

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

**LÖKOSİTOZ VE TROMBOSİTOZUN ENDOMETRİUM**  
**KANSERİNİ DEĞERLENDİRMEDEKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. HÜSEYİN EKİCİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**PROF.DR.H.ERDAL MALATYALIOĞLU**

**SAMSUN-2014**

# ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi ve deneyimleri ile bu alanda yetişmemde katkı sahibi olan, mesleki incelikleri kazanmamda büyük emekleri geçen tüm değerli hocalarıma, beni bu araştırmaya yönlendirip tezimin hazırlanmasındaki katkılarından ve emeğinden dolayı tez danışmanım Prof. Dr. H. Erdal MALATYALIOĞLU' na ve PROF. DR. A. KÖKÇÜ' ye, asistanlık süresi boyunca beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım, hemşire arkadaşlarım ve personel arkadaşlarıma, tüm hayatım boyunca karşılıksız olarak benden sevgi ve fedakarlıklarını esirgemeyen, günlere gelmemi sağlayan, beni her zaman destekleyen annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ederim.

Dr. HÜSEYİN EKİCİ

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO SİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	III
KISALTMALAR.....	IV
ÖZET.....	V-VI
ABSTRACT.....	VII- VIII
GİRİŞ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
RİSK FAKTÖRLERİ.....	2-5
PATOGENEZ.....	5-6
KLİNİK.....	7
TANI.....	7-10
PATOLOJİ.....	10-13
YAYILIM ŞEKİLLERİ.....	13-15
EVRELEME.....	15-17
TEDAVİ.....	17-20
PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	21-28
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
BULGULAR.....	30-42
TARTIŞMA.....	43-48
SONUÇ.....	49
KAYNAKLAR.....	50-56

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1:</b> Tip 1 ve 2 endometrium kanserinde ayırıcı özellikler.....	6
<b>Tablo 2:</b> Kontrol grubundaki hastaların TAH +BSO endikasyonları.....	30
<b>Tablo 3:</b> Kanser ve kontrol grubu hastaların yaş dağılımı.....	31
<b>Tablo 4:</b> Hastalarda, myometrial invazyon, adneksiyel tutulum ve peritoneal sitoloji sonuçları.....	33
<b>Tablo 5:</b> Hastalarda, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve servikal tutulum sıklıkları.....	34
<b>Tablo 6:</b> Endometrium kanserli hastalar ile kontrol grubu hastaların preoperatif ortalama lökosit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması.....	35
<b>Tablo 7:</b> Endometrium kanserli hastaların evrelerine göre preoperatif lökosit ve trombosit sayıları.....	36
<b>Tablo 8:</b> Lökositoz ve trombositozu olan hastaların evrelere göre dağılımı.....	36
<b>Tablo 9:</b> Histopatolojik bulguların lökosit ve trombosit değerlerine göre analizi.....	39
<b>Tablo 10:</b> Lökositozu olan ve olmayan endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörlerin tek ve çok değişkenli analizi .....	41
<b>Tablo 11:</b> Mortalite olgularının değerlendirilmesi.....	42

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Çalışmamıza katılan olgularda kanserin histopatolojik tipleri.....	31
<b>Şekil 2:</b> Tümörün grade' ine göre hasta sayıları.....	32
<b>Şekil 3:</b> Cerrahi evresine göre hasta sayıları.....	32
<b>Şekil 4:</b> Endometrium kanserli hastalar ve kontrol grubu hastaların lökosit değerlerine göre karşılaştırılması.....	37
<b>Şekil 5:</b> Endometrium kanserli hastalar ve kontrol grubu hastaların trombosit değerlerine göre karşılaştırılması.....	38
<b>Şekil 6:</b> Peritoneal sitoloji ve tümör boyutlarına göre lökosit değerleri.....	40
<b>Şekil 7:</b> Tümör grade' ine göre lökosit değerleri.....	40

## KISALTMALAR

- HNPCC:** Herediter nonpolipozis kolorektal kanser  
**MLH1:** MutL Homolog 1 geni  
**MLH2:** MutL Homolog 2 geni  
**D&C:** Dilatasyon ve küretaj  
**CA 125:** Kanser antijen 125  
**BT:** Bilgisayarlı Tomografi  
**MR:**Manyetik Rezonans  
**FİGO:** Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Derneği  
**USG:** Ultrasonografi  
**İVP:** İntravenöz Pyelografi  
**TAP:** Taksol, Adriamisin, sipslatin ilaç protokolü  
**PTEN:** Fosfataz ve tirozin homolog geni  
**P53:** Protein 53  
**VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü  
**mRNA:** Mesajcı ribonükleik asit  
**Flt 4:** fms- bağlı tirozin kinaz 4  
**G-CSF:** Granülosit koloni stimule edici faktör  
**GM-CSF:** Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör  
**IL-1:** İnterlökin 1  
**IL-2:** İnterlökin 2  
**IL-6:** İnterlökin 6  
**TNF  $\alpha$ :** Tümör nekrozis faktör  $\alpha$   
**mm<sup>3</sup>:** milimetre küp  
**PDGF:** Platelet kökenli büyüme faktörü  
**TAH + BSO:** Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi  
**HIV:** İnsan immün yetmezlik virüsü  
**AIDS:** Kazanılmış immün yetersizliği sendromu  
**SPSS:** Sosyal bilimler için istatistik paketi  
**Ort:** Ortalama  
**SS:** Standart sapma  
**CIN:** Servikal intraepitelyal neoplazi

# ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı endometrium kanseri tanısı almış hastalarda preoperatif lökosit ve trombosit sayılarının hastalık ve hastalığın yaygınlığı ile olan ilişkisini araştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2005-2013 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş 177 ve kontrol grubu olarak benign nedenlerle histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapılmış 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz student's t testi, Chi-Square testi ve lojistik regresyon analiz yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 59.6 (30-90) yılıdır. Operasyon öncesi endometrium kanserli hastaların ortalama lökosit sayısı  $8100/\text{mm}^3$  ( $3620-16.100\pm 2668$ ), trombosit sayısı  $302.000/\text{mm}^3$  ( $163-742\pm 91$ ) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise lökosit sayısı  $7039/\text{mm}^3$  ( $4270-10.690\pm 1474$ ), trombosit sayısı  $296.000/\text{mm}^3$  ( $159-543\pm 75$ ) olarak bulundu. Endometrium kanserli hastaların % 21'inde lökositoz, % 5.6'ında trombositoz izlendi. Bu değerler kontrol grubunda ise sırasıyla %6 ve % 3 şeklindeydi. Kanser grubu hastalar, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenirken, trombosit değerleri için anlamlı bir fark izlenmedi. Preoperatif lökosit değerleri ileri evre hastalıkta anlamlı olarak yüksek iken ( $p<0.05$ ) trombosit değerlerinde anlamlı bir fark izlenmedi ( $p>0.05$ ).

Endometrium kanserli hastalar, lökositoz varlığına göre iki gruba ayrıldıklarında lökositoz olan gruptaki hastaların lökositozu olmayanlara göre, daha büyük bir yüzdesinde adneksiyel tutulum (24.3% ile 5.7%, crude  $p=0.002$ ), lenfovasküler invazyon (32.4% ile 12.1%, crude  $p=0.007$ ), pelvik lenf nodu tutulumu (27% ile 8.6%, crude  $p=0.006$ ), paraaortik lenf nodu tutulumu (21.6% ile 5.7%, crude  $p=0.007$ ) izlendi. Ayrıca evre 3 hastalık (24.3% ile 12.1% crude  $p=0.035$ ) ve evre 4 hastalık (21.6% ile 0.7% crude  $p=0.001$ ) lökositoz grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi. Çok değişkenli analiz uygulandığında ileri evre hastalığın lökositozu etkileyen bağımsız faktör olduğu görüldü.

**Sonuç:** Endometrial karsinomlu olgularda, lökositöz prognozu saptamada iyi bir gösterge olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrium kanseri, lökositöz, trombositöz

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to investigate the association between preoperative leukocyte and platelet counts and the extent of the disease in patients with endometrial cancer.

**Materials and Methods:** Between 2005-2103, 177 patients that underwent surgery with the indication of endometrial cancer and 100 patients that underwent hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy for benign causes were included in this study at the Obstetrics and Gynecology Clinic of Ondokuz Mayıs University Faculty of Medicine. Patients are evaluated retrospectively. To analyze statistically used student t-test, Chi-Square test and logistic regression analyses

**Results:** The mean age of the patients was 56.59 years (30-90). The mean of the preoperative leukocyte count among patients with endometrial cancer was  $8100/\text{mm}^3$  ( $3620-16.100\pm 2668$ ), platelet count was  $302.000/\text{mm}^3$  ( $163-742\pm 91$ ). The mean of the preoperative leukocyte count among patients with control group was  $7039/\text{mm}^3$  ( $4270-10.690\pm 1474$ ), platelet count was  $296.000/\text{mm}^3$  ( $159-543\pm 75$ ). In the group patients with endometrial cancer, preoperative leukocytosis was present in % 21, thrombocytosis in % 5.6. These values were %6 and % 3, respectively in the control group. The patients with cancer group compared with control group, there was a significant difference between leukocyte counts but there was no significant difference between platelet counts. The preoperative leukocyte values were significantly higher in the advanced stage of endometrial cancers than early stage endometrium cancers ( $p<0.005$ ), we didn't find any difference in platelet counts like this ( $p>0.05$ )

When patients were separated into two groups based on the presence or absence of preoperative leukocytosis, the leukocytosis group was associated with a greater percentage of patients with adnexal involvement (24.3% vs. 5.7% crude  $p=0.002$ ), lymphovascular space invasion (32.4% vs. 12.1% crude  $p=0.007$ ), pelvic involvement (27% vs. 8.6% crude  $p=0.006$ ) and paraaortic involvement (21.6% vs. 5.7% crude  $p=0.007$ ). The leukocytosis group had also a greater percentage of patients with stage 3 (24.3% vs. 12.1% crude  $p=0.035$ ) and 4 (21.6% vs. 0.7% crude  $p=0.001$ )



disease. On multivariate analysis, advanced stage of disease was found to be an independent factor affecting preoperative leukocytosis.

**Conclusion:** Leukocytosis may be a good indicator in determining the prognosis of patients with endometrial cancer

**Keywords:** Endometrial cancer, leukocytosis, thrombocytosis

## GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri’de her yıl yaklaşık 46. 470 yeni vaka ortaya çıkmakta ve endometrium kanseri nedeniyle 8120 ölüm gerçekleşmektedir (1). İnvazif serviks kanseri sıklığının ve buna bağlı ölümlerin azalması, kadınlarda beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması, postmenopozal östrojen replasman tedavisinin uygulanması, düzenli periyodik muayene alışkanlığı ve gelişen erken tanı yöntemleri sonucunda endometrium kanserinin göreceli ve mutlak insidansı artmıştır. Bu nedenle endometrium kanserinin epidemiyolojisi ve patolojisinin doğru anlaşılması, erken teşhisi ve uygun tedavisi kadın ve toplum sağlığı açısından önemlidir.

Hastaların gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirilmesinde uzun süreli sağ kalımı belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır. Son zamanlarda bu prognostik faktörlerden hematolojik parametrelerin üzerinde durulmakta ve patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Literatürde, anemi, lökositoz ve trombositoz varlığının jinekolojik kanserlere etkisi ve hastalığının yaygınlığı ile ilişkisini araştıran birçok yayın vardır (2,3,4,5).

Çalışmamızda, endometrium kanseri nedeniyle opere olmuş hastalarda preoperatif lökosit ve trombosit değerlerinin hastalık ve hastalığın yaygınlığı ile olan ilişkisini araştırmak hedeflenmektedir.

## GENEL BİLGİLER

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Amerika Birleşik Devletleri’de her yıl yaklaşık 46. 470 yeni vaka ortaya çıkmakta ve endometrium kanseri nedeniyle 8120 ölüm gerçekleşmektedir (1). Yüksek insidansa ve etkili bir tarama testinin olmamasına rağmen erken semptom vermesi nedeniyle ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir (6). Endometrium kanseri meme, kolon, akciğer kanserinden sonra kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir (7,8).

Yapılan istatistiklere göre her 100 kadından 2.62’ si yaşamları boyunca endometrium kanseri geçirme riskine sahiptir ve yaşam boyu endometrium kanserinden ölme riski % 0.5’ tir (9). Günümüzde endometrium kanseri vakalarının çoğu erken teşhisi kolaylaştıran semptomatik kanama yada akıntı nedeniyle erken evrede tanı almaktadır. Hastaların % 70’ i evre 1, %13’ü evre 2, %14’ ü evre 3 ve % 3’ ü evre 4’ te tanı almaktadır (10).

İnvazif serviks kanseri sıklığının ve buna bağlı ölümlerin azalması, kadınlarda beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması, postmenopozal östrojen replasman tedavisinin uygulanması, düzenli periyodik muayene alışkanlığı ve gelişen erken tanı yöntemleri sonucunda endometrium kanserinin göreceli ve mutlak insidansı artmıştır.

## RİSK FAKTÖRLERİ

Endometrium kanseri gelişimine neden olan çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Genel olarak, risk faktörleri doğrudan ya da dolaylı olarak aşırı östrojenik çevre oluşumu ile ilişkilidir.

**Obezite:** Östrojenin endojen olarak aşırı üretiminin en sık nedenidir. Aşırı yağ dokusu, androstenedionun östrona periferik aromatisasyonunu arttırmaktadır. Premenopozal kadınlarda, artmış östron düzeyleri hipotalamus-hipofiz-over ekseninde anormal feedback’i tetikler. Klinik sonuç, oligo yada amenoredir. Ovulasyon

yokluğunda endometrium, izleyen progesteron etkisi ve menstrüel geri çekilme kanaması olmaksızın neredeyse sürekli östrojen uyarısına maruz kalır.

Obezitenin derecesi ile orantılı olarak östrojen biyoyararlanımında artış izlenmektedir. Ayrıca obezite, seks hormon bağlayıcı globülin düzeylerindeki azalma nedeniyle artmış serbest östrojen düzeyleriyle de ilişkilidir.

Onsrud ve arkadaşları, ideal kilosunun % 30 fazlası bulunan kadınlarda prognozun daha kötü olduğunu göstermişlerdir (11). Vücuttaki yağ dağılımını da endometrium kanseri riskini etkiler. Üst beden yarısında toplanan yağ miktarı belirgin bir risk faktörüdür (12).

Ayrıca obezite sadece endometrium kanseri ile ilişkili olmayıp, aynı zamanda diabete mellitus, hipertansiyon, arteriosklerotik hastalık gibi tedavi planını zorlaştıran diğer hastalıklarla da birliktedir (11).

**Yaş:** Hastalığın ortalama görülme yaşı 50' li yaşların sonu ve 60' lı yaşların başıdır. Genel olarak tanıların yaklaşık % 80' i 55 yaşından büyük postmenepozal kadınlarda konulmaktadır (13). Endometrium kanserlerinin %5' inden daha az bir kısmı, 40 yaşın altındaki hastalarda gelişmektedir (8).

**Parite:** Endometrium kanseri nullipar kadınlarda daha sık görülür. Kanserli kadınların % 23-31'i nullipardır. Kanser riski, nullipar olgularda primiparlara göre 2 kat, 5 ve üzeri doğum yapmışlara göre 3 kat daha fazladır (14). Neden olarak nullipar kadınlarda anovulasyon daha sık ve dolayısıyla endometriumun östrojene maruziyeti daha fazladır. Ayrıca gebelikteki yüksek progesteron düzeyinin endometrium kanserine karşı koruyucu etkisinin olduğu ileri sürülmektedir.

**İrk:** Endometrium kanseri, beyaz ırkla kıyaslandığında siyah ırkta daha az görülmektedir. Yine siyah ırkta hastalığın tanı konduğunda evresi daha ileri ve histopatolojik tipi de daha agresiftir (15).

**Erken menarş geç menapoz:** 12 yaşından önce adet görenlerde daha fazla anovuluar siklus olması nedeniyle 1.6 kez, 52 yaşından önce adetten kesilenlerde de daha fazla östrojen uyarısı nedeniyle 2.4 kez endometrium kanser riski artmıştır (14,16).

**Aile öyküsü:** Endometrium kanseri, Lynch sendromu olarak da bilinen, herediter nonpoliposis kolorektal kanserin (HNPCC) en sık ekstrakolonik belirtisidir (17). Bu otozomal dominant sendrom , esas olarak MutL Homolog 1 (MLH1) ve MutL Homolog 2 (MLH2) hata onarım genlerindeki germline mutasyonlardan kaynaklanır. Mutasyon

taşıyıcıları %40 ile 60 oranları arasında değişen endometrium kanseri gelişme riskine sahiptirler. Kadınlar arasında, gerçekte endometrium kanseri riski, kolorektal kanser gelişme riskinden daha fazladır (18,19). Ancak endometrium kanserlerinin % 5' den azı HNPCC' e dayandırılabilir (20).

**Tamoksifen kullanımı:** Adjuvan tedavi amacıyla meme kanserli hastalarda kullanılmaktadır. Endometriuma hafif derecede değişken bir karşılanmamış östrojenik etkisi olduğundan 2 ile 3 kat gibi yüksek bir endometrium kanseri gelişme riskine neden olurlar. Riskin düzeyi, ayrıca tedavinin süresi ve toplam doz ile doğrusal olarak artış göstermektedir (21). Tamoksifen kullanan kadınlarda saptanan endometrium kanseri vakalarının % 88'i evre 1, %78'i düşük grade'li lezyonlardır (22).

**Kombine oral kontraseptif kullanımı:** En az bir yıl süreyle oral kontraseptif kullanımı endometrium kanseri riskinde %30 ile 50' ye kadar azalma sağlar ve riskte azalma, 10 ile 20 yıl boyunca devam eder (23). Gerçekte progestin bileşeni, endometriumdaki kemopreventif biyolojik bir etkiye sahiptir. Oral kontraseptiflerin çoğunda, progestinin gücü yeterlidir. Ancak obez kadınlarda yüksek progestin etkisi koruyucu olabilir (24) Progesteronlu rahim içi araçlar da endometrium kanserine karşı uzun süre koruma sağlamaktadır (25).

**Hormon replasman tedavisi:** Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisinde östrojenin kullanım süresine bağlı olmak üzere endometrium kanseri riski 8 kat artmaktadır. Östrojen kullanan kadınlarda ortaya çıkan endometrium kanseri vakaları daha düşük gradeli ve daha erken evrede ortaya çıkmakta, bu hastaların sağ kalım süreleri ise daha uzun olmaktadır (26).

**Diabetes mellitus, hipertansiyon ve safra kesesi hastalıkları :** Eşlik eden medikal hastalıklar sıklıkla endometrium kanseri ile ilişkilidir. Genellikle, bunlar sıklıkla obezite ve kronik aşırı östrojenik bir çevrenin sekelleridir (27).

**Polikistik over sendromu:** Bu hastalarda endometrium karsinomu gelişme riski kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir (28).

**Sigara:** Sigara içenler düşük endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Biyolojik mekanizma çok faktörlü olup kısmen kilo kaybı nedeniyle östrojen düzeylerindeki azalma, erken menopoz yaşı ve hormon metabolizmasındaki değişim ile birliktedir. Nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırdığı ve yıkımını

artırdığı bilinmektedir. Hem devam eden sigara kullanımı, hemde sigara öyküsü kalıcı bir etkiye sahiptir (29).

**Çevre ve diyet:** Batılı ve gelişmiş toplumlardaki kadınlar, endometrium kanseri gelişimi açısından daha yüksek bir sıklığa sahiptirler . Bu toplumlarda obezite ve düşük doğum sayısı gibi şaşırtıcı değişkenler, bu etkinin çoğunu oluşturur. Ancak beslenmenin olası etyolojik rolü, özellikle yüksek hayvansal yağ içerikli diyet ile ilişkilidir (30).

Alkol alımı ile endometrium karsinomu arasında doğrudan ilişki bulunamamıştır. Göçmen popülasyonları bir ya da iki kuşak içinde yerel topluluğun risklerini alma eğilimindedirler ve bu da çevre faktörlerinin önemini vurgulamaktadır (31).

**Endojen östrojen salgılayan tümörler:** Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granüloza teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir (32).

Endometrium karsinomu riski normal overleri olan kadınlara oranla 10-50 kat artmıştır. Primer yada metastatik herhangi bir tümörün over stromasında hormon yapımını uyarabileceği bilinmektedir (32).

## **PATOGENEZ**

Endometrium kanseri, biyolojik ve histolojik olarak iki patogeneze modeli ile karakterize, farklı neoplazi grubudur. Tip 1 endometrium kanseri, tüm olguların % 75' ini oluşturur. Östrojene bağımlı olup, düşük grade'lidirler ve atipik endometrial hiperplaziden köken alırlar.

Tersine tip 2 kanserler genellikle seröz ve berrak hücreli histolojiye sahiptir, öncü lezyonları yoktur ve daha agresif bir klinik süreç izlerler. Morfolojik ve klinik farklılıklar, tip 1 ve tip 2 tümörlerin taşıdıkları gen gruplarındaki bağımsız mutasyonlardaki genetik ayrımlar ile paraleldir (33).

Tablo 1: Tip 1 ve 2 endometrium kanserinde ayırıcı özellikler

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Karşılanmamış östrojen	Var	Yok
Menopozal durum	Pre ve perimenopozal	Postmenopozal
İrk	Beyaz	Siyah
Grade	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Çok az	Derin
Hiperplazi	Var	Yok
Spesifik alt tipler	Endometrioid	Seröz, berrak hücreli
Davranış	Stabil	Agresif

## ÖNLEME

### Endometrium kanseri taraması:

Günümüzde, ortalama ya da atmış riski olan kadınlarda rutin endometrium kanseri taramasının yeri yoktur. Bunun yerine, menopoz başlangıcında, kadınlar endometrium kanserinin riskleri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Herhangi bir beklenmeyen kanamayı ya da lekelenmeyi sağlık hizmeti verenlere bildirmeleri için güçlü bir şekilde özendirilmelidir (34).

Ancak, HNPCC nedeni ile endometrial kanser için yüksek risk taşıyan kadınlarda, 35 yaşından sonra endometrial örnekleme ile yıllık tarama başlatılmalıdır (35). Birinci ya da ikinci derece aile üyeleri endometrium, kolon ya da over kanserinden birden daha fazla tanı almışsa, bu sendromun potansiyel mutasyon taşıyıcıları tanımlanabilir. Genetik konsültasyon için yönlendirme, hangi hastalarının spesifik kalıtsal testlerden yararlanabileceğini öngörme riskini daha fazla aydınlatılabilir (35,36).

**Profilaktik cerrahi:** HNPCC'li kadınlar yaşam boyu yüksek endometrium kanser gelişme riskine sahip (% 40-60) oldukları için profilaktik histerektomi diğer seçenektir. Schmeler ve arkadaşları HNPCC mutasyon taşıyıcılı 315 olguluk bir seride risk azalmasının % 100 olduğunu bildirerek, bu yaklaşımın yararını doğrulamışlardır. Genel olarak, bu kadınlarda yaşam boyu over kanserinin gelişme riski % 10-12 olması nedeniyle bilateral salpingoofrektomi de uygulanmalıdır (37).

## **KLİNİK**

Endometrium kanseri genel olarak postmenopozal dönemdeki hastalarda görülmekte olup hastaların % 75'i 50 yaşın üzerindedir. Hastaların % 90 'ında vajinal kanama, tek başvuru şikayetidir.

Postmenopozal kanamaların % 60-80' i atrofik endometriuma, % 10-25'i hormon replasman tedavisine, %2-12' si endometrial poliplere, % 5-10' u endometrial hiperplaziye, % 5 -10' u da endometrium kanserine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (38,39).

Ancak ileri yaş grubunda servikal stenoza bağlı olarak hastada vajinal kanama ortaya çıkmayabilir. Bu durumda pyometra veya hematometra mevcut olabilir. Genellikle bu bulgu kötü prognoz ile birlikte dir. Hastaların % 5' inden azı asemptomatik olup genellikle başka nedenler ile yapılan jinekolojik değerlendirme sırasında tesadüfen saptanırlar (40).

## **TANI**

**Muayene:** Vajen girişi, subüretal alanlar, tüm vagen ve serviksin dikkatli inspeksiyonu ve palpasyonu yapılmalıdır. Bimanuel rektovajinal muayene; uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksial kitleler, parametrial endurasyon ve kul de sac nodularitesinin değerlendirilmesi amacıyla yapılmalıdır.



**Smear:** Pap smear, endometrium kanseri tanısı için yüksek duyarlılığa sahip bir araç değildir ve endometrium kanseri olan kadınların % 50' sinde normal bulgular olacaktır. Sıvı-bazlı sitolojinin glandüler anormalliklerin saptanmasını artırdığı görülmektedir, ancak klinik uygulamayı değiştirmek için yeterli değildir (41,42).

Benign endometrial hücreler bazen 40 yaş ve üzerindeki kadınların rutin Pap smearleri sırasında saptanmaktadır.. Premenopozal kadınlarda, smear özellikle menstruasyonu izleyen günlerde alındığında, sıklıkla sınırda önemi olan bir bulgudur. Hormon replasman tedavisi alan olgulardaki smearlerde benign endometrial hücrelerin yaygınlığı artmıştır ve malignite riski (%1-2)' dir (43). Ancak, benzer bulguların bulunduğu postmenopozal kadınların yaklaşık %3-5' inde endometrium kanser riski vardır (44).

### **Endometrial biyopsi**

Anormal uterin kanaması ve transvajinal ultrasonografide endometrial ekonun kalın oluşu durumunda uygulanacak ilk tanısal girişim yolu, ofis endometrial örneklemedir. Pipelle plastik kanülleri ile hastaların % 95' inde başarı ile histopatolojik tanı için yeterli örnek alınabilir.

İşlemin sensitivitesi postmenepozal hastalar için % 92, spesifitesi % 98, pozitif prediktif değeri % 93, negatif prediktif değeri ise % 96' dır. İşlem sırasında perforasyon riski 1000 de 1' dir (45).

Dilatasyon ve küretaj (D&C) hastanın tolere edemediği, servikal stenozun olduğu haller, aspirasyon materyali ile tanıya gidilemediği, negatif endometrial biyopsi sonrası vajinal kanama gibi haller için saklanmalıdır.

**Histereskopi:** Bu işlem kolay uygulanabilir olması, hastanın konforunda olumsuzluklara yol açmaması, ofis koşullarda da uygulanabilirliği hekimler arasında bu yöntemin daha sık kullanılmasına olanak sağlamıştır. Kavitenin doğrudan izlenip kuşkulu bölgeden lezyon alınabilmesi yöntemin avantajını oluşturmaktadır.

Körlemesine yapılan endometrial örneklemede negatif histolojiye karşın yineleyen postmenopozal kanama varlığında, anormal kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınamadığı durumlarda, servikal stenoz varlığında veya aspirasyon

biyopsisini tolere edemeyecek olgularda histereskopi eşliğinde biyopsi tercih edilmelidir.

Ayrıca tanısal histereskopi, daha sonraki cerrahi evreleme sırasında artmış bir pozitif peritoneal sitoloji sıklığı ile ilişkilidir (46). Sonuç olarak, klinisyenler, maligniteden kuşkulanyorsa histereskopide rutin olarak sıvı uygulama konusunda kaygılanmalıdırlar.

**Labaratuvar testleri:** Endometrium kanserinin yönetiminde klinik olarak yararlı tek belirteç, Serum CA 125 düzeyinin ölçümüdür. Operasyon öncesi yükselmiş bir titre; oldukça ilerlemiş hastalık olasılığını gösterir. Pratikte, tedaviye yanıtın izlemine ya da tedavi sonrası izlem süresini değerlendirmek için, ileri evre hastalığı veya seröz alt tipi olan kadınlarda oldukça yararlıdır. Ancak, bu durumda bile, diğer klinik bulguların yokluğunda kullanımı sınırlıdır (47).

**Transvajinal Ultrasonografi:** Ultrasonografi jinekolojik organların temel inceleme yöntemi olup, basit ağrısız ve radyasyon etkisi olmayan noninvaziv bir tekniktir. Transvajinal, transabdominal ve transrektal uygulanabilir. Uterusun myometriyum dahil tüm tabakaları, over ile birlikte diğer pelvik ve abdominal organlar incelenebilir. Transvaginal ultrason, obezite, gaz, uterusun pozisyon anomalileri gibi pelvisin transabdominal incelemede kısıtlılığa neden olan durumları ortadan kaldırıp, genital organların ayrıntılı değerlendirilmesini sağlar.

Postmenopozal kanama ile başvuran bir hastada endometrium ultrasonografik olarak değerlendirilmesi incelemenin ilk aşamasını meydana getirir. Kalınlaşmış endometrial eko, daha ileri değerlendirmeyi gerekir.

Postmenopozal hastalarda 5mm' den kalın endometrium, kavitede sıvı ve polip varlığı ileri tanısal değerlendirmeyi gerektirir. Endometrial kalınlık için 5 mm eşik değer alınırsa transvajinal ultrasonografinin pozitif prediktif değeri % 87, spesifitesi % 97, ve sensitivitesi % 100 olmaktadır. Aynı zamanda nadir olmakla birlikte postmenopozal hastalarda 5 mm' nin altındaki endometrial kalınlıklarda bile endometrium kanseri saptanabilmektedir. Şu an için üzerinde fikir birliğine varılan ne zaman endometrial biyopsi yapalım sorusuna yanıt verecek bir endometrial kalınlık değeri bulunmamaktadır (48).

**Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR):** Endometrium kanserinde lokal ve uzak yayılımların belirlenmesinde yararlı yöntemlerdir. Nükslerde ve özellikle de bölgesel lenf nodlarının değerlendirilmesinde yarar sağlamaktadır.

MR görüntüleme servikse uzanan bir endometrium kanserinin, primer endoservikal adenokarsinomdan ayırt edilmesine yardımcı olabilir (49). MR görüntüleme, servikal tutulum, myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumunu değerlendirmede BT'ye göre daha üstündür (50).

Ayrıca, preoperatif biyopside seröz özellikleri ya da diğer yüksek riskli histolojileri olan ve fizik muayene bulguları ileri hastalığı işaret eden kadınlar, abdominopelvik BT taraması için en uygun olanlardır. Nüks eden tümörlerden biyopsi alınması için de BT kullanılabilir.

## **PATOLOJİ**

Endometrium kanserinin histopatolojik tipleri geniş bir spektrum göstermektedir. Hastaların çoğunda, agresif davranışı olmayan endometrioid adenokarsinom vardır. Ancak bazılarında çok daha saldırgan tümörlerin kötü habercisi olan olumsuz bir histoloji bulunmaktadır. Ayrıca tümörlerin farklılaşma derecesi, hastalığın yayılımının önemli bir belirteçidir. Endometrium kanseri olan kadınların etkili bir şekilde yönetimi için bu birbiri ile ilişkili klinik özelliklerin anlaşılması gerekir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrium Kanserinin Histoloji Sınıflaması şu şekildedir:

1. Endometrioid adenokarsinom
  - Skvamöz farklılaşmalı
  - Villoglandüler
  - Sekretuar
  - Silya hücreli tipler
2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz adenokarsinom
4. Berrak hücreli adenokarsinom

5. Mikst tip adenokarsinom
6. Skuamöz hücreli karsinom
7. Transizyonel hücreli karsinom
8. Andiferansiye karsinom

### **Histolojik Grade**

Endometrial kanser için en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, üç basamaklı International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sistemidir. Grade 1 lezyonlar, tipik olarak iyi prognoza sahiptir. Grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptirler. Grade 3 lezyonlar, sıklıkla kötü prognoza sahip olup, miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

Derecelendirme nükleer özellikler ve yapısal büyüme paternlerine göre belirlenir. Şöyleki;

Grade 1: Tümörün % 5 veya daha azı solid büyüme paterni gösterir.

Grade 2: Tümörün % 6-50' si solid büyüme paterni gösterir

Grade 3: Tümörün % 50' sinden fazlası soloid büyüme paterni gösterir.

FIGO sisteminin tekrarlanabilirliği ve prognostik önemini düzeltme çabası ile son zamanlarda ikili yapısal grade sistemi önerilmiştir. Tümörleri solid büyüme oranları (sırasıyla, < %50 yada > % 50) temel alınarak, düşük ve yüksek grade' li lezyonlar şeklinde basitçe ikiye ayırmak ilgi çekicidir ve değerli gözükmemektedir. Ancak bu yaklaşım, klinik pratikte yaygın olarak kullanılmamaktadır (51).

### **Histolojik Tip**

**Endometrioid Adenokarsinom:** Endometrium kanserinin en yaygın histolojik tipi olguların % 75' ini oluşturan endometrioid adenokarsinomdur. Bu tümör karakteristik olarak normal endometriumu anımsatan glandlar içerir. Eşlik eden hiperplastik endometrium, tipik olarak düşük grade' li tümör ve myometrial invazyonun

olmaması ile ilişkilidir. Ancak, glandüler komponent azaldığında ve solid kümeler ve hücre tabakaları ile yer değiştirdiğinde, tümör yüksek gradeli olarak sınıflandırılır (52).

Tanımlanan karakteristik görünüme ek olarak, endometrioid adenokarsinomlar değişik şekiller gösterebilir. Bunlar, skuamöz farklılaşma ve villoglandüler, sekretuar ve silyalı hücreli varyantlarıdır.

**Seröz Karsinom:** Endometrial adenokarsinomların yaklaşık %5 ile 10' unu oluşturan seröz karsinomlar, yaşlı kadınların atrofik endometriyumlarında kaynaklanan, oldukça agresif tip 2 tümörleri simgeler (53). Tipik olarak, belirgin nükleer atipi gösteren hücreleri olan kompleks bir papiller büyüme şekli vardır. Sıklıkla uterus papiller seröz karsinom olarak da bilinir. Histolojik görünümü epitelyal over kanserini anımsatır ve hastaların % 30' unda psammoma cisimcikleri görülür (52).

Myometrial ve lenfatik invazyon için bilinen bir yatkınlığı vardır. Evre 1 kanserlerin % 50' sinden fazlasında derin myometrial invazyon, % 75' inden fazlasında lenfovasküler boşluk tutulumu izlenir. Tüm endometrium kanserlerinin yalnız % 10'unu oluştursalar da rekküren endometrial kanser vakalarının önemli bir kısmını oluştururlar. Uterin seröz papiller karsinomlar endometrium kanserine bağlı kanser ölümlerinin % 50' sinden fazlasına yol açarlar (54).

**Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom:** Endometrium kanserlerinin % 5' inden daha azını kapsar. Mikroskopik görünümü çoğunlukla solid, kistik tubuler ya da papiller olabilir. Daha sık olarak, bu paternlerin iki veya daha fazlasının karışımından oluşur (52). At nalı görünümündeki hücreler tipiktir. Genellikle ileri yaş hasta grubunda ortaya çıkar ve son derece agresif seyirli ve kötü prognozludurlar (55).

**Müsinöz Karsinom:** Endometrium kanserlerinin yaklaşık %1-2' sini oluşturur. Müsinöz paternde tümörün % 50' sinden fazlasında intrastoplazmik müsin mevcuttur. Hemen hemen hepsi, iyi prognozlu olan evre 1, grade 1 lezyonlardır (56).

Endoservikal epitel, alt uterus segmentle birleştiği için temel tanısal ikilem, bu tümörün primer servikal adenokarsinomundan ayrımıdır. Bu durumda, immün-boyama yardımcı olabilir, fakat preoperatif MR görüntüleme olası başlangıç yerini daha iyi saptamak için gerekebilir.

**Mikst Karsinom:** Bir endometrium kanseri, iki ya da daha fazla saf tipin bileşimini gösterebilir. Mikst bir karsinom olarak sınıflandırmak için, bir bileşen tümörün % 10' undan fazlasını oluşturmalıdır. Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında, diğer tiplerin birleşiminin, genellikle klinik önemi yoktur (52).

**Farklılaşmamış ( Andiferansiye ) Karsinom :** Endometrium kanserlerinin %1 ile % 2' sinde glandüler, sarkomatöz ya da skuamöz farklılaşmaya ait kanıt yoktur. Bu farklılaşmamış, belirli bir paterni olmayan solid tabakada tekdüze büyüyen epitelyum hücrelerinin, orta boyutlu proliferasyonu ile karakterizedir. Sonuçta prognoz, kötü farklılaşmış endometrioid adenokarsinomlardan daha kötüdür (52).

**Nadir Histolojik Tipler:** Endometriumun skuamöz hücreli kanserinin tanısı için adenokarsinom içeriğinin dışlanması ve serviksin skuamöz epiteli ile bağlantısının olmaması gerekir. Tipik olarak prognoz kötüdür. Endometriumun değişken (transizyonel) hücreli karsinomu da nadirdir ve mesane ve overin metastatik hastalığı dışlanmış olmalıdır (57).

## YAYILIM ŞEKİLLERİ

Endometrium kanserlerinin uterusun dışına yayılımı için bir çok farklı potansiyel yayılım yolları vardır. Tip 1 endometrioid tümörler ve varyantları çoğunlukla, sırasıyla: doğrudan yayılım, lenfatik metastaz, hematojen yayılım ve intraperitoneal dökülme ile yayılır. Tip 2 seröz ve berrak hücreli karsinomlar, uterus dışı hastalık için overin epitelyum kökenleri kanserlerine çok benzeyen özel bir şekle sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, çeşitli yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişirler (58).

**Doğrudan Yayılım:** Endometrial stromanın invazyonu ve uterus kavitesi içine ekzofitik büyüme, erken evre bir kanserin başlangıç büyümesini izler. Zaman geçtikçe, tümör myometriumu invaze eder ve sonunda serozayı perfore edebilir.

Alt uterin segmentte yerleşen tümörler erkenden serviksi tutma eğilimindeyken, korpusun üst kısmındaki tümörler fallop tüpleri ve serozaya yayılma eğilimindedirler. İlerlemiş bölgesel büyüme, mesane, kalın bağırsak, vagina, broad ligamenti içeren, komşu pelvik yapılara doğrudan yayılıma neden olabilir.

**Lenfatik Yayılım:** Bu yolla pelvik paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir. Lenfatik tutulum tümörün histolojik grade' i, myometrial invazyon gibi risk faktörlerinden etkilenmektedir.

Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları ve ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovarian pleksuslara gittiği için, buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hemde doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler (59).

Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Tümör hücreleri buradan paraaortik lenf nodlarına gider. Endometrial lenfatiklerin parametriuma uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun, serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (59).

Oldukça nadiren ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodları tutulabilir. Endometrium karsinomunda lenfatik yayılım hemotojen yayılımdan çok daha önemlidir. Otopsi üzerinde yapılan çalışmalarda % 73 oranında retroperitoneal lenf nodu tutulumu bulunmuştur (60).

**Hematojen Yayılım:** Çoğunlukla akciğer ve daha nadir olarak karaciğer, beyin, kemik ve diğer bölgelere metastazla sonuçlanır. Derin myometrial invazyon, yayılımın bu şeklinin güçlü bir belirteçidir (61).

**Peritoneal Yayılım:** Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımda önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir (62).

## **PREOPERATİF DEĞERLENDİRME**

Histopatolojik tanının konmasını takiben hastalar tedavi öncesinde tanısal değerlendirmeye alınmalıdır. Bu kapsamda metastatik hastalığın olup olmadığını ekarte etmek için akciğer röntgenogramları, İVP, üst abdominal USG yapılmalıdır. Rektosigmoidoskopi ve baryumlu kolon grafileri uterus dışında palpe edilebilen hastalık ve gastrointestinal sistem semptomları varlığında yapılmalıdır.

USG ve MR görüntüleme ile hastalığın myometrial invazyon ile lenf nodu tutulumu ve ekstrauterin pelvik yayılım ortaya konabilir. Dolayısıyla myometrial invazyon ile lenf nodu tutulumu ve arasındaki ilişki dikkate alınacak olursa myometrial tutulumun derecesine göre hastada operasyon öncesinde lenf nodu tutulumu ihtimali kabaca belirlenebilir.

BT endometrium kanserli hastalarda myometrial ve servikal yayılımı belirlemede MR kadar duyarlı değildir. BT tercihen evre 3 ve 4 endometrium kanserlerinde nüks vakalarda lenfadenopatilerin değerlendirilmesi, adneksiyel kitle, omental kek ve peritoneal implantların araştırılması amacıyla kullanılmaktadır.

## **EVRELEME**

1988 yılından bu yana endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilmektedir. Endometrium kanserinin optimal tedavisinde cerrahi evrelemenin yeri tartışılmazdır. Özellikle lenf nodlarının durumunun belirlenmesi hastanın uzun süreli sağ kalımını saptamada değerlidir.

Cerrahi evrelemede temel alınan başlıca parametreler tümörün histolojik grade' i batın yıkama sıvısının atipik hücre içerip içermemesi, uterusun serozasında, adnekslerde tümörün olup olmadığı, servikal yayılımının varlığı, myometrial invazyon derinliği, lenf nodlarında tutulum olup olmaması, pelvis ve abdomende görünür tümör kitlesinin olup olmamasıdır.

Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında zayıf korelasyon vardır. Cowles ve arkadaşları hastaların preoperatif ve postoperatif sonuçlarını karşılaştırdıklarında operasyon sonrasında olguların %27' sinde tümör histolojisinin, % 34' ünde tümör grade'inin , % 51' inde ise evresinin değiştiğini ortaya koymuşlardır (63).

### **Evreleme Laparatomisi**

Cerrahi, çoğunlukla vertikal, fakat hastaya özgü durumlarda hedeflenmiş yeterli bir abdominal insizyonla başlar. Periton boşluğuna girildiğinde, batın içine 50 ile 100



mL salin dökülür, sıvı manuel olarak dağıtılır ve sitolojik değerlendirme için yıkama sıvısı alınır. Asit sıvısının alınması mükemmel biçimde kabul edilebilecek bir seçenektir, ancak asit ile nadir karşılaşılır. Daha sonra, batın içinin ve pelvisin tamamının eksplorasyonu yapılır ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınır yada çıkarılır.

Bu öncü işlemleri, histerektomi + bilateral salpingooferektomi izler. Operasyon başlarken uterusun her iki yanına klempler konmalıdır. Bu yolla operasyon sırasında uterus kolaylıkla manipüle edilebilir. Travmatik uterus pensleri ile tenekulum gibi cerrahi araçlar ile uterusun manipülasyonundan kaçınılmalıdır. Bu hastalarda uygulanacak olan ekstrasfasiyal tip histerektomidir. Fakat radikal histerektomi endometrium kanserinin klinik olarak belirgin servikal yayılımı olan kadınlarda tercih edilebilir.

Operasyon sırasında çıkarılan histerektomi materyali frozen kesitlerin incelenmesi için patolojiye yollanabilir. Kucera ve arkadaşları, 70 evre 1 endometrium kanserli hastanın frozen kesit sonuçlarını kalıcı parafin kesitler ile karşılaştırmışlardır. Frozen kesitler ile myometrial invazyonu % 80 olguda ve grade' i % 84 olguda doğru olarak belirlemişlerdir. Literatürdeki çalışmaların verileri ile bu veriler kombine edildiğinde, frozen kesitlerin myometrial invazyonu belirlemedeki doğruluğu % 88, grade' i belirlemedeki doğruluğu %84 olarak saptanmıştır (64).

Son yapılan çalışmalarda, preoperatif biyopsi ya da intraoperatif frozen kesiti ile esas olan son histolojik grade'i kesin olarak öngörmek zordur. Ayrıca, ameliyat odasında belirlenen invazyon derinliği sıklıkla hatalıdır. Sonuç olarak, endometrium kanseri olan hastaların hepsine pelvik ve para-aortik lenfadenektomi ile birlikte eksiksiz cerrahi evreleme önerilmektedir (65,66).

Çıkarılan yüksek sayıda nodlar, evrelemeyi düzeltmesi nedeniyle büyük olasılıkla artmış sağ kalım ile ilişkilidir. Ayrıca kanıtlar, çok bölgesel lenfadenektomi ile tedavi yararı sağlanacağını göstermiştir. Ayrıca, bilinmeden mikroskopik nodal hastalıklar çıkarılabilir ve gelecekteki nüksleri önleyebilir (67).

## **Endometrium Korpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme, FIGO, 2009**

**Evre I:** Tümör korpus uteri içine sınırlı

**I A:** Myometrial invazyon yok yada % 50' den az

**I B:** % 50 veya daha fazla miyometrial invazyon

**Evre II:** Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamış

**Evre III:** Lokal ve/veya bölgesel yayılım

**III A:** Seroza ve/ veya adneks invazyonu

**III B:** Vajinal ve/ veya parametrial tutulum

**III C:** Pelvik/ paraaortik lenf nodu metastazı

**III C1:** Pelvik lenf nodu metastazı

**III C2:** Paraaortik lenf nodu metastazı

**Evre IV:** Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz

**IV A:** Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu

**IV B:** Uzak metastaz; İntraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil

## **TEDAVİ**

**Primer Radyasyon Tedavisi:** Pirimer radyasyon tedavisi, genellikle yalnızca hastanın cerrahi için kötü bir aday olduğu nadir durumlarda düşünülür. Eksternal-beam pelvik radyasyon birlikte ya da tek başına Heyman kapsülleri gibi intrakaviter brakiterapi tipik yöntemdir.

Genel olarak sağ kalım oranı, cerrahi tedaviden % 10 ile 15 daha azdır. Bu kötü sonuçlar, her hangi bir kadını histerektominin yararlarından yoksun bırakmadan önce, dikkatli bir preoperatif değerlendirme ve uygun bir konsültasyon yapılması gerekliliğini göstermektedir (68).

**Adjuvan Radyasyon Tedavisi:** Endometrium kanserinde prognostik faktörlerden yararlanılarak hastaların operasyon sırasında değerlendirilmesinin amaçlarından biri de hangi hastanın rekküren hastalık yönünden risk taşıdığı ve adjuvan radyoterapiden fayda göreceğini belirlemektir. Bir çalışmada cerrahi evreleme yapılan evre 1C hastalarda postoperatif teleterapi yapıldığında 5 yıllık sağ kalım % 92 iken, radyoterapi yapılmayan grupta % 90 bulunmuştur. Çalışmanın sonucu olarak radyoterapinin rekküren ya da metastatik hastalıkta kullanılması önerilmiştir (69).

Adjuvan radyoterapide amaçlanan cerrahi sırasında saptanamayan mikroskopik bölgesel hastalığın eradike edilmesidir. Bununla birlikte adjuvan tedaviden hangi hasta grubunun faydalanacağı açık değildir. En sık kullanılan adjuvan tedavi modalitesi radyoterapi olup bu kapsamda vajinal brakiterapi, eksternal pelvik ışınlama, genişletilmiş pelvik irradyasyon, tüm abdomen ışınlaması uygulanabilir.

Düşük risk grubundaki bir endometrium kanseri hastası için adjuvan radyoterapinin hastaya sağlayacağı ek sağ kalım yüzdesi 4 iken yüksek riskli grupta bu oran % 10' dur (70). Mevcut veriler ışığında hastaları adjuvan radyoterapi gereksinimleri itibariyle dört ana gruba ayırabiliriz.

1. Ekstrauterin hastalık ihtimali düşük olan hastalar. Bunlarda genellikle cerrahi tedavi yeterlidir.

2. Gizli lokorejyonel hastalık riski olan, ancak metastatik hastalık veya paraaortik lenf nodu metastazı riski düşük olan grup. Bu hastalar cerrahi ve adjuvan eksternal pelvik ışınlamadan fayda görürler.

3. Paraaortik gizli hastalık riski olan ancak uzak metastaz riski düşük olan hasta grubu. Bu grup hastalarda primer cerrahi tedavi ve genişletilmiş alan radyoterapisi uygun seçenek olacaktır.

4. Uzak metastaz riski yüksek olan hastalarda sistemik kemoterapiyi de içeren multimodal yaklaşım daha doğru bir seçenek olacaktır (48).

## KEMOTERAPİ

Rekküren ve metastatik endometrium kanserinin tedavisinde kullanılan bir çok kemoterapötik ajan olmakla birlikte, paklitaksel (Taksol), Doksorubisin (Adriamisin), ve sipslatin (TAP) ile kemoterapi, seçilecek en aktif adjuvan tedavidir. 273 olgudan oluşan randomize bir çalışmada, yedi kür TAP uygulanması, doksorubisin ve sipslatin' den daha üstündü, ancak toksisite TAP grubunda daha fazla artmıştı. TAP kullanımına bağlı en sık görülen yan etkinin periferik nöropati olduğu belirtilmiştir (71).

TAP kemoterapisine daha az toksik alternatif, paklitaksel ve karboplatin birleşimidir. Over kanseri tedavisinde rutin olarak kullanılan bu rejimin, ileri evre endometrium kanserinde de etkili olduğu gösterilmiştir (72).

Uygulamada, ilerlemiş endometrium kanseri olan hastalarda sitotoksik kemoterapi sıklıkla radyoterapi ile birleştirilir. Toksisiteyi azaltmak için tüm vücut ışınlamasından çok, genellikle doğrudan pelvik ya da paraaortik radyasyon kullanılır.

## HORMON TEDAVİSİ

**Primer Tedavi:** Atipili endometrial hiperplazi ve grade 1 endometrioid adenokarsinom aynı sürecin farklı sonuçları olarak kabul edilmektedir. Her iki durumda da cerrahi uygun yaklaşım olmakla birlikte, fertilitesi tamamlanmamış ve çocuk isteyen hastalarda progestin tedavisi verilebilir. Ayrıca eşlik eden ek hastalıkları nedeniyle cerrahi için uygun olmayan hastalarda progestin tedavisi denenebilir.

Oral, parenteral ya da intrauterin araç yoluyla verilen progestinlerin tedavi başarısı % 58 ile % 100 arasında bildirilmiştir (73,74). Uzun dönem sonuçları ile ilgili fazla veri bulunmamakla birlikte nüks olasılığı oldukça yüksektir. Cevabı takip etmek için her 3 ayda bir endometrial değerlendirme şarttır.

**Adjuvan hormon tedavisi:** İlerlemiş hastalığı olan kadınlarda tek ajan progestinlerin etkisi gösterilmiştir. Tamoksifen, progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu değiştirir ve böylece progestinin etkinliği artırdığı kabul edilmektedir. Klinik olarak, progestin tedavisi ile birlikte kullanılan tamoksifenle yüksek yanıt

oranları bildirilmiştir (75). Genel olarak toksisitesi çok düşüktür ve bu kombinasyon, çoğunlukla nüks hastalıklarda kullanılmaktadır.

## **REKÜRREN ENDOMETRİUM KANSERİ**

Endometrium kanserinin mortalitesi serviks ve over karsinomlarına göre daha düşüktür. Bununla birlikte rekürren hastalık ve uygulanacak tedavilerin yetersizliği endometrium kanseri için önemli problemler meydana getirmektedir. Tedavi gören her dört endometrium kanseri olgusundan birinde rekürren endometrium kanseri ortaya çıkmaktadır.

Rekürren kanserlerin % 50' den fazlası ilk tedaviyi izleyen ilk yıl içerisinde, %75 ise ilk 3 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. Ortaya çıkan rekürrenlerin lokalizasyonu hastaya uygulanan primer tedavi modalitesi ile ilişkilidir. Sadece cerrahi uygulanan hasta grubunda ortaya çıkan rekürrenslerin % 53' vajan kafı ve pelvik relapslar iken cerrahi radyoterapi kombinasyonu alan grupta ise sadece % 30' luk pelvik ve vajan kaf nüksleridir. Bu hasta grubunda ortaya çıkan nükslerin % 70' i ekstrapelvik olup, başlıca rekürrens alanları; akciğer, abdomen, lenf nodları, karaciğer ve beyindir (48).

Rekürrensler içinde izole vajan kaf nüksleri tedavisi en kolay olanlarıdır. Eğer hastanın primer hastalığı iyi diferansiye veya rekürrens ile primer hastalık arası interval 3 yıldan daha fazla ise prognoz daha iyidir. Vajan kaf rekürrenslerinde vajinal kanama, pelvik rekürrenslerde ağrı başlıca semptomlardır. Uzak metastazlarda ise genellikle ilgili organa ait semptomlar ortaya çıkar.

Aalders ve arkadaşları 1960-1976 yılları arasında rekürren endometrium karsinomu nedeni ile tedavi gören 379 hastanın verilerini değerlendirdiklerinde, 190 hastada lokal-rejyonel, 108 hastada uzak, 81 hastada lokal ve uzak metastaz saptamışlardır. Bu rekürrenslerin % 34' ü ilk bir yıl içinde % 76' sı ilk 3 yıl içinde ortaya çıkmıştır (76).

## **FERTİLİTE KORUYUCU YÖNETİM**

Histerektomi olmaksızın hormonal tedavi, fertilitelerinin korunmasını isteyen endometrium kanserli hastalarda bir seçenektir. Genel olarak bu strateji, yalnızca grade 1 adenokarsinomu olan ve görüntüleme miyometrial invazyon bulgusu olmayan hastalarda uygulanmalıdır.

Hormon tedavisinin amacı, lezyonu geri çevirmektir, fakat medikal tedavinin herhangi bir tipinde, hasta kabul etmede istekli olsa da, hastalığa özgü ilerleme riski vardır.

Progestinler en sık kullanılan ilaçlardır. Oral olarak kullanılan günlük 160 mg verilen megestrol asetatın etkin olduğu gösterilmiştir. Alternatif olarak, medroksiprogesteron asetat değişik dozlarda oral ya da intramuskuler verilebilir (77). Tamoksifen ve gonadotropin-releasing hormon agonistleri ile progestin tedavilerinin kombinasyonu daha az sıklıkla kullanılmaktadır.

Fertilite koruyucu konservatif tedavi alan hastalar, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için her üç ayda bir tekrarlanan endometrium biyopsiler ya da D&C ile dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Persistans bulgusu varsa, tedavi rejimini değiştirmek ya da dozu arttırmak gerekebilir. Lezyon hormon tedavisi ile gerilemiyor ya da hastalığın ilerlediğinden kuşulanılıyorsa, histerektomi ve cerrahi evreleme önerilmelidir.

Tedaviye yanıt veren ve izlem sırasındaki endometrium örneklemeleri normal histolojik bulgulara sahip kadınlarda sağlıklı bir bebek doğurma beklentisi olanaklıdır. Hastalar doğumdan sonra nüks için yeniden düzenli olarak izlenmelidir. Genel olarak, çocuk sayısını tamamlamış ya da fertilitenin korunmasını istemeyen olgularda cerrahi evreleme yapılmalıdır.

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER**

Hastaların gerek operasyon öncesinde gerek operasyon sonrasında yapılan değerlendirmesinde uzun süreli sağ kalımı belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır.

**Evre:** Tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli prognostik faktördür. Myometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı, tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (78).

**Histopatolojik Tip:** Tümörün grade' inden bağımsız olarak adenoskuamöz tip, uterin papiller adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom, endometrioid tip adenokarsinoma göre daha kötü prognozludur. Bunlardan seröz papiller adenokarsinom, overin epitelyal tümörleri gibi kabul edilip benzer şekilde yaklaşım gösterilir.

**Histolojik Grade:** Endometrium kanserinde histolojik grade prognozu belirlemede önemli bir faktördür. Grade diğer prognostik faktörler olan myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumu için de önemli bir belirleyicidir. Tümörün diferansiyasyon derecesi azaldıkça, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lokal nüks ve uzak metastaz riski artmaktadır (78).

**Miyometrial İnvazyon:** Myometrial invazyon tümörün agresif davranışını gösteren bir kriterdir. Cerrahi olarak tedavi edilen evre 1 hastada myometrial invazyon başta lenf nodu tutulumu olmak üzere diğer prognostik faktörleri de etkiler ve hastada ortaya çıkan nüksler ile birinci derecede ilişkilidir. Myometrial invazyonda, myometriumdaki tümörün infiltrasyon derinliği kadar seroza ile olan ilişkisinde prognozu belirler. Tümör ile seroza arasındaki mesafenin 5 mm fazla olduğu hastalarda sağ kalım % 65 iken, 10 mm den fazla olduğu hastalarda ise % 97' dir (58).

**Peritoneal Sitoloji:** Peritoneal sitolojinin pozitif olması kötü prognoz ile birlikte dir. Öte yandan diğer kötü prognoz kriterlerinin yokluğu ve ekstrauterin hastalığın olmadığı hallerde sağ kalım ve rekürrens üzerine olumsuz etkisi yoktur. Ancak ekstrauterin hastalık ve diğer kötü prognoz kriterlerinin varlığında sağkalım ve rekürrens üzerinde etkisi olup bu durumda tedaviye eklenen diğer terapötik yöntemlerin hastanın sağ kalımı üzerinde etkisi sınırlıdır (62).

Uterus içine sınırlı evre 1 yada 2 tümörlerde tek başına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmedeki etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle yenilenen FİGO evrelemesinde periton sıvısı pozitifliği, evre 3 kategorisinden çıkarılmış ancak ayrıca belirtilmesi önerilmiş.

**Lenf Nodu Tutulumu:** Lenf nodu tutulumu erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Pozitif lenf nodu metastazı olan hastalarda rekürren hastalık gelişme riski 6 kat daha fazladır.

Kamura ve arkadaşları 1979-1995 yılları arasında cerrahi olarak evrelenen 175 hastaya ait verileri değerlendirdiklerinde pelvik lenfatik tutulum ile klinik evre, derin myometrial invazyon, tümör çapı, servikal yayılım, adneksiyal tutulum arasında ilişki saptarken, grade ve hasta yaşı arasında korelasyon saptamamışlardır. Myometrial invazyon pelvik lenf nodu tutulumu olanlarda % 77 iken tutulum olmayanlarda % 34 ve tümör çapı, tutulum saptanan hastalarda 89 mm iken, tutulum olmayan hastalarda 45 mm olarak belirlenmiştir (79).

Pelvik lenf nodlarının tutulumu paraaortik lenf nodlarının tutulumu için iyi bir göstergedir. Bununla birlikte klinik evre olarak evre 1 olan hastaların yaklaşık % 11' inde paraaortik lenf nodu metastazı vardır. Derin myometrial invazyon varlığında pelvik lenf nodu tutulumu % 25 iken paraaortik tutulum % 17' dir. Tümörün endoservikal yayılımı ile pelvik lenf nodu riski tutulumu artar çünkü paraservikal alan lenfatik yapılardan zengindir, aynı zamanda tümörün myometrial invazyon derecesi arttıkça servikse yayılımı da artmaktadır (80).

**Adneksiyal Tutulum:** Adneksiyel tutulum kötü prognozu gösterir ve hastalarda rekürrensler daha sıktır. Klinik olarak evre 1 olan hastaların yaklaşık % 10' unda okült over metastazları bulunmaktadır. Adneksiyel yayılımda tümörün histolojik grade' i önemli görünmektedir. Grade 1' de evre 1 endometrium adenokanserinde over metastazı % 6 iken grade 3 evre 1 endometrium karsinomunda bu oran % 10 civarındadır (78).

Myometrial invazyon ise adneks metastazlarını belirleyen diğer bir faktör olup invazyon yoksa adneks metastazı % 4 iken derin myometrial invazyonda bu oran % 24' tür. Adneksiyal metastaz mevcut ise % 60 oranında peritoneal sitolojide pozitifdir. Öte yandan adneksler tutulmamış ise bu oran sadece % 11' dir (78).

**Serviks Tutulumu:** Uterin istmus ve serviks tutulumu, lenf nodu tutulumu, ekstrauterin hastalık, rekürrens riskinde artış ile birlikte dir. Endometrium karsinomu eğer fundus yerleşimli ise % 14' lük rekürrens hızına sahipken, alt segment ve serviks tutulumu mevcut ise bu değer % 44' tür. Eğer ekstrauterin hastalık yok ve servikal



tutulmuş varsa bu durumda rekürrens hızı % 16' dır. Genellikle servikal tutulumun olduğu olgular daha yüksek grade' li ve derin invazyon gösteren tümörlerdir (81).

**Tümör Boyutu:** Tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve hastaların sağ kalım süresini belirleyen önemli bir faktördür.

Schink ve arkadaşlarının 142 evre 1 endometrium karsinomunda yaptıkları çalışmada tümör çapı 2 cm' den küçük ise lenf nodu metastazı % 4, 2 cm' den büyük ise lenf nodu metastazı % 15, eğer tümör kaviteyi dolduruyorsa % 35 olarak bulunmuştur . Klinik olarak evre 1 hastalarda 5 yıllık sağ kalım eğer tümör çapı 2 cm' den küçük ise % 98, 2 cm' den büyük ise % 84, tüm kaviteyi dolduruyorsa % 64 olarak bulunmuştur (82).

**Lenfovasküler boşluk tutulumu.:** Endometrioid adenokanserlerde vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı, derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfovasküler invazyon hastaların rekürrens ve sağ kalım sürelerini belirleyen bağımsız bir faktördür.

### **Moleküler İndeksler**

Tip 1 endometrium karsinomu genellikle p53 reaktivitesi negatif, PTEN mutasyonu, ras mutasyonu ve mikrosatellit instabilitesi % 20 oranında olan hastalardır. Tip 2 endometrium karsinomu diffuz p53 immünoreaktivitesi olan ras, PTEN mutasyonu, mikrosatellit instabilitesi olan tümörlerdir (83).

Nikaido ve arkadaşları p53 ve cyclin D2 moleküllerinin hiperplastik ve normal endometriumda nadir yapılırken kanserli olguların % 40' ında yapımının daha fazla olduğunu bulmuşlardır (84).

Guidi ve arkadaşları 14 endometrium kanseri vakasında ' vascular endothelial growth factor ' (VEGF) mRNA' sının yapımının arttığını saptamışlardır. Tümörün stromasındaki mikrovasküler yapılarda VEGF reseptörlerinin yapımı da artmıştır (85).

Yokoyama ve arkadaşları 86 endometrium karsinomu, 15 kompleks atipili endometrial hiperplazi ve 15 normal endometrium üzerine yapmış oldukları çalışmada, VEGF' nin 'fms-related tyrosine kinase' (Flt-4) adlı reseptörün artışının bağımsız olarak kötü prognozla ilişkili olduğunu, myometrial derin invazyon ve retroperitoneal lenf nodu metastazı riskini artırdığını ortaya koymuşlardır (86). Anjiogenez tümörlerin

büyüme ve gelişimi için vazgeçilmez bir süreçtir ve tümörün etrafını sararak onu invaze eder. Hastanın primer cerrahisi sırasında uzak metastaz olmasa bile primer tümörün mikrodamar sayısı birçok malignite için hastalığın seyrini etkiler.

Obermair ve arkadaşları 1983-1989 yılları arasında opere edilen 93 hastanın parafin bloklarını inceleyip immünohistokimyasal olarak değerlendirdiklerinde mikrodamar yoğunluğu  $100/0.74 \text{ mm}^2$  den fazla olan 24 hastada 5 yıllık sağ kalım % 52 iken,  $100/0.74 \text{ mm}^2$  ' den az olan hastalarda sağ kalım % 82.2 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında tümördeki mikrodamar sayısının fazla olması hastalığın prognozunu etkileyen faktörlerden biri olabilir (87).

Hepatosit Büyüme Faktörü ve C- met onkogeninin ekspresyonu endometrial adenokanser vakalarında artmıştır. Özellikle c-met ekspresyonu ve mikrodamar sayısının fazla oluşu, evre 3-4 ve grade 3 hastalık ile korelasyon dolayısıyla kötü prognoz ile birlikte (88).

### **Endometrium kanserinde paraneoplastik hematolojik sendromlar**

Anemi, lökositosis, trombositosis ve eozinofili kanser hastalarında görülen paraneoplastik sendromlardır. Paraneoplastik hematolojik sendromlar nadiren semptomatiktir. Bu gibi durumlar genellikle kanser tanısı konduktan sonra saptanır, tipik olarak ilerlemiş hastalıkla ilgili olup nadiren spesifik tedavi gerektirmektedir ve altta yatan malignensinin tedavisi ile düzelmektedirler (89,90).

### **Lökositosis**

Paraneoplastik lökositosis solid kanserlerin yaklaşık % 15' inde izlenmektedir (91). 750 lökositozu olan kanser tanısı almış hastaları içeren geniş bir vaka serisinde, lökositosis etiyolojilerine göre sıralandığında; % 68' ini hematopoetik büyüme faktörleri, % 15' ini enfeksiyon, % 10' unu paraneoplastik sendrom, % 5' ini vasopressör ve glukokortikoid kullanımı ve % 2' lik kısmını da akut lokemi oluşturmaktadır (92). Paraneoplastik lökositosisin, akciğer kanseri(93), gastrointestinal kanserler, göğüs kanseri, böbrek ve jinekolojik kanserlerle ilişkisi bulunmuştur (91).

Sistemik bir cevabın neden olduğu düşünölen paraneoplastik sendrom durumunda altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmasa da, granölosit stimöle edici faktör (G-CSF), granölosit-makrofaj koloni stimöle edici faktör (GM-CSF) , IL-1, IL-6, TNF a gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin rol oynadığı düşünölmektedir (94). Alternatif olarak lökositozisin, tümörün kemik iliğı tutulumu sonrası meydana geldiğı de düşünölmektedir. Diğler etyolojiler ekarte edildikten sonra, paraneoplastik lökositozis spesifik bir tedavi gerektirmez ve altta yatan malignensinin tedavisi ile düzelmeaktadır.

Literatürde solid kanserlerde lökositozisin patofizyolojisini açıklamak için yazılmış vaka sunumları mevcuttur. Watanabe ve arkadaşları bir çalışmasına 71 yaşında göğüs duvarında metastazı olan akciğler kanserli bir olguyu rapor etmişlerdir. Bu olguda, yapılan ayrıntılı değerdendirmeler sonrası kanda lökositoz ve eizonofili ( 48.300 $\mu$ L ve 37.5 eizonofili ) saptanmıştır. Hastanın serumunda Elisa yöntemi ile çalışılan GM-CSF değeri değeri 112 pq/ ml olarak bulunmuştur ( normal değeri: < 2.0 pq/ml). G-CSF değeri ise normal sınırlarda bulunmuştur. Hastanın göğüs duvarındaki metastatik odak cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra, metastatik odakta yapılan örneklemeleerde, GM-CSF immünohistokimyasal olarak tespit edilmiştir. Hasta radyoterapi aldıktan sonra lökosit ve eizonofilide düşüş olduğı gösterilmiştir ( 21.500/ $\mu$ L ve 29.5 eizonofili ). Otokrin GM-CSF üretiminin lökositozu açıklayan olası mekanizma olduğı belirtilmiştir (95).

Yabuta ve arkadaşları ise yapmış oldukları bir vaka sunumuna, 2 servikal kanser tanısı almış hastayı dahil etmişlerdir. İlk hasta 57 yaşında olup başlangıç lökosit değerdleri normal olarak saptanmıştır. Hastaya cerrahi tedavi yapıldıktan sonra radyoterapi uygulanmış ve radyoterapinin 1. ayında enfeksiyon belirtileri olmaksızın lökositozis izlenmiştir. MR incelemesinde küçük pelviste 3\*4 cm' lik kitle izlenmiş ve kitle cerrahi olarak çıkarılmıştır. Spesmende anti G-CSF monoklonal antikor saptanmıştır. Takipleri sırasında hastanın lökosit sayısı 52.670/  $\mu$ L ve G- CSF düzeyi 260.5 pq/mL' ye yükselmiş. Hasta tedavisinin 1. yılında kaybedilmiştir (96).

İkinci olgu 58 yaşında olup hastaneye halsizlik ve yüksek ateş ile başvurmuş, yapılan değerdendirmede enfeksiyon bulguları dışlanmış olup BT görüntülemelede servikste yaklaşık 6 cm' lik kitle tespit edilmiştir. Labaratuar testlerinde lökosit sayısı

22.540/  $\mu$ L, G-CSF değeri 58.2 pq/mL bulunmuştur. C reaktif proteinde hafif bir artış saptanmış. Servikal biyopsiden alınan spesimde anti G-CSF monoklonal antikor saptanmıştır. Hasta takipleri sırasında tedavinin 2. yılında multiorgan yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Her iki vakada da antibiyotiğe dirençli resistans lökositoz olması ve kültür sonuçlarında herhangi bir organizma ürememesi nedeniyle, lökomoid reaksiyonun majör sebebinin enfeksiyon olamayacağı düşünölmüştür (96).

### **Trombositozis**

Trombositozis, kanser vakaları dışında enfeksiyon durumunda, splenektomi sonrası, akut kan kaybı ve demir eksikliği sonrası da izlenmektedir (97). Paraneoplastik trombositozisin İL-6 gibi tümör stokinlerinin salınımı sonrası meydana geldiği düşünölmektedir. Serum İL-6 seviyeleri, paraneoplastik trombositozisi, esansiyel trombositoz, polistemi vera, myelodisplazi ve akut ve kronik lökemi gibi klonan etiyolojilerden ayırmak için kullanılmaktadır (98).

Alexandakis ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, kansere bağlı trombositozun patogenezinde sorumlu olan sitokinleri araştırmayı hedeflemişlerdir. Bu amaçla çalışmalarına, 45 esansiyel trombositozu olan, 52 kansere bağlı trombositozu olan (akciğer, göğüs, özofagus, mide, kolon, pankreas, karaciğer, safta kesesi, böbrek kanserleri ve leimyosarkom) ve 25 ek problemi olmayan olguyu dahil etmişlerdir. Olgularda özellikle serum İL-1a, İL-2, İL-6 ve TNF $\alpha$  seviyelerine bakılmıştır. Öncelikle kanser grubu ile esansiyel trombositoz grubu karşılaştırılmış ve kanser hastalarında İL-1a, İL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. İki grup arasında İL-2 ve TNF $\alpha$  düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Kanser grubu ile ek hastalığı olmayan kontrol grubu karşılaştırıldıklarında, kanser grubunda İL-1a, İL-6 ve TNF $\alpha$  seviyeleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmalarının sonucunda tümör hücrelerinden salınan İL-1a, İL-6 gibi stokinlerin kansere bağlı trombositozdan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (99).

Blay ve arkadaşları yapmış oldukları diğer bir çalışmada 100 metastatik renal karsinomlu hastayı dahil etmiştir. Hastaların 26' sında İL-6 seviyesi saptanamayacak düzeyde olup trombosit sayıları 312.000/mm<sup>3</sup>, 51' inde İL-6 seviyesi 10 U/mL' den düşük olup trombosit sayıları 362.000/mm<sup>3</sup> ve 23' ünde İL-6 seviyesi 10 U/mL' den

yüksek olup trombosit sayıları  $472.000/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur. Trombositozu olan 23 hastanın 12' si bilgilendirilmiş onam formları alındıktan sonra faz 2 Anti IL-6 tedavisine dahil edilmiştir. Hastalara günlük 20 mg Anti IL-6 tedavisi 21 gün boyunca verilmiştir. Tedavi süresince hastaların trombosit seviyelerinde % 20' lik bir düşüş izlenmiştir ve hastaların 5' inde de normal trombosit düzeylerine dönüş olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar kanser hastalarında trombosit sayıları ile IL-6 seviyerleri arasında yüksek korelasyon olduğu ve Anti IL-6 tedavisi sonrası trombosit seviyelerinde düşüş olduğu belirtilmiştir (100).

Yapılan çalışmalarda, trombositozun tümör gelişimini ve metastazlarını kolaylaştırıcı etkileri gösterilmiştir. Trombositoz bu etkisini trombositlerden bol miktarda salınan Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) ve trombospondin üzerinden gerçekleştirmektedir. PDGF birçok hücre tipi için potent mitojen bir faktördür ve PDGF' nin tümörün neovaskülarizasyon sürecinde önemli bir rol aldığı gösterilmiştir (101). Salgılanan trombospondinse tümör hücrelerinin endotelyuma adezyonunu, hücre migrasyonunu, invazyonu ve anjiyogenezisi sağlayarak tümörün metastatik sürecine ve büyümesine yardım eder. Ayrıca trombositler salgıladıkları ürokinaz tip plazminojen aktivatör aracılığıyla da metastaz sürecine katkıda bulunurlar (102,103).

Sonuç olarak, trombositozun sağkalım süresi ve hastaliksız yaşam süresi üzerine etkisi net olmasa da kötü prognostik faktörlerle olan birlikteliği, agresif tümör biyolojisinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Kliniği' nde 2005-2013 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş 177 ve kontrol grubu olarak benign nedenlerle histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapılmış 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Tüm olguların; yaşı, histolojik gradeleri, histopatolojik tipleri, ortalama tümör boyutu, myometrial invazyonu, adneksiyel tutulumu, peritoneal sitoloji, lenfovasküler tutulumu, pelvik- paraaortik lenf nodu tutulumu, cerrahi evresi değerlendirilmeye alındı.

Operasyonda, öncelikli olarak hastalarda batin eksplorasyonunu izleyerek sitolojik inceleme için batin sıvısı örnekleme yapıldı. Sonrasında total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi (TAH +BSO), bilateral pelvik lenf nodu ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapıldı. Olguların bazılarında omentektomi uygulandı. Varsa batin içerisindeki kuşkulu lezyonlardan biyopsiler alındı.

Hastaların cerrahi evrelemesi, FIGO 2009 sınıflamasına göre yapıldı. Trombosit ve lökosit sayımı için ameliyat öncesi 14 günlük aralıkta alınan kan örnekleri çalışmaya dahil edildi. Tam kan sayımı Siemens Advia 2120 cihazı ile yapıldı. Lökosit sayım değerlerinin  $\geq 10.000/mm^3$  olması lökositoz, trombosit sayısının  $\geq 450.000/mm^3$  olması trombositoz olarak kabul edildi.

Çalışmaya; preoperatif enfeksiyonu bulunan, endometrium kanserinden önce başka kanser tanısı alan, preoperatif kortikosteroid kullanan, hematolojik hastalıkları olan, otoimmün hastalıkları olanlar ile immün yetmezliği ve HIV/AIDS olan hastalar dahil edilmedi.

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi için "SPSS for Windows 21" programı kullanıldı. Kontrol grubu, erken evre ve ileri evre endometrium kanserleri arasında verilerin karşılaştırılmasında student's t testi, Chi-Square testi ve lojistik regresyon analiz yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak alındı.

## BULGULAR

Çalışmaya kontrol grubu olarak benign nedenlerle TAH + BSO yapılmış 100 olgu dahil edildi. Olguların TAH + BSO endikasyonları tablo 2' de verilmiştir.

Tablo 2: Kontrol grubundaki hastaların TAH + BSO endikasyonları

Endikasyon	Sayı
Over Kisti	26
Leimyoma Uteri	22
Endometrial Hiperplazi	16
Endometrial Polip	15
Servikal Patoloji	10
Anormal Uterin Kanama	6
Pelvik Relaksasyon	5

Endikasyonlara göre hastalar değerlendirildiğinde ilk sırayı %26 oranla over kisti almaktadır. Kontrol grubunda ortalama lökosit sayısı  $7039/\text{mm}^3$  ( $4270-10.690\pm 1474$ ), ortalama trombosit sayısı  $296.000/\text{mm}^3$  ( $159-543\pm 75$ ) olarak bulundu.

Kontrol grubuna alınan hastaların 6 (%6)' sında preoperaif lökositoz izlenirken, 3 (%3) hastada trombositoz izlendi.

Çalışmaya 177 endometrium kanseri tanısı alan hastalar dahil edildi. Kanser ve kontrol grubu hastaların yaş dağılımı tablo 3’ te ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 3: Kanser ve kontrol grubu hastaların yaş dağılımı

	Ortalama, SS*(yıl)	p-değeri
Kanser Grubu	59.55±10.83	>0.05
Kontrol Grubu	56.9±5.31	

SS\*: Standart Sapma

Çalışmaya alınan hastaların 147’ sinde endometrioid tip adenokarsinom, 15’ inde seröz adenokarsinom, 12’ sinde mikst hücreli karsinom, 1’ inde berrak hücreli karsinom, 1’ inde müsinöz karsinom, 1’ inde skuamöz hücreli karsinom izlendi.

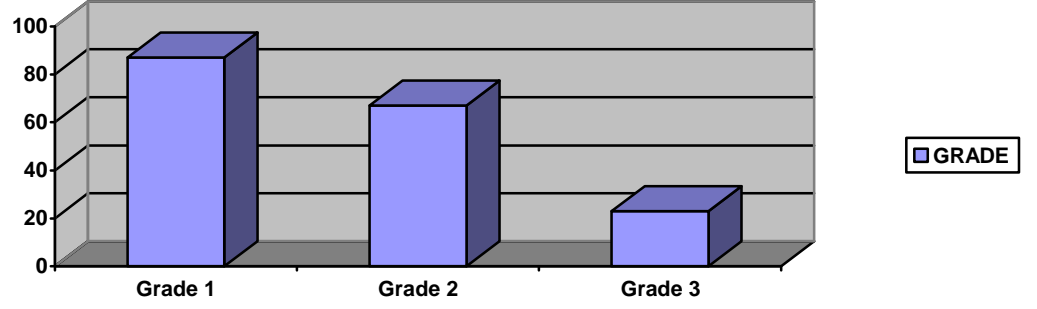
(Şekil 1)



Şekil 1: Çalışmaya katılan olgularda kanserin histopatolojik tipleri

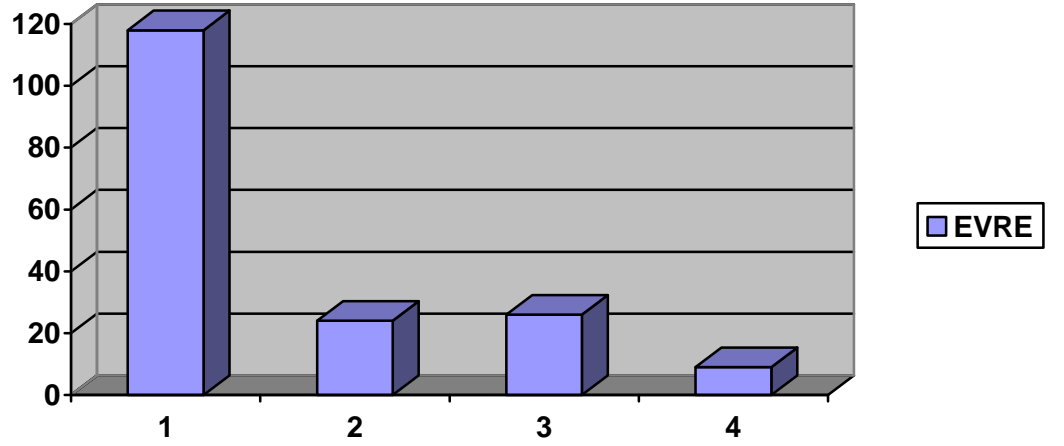


Çalışmaya alınan endometrium kanserli olgulardan 87'si grade 1, 67'si grade 2, 23' ü grade 3 olarak izlendi (Şekil 2).



Şekil 2: Tümörün grade' ine göre hasta sayıları

Hastaların cerrahi evreye göre dağılımları; 118 evre 1, 24 evre 2, 26 evre 3, 9 evre 4 olgu şeklindeydi (Şekil 3).



Şekil 3: Cerrahi evresine göre hasta sayıları

Çalışmaya alınan hastalardan myometrial invazyonu  $< \% 50$  olan 95 (%54) ve  $\geq \% 50$  olan 82 (%46) olgu vardı. Hastaların 160' ında (%90) adneksiyel tutulum izlenmezken, sadece 17 (%10) hastada adneksiyel tutulum izlendi. Hastalardan alınan peritoneal sitoloji sonuçları; 78 (%44) hastada malignite negatif, 86 (%49) hastada örnek değerlendirme için yetersiz iken yalnızca 13 (%7) hastada malignite pozitif izlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4: Hastalarda, myometrial invazyon, adneksiyel tutulum ve peritoneal sitoloji sonuçları

		Sayı	%
Myometrial invazyon	$< \% 50$	95	54
	$\geq \% 50$	82	46
Adneksiyel tutulum	Negatif	160	90
	Pozitif	17	10
Peritoneal sitoloji	Malignite negatif	78	44
	Malignite pozitif	13	7
	Non diagnostik	86	49

Çalışmaya alınan hastalardan lenfovasküler invazyonu olan 29 (%16) ve olmayan 148 (%84) olgu vardı. Hastaların 139' unda (%79) lenf nodu tutulumu izlenmedi. Pelvik lenf nodu tutulumu olan 22 (%12) ve paraaortik lenf nodu tutulumu olan 16 hasta (%9) vardı. Servikal stromal tutulumu olan 42 (%24), olmayan 135 (%76) hasta vardı (Tablo 5).

Tablo 5: Hastalarda lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve servikal tutulum sıklıkları

		Sayı	%
Lenfovasküler invazyon	Pozitif	29	16
	Negatif	148	84
Lenf nodu tutulumu	Lenf nodu tutulumu negatif	139	79
	Pelvik lenf nodu pozitif	22	12
	Paraaortik lenf nodu pozitif	16	9
Servikal stromal tutulum	Var	42	24
	Yok	135	76

Endometrium kanserli hastalar ile kontrol grubu hastaların preoperatif lökosit ve trombosit sayıları ve bu değerlerin karşılaştırılması tablo 6' da verilmiştir.

Tablo 6: Endometrium kanserli hastalar ile kontrol grubu hastaların preoperatif lökosit ve trombosit değerlerinin karşılaştırılması

Olgu Grubu	Olgu Sayısı	Hematolojik Parametreler			
		Lökosit		Trombosit	
		(Ort.±SS*)/mm <sup>3</sup>	p-değeri	(Ort.±SS)10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	p-değeri
Kanser	177	8100±2668	<0.001	302±91	>0.05
Kontrol	100	7039±1474		295±75	

\*Ort.±SS: Ortalama ± Standart sapma  
(p<0,05 anlamlılık kriteri)

Endometrium kanseri tanısı almış hastalar ile kontrol grubu hastaların lökosit sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken (p< 0.001), trombosit sayılarında anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Endometrium kanserli hastaların 37' sinde (%21) lökositoz, 10' unda (%5.6) trombositoz tespit edildi. Lökositozu olan grupta ortalama lökosit sayısı 12.217/mm<sup>3</sup>, trombositozu olan grupta ortalama trombosit sayısı 545.000/mm<sup>3</sup> bulundu. Endometrium kanserli hastaların evrelerine göre preoperatif lökosit ve trombosit sayılarının değerlendirilmesi tablo 7' de verilmiştir.

Tablo 7: Endometrium kanserli hastaların evrelerine göre preoperatif lökosit ve trombosit sayılarını

Evre	Olgu sayısı n=	Hematolojik Parametreler	
		Lökosit sayısı /mm <sup>3</sup> (Ort.±SS*)	Trombosit sayısı 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> (Ort.±SS*)
1	118	7680±2365	294±87
2	24	7261±2043	296±65
3	26	9463±2882	316±95
4	9	12.390±2603	396±147
Toplam	177	8100±2668	302±91

\*Ort.±SS: Ortalama ± Standart sapma

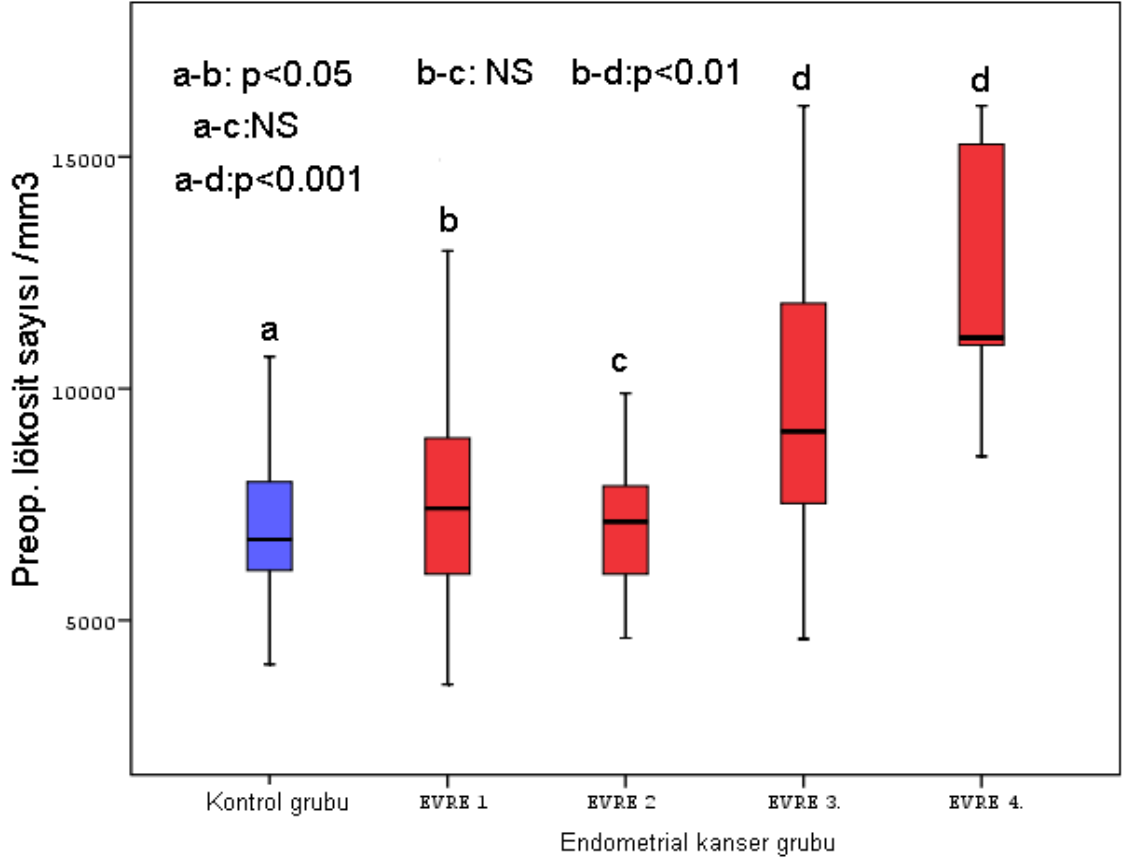
Lökositoz ve trombositozu olan hastaların evrelere göre dağılımı tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 8: Lökositoz ve trombositozu olan hastaların evrelere göre dağılımı

Evre	Lökositoz Olgu sayısı n, (%)	Trombositoz Olgu sayısı n, (%)
1	19 (%51.4)	7 (%70)
2	1 (% 2.7)	0
3	9 (%24.3)	1 (%10)
4	8 (%21.6)	2 (%20)

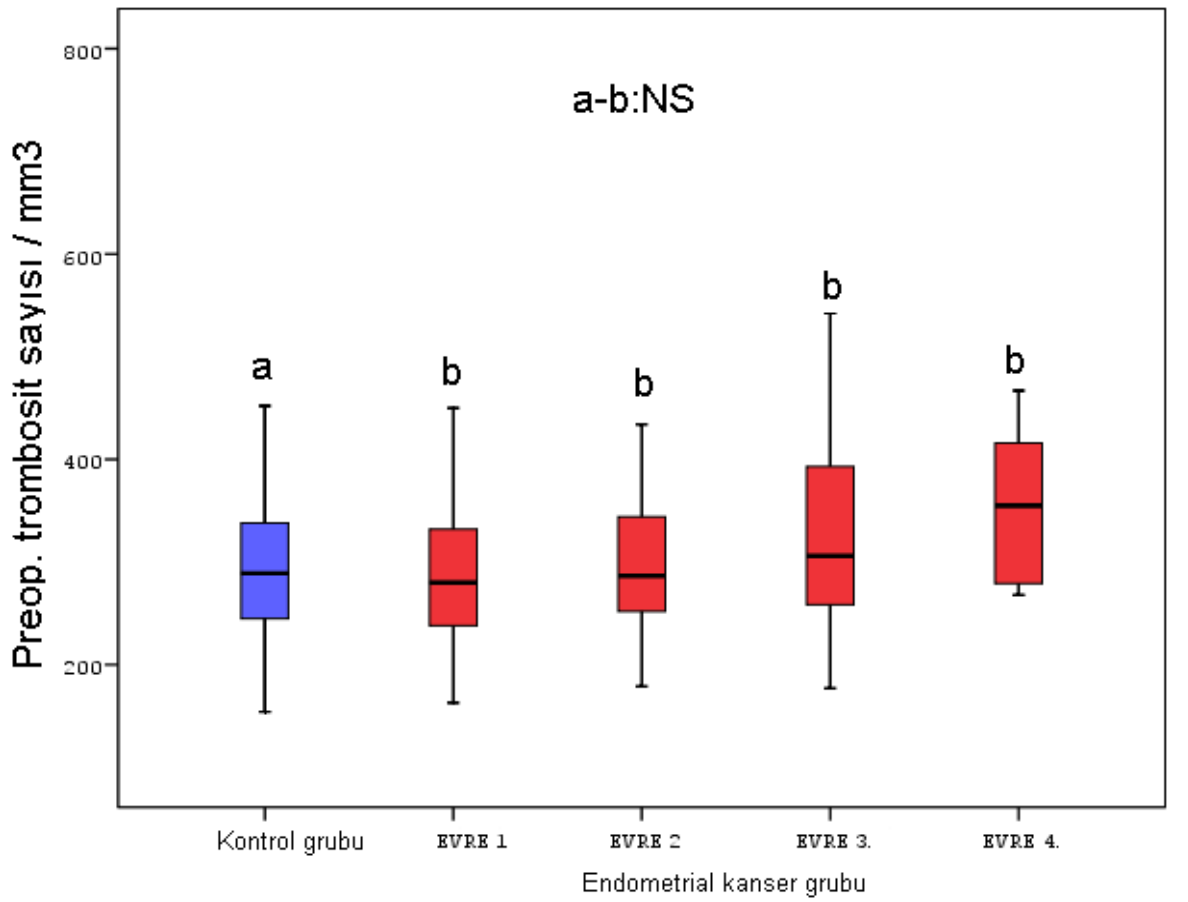
## ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARIN EVRELERİNE GÖRE LÖKOSİT VE TROMBOSİT SAYILARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda çoklu gruplar (kontrol grubu ile evre 1-4 kanser hastaları) karşılaştırıldıklarında lökosit değerleri arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. Gruplar arası karşılaştırma ile ilgili veriler şekil 4’ te gösterilmiştir.



Şekil 4: Endometrium kanserli hastalar ve kontrol grubu hastaların lökosit değerlerine göre karşılaştırılması

Çalışmamızda çoklu gruplar (kontrol grubu ile evre 1-4 kanser hastaları) karşılaştırıldıklarında trombosit değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Gruplar arası karşılaştırma ile ilgili veriler şekil 5’ te gösterilmiştir.



Şekil 5: Endometrium kanserli hastalar ve kontrol grubu hastaların trombosit değerlerine göre karşılaştırılması

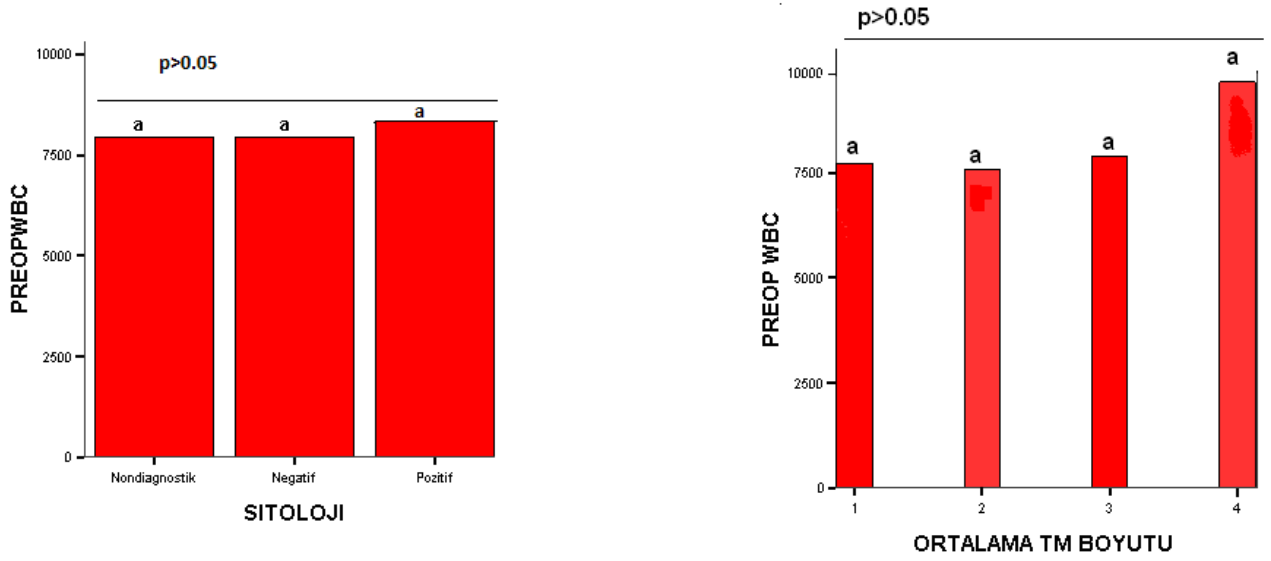
Histopatolojik bulgularının lökosit ve trombosit değerlerine göre analizi tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9: Histopatolojik bulgularının lökosit ve trombosit değerlerine göre analizi

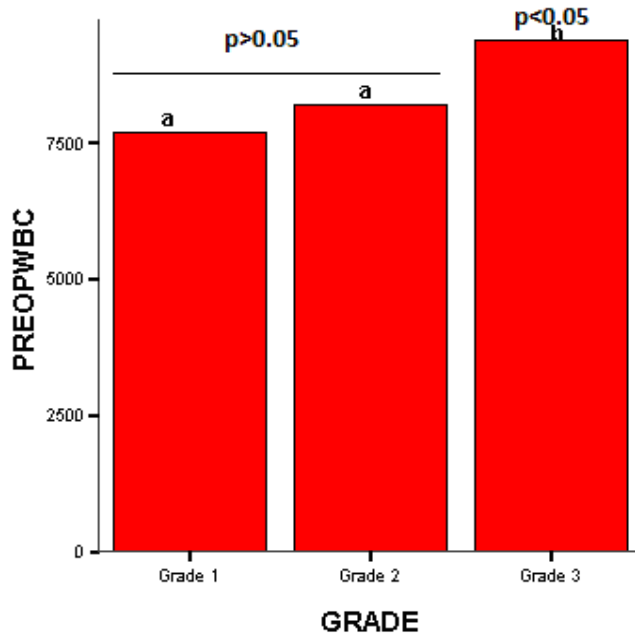
	Hasta Sayısı	Lökosit		Trombosit	
		Ortalama sayı (mm <sup>3</sup> )	p-değeri	Ortalama sayı (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	p-değeri
Histopatolojik tip					
Endometrioid	145	7922		295	
Non-endometrioid	32	8904	P>0.05	333	P>0.05
Myometrial invazyon					
<%50	95	7715		293	
≥%50	82	8558	P<0.05	311	P>0.05
Servikal invazyon					
Negatif	135	7884		292	
Pozitif	42	8795	P>0.05	334	P<0.05
Adneksiyel tutulum					
Negatif	160	7842		296	
Pozitif	17	10531	P<0.05	357	P<0.05
Lenfovasküler invazyon					
Negatif	148	7744		293	
Pozitif	29	9917	P<0.05	349	P<0.05
Pelvik lenf nodu					
Negatif	155	7854		295	
Pozitif	22	9831	P<0.05	350	P<0.05
Paraaortik lenf nodu					
Negatif	161	7863		298	
Pozitif	16	10480	P<0.05	344	P>0.05



Peritoneal sitoloji, tümör boyutları ve tümör grade' ine göre lökosit değerleri şekil 6-7' de gösterilmiştir.



Şekil 6: Peritoneal sitoloji ve tümör boyutlarına göre lökosit değerleri



Şekil 7: Tümör grade'ine göre lökosit değerleri

Tablo 10: Lökositoz olan ve olmayan endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörlerin (çeşitli histopatolojik bulgular) tek ve çok değişkenli analizi

	WBC<10.000/mm <sup>3</sup>	WBC≥10.000/mm <sup>3</sup>	Crude	p-değeri	Multivariate	p-değeri
	N=140	N=37	OR (95%CI)		OR (95%CI)	
<b>Tümör grade n(%)</b>						
1	70(50%)	17(45.9%)	1.00		1.00	
2	55(39.3%)	12(32.5%)	0.89(0.39-2.03)	0.79	0.68(0.25-1.79)	0.43
3	15(10.7)	8(21.6)	2.35(0.85-6.50)	0.09	0.36(0.05-2.48)	0.30
<b>Histopatolojik tip n(%)</b>						
Non-endometrioid	24(17.1%)	8(21.6%)	1.33(0.54-3.27)	0.69	0.23(0.03-1.63)	0.14
Endometrioid	116(82.9%)	29(78.4%)				
Servikal invazyon n(%)	31(22.1%)	11(29.7%)	1.48(0.66-3.44)	0.45	0.66(0.05-7.60)	0.74
Myometrial invazyon n (%)	60(42.9%)	22(59.5%)	1.96(0.93-4.08)	0.106	1.55(0.55-4.38)	0.40
Adneksiyel tutulum n(%)	8(5.7%)	9(24.3%)	5.30(1.88-14.94)	0.002	2.33(0.27-19.5)	0.43
Pozitif peritoneal sitoloji n (%)	8(5.7%)	5(13.5%)	1.42(0.79-2.52)	0.23	2.28(0.32-16.18)	0.40
Lenfovaküler invazyon n(%)	17(12.1%)	12(32.4)	3.47(1.47-8.16)	0.007	2.22(0.44-11.1)	0.32
Pelvik lenf nodu tutulumu n(%)	12(8.6%)	10(27%)	3.95(1.54-10.07)	0.006	5.06(0.44-58.18)	0.19
Paraaortik lenf nodu tutulumu n(%)	8(5.7%)	8(21.6%)	4.55(1.57-13.12)	0.007	1.64(0.22-11.90)	0.62
Ortalama tümör boyutu (cm)	2.4	2.8	1.54(0.28-8.29)	0.61	0.04(0.001-2.74)	0.13
<b>Evre n (%)</b>						
1	99(70.7%)	19(51.4%)	1.00		1.00	
2	23(16.4%)	1(2.7%)	0.22(0.02-1.78)	0.15	0.35(0.01-8.61)	0.52
3	17(12.1%)	9(24.3%)	2.75(1.07-7.10)	0.035	0.85(0.07-9.36)	0.90
4	1(0.7%)	8(21.6%)	41.6(4.92-352.88)	0.001	74.53(3.74-1484)	0.005

Endometrium kanserli hastalar lökositoz varlığına göre iki gruba ayrıldıklarında 37 (%21) hastada lökositoz izlendi. Lökositoz olan gruptaki hastaların lökositozu olmayanlara göre, daha büyük bir yüzdesinde adneksiyel tutulum (24.3% ile 5.7%, crude p=0.002), lenfovasküler invazyon (32.4% ile 12.1%, crude p=0.007), pelvik lenf nodu tutulumu (27% ile 8.6%, crude p=0.006), paraaortik lenf nodu tutulumu (21.6% ile 5.7%, crude p=0.007) izlendi. Ayrıca evre 3 hastalık (24.3% ile 12.1% crude p=0.035) ve evre 4 hastalık (21.6% ile 0.7% crude p=0.001) lökositoz grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi.

İki grup arasında histolojik grade, histopatolojik tip, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, ortalama tümör boyutu ve pozitif peritoneal sitoloji açısından anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05).

Çok değişkenli analiz uygulandığında; her bir değişken diğerleri ile karşılaştırıldığında preoperatif lökositozun, histolojik grade, histopatolojik tip, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, adneksiyel tutulum, ortalama tümör boyutu, pozitif peritoneal sitoloji, lenfovasküler invazyon ve pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak etkilenmediği görüldü. İleri evre hastalığın lökositozu etkileyen bağımsız bir faktör olduğu görüldü (p=0.005) (Tablo 10).

### ÇALIŞMAMIZDA MORTALİTE SONUÇLARI

2005 ve 2013 yılları arasında çalışmaya alınan 177 endometrium kanserli hastaların içerisinde 8 mortalite izlendi. Bu hastaların 2' si cerrahi sonrası komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Tablo 11: Mortalite olgularının evre, lökositoz, trombosit ve mortaliteye kadar geçen süreye göre değerlendirilmesi

Olgular	Evre	Lökosit/mm <sup>3</sup>	Trombosit /10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Mortaliteye kadar geçen süre /ay
1.	1	6890	228	1
2.	1	7540	<b>474</b>	5
3.	1	8600	280	22
4.	3	<b>16.100</b>	188	4
5.	3	<b>12.900</b>	401	39
6.	3	<b>11.960</b>	258	40
7.	4	<b>15.270</b>	274	2/3
8.	4	<b>16.100</b>	355	17

## TARTIŞMA

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (1). Bu nedenle endometrium kanserinin epidemiyoloji ve patolojisinin doğru anlaşılması, erken teşhisi ve uygun tedavisi kadın ve toplum sağlığı açısından önemlidir.

Hastaların gerek operasyon öncesinde gerekse operasyon sonrasında yapılan değerlendirilmesinde uzun süreli sağ kalımı belirlemede etkili olan bir grup faktör vardır. Son zamanlarda bu prognostik faktörlerden hemotolojik parametrelerin üzerinde durulmakta ve patofizyolojisi aydınlatılmaya çalışılmaktadır. Literatürde, anemi, lökositoz ve trombositoz varlığının jinekolojik kanserlere etkisi ve hastalığının yaygınlığı ile ilişkisini araştıran birçok yayın vardır. Sistemik bir cevabın neden olduğu düşünülen paraneoplastik sendrom durumunda altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmasa da granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) , IL-1, IL-6, TNF a gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (94).

Paraneoplastik lökositozis solid kanserlerin yaklaşık olarak % 15' inde izlenmektedir (91). Paraneoplastik lökositozisin, akciğer kanseri (93), gastrointestinal kanserler, göğüs kanseri, böbrek ve jinekolojik kanserlerle ilişkisi bulunmuş ve lökositoz varlığı ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmiştir (91).

Aynı şekilde trombositozun sağkalım süresi ve hastalısız yaşam süresi üzerine etkisi net olmasa da kötü prognostik faktörlerle olan birlikteliği, agresif tümör biyolojisinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Tavares-Murta ve arkadaşlarının yapmış oldukları 315 olguyu içeren bir çalışmada olguların 182' si servikal intraepitelyal neoplazi (CIN), 95' i evre 1-2, 38' i evre 3-4 serviks kanseri tanısı almış hastalardan oluşmaktadır. CIN grubunda ortalama lökosit sayısı 7200/mm<sup>3</sup>, evre 1-2' de 7300/mm<sup>3</sup>, evre 3-4 serviks kanserinde bu sayı 8200/mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Lökositoz insidansına, gruplara göre bakıldığında; CIN grubunda %16, evre 1-2' de %16, evre 3-4' te ise % 32 bulunmuştur. Lökositozun, ileri evre hastalarda, erken evre ve CIN grubu hastalar ile karşılaştırıldığında, daha sık olduğu saptanmıştır (p<0.005) (104).

Mabuchi ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmaya, 536 serviks kanseri tanısı almış hastayı dahil etmişler, lökositozisin evrelere göre dağılımını ve ortalama sağkalm sürelerini incelenmişlerdir. Çalışmaya dahil edilen hastaların 50'sinde (%9) preoperatif lökositoz tespit edilmiştir. Lökositoz izlenen gruptaki hastaların %6' sı evre 1a2-1b1, %6' sı evre 1b2-2a, %18' si evre 2b-3a, %54 evre 3b-4a, %16' sı evre 4b olarak izlenmiştir. Lökositozu olan gruptaki hastaların daha ileri evrede oldukları ve tümör boyutlarının bu grupta daha büyük olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.0001$ ). Ortalama yaşam sürelerinin, lökositozu olan grupta 15 ay, olmayan grupta 60 ay olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (105).

Doğan ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmaya endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 51 hasta ve endometrial hiperplazi nedeniyle opere edilen 23 hastayı dahil etmişler ve olgular preoperatif, postoperatif lökosit ve trombosit sayılarına göre incelenmişlerdir. Basit atipili hiperplazili hastalar, erken evre kanserli hastalarla karşılaştırıldıklarında preoperatif ve postoperatif kan değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Basit hiperplazili hastalar, ileri evre endometrium kanseri tanısı alan hastalarla karşılaştırıldığında ileri evre kanserli hastaların preoperatif lökosit değeri daha yüksek izlenmiştir ( Hiperplazi gurubu  $6880/\text{mm}^3$  ( $4200-9200 \pm 1520$ ), ileri evre kanserli olgu grubu  $9500/\text{mm}^3$  ( $4280-16540 \pm 3380$ ),  $p=0.016$ ). Bu çalışmada kanser hastaları ile atipili endometrial hiperplazili hastalar preoperatif ve post operatif lökosit ve trombosit sayılarına göre karşılatırıldıklarında anlamlı bir fark izlenmemektedir. Erken evre hastalar ileri evre hastalarla karşılaştırıldıklarında preoperatif ve post operatif değerler arasında fark yoktu ancak ne kadar anlamlı olmasada ileri evre hastalarda preoperatif lökosit sayıları daha yüksek izlenmiştir ( Erken evre hastalar da  $8050/\text{mm}^3$  ( $4800-14900 \pm 2600$ ), ileri evre kanserli hastalar da  $9500/\text{mm}^3$  ( $4280-16540 \pm 3380$ ),  $p=0.076$ ) (106).

Njolstad ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 557 endometrium kanserli hastayı preoperatif lökosit, hemoglobin ve trombosit sayısına göre retrospektif olarak incelemişlerdir. Hastaların % 15.8' inde anemi, % 11.2' sinde lökositoz, % 12.1' inde trombositoz izlenmiştir. Evre 1-2 hastalarda ortalama lökosit sayısı  $6900/\text{mm}^3$ , evre 3-4 hastalarda ise  $8300/\text{mm}^3$  olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ). İleri evre hastalarda anemi, lökositoz ve trombositoz oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ek olarak yüksek lökosit değerlerinin nonendometrioid histolojik tip ve yüksek histolojik grade ve pozitif

lenf nodu tutulumu ile korele olduğu gösterilmiştir. Lökositoz olan grup ile olmayan grupla 5 yıllık sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, sağkalım oranları sırasıyla %66, % 86.3 olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (107).

Worley ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmaya, 1144 endometrium kanseri tanısı almış hastayı dahil etmişlerdir. Bu çalışmada 156 (%13.6) hastada preoperatif lökositoz saptanmıştır. Evre 3 hastalık (15.4% ile 9.8% crude  $p=0.02$ ) ve evre 4 hastalık (7.1% ile 3.0% crude  $p=0.007$ ) lökositoz grubunda anlamlı olarak daha sık izlenmiştir. Ayrıca lökositoz olan grupta ortalama tümör boyutunun daha büyük olduğu (4.4 ile 3.4 cm,  $p=0.0002$ ), daha yüksek oranda servikal stromal tutulum (14.8% ile 8.7% crude  $p=0.02$ ), adneksiyal tutulum (14.1% ile 7.5% crude  $p=0.007$ ) ve daha fazla lenfovasküler invazyon (24% ile 16.3% crude  $p=0.02$ ) olduğu gözlenmiştir. Çok değişkenli analiz uygulandığında ise ortalama tümör boyutunun lökositozu etkileyen bağımsız faktör olduğu görülmüştür. Lökositozu olan 156 hastanın 32' sinde ölüm, lökositozu olmayan 988 hastanın ise 89' unda ölüm gerçekleşmiştir. Lökositozu olan grupta ortalama sağ kalım süresinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür (108).

Worley ve arkadaşları yapmış oldukları başka bir çalışmaya 222 nonendometrioid tip endometrium kanseri tanısı almış hastayı dahil etmişlerdir. Hastaların 33' ünde (% 14.9) lökositoz izlenmiştir. Lökositozu olan hastaların 10' u (% 30.3) evre 1, 4' ü (%12.1) evre 2, 10' u (%30.3) evre 3 ve 9' u (%27.3) evre 4 olarak izlenmiştir. Çalışmada lökositozu olan ve olmayan gruplar; evre, histoloji, myometrial invazyon derinliği, pozitif peritoneal sitoloji varlığı ve lenfovasküler invazyon açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lökositozu olan grupta daha geniş tümör boyutu (6.8 ile 4.6 cm,  $p=0.016$ ), daha fazla servikal stromal tutulum (36.4% ile 20.1% crude  $p=0.039$ ), daha çok adneksiyel (42.4% ile 22.8% crude  $p=0.017$ ) ve lenf nodu tutulumu (50% ile 27.4% crude  $p=0.025$ ) olduğu gösterilmiştir. Lökositozu olan grupta 22 (66.7%) ölüm, olmayan grupta ise 49 (25.9%) ölüm gerçekleşmiş ve ortalama sağ kalım süreleri karşılaştırıldığında lökositozu olan grupta anlamlı bir düşüş tespit edilmiştir (109).

Çalışmamıza dahil edilen 177 endometrium kanserli hastaların 37' sinde (%21) lökositozis izlendi. Kontrol grubunda ise lökositoz oranı % 6 olarak bulundu. Kanser grubunda ortalama lökosit sayısı  $8100/\text{mm}^3$  ( $3620-16.100\pm 2668$ ), kontrol grubunda

ise 7039/mm<sup>3</sup> (4270-10.690±1474) olarak bulundu. Gruplar preoperatif lökosit değerlerine göre karşılaştırıldıklarında, anlamlı bir fark izlendi (p<0.001).

Lökositozu olan grup evrelere göre sıralandığında % 51.4' ü evre 1, % 2.7' si evre 2, % 24.3' ü evre 3 ve % 21.6' sı evre 4 olduğu gözlemlendi.

Evrelere göre ortalama lökosit sayılarına bakıldığında; evre 1 hastalarda 7680/mm<sup>3</sup> (3620-15410 ± 2365), evre 2' 7261/mm<sup>3</sup> (4620-14200 ± 2043) de, evre 3' de 9463/mm<sup>3</sup> (4600-16100 ± 2882) , evre 4' te/mm<sup>3</sup> 12.390 (8450-16100 ± 2603) oldukları görüldü. Evre ilerledikçe lökosit sayılarındaki artışta anlamlı bir fark izlendi (p<0.05).

Endometrium kanserli hastalar, lökositöz varlığına göre iki gruba ayrıldıklarında lökositöz olan gruptaki hastaların lökositözü olmayanlara göre, daha büyük bir yüzdesinde adneksiyel tutulum (24.3% ile 5.7%, crude p=0.002), lenfovasküler invazyon (32.4% ile 12.1%, crude p=0.007), pelvik lenf nodu tutulumu (27% ile 8.6%, crude p=0.006), paraaortik lenf nodu tutulumu(21.6% ile 5.7%, crude p=0.007) izlendi. Ayrıca evre 3 hastalık (24.3% ile 12.1% crude p=0.035) ve evre 4 hastalık (21.6% ile 0.7% crude p=0.001) lökositöz grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi.

Çok değişkenli analiz uygulandığında; her bir değişken diğerleri ile karşılaştırıldığında preoperatif lökositözün, tümör grade, histopatolojik tip, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, adneksiyel tutulum, ortalama tümör boyutu, pozitif peritoneal sitoloji, lenfovasküler invazyon ve pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumundan bağımsız olarak etkilenmediği görüldü. Ancak ileri evre hastalığın preoperatif lökositözisi etkileyen bağımsız bir faktör olduğu görüldü (p<0.001).

Turan ve arkadaşlarının tedavi öncesi trombositozun epiteliyal over kanserli hastalarda prognostik anlamı konusundaki yapmış oldukları çalışmaya 391 over kanseri tanısı almış hasta dahil edilmiş ve hastalar retrospektif olarak incelenmiştir. Tedavi öncesi hastaların % 32' sinde trombositoz saptanmıştır. Trombositoz olan grup evrelere göre incelendiğinde, hastaların % 13'ünün evre 1-2 , % 87' sinin ise evre 3-4 olduğu görülmüştür (p=0.002). Çalışmada, hastalığın evresi, CA 125 düzeyi, asit varlığı ve ortalama asit volümünün, yüksek trombosit sayıları ile korelasyon gösterdiğini saptamışlardır. Hastalığı yaşam süresi, sağkalım süresi ve sağkalım oranı ile tedavi öncesi trombosit değerleri arasında ilişki olmadığı gösterilmiş fakat trombositozu olmayanlarda sağkalım süresi 10 ay daha fazla olduğu saptanmıştır (110).

Lerner ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya, 68 uterin seröz papiller karsinomlu hasta dahil edilmiştir. Hastaların 8' (%12) inde trombositoz izlenmiştir. Cerrahi evreleme yapıldıktan sonra hastaların 39' u evre 3-4, 29' u evre 1-2 olarak ayrılmıştır. Trombositoz olan grupta ortalama trombosit sayısı 467.000/mm<sup>3</sup>, olmayan grupta 252.000 /mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Trombositozu olan gruptaki hastaların daha ileri evrede oldukları (p=0.002) ve bu hastalarda daha fazla asit saptandığı (p=0.0001) gösterilmiştir. Ayrıca trombosit sayısı normal olan evre 4 hastalara, daha fazla 1 cm' den küçük optimal sitoredüksiyon yapılabildiği gösterilmiştir (15 trombositozu olmayan hastaların 13' ünde, 6 trombositozu olan hastaların 1' inde 1 cm' den küçük optimal sitoredüksiyon yapılabildiği (p<0.05)). Ortalama sağ kalım süresi trombositozu olan grupta 24 ay iken, trombositoz olmayan grupta 45 ay olarak belirtilmiştir ve trombositoz olan hastalarda ortalama sağ kalımda anlamlı bir düşüş olduğu gösterilmiştir (p=0.0026) (111).

Njolstad ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, 557 endometrium kanserli hastayı preoperatif lökosit, hemoglobin ve trombosit sayısına göre retrospektif olarak incelemişler. 63 (% 12.1) hastada trombositoz izlenmiş. Hastalar evrelerine göre trombositoz açısından karşılaştırıldıklarında, ileri evre hastalarda trombosit sayılarında anlamlı bir yükselme izlenmiş ( evre 1-2 ortalama trombosit sayısı: 276.000/mm<sup>3</sup>, evre 3-4 ortalama trombosit sayısı 314.000/mm<sup>3</sup>, p< 0.001). Trombositoz olan grup ile olmayan grup 5 yıllık sağ kalım açısından karşılaştırıldığında, sağkalım oranları sırasıyla %61, % 87.3 olarak bulunmuştur (p<0.001) (107).

Gorelick ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya ise, 99 endometrium kanserli hasta dahil edilmiştir. Hastaların %18.2' sinde trombositoz izlenmiştir. Evre 1-2 hastalarda ortalama trombosit sayısı 283.000/mm<sup>3</sup> iken evre 3-4 ise 359.000/mm<sup>3</sup> olarak bulunmuştur. Hastalar evrelere göre trombosit değerleri açısından karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu gözlenmiştir (p=0.005). Ortalama sağ kalım sürelerine göre hastalar değerlendirildiğinde, trombositoz olan grupta bu süre 7 ay, trombositoz olmayan grupta ise 24 ay olduğu bulunmuştur (p=0.015) (112).

Çalışmamızda 177 endometrium kanserli hastaların 10'unda (%5.6) trombositoz izlenirken, kontrol grubunda bu oran % 3 olarak belirlendi. Kanser grubunda ortalama trombosit sayısı 302.000/mm<sup>3</sup>(163-742±91), kontrol grubunda ise



296.000/mm<sup>3</sup>(159-543±75), olarak bulundu. Her iki grup preoperatif trombosit sayılarına göre karşılaştırıldıklarında, anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p>0.05).

Trombositozu olan grup evrelere göre sıralandığında % 70' inin evre 1, % 10' unun evre 3 ve % 20' sinin evre 4 olduğu gözlenmektedir. Evrelere göre ortalama trombosit sayılarına bakıldığında; evre 1 hastalarda 294.000/mm<sup>3</sup> (163-732 ± 87), evre 2' de 296.000/mm<sup>3</sup> (179 – 434 ± 66) de , evre 3' de 316.000/mm<sup>3</sup> (177-542 ±95) , evre 4'te 396.000/mm<sup>3</sup> (268-742±147) oldukları görülmektedir. Çalışmamızda çoklu gruplar (kontrol grubu ile evre 1-4 kanser hastaları) karşılaştırıldıklarında trombosit değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi (p>0.05).

Çalışmamızda mortalite olguları incelendiğinde, 8 ölüm gerçekleşmiş olup, yalnızca 1 hastada trombositoz ve 5 hastada lökositoz izlenmiştir. Olguların 2' sinde ölüm cerrahi sonrası meydana gelen komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşmiştir.

## SONUÇ

Çalışmamızda endometrial kanserli hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldıklarında preoperatif lökosit değerleri, kanser hastalarında anlamlı olarak yüksek bulundu. Kanser hastaları kendi aralarında evrelerine göre kıyaslandığında, ileri evre hastalarda lökosit değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastalarda preoperatif trombosit değerlerine bakıldığında kontrol grubu ve evreler arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Endometrium kanserli hastalar, lökositoz varlığına göre iki gruba ayrıldıklarında lökositoz olan gruptaki hastaların lökositozu olmayanlara göre, daha büyük bir yüzdesinde adneksiyel tutulum, lenfovasküler invazyon, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu izlendi. Ayrıca evre 3 ve 4 hastalık lökositoz grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi. Çok değişkenli analiz uygulandığında ileri evre hastalığın lökositozu etkileyen bağımsız faktör olduğu görüldü..

Sonuç olarak endometrial karsinomlu olgularda, lökositoz prognozu saptamada iyi bir gösterge olabilir.

## KAYNAKLAR

1. Siegel, 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
2. Scolz HS, Petru E, Gucer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage 3 and 4 endometrial cancer. *Anti cancer Res* 2000;20:3983
3. Gucer F, Mosr F, Tamussino K et al. Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;70:210-214
4. Hefler L, Mayerhofer K, Leibman B et al. Tumor anemia and thrombocytosis in patients with vulvar cancer. *Tumor Biol* 2002;21:309-314
5. Lavie O, Comerci G, Daras V, Bolger BS, Lopes A, Monagan JM, Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;72:82-86
6. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30
7. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carcinoma of endometrium in young women. *Milit Med* 1986;151:25
8. Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 417
9. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA Clegg L, et al, editors. *SEER Cancer statistics Review, 1975-2001*, National Cancer Institute. Bethesda (MD): 2004
10. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P, et al FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.2006,p5105
11. Onsrud M, Kolstad P, Normann T: Postoperative external pelvic irradiation in carcinoma of corpus stage 1: A controlled clinical trial. *Gynecol Oncol* 1976;4:222.
12. 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
13. Schottenfeld D: Epidemiology of the endometrial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1995;23:151
14. Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 302:729-31
15. Barrett RJ, Harlan LC, et al. Endometrial cancer: Stage at diagnosis and associated factors in black and white patients. *Am j Obstet Gynecol* 1995; 173:414-423
16. Lawrence C Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987; 59:1665-1669
17. Hemminki K, Bermejo JL, Granstrom C, Endometrial cancer: Population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *Eur J Cancer* 2005;41:2155
18. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81:214
19. Dunlop MG, Farrington SM, Corothers AD, et al: Cancer risk associated with germline DNA mismatch repair gene mutations. *Hum Mol Gener* 1997;6:105
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. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, et al: Risk of the Endometrial Cancer tamoxifen treatment of the breast cancer 1994;106:812
22. Katase K, Sugiyama Y, et al: The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. *Cancer* 1998; 82:1698-1703,
23. 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
24. Maxwell GL, Shildkraut JM, Calingaert B et al: Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006;103:535
25. Tao Mh, Xu WH, Zhenf W, et al : Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: A population-based case-control study in Shangai, China. *Int J Cancer* 2006;119:2142
26. Strom BL, Schinnar R, Weber Al, et al : Case kontrol study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer . *Am J Epidemiol* 2006;164:775
27. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105:575
28. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC, et al: The association between polycystic ovaries and endometrial cancer, *Hum reprod* 2006;21:924
29. Viswanathan AN, Feskanich D, DE V I, et al: Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses' Health Study.*Int J Cancer* 2005;114:996
30. Goodman A, Zukerberg LR, Rice LW, at al: Squamous carcinoma of the endometrium: A report of eight cases and a review literature , *Gynecol Oncol*, 1996;61:54
31. Liao CK, Rosenblatt KA, Schwartz SM, et al: Endometrial cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*, 2003;14:357
32. John A Rock. John D.Thomson et al. Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. *Syndromes of Increased Endogenous Estrogen Stimulation, Other Factors. Telinde's Operative Gynecol* 1999;50:1504-1506
33. Hecht JL, Mutter GL, Molcular and pathologic aspects of endometrial of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24: 4783
34. Burke W, Petersen G, Lynch P, et al: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer: Hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cancer genetics Studies Consortium. Jama* 1997;277: 915
35. Balmana J, Stockwell DH, Steyerberg EW, et al: Prediction of MLH1 and MLH2 mutation in Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1469,
36. Chen S, Wang W, Lee S, et al: Prediction of germline mutations and cancer risk in the Lynch syndrome. *JAMA* 2006;296:1479
37. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al: Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261
38. Gredmark T, Kvint S, Havel G, et al:Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:133
39. Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G et al: Postmenepausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997;24:157
40. Smith M, McCartney AJ, Occult, high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1985;22:154-61.
41. Guidos BJ, Selvaggi SM, Detection of the endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test.*Diagn, Cytopathol* 2000;23:260
42. Schorge JO, Hossein SM, Hynan L. Et al: ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study, *Cancer* 2002;96:338,

43. Mount SL, Wegner EK, Eltabbakh GH, et al: Significant increase of benign endometrial cells on Papanicolaou smears in women using hormone replacement therapy, *Obstet Gynecol*, 2002;100:445,
44. Simsir A, Carter W, Elgert P, et al: Reporting endometrial cells in women 40 years and older: Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005;123:571
45. Dijkhuizen FP, Mol BW, et al: The accuracy of the endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: A meta analysis. *Cancer* 2000;89:1765-1772
46. Obermair A, Geramau M, Gucer F et al: Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000 88:139
47. Price FV, Chambers SK, Carcangiu ML, et al. CA-125 levels may not reflect disease status in patients with uterine serous carcinoma. *Cancer* 1998;82:1720
48. Guner H, Kuruoglu U. *Jinekolojik onkoloji*, 2010;14(4)243-259
49. 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
50. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: Comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. *Radiology* 2012; 262:530
51. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, et al: A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1201
52. 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
53. 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
54. 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
55. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ, Carcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511
56. Mehlem MF, Tobon H: Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: A clinicopathological review of the 18 cases, *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:347
57. Ahluwalia M, Light AM, Surampudi K et al. Transitional cell carcinoma of the endometrium. A case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 2006;25:378
58. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heler P, Homesley HD, et al: Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65

59. Burke TW, Levenback C, et al: Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high risk endometrial cancer. Result of pilot study. *Gynecol Oncol* 1996;62:129
60. Plentel AA, Freidman EA: Lymphatic system of female genitalia: The morphologic basis of oncologic diagnosis and therapy, 116, Philadelphia, WB Saunders 1971
61. Mariana A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233
62. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al: Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2001;97:725
63. Cowles TA, Magrina JF, et al: Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413-416
64. Kucera E, Kainz C et al: Accuracy of intraoperative frozen-section diagnosis in stage 1 endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 2000;49:62-66,
65. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al: Predictors of final histology in patients with endometrial cancer *Gynecol Oncol*. 2004;95:463,
66. Frumovitz M, Slomovitz, BM Singh DK, et al: Frozen section analyses as a predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer. *J M Coll Surg* 2004;199:388
67. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al: Adenocarcinoma of endometrium: survival comparisons of patient with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol*. 1995;56:29
68. 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
69. Straughn JM, Huh WK, Orr JW Jr, Kelly FJ, Roland PY, Gold MA, et al: Stage 1C adenocarcinoma of endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003;89:295-300
70. Ackerman I, Malone S, et al: Endometrial carcinoma-relatives effectiveness of adjuvant irradiation vs therapy reserved for relapses. *Gynecol Oncol*, 1996;60:177-180
71. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al: Phase 3 trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic Oncology Group study, *J Clin Oncol*, 2004;22:2159
72. Sovak MA, Hensley ML, Dupont J, et al: Paclitaxel and carboplatin in the adjuvant treatment of patients with high risk stage 3 and 4 endometrial cancer. A retrospective study. *Gynecol Oncol* 2006;103:451
73. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al: Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718
74. Kaku T, Yoshikawa H, Tsuda H, Sakamoto A, Fukunaga M, Kuwabara Y, et al: Conservative therapy for adenocarcinoma and atypical endometrial hyperplasia of endometrium in young women: central pathologic review and treatment outcome. *Cancer Lett* 2001;167:39-48
75. Fiorica JV, Brunetto VL, Hanjani P, et al: Phase 2 trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2004;92:10
76. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P, Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: A clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984;17:85-103

77. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al: Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:718
78. Creasman WT, Morrow CP, et al: Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer : A gynecologic Oncology group study. *Cancer* 1987;60:2035-2041
79. Kamura T, Yahata H, et al: Predicting pelvic lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;72:387
80. Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al , Risk factors and recurrent patterns in stage 1 endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-1015,
81. Schick JC, Lurain JC, et al: Tumor size in endometrial cancer. A prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet gynecol* 1987;70:216-219,
82. Schink JC, Rademaker AW, et al: Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794
83. Silverberg SG, Molecular diagnosis and prognosis in gynecologic oncology, *Arch Pathol Lab Med* 1995;123:1035-1040
84. Nikaido T, Li S, et al: Coabnormal expression of cyclin D and p53 protein in human uterine endometrium carcinomas. *Cancer* 1996;78:1248-1253
85. Guidi AJ, Abu-jawdeh G, et al. Expression of vascular permeability factor ( Vascular Endothelial Growth Factor) and its receptor in endometrium carcinoma. 1996;78:454-460,
86. Yokoyama Y, Sato S, et al: Prognostic significance of Vascular Endothelial Growth Factor and its receptor in endometrium carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:413-418
87. Obermair A, Tempfer C, et al: Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1999;93:367-371,
88. Wagatsuma S, Konno R, et al: Tumor angiogenesis, hepatocyte growth factor and c-met expression in endometrial carcinoma. *Cancer* 1998;82:520-530
89. Anagnostopoulos GK, Sakorafas GH, Kostopoulos P, et al. Disseminated colon cancer with severe peripheral blood eosinophilia and elevated serum levels of interleukine-2, interleukine-3, interleukine-5, and GM-CSF. *J Surg Oncol* 2005;89:273-275,
90. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromp Hemost.* 2004;30:95-108
91. Jameson JL, Johnson BE, Paraneoplastic syndromes: endocrinologic/hematologic. In:Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors, eds.Harrison'sPrinciples of Internal Medicine .17th ed. New York,NY:McGraw Hill Medical. 2008;617-622,
92. Granger JM, Kontroyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients: A retrospective, single-institution study. *Cancer* 2009;115:3919:3923,
93. Ascensao JL, Oken MM, Ewing SL, Goldberg RJ, Kaplan ME. Leukocytosis and large cell lung cancer: a frequent association. *Cancer.* 1983;60:903-905
94. Matsumoto Y, Mabuchi S, Muraji M, Morii E, Kimura et al. Squamous cell carcinoma of the uterine cervix producing granulocyte colony-stimulating factor: a report of 4 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2010;3:417-421
95. Watanabe M, Ono K, Ozeki Y, Tanaka S, Aida S, Okuno Y, et al: Production of Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor in a Patient with Metastatic chest Wall Large Cell Carcinoma, *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(9):559-562

96. Yabuta M, Takeuchi K, Kitazawa S, Morita H, et al: Leukocytosis as an initial sign of aggressive growth of granulocyte colony-stimulating factor-producing cervical cancer. 2010;181-182
97. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F, 2 case LD. Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: A study of 280 cases. *Am J Med.* 1994;96:247-253
98. Tefferi A, Ho TC, Ahmann GJ, Katzman JA, Greipp PR. Plasma interleukin-6 and C-reactive protein levels in reactive versus clonal thrombocytosis. *Am J Med* 1994;97:374-378
99. Alexandakis MG, Passam FH, Moschandrea IA, Christophoridou AV, Papa CA, Coulocheri SA, et al: Levels of Serum Cytokines and Acute Phase Proteins in Patients With Essential and Cancer-related Thrombocytosis. *Am J Clin Oncol* 2003;26(2):135-140
100. Blay JY, Favrot M, Rossi JF and Wijdenes, et al: Role of interleukin-6 paraneoplastic thrombocytosis. 1993;82:2261-2262
101. Dabrow MB, Francesco MR, McBrearty FX, Caradonna S. The effect of platelet-derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol* 1998;71:29-37
102. Qian X, Tuszynski GP, Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1996;212:199-207
103. Arnoletti JP, Albo D, Granick MS, Solomon MP, Castiglioni A, Rothman VL, et al. Thrombospondin and transforming growth factor-beta 1 increase expression of urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in human MDA-MB-231 breast cancer cells. *Cancer* 1995;76:998-1005
104. Tavares-Murta BM, Mendonça MAO, Duarte NL, Silva JA, Mutao TS, Garcia CB, Murta EFC, et al. Systemic leukocyte alterations are associated with Invasive Uterine Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1154-1159,
105. Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, Yoshioko Y, Ohashi H, Morii E, et al. Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* Jul. 2011;122(1) :25-32
106. Doğan NU, Çelik Ç, Kerimoğlu ÖS, Pekin A, Talaş H. Endometrium Kanseri ve Endometrial Hiperplazili Hastaların Preoperatif ve Postoperatif trombosit ve lökosit sayılarının değerlendirilmesi. *Türkiye Jinekolojik Onkoloji Dergisi* 2012;2:58-61
107. Njolstad TS, Engerud H, Werner HMJ, Salvesen HB, et al. Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecologic Oncology* 2013;131:410-415,
108. Worley MJ, Nitschman CC, Shoni M, Vitonis AF, Rauh-Hain JA, Feltmate CM et al. The significance of preoperative leukocytosis in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2102;561-565
109. Worley MJ, Nitschman CC, Shoni M, Rauh-Hain JA, Williams KA, Feltmate CM et al, Preoperative leukocytosis imposes an increased risk of recurrence and Death among Patients with nonendometrioid endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:312-317,
110. Turan T, Bozok S, Boran N, Özgül N, Öcalan R, Tulunay G, Köse F, Teadvî öncesi trombositozisin epiteliyal over kanserli hastalarda prognostik anlamı. *Türkiye Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 2005;8:117-121



- 111.Lerner DM, Walsh CS, Cass I, Karlan BY, Li AJ et al: The prognostic significance of thrombocytosis in uterine papillary serous carcinomas. *Gynecologic Oncology* 2007; 104:91-94
- 112.Gorelick C, Vaagn A, Mack M, Lee Y, Abulafia O et al. The prognostic significance of preoperative thrombocytosis in Patients With Endometrial Cancer in an Inner City Population. *International Journal of Gynecological Cancer* 2009;8:1384-1389