometrial patolojisi olanlarda leptin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (77).

Mihu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 44 endometrium kanseri ve 44 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında abdominal yağ miktarını DXA (dual X-ray absorptiometry) ile ölçerek abdominal yağ miktarının leptin ile doğru orantılı, adiponektin ile ters orantılı olarak arttığını göstermiştir. Ayrıca kontrol grubuna göre endometrial kanserli hastalarda abdominal yağ ve serum leptin seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğunu, adiponektin seviyesinin anlamlı düşük olduğunu saptamışlardır (78). Biz çalışmamızda endometrial kanserli hastaların DXA ile vücut yağ oranlarını belirledik, fakat serum leptin ve adiponektin düzeyi ile vücut yağ oranı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptamadık ( $p>0.005$ ).

Ashizawa ve arkadaşları 146 postmenapozal endometrium kanseri tanısı alan hasta ile 150 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında serum leptin düzeylerini ve L/A oranlarını kontrol grubuna göre endometrial kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Adiponektin seviyelerini kontrol gruba göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Endometrial kanser grubunda serum adipokin seviyeleri ile BMI arasında anlamlı korelasyon saptamışlardı. Leptin seviyesi ve L/A oranı ile HOMA-IR arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. Endometrial kanserli hastalarda leptin veya adiponektinin tek başına seviyelerine göre L/A oranı endometrial kanser riskini belirlemede daha anlamlı bulunmuştur ve obezite, hipertansiyon ve diabetten bağımsız olarak L/A oranının endometrial kanser riskini

belirlemede anlamlı olduğunu belirtmişlerdir. Serum adipokinleri veya L/A oranı ile tümör grade veya FIGO evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (3).

Bizim çalışmamızda endometrial kanserli hastalar içerisinde BMI arttıkça serum leptin düzeyi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktaydı ( $r=0.341$  ve  $p=0.015$ ). Fakat leptin ile sırasıyla HOMA-IR, yağ kitlesi ve preoperatif östrojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ( $p>0.005$ ). Literatürle uyumlu olarak tümör evresi ve grade ile leptin, adiponektin veya L/A arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi ( $p>0.005$ ). Adiponektin ile sırasıyla BMI, yağ kitlesi ve östrojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi. Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak HOMA-IR düzeyi arttıkça adiponektin düzeyi istatistiksel anlamlı olarak azalmaktaydı ( $r=0.393$  ve  $p=0.015$ ). L/A oranı ile BMI, vücut yağ oranı HOMA-IR ve östrojen düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ( $p>0.005$ ).

Yapılan çalışmalarda adipokin seviyeleri ile endometrium kanseri riski arasındaki ilişkinin obesiteden bağımsız olarak anlamlı bulunması nedeniyle adipokinlerin tümör proliferasyonunda östrojen ve insülin bağımsız olarak direkt rol alabilecekleri rapor edilmiştir (3,75). Leptinin JAK/STAT ve AKT yolaklarını kullanarak tümör hücrelerinin proliferasyon ve invazifliğini artırdığı, adiponektinin ise apoptozise neden olarak tümör proliferasyonunu azalttığı gösterilmiştir (4,5).

Sharma ve arkadaşları yaptıkları çalışmada leptinin endometrium kanser hücrelerinde JAK/STAT ve AKT yolaklarını kullanarak tümör invazifliğini ve proliferasyonunu artırdığını göstermişlerdir (79).

Endometrium kanseri için bcl-2 anti apoptotik bir onkoprotein olarak ve Ki67 bir proliferasyon markeri olarak pekçok çalışmada değerlendirilmiştir (81, 82, 83).

Henderson ve arkadaşları proliferatif, hiperplastik, atipili hiperplastik ve endometrial kanserli endometrium dokularında yaptıkları çalışmada bcl-2 ekspresyonunun (bcl-2 skoru 0-4 olarak tanımlanmış) proliferatif (n:11, score 3.59 ) ve hiperplastik (n:18 score 3.47) endometriumda, atipik hiperplazi (n:11 score:0.82 ) ve adenokarsinoma (n:34 score:0.86) göre daha fazla olduğunu saptamıştır. Ayrıca endometrium kanseri grubu içerisinde bcl-2 ekspresyonu ile evre ve grade arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını göstermişlerdir (80).

Vaskivuo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada grade 1 (n:16), grade 2 (n:6) , grade 3 (n:6) endometrium kanseri spesmenlerini incelemiş ve BCL-2 boyanma yoğunluğunun (0:negatif, 1:sınırlı, 2:orta, 3:şiddetli boyanma) grade ile ters orantılı olarak azaldığını saptamıştır. BCL- 2 ekspresyonunun normal proliferatif endometriumda yüksek olduğunu ve endometrial hiperplazi ve kanserde agresyon derecesiyle uyumlu olarak azaldığını saptamışlardır (81).

Zheng ve arkadaşları 21 endometrioid ve 21 uterin papiller seröz karsinomu karşılaştırdıkları çalışmalarında endometrioid endometrium kanserlerinin uterin papiller seröz karsinoma göre bcl-2 için immünohistokimyasal boyanmasının daha fazla olduğunu göstermişlerdir (82).

Canlorbe ve arkadaşları 69 endometrial kanser tanılı hastada yaptıkları çalışmada Ki-67 için immünohistokimyasal boyanmanın grade 3 endometrium kanseri olanlarda grade 1 ve 2 ye göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (83).

Pinheiro ve arkadaşları histeroskopik polipektomi yapılan 515 hastayı obez ve nonobez olarak iki gruba ayırarak spesmenleri incelemiş ve Ki67 ekspresyonu açısından obez ve nonobez gruplar arasında anlamlı farklılık bulamamışlardır. Bcl-2 ekspresyonunun ise obez hastalarda nonobez olanlara göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (84).

Villavicencio ve arkadaşları yaptıkları çalışmada benign endometrium dokusuna sahip 31 hastayı body mass indekslerine göre üç gruba ayırmış ve kontrol grubu olarak tip1 endometrium kanseri olan 10 hastayı kabul etmişlerdir. Yaptıkları çalışmada benign endometrium dokusuna sahip hastaların endometrial dokularındaki Ki67 yüzdesi ile serum leptin, insülin, östrojen düzeyleri ve BMI arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (85).

Bizim çalışmamızda serum adipokinleri ile tümöral dokudaki Ki67 yüzdesi ve BCL-2 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ve L/A oranı ile Ki67 yüzdesi ve BCL-2 skoru arasında da anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Çalışmamızda tümör grade'i arttıkça tümörün Ki67 boyanma yüzdesi de istatistiksel anlamlı olarak artmaktadır ( $r=0,571$   $p<0,001$ ). Tümör evresi ile Ki-67 ve Bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tümör grade 'i ile BCL-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). BMI, HOMA-IR ve östrojen seviyeleri ile Ki67 yüzdesi veya Bcl-2 skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Endometrioid ve non-endometrioid gruplar arasında medyan BCL-2 skoru ve Ki-67 yüzdesi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Yuan ve arkadaşları 80 serviks kanseri vakasını incelemiş ve tümöral dokudaki leptin seviyeleri ile tümör grade'i ve Ki67 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptamış ve doku leptin düzeyi ile bcl-2 ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Bu çalışma leptinin tümöral dokudaki düzeyleri ile tümör proliferatif

belirteçleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Fakat bu çalışmada serum adipokin seviyeleri araştırılmamıştır (86).

Yapılan pekçok deneysel çalışmada kanser hücrelerinde leptinin hücre proliferasyonunu artırıcı ve apoptozu baskılayıcı etkisi gösterilmesine rağmen (79,87) ve yine pekçok tümörde lokal leptin seviyeleri ile tümör Ki67 ve bcl-2 seviyeleri arasında anlamlı korelasyon saptanmasına rağmen (86) serum adipokinleri ile tümöral doku proliferasyon belirteçlerini karşılaştıran bir çalışma olmayışı bu çalışmalardaki en önemli eksiklik olarak belirtilmiştir (87). Çünkü yapılan çalışmalar serum adipokin seviyelerinin doku adipokin seviyelerinin bir yansıması olmadığını göstermiştir (88). Jeong ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum leptin seviyesinin BMI ile doğru orantılı olarak artmasına rağmen tümöral dokudaki adipokin seviyelerinin BMI ile ilişkisi olmadığını göstermiştir ve tümöral dokudaki lokal adiposit dokusunun lokal olarak adipokin salgıladığını ve bunun periferik sirkülasyona katılımının az olduğunu savunmuşlardır. Çalışmamızdaki bulgular bu hipotezi destekler şekildedir.

Serum adipokinleri yağ dokusundan salgılandıktan sonra endokrin (sirkülasyona katılarak tüm periferik organlarda etkili olması), otokrin (salgılandığı hücrede etkili olması) ve parakrin (komşu dokuda lokal etki oluşturması) etkiler göstermektedir. Örneğin endokrin etkileri ile enerji metabolizmasını düzenlerken, parakrin etkisi yara iyileşmesinde görev almaktadır. Bizim bulgularımız bu etki mekanizmalarını destekler şekildedir. Vücut ağırlığının düzenlenmesi leptinin endokrin bir fonksiyonudur yani serumdaki serbest dolaşan leptin seviyesi bunu belirler bizim çalışmamızda da bununla uyumlu olarak BMI arttıkça serum leptin seviyesi de artmaktadır. Fakat tümör gelişimi daha çok parakrin etkili olan lokal leptin seviyesi ile ilişkili olabileceğinden tümör Ki67 ve bcl-2 seviyesi ile serum adipokin seviyeleri arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın majör limitasyonu serum adipokin seviyeleri ile doku adipokin seviyelerini eş zamanlı olarak çalışmamızdır. Bununla birlikte, literatüre bakıldığında, çalışmamızın, endometrium kanserinde serum adipokinleri ile tümör mitotik ve apoptotik belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması bakımından oldukça önemli olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca bu konuyla ilgili serum ve doku adipokinlerini eş zamanlı olarak çalışıldığı, daha büyük bir hasta grubunda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 9.SONUÇLAR:

Çalışmamızda endometrial kanser tanılı hastalarda immünohistokimyasal incelemelerle saptanan Ki67 ekspresyonunun tümör grade'i arttıkça istatistiksel anlamlı olarak arttığı fakat serum adipokin seviyeleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.

Endometrial kanser tanılı hastalarda immünohistokimyasal olarak tanımlanan bcl-2 skoru ile tümör grade'i, evresi ve serum adipokin düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığı görüldü.

Sonuç olarak adipokinlerin endometrium kanserine proliferasyonu artırarak ve apoptozu önleyerek sebep oldukları düşünülmesine rağmen, endometrial kanserli hastalarda serum adipokin seviyeleri ile tümör proliferatif belirteci olarak Ki-67 ve antiapoptotik onkoprotein bcl-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

## 10. KAYNAKLAR:

- 1.G. Boden. Obesity, free fatty acids, insulin resistance. *Curr Opin Endocrinol Diab*, 8 (2001), pp.235–239.
- 2.D.P. Rose. Breast cancer and obesity. *Nutr Cancer*, 45 (2003), pp. 1–16.
- 3.Ashizawa N,Adachi S,Quan J. et al.,2010."Serum leptin-adiponectin ratio and endometrial cancer risk in postmenopausal female subjects", *Gynecol Oncol*,119(1),65-9.
4. Gao, J. Tian, Y. Lv, F. Shi, F. Kong, H. Shi, et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci*, 100 (2009), pp. 389–395.
- 5.L. Cong, J. Gasser, J. Zhao, B. Yang, F. Li, A.Z. Zhao. Human adiponectin inhibits cell growth and induces apoptosis in human endometrial carcinoma cells, HEC-1-A and RL95 2.*Endocrinol Relat Cancer*, 14 (2007), pp. 713–720.
- 6.Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 212.
- 7.LJ Schouten, RA Goldbohm, PA van den Brandt. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*, 96 (2004), pp. 1635–1638.
- 8.Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10.
- 9.Mutter GL, Baak JPA, Fitzgerald JT et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation. *Gynecol Oncol* 2001;83:177-185.
- 10.EE Calle, C Rodriguez, K Walker-Thurmond, MJ Thun. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med*, 348 (2003), pp. 1625–1638.
- 11.N Potischman, RN Hoover, LA Brinton, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*, 88 (1996), pp. 1127–1135.

12. E Suvanto-Luukkonen, H Sundstrom, J Penttinen, A Kauppila, EM Rutanen. Insulin-like growth factor-binding protein-1: a biochemical marker of endometrial response to progestin during hormone replacement therapy, *Maturitas*. 1995 November;22(3):255-262
13. Ayabe T, Tsutsumi O, Sakai H, et al. Increased circulating levels of insulin-like growth factor-I and decreased circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in postmenopausal women with endometrial cancer, *Endocr J*. 1997 Jun;44(3):419-24.
14. John A. Rock, John D. Thomson: Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Obesity, Hypertension. *TeLinde's operative Gynecol* 1997;50: 1503-1504.
15. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90: 150.
16. 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.
17. Schottenfeld D: Epidemiology of the endometrial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23: 151.
18. Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417
19. Lawrence C Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987; 59: 1665-1669.
20. Hampel H, Frankel W, Panescu J, et al: Screening for Lynch Syndrome (herediter nonpolipozis kolorektal kanser) among endometrial cancer patients, *Cancer Res* 2006;66: 7810.
21. Silverberg SG, Molecular diagnosis and prognosis in gynecologic oncology, *Arch Pathol Lab Med* 1995;123:1035-1040.
22. Standford JL, Brinton LA, Berman ML, et al: Oral contraceptives and endometrial cancer: Do other risk factors modify the Association? *Int J cancer* 1993;54: 543.
23. T Van Gorp, P Neven. Endometrial safety of hormone replacement therapy: review of literature. 2002 Jun 25;42(2):93-104.
24. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al: The association between polycystic ovaries and endometrial cancer, *Hum reprod* 2006;21: 924.
25. SM Lesko, L Rosenberg, DW Kaufman, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. *N Engl J Med*, 313 (1985), pp. 593–596.
26. M Goodman, LR Wilkens, JH Hankin, LC Lyu, AH Wu, LN, Kolonel Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol*. 1997 Aug 15;146(4):294-306.

27. Goodman A, Zukerberg LR, Rice LW, et al: Squamous carcinoma of the endometrium: A report of eight cases and a review literature, *Gynecol Oncol*, 1996;61: 54.
28. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9: 460.
29. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>.
30. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al: Prediction of MLH1 and MLH2 mutation in Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1469.
31. Smith M, McCartey AJ, Occult, high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22: 154-61.
32. S Feldman, EF Cook, BL Harlow, RS Berkowitz. Predicting endometrial cancer among older women who present with abnormal vaginal bleeding. *Gynecol Oncol*. 1995 Mar;56(3):376-81.
33. Ben-Arie A, Tamir S, Dubnik S, et al. Does hysteroscopy affect prognosis in apparent early-stage endometrial cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 813.
34. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al: Pre-operative serum CA125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod* 21:924,2006.
35. Nagar H, Dobbs S, McClelland HR et al: The diagnostic accuracy of the magnetic resonance imaging in detecting cervical involvement in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:431.
36. Nordstorm B, Strang P, Bergstorm R et al: A comparison of proliferative markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. Ki-67, PCNA and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer* 1996 Nov 1; 78(9):1942-51.
37. Mehlem MF, Tobon H: Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathological review of the 18 cases, *Int J Gynecol Pathol* 1987;6: 347.
38. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A: Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11: 283.
39. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al: Uterine serous carcinoma: A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16: 600.
40. Abeler VM, Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature *Gynecol Oncol* 1990;36:321-326.
41. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, et al: Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions ). In Tavassoli FA, Devilee P (eds): *World Health Organization Classification of Tumors*, Lyon, IARC Press, 2003, p221.

42. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:103.
43. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL et al. Low risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1506-1519.
44. Benedet JL. Editorial. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 207.
45. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol* 2010; 116:1141.
46. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl 1:S105.
47. Nilson PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:1099-1109.
48. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;162(2):418.
49. Lurain JR, Rice BR, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991 Jul;78(1):63-9.
50. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991 Jun 1;67(11):2791-4.
51. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A et al. Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1988 Sep;31(1):65-81.
52. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol.* 1992 Jun;45(3):235-9.
53. Hendricson MR, Kempson LR. Uterus and fallopian tubes. Stenberg SS, In *histology for pathologists*. Ist. New York: Raven pres; 1992.p797–835.
54. Prat J. Prognostic parameters of endometriyal carcinoma. *Hum Pathol* 2004;35(6):649–62.
55. Marone M, Ferrandina G, Macchia G et al: Bcl-2, Bax, Bcl-x (L) and Bcl-x (S) expression in neoplastic and normal endometrium. *Oncology* 2000 Feb; 58(2): 161-68.
56. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A et al: Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in the carcinoma of the endometrium. *Açta Cytol.* 1999 Nov-Dec; 43(6): 1039-44.
57. Erdem O, Erdem M, Dursum A. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometriyal cancer: Comparison with traditional clinicopathological variables. *Int J Gynecol Path* 2003;22: 254–60.

58. Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT, et al: Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage 1 and 2 endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996;61: 189.
59. Guner H, Kuruoglu U. *Jinekolojik onkoloji*, 2010;14(4)243-259.
60. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212:711.
61. Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL. Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 309.
62. Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy accuracy in patients with FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2009; 113:105.
63. P. Trayhurn, S. Wood. Adipokines: inflammation and pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*, 92 (2004), pp. 347–355.
64. A. Nogalska, J. Leptin—a multifunctional hormone. *Biochim Biophys Acta*, 1533 (1) (2001), pp. 73–80.
65. J. Kitawaki, H. Koshihara, H. Ishihara, I. Kusuki, K. Tsukamoto, H. Honjo. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000), pp. 1946–1950.
66. G.F. Xu, F. Zhu, C.X. Liu, H. Li, M. Shi. Study on serum leptin level of urban resident and the relationship between body mass index, blood lipid, insulin and leptin level. *Wei Sheng Yan Jiu*, 34 (2) (2005), pp. 205–207.
67. M.R. Sierra-Honigmann, A.K. Nath, C. Murakami, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science*, 281 (1998), pp. 1683–1686.
68. A.J. Hanley, D. Bowden, L.E. Wagenknecht, A. Balasubramanyam, C. Langfeld, M.F. Saad, et al. Associations of adiponectin with body fat distribution and insulin sensitivity in nondiabetic Hispanics and African-Americans. *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (2007), pp. 2665–2671.
69. F.M. Finucane, J. Luan, N.J. Wareham, S.J. Sharp, S. O'Rahilly, B. Balkau, et al. Correlation of the leptin: adiponectin ratio with measures of insulin resistance in non-diabetic individuals. *Diabetologia*, 52 (2009), pp. 2345–2349.
70. N. Oda, S. Imamura, T. Fujita, Y. Uchida, K. Inagaki, H. Kakizawa, et al. The ratio of leptin to adiponectin can be used as an index of insulin resistance. *Metabolism*, 57 (2008), pp. 268–273.
71. F. Guadagni, M. Roselli, F. Martini, A. Spila, S. Riondino, R. D'Alessandro, et al. Prognostic significance of serum adipokine levels in colorectal cancer patients. *Anticancer Res*, 29 (2009), pp. 3321–3327.

72. D.C. Chen, Y.F. Chung, Y.T. Yeh, H.C. Chaung, F.C. Kuo, O.Y. Fu, et al. Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients. *Cancer Lett*, 237 (2006), pp. 109–114.
73. Williams GT Programmed cell death: apoptosis and oncogenesis. *Cell* 1991; 65: 1097-1098.
74. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, Ikeda K, Watari H, Fujimoto T, Kawabara M, Yamamoto R, Sagawa T, Fujino T, Fujimoto S. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1998;79: 153-158.
75. [Yu Ma](#), [Zhiwei Liu](#), [Yan Zhang](#) et al, Serum leptin, adiponectin and endometrial cancer risk in Chinese women, *J Gynecol Oncol*. 2013 Oct; 24(4): 336–341.
76. Friedenreich CM, Langley AR, Speidel TP et al, Case-control study of markers of insulin resistance and endometrial cancer risk, *Endocr Relat Cancer*. 2012 Nov 9;19(6):785-92.
77. Cymbaluk A, Chudecka-Głaz A, Rzepka-Górska I et al, Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Jan;136(1):74-7.
78. Mihiu D, Ciordea R, Mihiu CM et al, Abdominal adiposity through adipocyte secretion products, a risk factor for endometrial cancer, *Gynecol Endocrinol*. 2013 May;29(5):448-51.
79. Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways, *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):629-40.
80. Henderson GS, Brown KA, Perkins SL et al, bcl-2 is down-regulated in atypical endometrial hyperplasia and adenocarcinoma, *Mod Pathol*. 1996 Apr;9(4):430-8.
81. Vaskivuo TE, Stenbäck F, Tapanainen JS, Apoptosis and apoptosis-related factors Bcl-2, Bax, tumor necrosis factor-alpha, and NF-kappaB in human endometrial hyperplasia and carcinoma, *Cancer* 2002 Oct 1;95(7):1463-71.
82. Zheng Y, Peng Z, Wang H, A study of Bcl-2 expression in normal endometrium and endometrial carcinoma, *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1999 Mar;30(1):92-5.
83. Canlorbe G, Laas E, Bendifallah S, et al, Contribution of immunohistochemical profile in assessing histological grade of endometrial cancer, *Anticancer Res*. 2013 May;33(5):2191-8.
84. Pinheiro A, Antunes A Jr, Andrade L, et al, Expression of hormone receptors, Bcl-2, Cox-2 and Ki67 in benign endometrial polyps and their association with obesity, *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2335-41.

85. Villavicencio A, Aguilar G, Argüello G, et al, The effect of overweight and obesity on proliferation and activation of AKT and ERK in human endometria, *Gynecol Oncol*. 2010 Apr;117(1):96-102.
86. Yuan Y, Zhang J, Cai L, et al, Leptin induces cell proliferation and reduces cell apoptosis by activating c-myc in cervical cancer, *Oncol Rep*. 2013 Jun;29(6):2291-6.
87. Jeong YJ, Bong JG, Park SH et al, Expression of leptin, leptin receptor, adiponectin, and adiponectin receptor in ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer, *J Breast Cancer*. 2011 Jun;14(2):96-103.
88. Vona-Davis L, Rose DP, Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression, *Endocr Relat Cancer*. 2007 Jun;14(2):189-206.