

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM VE OVER KANSERLİ HASTALARDA**  
**PLATELET /LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL / LENFOSİT**  
**ORANI'NIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hatice KAL BOLATGIRAN**

**Trabzon 2019**

**T.C.**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM VE OVER KANSERLİ HASTALARDA**  
**PLATELET /LENFOSİT ORANI VE NÖTROFİL / LENFOSİT**  
**ORANI'NIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Hatice KAL BOLATGIRAN**

**Tez Danışmanı Prof. Dr. Fazıl AYDIN**

**Trabzon 2019**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimime katkısı olan değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma, manevi destekleri için aileme ve çocuklarıma teşekkür ederim.

Hatice KAL BOLATGIRAN



## ÖZET

### **Endometrium ve Over Kanserli Hastalarda Platelet / Lenfosit Oranı ve Nötrofil / Lenfosit Oranı'nın Prognoz Üzerine Etkisi**

**Giriş ve Amaç:** İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponentidir. Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO) ve Platelet/Lenfosit oranı (PLO) inflamasyonu yansıtmaktadır. Kanser hastalarında prognoz ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bu çalışmada amaç operasyon öncesi NLO'nun ve PLO'nun endometrium ve over kanserli hastalarda hastaliksız ve genel sağkalım üzerine olan etkisini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Cerrahi tedavi uygulanan ve cerrahi tedavi sonrası takip edilen 50 endometrium kanserli ve 49 over kanserli hasta çalışmaya alındı. Hastaların operasyon öncesi kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi. NLO ve PLO hesaplandı. Bu oranların medyan değerleri belirlendi. Medyan değerlerin üzerinde ve altında olan hastaların hastaliksız ve genel sağkalım analizleri için Kaplan-Meier yöntemi kullanıldı.

**Bulgular:** NLO yüksek olan endometrium kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (101,09 aya karşılık 118,17 ay) ve genel sağkalım (112 aya karşılık 127,09 ay) daha kısaydı. PLO yüksek olan endometrium kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (112,9 aya karşılık 83,2 ay) ve genel sağkalım (119,2 aya karşılık 106 ay) daha uzundu. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. NLO yüksek olan over kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (53,6 aya karşılık 76,1 ay) ve genel sağkalım (66 aya karşılık 91,5 ay) daha kısaydı. İki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi. PLO yüksek olan over kanserli hastalarda hastaliksız sağkalım (48 aya karşılık 77,7 ay) ve genel sağkalım (63,3 aya karşılık 93,4 ay) daha kısa tespit edildi ve iki grup arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Endometrium kanserinde yüksek NLO'nun ve PLO'nun ve over kanserinde ise yüksek NLO'nun hastaliksız ve genel sağkalım üzerinde etkisi istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış ancak over kanserinde yüksek PLO azalmış hastaliksız ve genel sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Tedavi öncesi NLO ve PLO değerlerinin prognostik değeri net olarak kanıtlanmamış olup, daha fazla hasta sayısının olduğu kapsamlı, çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## SUMMARY

### **Neutrophil / Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet / Lymphocyte Ratio ( PLR) of Effect on Prognosis in Patients with the Endometrial and Ovarian Cancer**

**Introduction and Objective:** Inflammation is an important component of tumor progression. Neutrophil to Lymphocyte ratio (NLR) and Platelet to Lymphocyte ratio (PLR) reflect inflammation and there are studies showing that it may be associated with prognosis in cancer patients. The object of this study is to investigate the effect of the preoperative NLR and PLR on disease-free and overall survival in patients with endometrial and ovarian cancer.

**Materials and Methods:** 50 patients with endometrial cancer and 49 patients with ovarian cancer who were treated surgically and followed up after surgery were included in the study. Preoperative blood tests of the patients were evaluated retrospectively. NLR and PLR were calculated. Median values of these ratios were determined. The Kaplan-Meier method was used for disease-free and overall survival analysis of patients who were above or below the median.

**Results:** Disease-free survival (101,09 months versus 118,17 months) and overall survival (112 months versus 127,09 months) were shorter in endometrial cancer patients with high NLR. Disease-free survival (112,9 months versus 83,2 months ) and overall survival was longer (119,2 versus 106 months) in endometrial cancer patients with high PLR. The difference between the two groups was not statistically significant. Disease-free survival (53,6 months versus 76,1 months) and overall survival (66 months versus 91,5 months) was shorter in ovarian cancer patients with high NLR but the difference between the two groups was not statistically significant. Disease-free survival (48 months versus 77,7 months) and overall survival (63,3 months versus 93,4 months) was shorter in ovarian cancer patients with high PLR and the difference between the two groups was statistically significant.

**Conclusion:** The effect of high NLR and PLR on disease-free and overall survival in patients with endometrial cancer was not statistically significant. But the effect of high PLR was statistically significant prognostic value of on disease-free and overall survival in patients with ovarian cancer. NLR and PLR before treatment is not clearly demonstrated, and extensive prospective studies should be performed with multiple centers and more patients.

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	i
ÖZET .....	ii
SUMMARY .....	iii
İÇİNDEKİLER .....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ .....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Endometrium Kanseri .....	3
2.1.1. Epidemiyoloji .....	3
2.1.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri .....	3
2.1.3. Histopatolojik Sınıflama .....	4
2.1.4. Patogenez .....	5
2.1.4.1. Endometrioid Karsinom .....	5
2.1.4.2. Non-endometrioid Karsinom .....	5
2.1.5. Semptom, Bulgu ve Tarama .....	6
2.1.6. Tanı .....	7
2.1.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme .....	7
2.1.8. Evreleme .....	8
2.1.9. Prognostik Faktörler .....	8
2.1.9.1. Evre .....	8
2.1.9.2. Yaş .....	9
2.1.9.3. Histolojik Tip .....	9
2.1.9.4. Histolojik ve Nükleer Grade .....	10
2.1.9.5. Myometrial İnvazyon .....	10
2.1.9.6. Lenfovasküler İnvazyon .....	10
2.1.9.7. Lenf Nodu Metastazı .....	10
2.1.9.8. Alt Uterin Segment Tutulumu .....	11
2.1.9.9. Tümör Boyutu .....	11

2.1.9.10. Peritoneal Sitoloji .....	11
2.1.9.11. Hormon Reseptörleri .....	12
2.1.10. Tedavi Tipi .....	12
2.1.10.1. Cerrahi .....	12
2.1.10.2. Radyoterapi .....	12
2.1.11. Tedavi .....	13
2.1.11.1. Düşük Riskli Endometrium Kanseri .....	13
2.1.11.2. Orta Riskli Endometrium Kanseri .....	14
2.1.11.3. Yüksek Riskli Endometrium Kanseri .....	15
2.1.11.4. Metastatik veya Rekürren Endometrium Kanseri .....	15
2.1.11.4.1. İzole Vajinal Rekürren Hastalık .....	16
2.1.11.4.2. Pelvise Sınırlı Rekürren Hastalık .....	16
2.1.11.4.3. Metastatik Hastalık .....	16
2.2. Over Kanseri .....	17
2.2.1. İnsidans ve Mortalite .....	17
2.2.2. Etyoloji .....	17
2.2.2.1. Nulliparite .....	17
2.2.2.2. Erken Menarş ve Geç Menapoz .....	17
2.2.2.3. Irk .....	18
2.2.2.4. Tüp Ligasyonu ve Histerektomi .....	18
2.2.2.5. Aile Öyküsü .....	18
2.2.3. Semptom ve Bulgular .....	19
2.2.4. Tarama .....	19
2.2.5. Histopatolojik Sınıflama .....	19
2.2.5.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri .....	21
2.2.5.1.1. Seröz Epitelyal Karsinom .....	21
2.2.5.1.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri .....	21
2.2.5.1.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanseri .....	21
2.2.5.1.4. Berrak Hücreli Over Kanseri .....	22
2.2.5.1.5. Transizyonel Hücreli (Brenner Hücreli) Over Kanseri .....	
2.2.5.1.6. İndiferansiye Over Tümörleri .....	22

2.2.5.1.7. Mikst Tümörler .....	23
2.2.6. Evreleme .....	23
2.2.7. Prognostik Faktörler .....	24
2.2.7.1. Patolojik Etkenler .....	24
2.2.7.1.1. Histolojik Tip .....	24
2.2.7.1.2. Histolojik Grade .....	24
2.2.7.2. Klinik Etkenler .....	24
2.2.7.2.1. Evre .....	24
2.2.7.2.2. Yaş .....	25
2.2.7.2.3. Hasta Performansı .....	25
2.2.7.2.4. Rezidü Hastalık .....	25
2.2.7.2.5. Asit Varlığı .....	26
2.2.7.2.6. Periton Sitolojisi .....	26
2.2.7.3. Biyolojik Etkenler .....	26
2.2.7.3.1. CA 125 .....	26
2.2.7.3.2. DNA Ploidi/Proliferasyon İndeksi .....	26
2.2.7.3.3. P 53 .....	27
2.2.8. Epitelyal Over Kanseri Tedavi .....	27
2.2.8.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi .....	27
2.2.8.2. İleri Evre Over Kanserinde Tedavi .....	28
2.3. Tümör ve İnflamasyon .....	28
2.3.1. Kanserde İmmun Yanıt .....	29
2.3.1.1. Bertaraf Etme (eliminasyon) Evresi .....	30
2.3.1.2. Denge Evresi .....	30
2.3.1.3. Kaçış (escape) Evresi .....	30
2.3.2. Nötrofil/Lenfosit oranı ve Trombosit/Lenfosit oranı .....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	34
4. BULGULAR .....	36
4.1. Endometrium Kanserinde Demografik Özellikler .....	36
4.1.1. Endometrium Kanserinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı .....	38
4.2. Endometrium Kanserinde Hastalısız ve Genel Sağkalım Değerleri .....	38



4.2.1. Hastaliksız ve Genel Sağkalım .....	38
4.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	38
4.2.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	40
4.2.4. Endometrium Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	42
4.2.5. Endometrium Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	44
4.3. Over Kanseriinde Demografik Özellikler .....	47
4.3.1. Over Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı .....	48
4.4. Over Kanseriinde Hastaliksız ve Genel Sağkalım Değerleri .....	49
4.4.1. Hastaliksız ve Genel Sağkalım .....	49
4.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	49
4.4.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	51
4.4.4. Over Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	53
4.4.5. Over Kanseriinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	55
5. TARTIŞMA .....	57
6. SONUÇLAR .....	63
7. KAYNAKLAR .....	65

## KISALTMALAR DİZİNİ

B-HCG	: Human Chorionic Gonadotropin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
COX2	: Siklooksijenaz2 Enzimi
DFS	: Disease Free Survival
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ESR	: Östrojen Reseptörü
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
GMCSF	: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GOG	: Gynecologic Oncology Group
HER 2-NEU	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
HT	: Hipertansiyon
IL 10	: Interlökin 10
INF GAMA	: Interferon Gama
K- RAS	: Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KT	: Kemoterapi
MLH 1	: MutL Homolog 1
MRI	: Manyetik Rezonans Imaging
MSH 2	: MutS Protein Homolog 2
NK	: Naturel Killer
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
OS	: Overall Survival
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PDGF	: Trombosit Türevli Büyüme Faktörü
PF 4	: Platelet faktör 4
PGE2	: Prostaglandin E2
PGR	: Progesteron Reseptörü
PIK3CA	: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
PLO	: Platelet Lenfosit oranı

PTEN	: Phosphatase and Tensin Homologue
RT	: Radyoterapi
TAM	: Tumor Associated Macrophages
TGF B	: Transforming Growth Factor-Beta
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
WHO	: World Health Organization



## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.	Endometrial Kanserlerin Histopatolojik Sınıflaması.....	4
Tablo 2.	Endometrium Kanseri FIGO Cerrahi Evrelemesi .....	8
Tablo 3.	FIGO 2010 Cerrahi Evreye Göre Beş Yıllık Sağkalım Oranları.....	9
Tablo 4.	Endometrium Karsinomlarda Evreye ve Histolojik Tipe Göre Risk Grupları.....	13
Tablo 5.	Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması .....	20
Tablo 6.	Over, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Karsinom 2017 TNM Sınıflaması .....	23
Tablo 7.	Endometrium Kanseri Demografik Özellikler.....	37
Tablo 8.	Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	39
Tablo 9.	Endometrium Kanseri Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	39
Tablo 10.	Endometrium Kanseri Platelet/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	40
Tablo 11.	Endometrium Kanseri Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	41
Tablo 12.	Endometrium Kanseri Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	44
Tablo 13.	Endometrium Kanseri Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	46
Tablo 14.	Over Kanseri Demografik Özellikler.....	48
Tablo 15.	Over Kanseri Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	49
Tablo 16.	Over Kanseri Nötrofil /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	50
Tablo 17.	Over Kanseri Platelet /Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	51
Tablo 18.	Over Kanseri Platelet /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi.....	52

Tablo 19. Over Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	54
Tablo 20. Over Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	56



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Endometrium Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	39
Şekil 2.	Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	40
Şekil 3.	Endometrium kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	41
Şekil 4.	Endometrium kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	42
Şekil 5.	Over Kanserinde Nötrofil /Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	50
Şekil 6.	Over Kanserinde Nötrofil /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	51
Şekil 7.	Over Kanserinde Platelet /Lenfosit Oranının Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi .....	52
Şekil 8.	Over Kanserinde Platelet /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi .....	53

## 1. GİRİŞ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Genelde post menopozal dönemde görülür ve vakaların %75'i 50 yaşın üzerindedir (2). Endometrium kanserinin sıklığı kötü beslenme, sosyo ekonomik düzeyin yükselmesi gibi nedenlerle ülkemizde de hızla artmaktadır (3). Genel olarak değerlendirildiğinde, yaşamları boyunca kadınların % 1-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir (4-6). Endometrium kanserinin prognozu hastalığın cerrahi evresi ve histolojik varyantı ile ilişkilidir. 5 yıllık sağkalım oranı evre 1 hastalıkta %80-90, evre 2 hastalıkta %70-80, evre 3-4 hastalıkta %20-60 arasında değişmektedir (7). Pelvik lenf nodu tutulumu ileri evre (evre 3c ) olarak kabul edilir (8). Tek başına pelvik lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerine etkili olmadığını iddia eden araştırmalar da mevcuttur, bu nedenle hastalığın primer odağı olan uterusu ortaya çıkan inflamatuvar yanıtın sağkalım üzerinde etkili bir faktör olabileceği düşünülmektedir (9). Endometrium kanserinin artan sıklığı ve hızla jinekolojik kanserler arasındaki ilk sıraya doğru yükselişi; bu hastalığın risk faktörleri, erken tanı için tarama yöntemleri, prognoz üzerine etkili faktörleri ve sağ kalım üzerine en etkili tedavilerin araştırılmasına yönelik ciddi çalışmalar yapılmasına sebep olmuştur.

Over kanseri kadın kanserleri arasında beşinci, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıradadır ve mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanserdir (1). 2008 yılında dünyada 225.000 kadına over kanseri teşhisi konulmuş ve 140.000' i bu hastalıktan ölmüştür (1). Erken evrede semptomları spesifik olmadığından vakaların çoğu ileri evrede saptanır (10). Evre 1 (overlere sınırlı tümör) hastalıkta 5 yıllık sağkalım %80-90 iken evre 2 hastalıkta %60-70, evre 3 hastalıkta (pelvis dışındaki peritonda ya da lenf nodunda metastaz olması) %10-30 dur (11). Over kanseri için hala etkin bir tarama yöntemi bulunmamaktadır (12). Yapılan birçok çalışma inflamasyonun over kanseri riskini arttırdığını desteklemektedir. Over kanseri patogenezi sırasında ortaya çıkan olaylar hücre bağışıklık sistemi ve enerji metabolizmasını etkileyerek birçok klinik semptomun ortaya çıkmasına neden olmakta ve hastanın yaşam kalitesini ve prognozunu etkilemektedir. Bu sebeple hastanın yaşam kalitesini arttırmak ve uygun

tedavi planlarını düzenleyip yaşam sürelerini uzatmak için metastazın erken ve doğru tespiti önemlidir.

Son zamanlarda kanser prognozunda inflamasyonun rolünün aydınlatılması büyük ilgi çekmektedir.

Konak sistemik inflamatuvar yanıtın kanser gelişimi ve progresyonunda önemli role sahip olduğu kabul edilmektedir. Konak sistemik inflamatuvar yanıt için bir biyolojik belirteç olan ve tedavi öncesi yüksek oranları kötü prognoz ile ilişkili olan Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve Platelet lenfosit oranı (PLO) kanserli hastaların büyük kohort çalışmalarında sonuçların değerlendirilmesinde ümit verici olmuştur.

Bu çalışmada opere edilmiş over ve endometrium kanseri olgularında elde edilmesi son derece kolay, ucuz ve tekrarlanabilir olan PLO'nun ve NLO'nun hastalısız sağkalım ve genel sağkalım üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Endometrium Kanseri**

#### **2.1.1. Epidemiyoloji**

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanseri İstatistikleri 2017 yılı kitapçığında; endometrium kanseri Türkiye 2014 yılı verilerine göre tüm yaş gruplarındaki kadınlar arasında en sık görülen 4. kanser olarak yer almaktadır (13). ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 40.000 yeni olguya rastlanmakta ve 7310'dan fazla kadının endometrium kanserinden öldüğü bildirilmektedir (14-16). Yüksek insidansına karşılık, endometrium kanseri, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır. Kadındaki tüm kanser ölümlerinin %1,3'ünden sorumludur (4-6). Türkiye Kanseri İstatistikleri 2014 verilerine göre kanser ölümlerinde 7. en sık nedenidir. Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %1-3 'ünde endometrium kanseri gelişecektir (4-6). Genelde postmenapozal dönemde görülür ve vakaların %75' i 50 yaşın üzerindedir (2). Tanı sırasındaki grade ve evre, yaşla birlikte artış göstermektedir.

#### **2.1.2. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri**

Patogenetik olarak endometrium kanserinin iki farklı tipinin olduğu ileri sürülmektedir (16, 17).

Tip 1 endometrium kanserinde (endometrioid) en önemli risk faktörü yeterli progesteronla karşılanmayan endojen veya eksojen uzun süreli östrojen maruziyetidir.

Östrojenin karsinojenik etkisi mitotik aktiviteyi hızlandırmasının sonucudur. Endometriyum hücrelerindeki DNA çeşitli karsinojenik uyarılar ile bozulmaya adaydır. Ancak bu DNA bozulması genellikle süratle tamir edilir ve östrojen etkisiyle hücre bölünmesi yani DNA replikasyonu hızlanır. DNA'nın östrojenik impulsla replikasyonu kendi içinde de mutasyon potansiyeli taşımaktadır

(18). Progesteronlar östrojen reptörünlerini azaltarak östrojen etkisini antagonize ederler (19).

Eksojen östrojen maruziyetine menopoz sonrası östrojen tedavisi ve tamoksifen örnek verilebilir. Endojen östrojen maruziyeti ise obezite, anovulatuvar menstürel sikluslar veya östrojen salgılayan tümörler olabilir. Daha çok genç perimenapozal kadınlarda görülür, tümör hiperplazik endometrium olarak başlamakta ve kansere ilerlemektedir. Sıklıkla bu tümörler daha iyi diferansiye ve daha iyi prognozludur (20). Diğer risk faktörleri ise ileri yaş, nulliparite, diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), aile öyküsü, obezite, erken menarş geç menopoz, Lynch sendromu, Cowden sendromu (PTEN tümör baskılayıcı genide mutasyon) ve BRCA1 gen mutasyonudur (21).

Tip 2 endometrium kanserleri ise östrojen ile ilişkili değildir, daha az diferansiyedir ve tip 1 tümörlere göre daha kötü prognozludurlar. Bu tümörler daha yaşlı, postmenopozal, zayıf kadınlarda gözükmeye eğilimindedir (22). Tip 2 tümörler p53 mutasyonu, HER-2/neu overekspresyonu ve p16 inaktivasyonu ile ilişkilendirilmektedir.

### 2.1.3. Histopatolojik Sınıflama

Endometrium kanserinin Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen histolojik sınıflaması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

**Tablo 1.** Endometrial Kanserlerin Histopatolojik Sınıflaması (23).

1	Endometrioid adenokarsinom
2	Müsinöz adenokarsinom
3	Seröze endometrial intraepitelyal karsinom
4	Seröz karsinom
5	Berrak hücreli karsinom
6	Nöroendokrin tümörler
7	Mikst hücreli adenokarsinom
8	Undiferansiye karsinom
9	Dediferansiye karsinom

Endometrium adenokarsinomlarının histolojik derecesinin belirlenmesinde Uluslararası Jinekolojik ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) önerdiği sistem kullanılır. Bu sistem endometrioid ve müsinöz adenokarsinomlarda kullanılmaktadır. Non-endometrioid karsinomlar ise yüksek dereceli kabul edilmektedir. Skuamöz alanlar dışındaki solid alanların yüzdesine göre 3'e ayrılır (24).

- Grade 1: Solid komponent oranı <%5
- Grade 2: Solid komponent oranı %6-50
- Grade 3: Solid komponent oranı >%50

#### **2.1.4. Patogenez**

Endometrium kanserlerinin moleküler patogenezi histolojiye spesifiktir.

##### **2.1.4.1. Endometrioid Karsinom (Tip 1 Tümörler)**

Progesteronla karşılanmayan endojen veya eksojen uzun süreli östrojen maruziyetidir . Bu endometriyumun proliferasyonunun devam etmesine neden olarak endometriyal hiperplazi ve sonra adenokarsinoma yol açar. Endometriumun östrojene maruz kalmasıyla ilişkili risk faktörleri arasında nulliparite, erken menarş, geç menopoz ve östrojen üreten tümörler yer alır. Progesteron içermeyen postmenopozal estrojen tedavisi endometrioid endometrial karsinom riskini artırır (20).

Endometrioid endometrial kanserler, en yaygın olarak postmenopozal kadınlarda görülür. Bu tip neoplazm, kronik anovulasyon, polikistik over sendromu (PCOS) veya obez genç (premenopozal) kadınlarda da görülmektedir.

Endometrioid karsinomlarda en sık görülen genetik değişiklikler PTEN tümör süpresör gen inaktivasyonu (%50), K-RAS mutasyonları (%20-26), mikrosatellit instabilitesi (%35) ile PIK3CA (%30) mutasyonlarıdır (25). PTEN inaktivasyonu karsinogenezde erken bir olay gibi görünmektedir ve endometrial intraepitelyal neoplazi veya atipik endometrial hiperplazi olarak bilinen erken premalign lezyonlarda saptanabilir. PTEN gen mutasyonu en sık görülen genetik değişikliktir ve genellikle iyi prognoz göstergesidir (26).

P53 mutasyonları endometrioid endometrial kanserlerde nadirdir ve sadece Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyon (FIGO) grade 3 endometrioid karsinomlarda görülür (27).

#### **2.1.4.2. Non-endometrioid Karsinomlar (Tip 2 Tümörler)**

Seröz ve berrak hücreli karsinomları ve karsinosarkomları içerir. Östrojen ya da progesteron reseptörü eksprese etmezler, östrojen stimülasyonu ile ilişkisizdir (28). Tipik olarak yaşlı postmenapozal kadınlarda atrofik endometrium veya endometrial polip zemininde çıkarlar ve obezite ile ilişkili değildirler (28). Seröz karsinomlar yüksek seviyelerde anöploidi, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonu ve p16 alterasyonlarını göstermektedir. Genetik olarak daha çok p53 gen mutasyonu ile ilişkilidir. Seröz karsinomların %90'ında, endometrioid adenokarsinomların ise %10'unda görülmektedir (26).

#### **2.1.5. Semptom, Bulgu ve Tarama**

Endometrium kanserinin ana semptomu anormal uterin kanamadır (29-31). Daha nadiren, kanaması olmayan hastalarda anormal servikal sitoloji ile tespit edilirler (29-31). Çoğu uterus sınırlı hastalıktır ve beş yıllık sağkalım oranı yüzde 90'dan fazladır (29-31). Endometrium kanseri taramasının mortaliteyi azalttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Fakat Lynch Sendromu istisnadır. Yaşam boyu yüzde 12 ila 54 arasında endometrium kanseri riskine sahiptir. Bu hastalarda endometrial örnekleme ile tarama yapılmalı ve risk azaltıcı histerektomi de önerilmektedir (32).

Postmenopozal kadınlarda servikal kanser taraması için kullanılan Pap smear testte endometrial hücre görülmesi durumunda ileri tetkik önerilir. Bu durumda hastada endometrium kanserine rastlanma riski % 3-5' dir (33).

Endometrial biyopsi invaziv olmasından ötürü tarama için uygun bir yöntem değildir. Beklenmeyen vajinal kanamalar gibi semptomlar konusunda kadınlar uyarılmalı ve erken doktora başvurmaları hususunda eğitilmelidir.

### 2.1.6. Tanı

Anormal uterin kanama öyküsü ile başvuran hastalar etraflıca değerlendirilmelidir. Hastalarda uterusun mobilitesi, şekli, boyutu, aksı ve pelviste kitle olup olmadığı ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Postmenopozal olmayan hastalarda  $\beta$ -hCG bakılarak mutlaka gebelik ekarte edilmeli, hastanın kanama miktarı çok ise mutlaka pıhtılaşma bozukluğu olup olmadığı kontrol edilmeli ve hematokrit kontrolü yapılmalıdır.

Öncelikle görüntüleme yöntemi olarak pelvik ultrasonografi tercih edilir (34). Endometrial kalınlaşma veya postmenopozal hastalarda endometrial kavitede sıvı gözlenirse ileri tetkik (endometrium biyopsisi dahil) yapılabilir. Semptom olmayan hastalarda endometrial kalınlık olarak 10 mm eşik değer olarak alındığında karsinom atlanmayacağını, bu değer altında yapılan endometrial örneklemelerde karsinom saptanma riski %6 olarak gösterilmiştir (35, 36).

Kanserin kesin tanısı; fraksiyone dilatasyon ve küretaj (D&C), endometrial biyopsi veya histerektomi ile elde edilen materyalin histolojik olarak değerlendirilmesi ile konur (37). Şüphelenilen her olgu endoservikal küretaj veya biyopsi ile değerlendirilmelidir. Ancak %10 hastada endometrial biyopsinin yanlış negatif olabileceği akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda endoservikal küretaj ile de mutlaka materyal alınmalıdır (38).

### 2.1.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Pelvik ve genel fizik muayene yapılmalıdır. Yüksek CA-125 seviyelerinin ileri evre hastalık ve lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (39).

Görüntüleme yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi; mesane ve rektum gibi komşu organlara invazyonu, ekstrapelvik lenf nodları ve peritoneal metastazları değerlendirmede kullanılmakta olup servikal tutulum ve miyometrial invazyonu değerlendirmede kısıtlıdır (40, 41).

Kontrastlı MRI, servikal tutulum ve miyometrial invazyon derinliğini saptamada BT (Bilgisayarlı Tomografi)' ye göre daha sensitiftir.

### 2.1.8. Evreleme

2009 yılında revize edilen “International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) evreleme sistemi en sık tercih edilen sistemdir. Bu sistem temel olarak cerrahi bulgulara göre yapılmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** Endometrium Kanseri FIGO 2009 Cerrahi Evrelemesi

IA	Uterusa sınırlı kalmış tümör; miyometrium invazyonu yok veya yarısından daha az invazyon mevcut
IB	Uterusa sınırlı kalmış tümör; miyometriumun yarısından fazlası tutulmuş
II	Servikal stromal invazyon mevcut (uterusu aşmamış)
IIIA	Tümör uterin seroza veya adnekslere invazyon
IIIB	Vajina metastazı ve/veya parametrial invazyon
IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı ve/veya pelvik lenf nodu metastazı
IVA	Mesaane ve/veya barsak mukozası metastazı
IVB	Uzak metastaz (abdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazları dahil)

### 2.1.9. Prognostik Faktörler

#### 2.1.9.1. Evre

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik gösterge evredir (38). Sağkalımı etkileyen en önemli değişken hastalığın evresi olsa da, rekürens ve sağkalımı değerlendirmede çok sayıda prognostik faktör saptanmıştır. FIGO 2010 cerrahi evreleme ve beş yıllık genel sağkalım oranları aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 3.** FIGO 2010 Cerrahi Evreye Göre Beş Yıllık Sağkalım Oranları (7).

FIGO Evresi	5 Yıllık Sağkalım
IA	% 90.3
IB	% 80.8
II	% 80.5
IIIA	% 68.5
IIIB	% 53.1
IIIC1	% 58.3
IIIC2	% 51.2
IVA	% 22.0
IVB	% 21.1

Evre dışındaki prognostik parametreler aşağıda belirtilmiştir (38).

#### **2.1.9.2. Yaş**

Genç hastalar daha iyi prognozla seyrederek yaşlı hastalarda nüks riskinin artmış olması, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olması nedeniyle prognoz kötü seyretmektedir. Yaş bağımsız bir prognostik faktördür. 50 yaş altındaki hastalarda nüks gelişmezken, 50-75 yaşları arasında %12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks gözlenmiştir. Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1 lik artış olduğu hesaplanmıştır (42).

#### **2.1.9.3. Histolojik Tip**

En sık görülen histolojik tip endometrioid adenokarsinomdur (43,44). Endometrium kanserinin diğer alt tipleri olan seröz, berrak hücreli histolojik varyantlar ise çoğunlukla kötü prognoza sahiptir (43,44). Tedavide ilk seçenek cerrahidir (2). Endometrium kanserinin prognozu hastalığın cerrahi evresi ve histolojik varyantı ile ilişkilidir. Genel olarak 5 yıllık sağkalım oranı evre 1 hastalıkta %80-90, evre 2 hastalıkta %70-80, evre 3-4 hastalıkta %20-60 arasında değişmektedir (7).

#### **2.1.9.4. Histolojik ve Nükleer Grade**

Prognoz üzerinde çok etkilidir ve her zaman artmış nüks riski ile ilişkilidir. Nüks gelişme riski grade 3 tümörlerde 5 kat daha fazladır. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranı grade 1' de %92, grade 2' de %86 iken, grade 3'de %64' tür. Grade arttıkça myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı artmaktadır (45).

#### **2.1.9.5. Miyometrial İnvazyon**

Tümörün miyometriyum invazyonu derinleştikçe pelvik lenf nodu metastazı riski artmaktadır. Myometrial invazyonun sağkalım üzerindeki en hassas belirteci tümör-miyometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5mm' den daha uzak tümörlerde, 5 mm'den daha az uzaklıktaki tümörlere göre nüks ve ölüm riski daha düşüktür (46).

#### **2.1.9.6. Lenfovasküler İnvazyon**

Lenfovasküler alan invazyonu kapiller benzeri boşluklarda tümör hücresi bulunması olarak tanımlanır ve endometrium kanseri için bağımsız bir risk faktörüdür. Evre I olguların yaklaşık %15'inde lenfovasküler alan tutulumu mevcuttur ancak miyometriyum invazyonu ve grade arttıkça lenfovasküler alan tutulumu artmaktadır (47). Lenfovasküler alan invazyonu tespit edilen endometrium kanserli olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %64,5 iken, lenfovasküler tutulum tespit edilmeyen hastalarda bu oran %83 bulunmuştur (48).

#### **2.1.9.7. Lenf Nodu Metastazı**

Myometrial invazyon, tümör derecesinde artış, damar invazyonu, pozitif peritoneal sitoloji ve servikal tutulum ile lenf nodu metastazı arasında ilişki vardır.

Endometriumun lenfatik kanalları uterus fundusundan başlar, hem eksternal iliak hem de paraaortik lenf nodlarına giderek sonlanır. Uterusun orta ve alt



kısımlarının lenfleri pelvik lenf nodlarına gider. Ayrıca broad ligament vasıtasıyla lenf nodları uterus fundusundan eksternal iliak ve inguinal lenf nodlarına da ulaşabilirler. Lenf nodu metastazı erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan yaklaşık altı kat fazla nüks riskine sahiptir. Pelvik lenf nodu tutulumu olanların %60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu mevcuttur (49). Pelvik lenf nodlarının tutulumu olmaksızın paraaortik lenf nodu tutulumu oranı %2'dir. 5 yıllık sağkalım lenf nodu tutulumu olan hastalarda %50 iken, negatif hastalarda %90'dır (50). Jinekolojik Onkoloji Grubu para-aortik lenf nodu metastazının prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bildirmiştir (50).

### **2.1.9.8. Alt Uterin Segment Tutulumu**

Alt uterin segment tutulumunun daha kötü sağkalıma neden olduğu düşünülmektedir (49, 51, 52). Alt uterin segment tutulumu gelişebilecek ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinde artış yapmaktadır. Evre-1 endometriyum kanserinde Disaia ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada sadece fundustaki tümörde nüks oranı % 13 bulunurken, alt uterin segment veya servikste gizli tümör varlığında nüks oranının %44'e çıktığı bildirilmiştir (53).

### **2.1.9.10. Tümör Boyutu**

Bağımsız prognostik faktör olarak belirlenmektedir (42). Tümör büyüklüğünün 2 cm'nin altında olduğu durumlarda 5 yıllık sağkalım oranı %98, 2 cm'nin üzerinde olduğu durumlarda %84 ve tüm uterin kaviteyi doldurduğunda %64'tür (54).

### **2.1.9.11. Peritoneal Sitoloji**

Pozitif periton sitolojisi hastalık uterusu sınırlıysa sağkalımı olumsuz etkilememektedir. Ancak, adnekslere, periton yüzeyine veya lenf nodlarına yayılım varsa sağkalımı olumsuz etkiler (55). Nitekim hastalığı uterusu sınırlı kişilerde

periton sitolojisi pozitif olsa dahi 5 yıllık sağkalım %90'ı geçmektedir. Sonuç olarak uterus dışına yayılım ya da diğer kötü prognositik faktörler mevcut değilse periton sitolojisi pozitifliği nüks ya da sağkalımı etkilememektedir. Periton sitolojisi tek başına tedavi gerektirmemektedir (46).

### **2.1.9.12. Hormon Reseptörleri**

Yapılan çalışmalarda östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü düzeylerinin, endometrium kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir (56). Her iki reseptörün (+) olduğu hastalarda sağkalım, reseptörlerin (-) olduğu hastalara göre daha iyidir. PGR düzeyi ESR'ye göre sağkalımı belirlemede daha etkilidir (57).

### **2.1.10. Tedavinin Tipi**

#### **2.1.10.1. Cerrahi**

Düşük riskli hastalarda (endometrioid histoloji, grade 1 veya 2, endometriuma sınırlı tümör, rekürren veya persistan hastalık açısından diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlar) tek başına cerrahi genellikle küratiftir. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu endometrium kanserinin cerrahi evrelemesinde standart prosedürdür (58).

#### **2.1.10.2. Radyoterapi**

Lokalize endometrium kanserinde en uygun adjuvan tedavi konusunda çalışmalar devam etmektedir. PORTEK-2 çalışmasında orta-yüksek risk endometrium kanser olgularında vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapi karşılaştırılmıştır. Vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapinin toplam sağkalım ya da hastaliksız sağkalım üzerine olan etkisi araştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (59). Vajinal brakiterapi lokal rekürrens kontrolü açısından eksternal

radoterapi ile aynı etkinlikte bulunmuş olup vajinal brakiterapide daha az yan etki izlenmiştir. Bu yüzden orta–yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavi olarak vajinal brakiterapi önerilebilir (59).

### 2.1.11. Tedavi

Endometrial karsinomlar evreye ve histolojik tipe göre değerlendirilerek düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılır. Tedavi risk grubuna göre belirlenir.

Medikal durumu uygun tüm hastalara histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapılmalıdır. Grade 3 lezyon varlığı , çapı > 2cm grade 2 lezyon varlığı, berrak ve papiller seröz histoloji, >%50'den fazla myometrial invazyon ve servikal invazyon varlığında sistematik pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır (60).

Cerrahi sitoredüksiyon ise pelvik ve abdominal metastaz varlığında önerilmektedir. Operasyon sonrası adjuvan tedavi planı tanı anındaki evre ve prognostik faktörlerle belirlenir (60).

Hastanın medikal durumu cerrahi tedaviye uygun değilse; radyoterapi veya seçilmiş hastalarda hormon tedavisi düşünülebilir.

**Tablo 4.** Endometrial Karsinomlarda Evreye ve Histolojik Tipe Göre Risk Grupları

	IA	IB	II
G1	Düşük	Orta	Yüksek
G2	Düşük	Orta	Yüksek
G3	Yüksek - Orta	Yüksek	Yüksek

#### 2.1.11.1. Düşük Riskli Endometrium Kanseri

Düşük riskli hastalarda (endometrioid histoloji, grade 1 veya 2, endometriuma sınırlı tümör, rekürren veya persistan hastalık açısından diğer risk faktörlerinin olmadığı durumlar) tek başına cerrahi genellikle küratiftir. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi tedavinin temelidir. Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu selektif olarak yapılır (58). Evre I tümörlerde,

myometrial invazyon derinliği %50'den az ise, servikal yayılım yoksa, histolojik derece 1 ise ve tümör boyutu <2 cm ise tip 1 histerektomi (ekstrafasyal) ve bilateral salpingooferektomi yeterlidir (60). Evre 1 grade 2 ve grade 3 hastalarda, cerrahi tedaviye selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi eklenmelidir (60). Ancak, doğurganlığın korunmasını isteyen kadınlar medikal tedavi için aday olabilirler. Dikkatli bir seçimle birlikte uygun olan hastalar progestin tedavisi kullanılarak konservatif tedaviye aday olabilir.

#### **2.1.11.2. Orta Riskli Endometrium Kanseri**

Uterusa sınırlı, miyometrial invazyonu olan (Evre IA ve IB) tümörler veya okült servikal stromal invazyonu olan (evre II), endometrioid histolojideki tümörleri kapsar (61). Bu grubun orta-yüksek risk diye bir alt grubu mevcuttur.

Gynecologic Oncology Group (GOG) tarafından orta yüksek riskli hasta grubu yaşa ve risk faktörlerinden herhangi birinin varlığına göre sınıflandırılmıştır (62). Bu patolojik risk faktörleri derin miyometriyal invazyon varlığı, grade 2-3 histoloji veya lenfovasküler alan invazyonudur.

GOG tanımına göre aşağıdaki hastalar orta-yüksek riskli hasta olarak tanımlanır (62):

- 70 yaşın üzerinde ve 1 patolojik risk faktörüne sahip olanlar
- 50-69 yaş arası ve 2 patolojik risk faktörüne sahip olanlar
- 18-50 yaş arası ve 3 patolojik risk faktörüne de sahip olanlar

Düşük-orta riskli endometrium kanserinde izlem yeterlidir (62). Orta-yüksek risk grubunda adjuvan RT önerilir (62). Bu hastalarda adjuvan kemoterapinin (KT) rolü açısından yeterince kanıt yoktur, ancak bazı uzmanlar tümörün grade 3 olması, lenfovasküler invazyon ve >%50 myometrial invazyon gibi durumlarda adjuvan kemoterapiyi tercih etmektedir (63).

### **2.1.11.3. Yüksek Riskli Endometrium Kanseri**

Evre III ve IV endometrium kanserleri ve evreden bağımsız seröz ve berrak hücreli histolojideki kanserler bu gruptadır (64). Bu gruptaki hastalar relaps ve mortalite açısından yüksek risklidirler.

Myometrial invazyon olmaksızın Evre IA seröz karsinomlarda adjuvan vajinal brakiterapi yapılabilir (65). Rezidü tümör yoksa tedavi vermeden izlem de bir seçenektir (65).

Miyometriyal invazyonu olan evre IA, IB ve evre II seröz karsinomu olan kadınlara pelvik radyasyon ile adjuvan kemoterapi önerilebilir (65).

Histolojiden bağımsız olarak evre III endometrium kanserlerinde adjuvan KT önerilir (66). Ancak prognozu daha iyi olan evre IIIA ve grade 1 olan grupta adjuvan RT ayrı bir seçenektir.

Kemoterapi rejimi olarak karboplatin+paklitaksel önerilir (67). KT+RT kombinasyon tedavisinin tek başına KT'ye üstünlüğünü gösteren sınırlı sayıda çalışma vardır (68).

### **2.1.11.4. Metastatik veya Rekürren Endometrium Kanseri Tedavisi**

Rekürrenslerin %50'si tedavi sonrası ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Rekürrensler 3 farklı şekilde ortaya çıkar; vajina lokalize hastalık, pelvis sınırlı hastalık, metastatik hastalık. Yapılan bir çalışmada lokal rekürrens oranı %50, uzak metastaz oranı %29 ve hem lokal hem de uzak metastaz oranı %21 olarak bulunmuştur (69).

Rekürren hastalık tedavisinde lokalizasyona göre cerrahi, radyoterapi, hormonal tedavi veya kemoterapi seçeneklerinden biri veya birkaçının kombinasyon kullanılabilir. Uzak metastaz tedavisinde en uygun tedavi seçeneği kemoterapidir. Radyasyon tedavisi özellikle lokal ve bölgesel metastazlarda cerrahi tedavi almak istemeyen hastalar için en ideal tedavi seçeneğidir (70).

#### **2.1.11.4.1. İzole Vajinal Rekürren Hastalık**

Daha önce RT almamış ise ilk tercih RT dir. Hasta RT'yi reddediyorsa veya RT için uygun değilse cerrahi tedavi alternatif olabilir (71).

Hastanın ilk tedavisi RT ise; operasyona uygun ise öncelikle cerrahi önerilir. Cerrahi sonrası ise metastaz yoksa takip önerilir (71). Hasta ilk tedavisinde RT almış ve ek hastalıklar nedeniyle operasyona uygun değilse KT önerilir (71).

#### **2.1.11.4.2. Pelvise Sınırlı Rekürren Hastalık**

Daha önce RT almamış ise ilk tercih RT dir. RT için uygun değilse alamayacaksa cerrahi alternatif tedavi yöntemidir. Nüksten sonra cerrahi uygulanan hastaların relaps riski yüksek olduğu için cerrahi sonrası adjuvan KT önerilir (71).

#### **2.1.11.4.3. Metastatik Hastalık**

Metastatik (Evre IVB) endometrium kanserinde öncelikle cerrahi sitoreduksiyon önerilmektedir (71). Cerrahiden sonra adjuvan KT önerilir (71). En sık kullanılan rejim carboplatin+paklitaksel tedavisidir.

Cerrahi uygulanamayan ve kemoterapi verilemeyen hastaya endokrin tedavi (megestrol asetat ya da tamoxifen) verilir. Endokrin tedavi grade 1 ve 2 endometrioid tümörler, östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği olan minimal semptomatik hastalarda faydalıdır (71).

Birinci basamak KT sonrası progrese olan hastalarda, eğer progresyon tarihi KT bitiminden 6 ay sonrası ise aynı KT rejiminin tekrarı önerilir. Eğer 6 aydan kısa sürede ise tek ajan KT önerilir. Bu amaçla paklitaksel, dosetaksel, topotekan, ifosfamid, ixabepoline, bevasizumab topotekan, oxaliplatin, pegile lipozomal doksorubisin uygulanabilir (71). İkinci basamak kemoterapi sonrası da progrese olan hastalara palyatif tedavi önerilir.

## **2.2. Over Kanseri**

### **2.2.1. İnsidans ve Mortalite**

Over kanseri kadın kanserleri arasında beşinci , jinekolojik kanserler arasında ikinci sıradadır ve mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanserdir (1). Vakaların büyük çoğunluğu epitelyal (%95), diğerleri germ hücreli ve seksord-stromal tümörlerdir (72). Epitelyal karsinomların ise %75' i seröz histolojik varyantdır (72-74). 2008 yılında dünyada 225.000 kadına over kanseri teşhisi konulmuş ve 140.000' i bu hastalıktan ölmüştür (1). ABD'de over kanseri tanısı yaş ortalaması 63'dür (10). Kalıtsal yumurtalık kanseri olan olgularda tanı yaşı daha erkendir (75). Erken evrede semptomları spesifik olmadığından vakaların çoğu ileri evrede saptanır (10). İlk tanı anında vakaların %15' i overde lokalize, %17' si bölgesel lenf düğümlerine yayılmış, %60' ı ise metastaz yapmış olarak saptanır (76,77). Çoğu vaka ileri evrede yakalandığı için tedavide ana yaklaşım kemoterapi sonrası cerrahi evreleme ve sitoredüksiyondur. Evre 1 (overlere sınırlı tümör) hastalıkta 5 yıllık sağkalım %80-90 iken evre 3 hastalıkta (pelvis dışındaki peritonda ya da lenf nodunda metastaz olması) %10-30 dur (11).

### **2.2.2 Etyoloji Ve Risk Faktörleri**

#### **2.2.2.1. Nulliparite**

Tekrarlayan ovulasyona bağlı olup bu risk 2 kat daha fazla artmıştır (78).

#### **2.2.2.2. Erken Menarş ve Geç Menopoz**

Over kanserini arttıran riskler olarak kabul edilmiştir. Emzirme amenoreyi ve amenore süresini uzatarak etkili olmaktadır (79).

### **2.2.2.3. Irk**

Beyaz ırktan kadınlar tüm ırk ve etnik gruplar arasında en yüksek over kanseri sıklığına sahiptir (80).

### **2.2.2.4. Tüp Ligasyonu ve Histerektomi**

Her biri over kanseri gelişme riskini önemli derecede azaltır (81).

### **2.2.2.5. Aile Öyküsü**

Over kanseri için en büyük risk faktörü aile öyküsü ve ilişkili genetik sendromlardır. Epitelyal over kanseri olgularının yaklaşık %5-10'unda kalıtsal bir genetik yatkınlık vardır (82).

Ailesel Over Kanseri Sendromları; BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki germline mutasyonlar nedeniyle meydana gelen Hereditör Meme-Over Kanseri Sendromu'nu ve DNA mismatch tamir genleri olan MLH1 ve MSH2'deki germline mutasyonlar nedeniyle meydana gelen Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu'nu içermektedir. Hereditör over kanserlerinin %90'dan fazlası BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonlarını içerir. BRCA ilişkili over kanserleri yüksek gradeli seröz kanserlerdir. BRCA1 mutasyonları %40-50, BRCA2 mutasyonları %20-30 risk oluşturmaktadır (83).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (Lynch 2 Sendromu) da otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bu sendromda hastaların kolon, endometrium ve over kanserine yakalanma riski yüksektir. Bu sendromda gelişen over kanserlerinin %85'i clear cell, %10'u endometrioid ve %5'i indifferansiye tümörlerdir (84). Hereditör over kanserli hastalarda hastalık daha erken yaşlarda gelişmektedir (75).



### 2.2.3. Semptom ve Bulgular

Over kanseri semptomları sinsidir. Erken evrede semptomları nonspesifik olduğundan vakaların çoğu ileri evrede tanı alır (12). Pelvik ya da abdominal kitle, barsak alışkanlığında değişiklik, üriner semptomlar peritoneal tutulumun tipik göstergesidir (85). Semptomları devam eden hastalar pelvik muayene, CA-125 ve transvaginal ultrasonografi ile değerlendirilmelidir.

Premenarşial ve postmenapozal dönemde tespit edilen solid-kistik tüm kitleler anormal kabul edilip malignite potansiyeli açısından dikkatlice araştırılmalıdır. Genç hastada ise germ hücreli tümörleri ekarte edebilmek için AFP ve  $\beta$ -HCG incelemesi yapılmalıdır.

Anormal vajinal kanaması olan hastalarda preoperatif endometrial örnekleme yapılmalıdır. Cerrahi girişim öncesinde akciğer grafisi de bakılmalıdır.

### 2.2.4. Tarama

Yıllık ultrasonografik takip ile over tümörlerinin daha erken evrede yakalandığını bildiren çalışmalar olsa da maliyeti yüksek olduğundan rutin tarama amacıyla kullanılmamaktadır (86). CA-125'in erken tanıya katkıda bulunduğunu bildiren araştırmacılar olmasına rağmen özellikle premenopoz döneminde yanlış pozitiflik oranının yüksek olması ve maliyet etkin olmaması nedeniyle tarama amaçlı önerilmemektedir (87,88). Aile öyküsü nedeni ile yüksek riskli olan hastalara BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu saptanması amacıyla genetik değerlendirme ve 6 ayda bir ultrasonografi önerilmektedir (89, 90).

### 2.2.5. Histopatolojik Sınıflama

Over tümörleri epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, seks kord stromal tümörler ve metastatik tümörler olmak üzere dört ana başlıkta incelenebilir.

Yüzey epiteli tümörleri ve overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöloomik (mezotel) epitelden köken alır. Yüzey epiteli tümörleri benign, borderline ve malign olmak üzere üçe ayrılır. Benign tümörler aşırı hücresel proliferasyondan ve

invaziv davranıştan yoksundurlar. Borderline tümörler aşırı proliferasyona sahip ancak invaziv değildir. Malign tümörler ise hem aşırı proliferasyona hem de invaziv özelliğe sahiptirler. Yüzey epiteli tümörleri, tüm over tümörlerinin % 60'ını, malign over tümörlerinin ise yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır (91).

Genel olarak over kanserleri epitelyal ve non-epitelyal over kanserleri olarak ayrılır. Epitelyal over kanserleri de hangi hücre tipi baskın ise o isimle adlandırılır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Dünya Sağlık Örgütü Over Kanseri Histolojik Sınıflaması

I) Epitelyal Over Tümörleri
1. Seröz adenokarsinom 2. Müsinöz adenokarsinom 3. Endometrioid adenokarsinom 4. Berrak hücreli karsinom 5. Brenner tümörleri 6. İndiferansiye karsinomlar 7. Mikst karsinom
II) Germ Hücreli Over Tümörleri
1. Disgerminom 2. Yolk Sac (Endodermal Sinüs) tümörü 3. Teratom 4. Poliembriyoma 5. Monodermal Teratom 6. Embriyonal karsinom 7. Ovaryan Koryokarsinom 8. Mikst Germ Hücreli Tümörler
III) Seks Kord Stromal Tümörler
1. Granülosa-Stromal Hücreli Tümörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Granülosa Hücreli Tümör</li><li>• Tekoma</li><li>• Fibroma</li></ul> 2. Sertoli-Leyding Hücreli Tümörler
IV) Metastatik Tümörler

Epitelyal over tümörleri grade ile alt sınıflara ayrılabilir. Histolojik değerlendirme prognoz ile doğru orantılı olduğundan önemlidir. Bu değerlendirme non epitelyal tümörlerde uygulanmaz.

Grade x: Belirlenemeyen derece

Grade 1: İyi diferansiye (Solid komponent <%5)

Grade 2: Orta diferansiye (Solid komponent %6-50)

Grade 3: Az diferansiye (Solid komponent >%50)

### **2.2.5.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri**

#### **2.2.5.1.1. Seröz Epitelyal Karsinom**

Epitelyal karsinomların %75'i seröz histolojik varyantdır (72-74). Daha çok 6. dekatta görülür, %40-60 'ı bilateraldir. Tanı anında olguların yaklaşık %80-85'i ileri evrededir. Seröz tümörlerin çapı genelde 15 cm'yi bulur ve histolojik olarak endosalpingeal epitele benzerler. Olguların %80'inde psammoma cisimcikleri adı verilen irregüler lameller kalsifikasyonlar bulunur ve iyi prognozla ilişkilidir (92). Beş yıllık sağkalım Evre 1, Evre 2, Evre 3 ve Evre 4 hastalıkta sırasıyla % 76, % 56, % 25, % 9'dur (91).

#### **2.2.5.1.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri**

Tüm epitelyal over kanserlerinin %10 'unu oluşturur. Müsinöz tümörler epitelyal orijinli olup hücreleri endoservikal epitele (endoservikal veya müllerian tip) veya daha sıklıkla intestinal epitele (intestinal tip) benzerler (91). Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline, %15'i malign olur. Ortalama çapı 15-20 cm dir ve %10 'u bilateraldir. Daha çok 4-7. dekatta görülür. Primer müsinöz over neoplazmaları sıklıkla serozaya yayılmakta olup nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar. Fakat gastrointestinal sistem kaynaklı müsinöz tümörler genellikle lenfatik vasküler yolla overleri istila eder.

#### **2.2.5.1.3. Endometrioid Epitelyal Over Kanseri**

İkinci en sık malign epitelyal overyan tümörlerdir. Over kanserlerinin % 10-25'ini oluştururlar. Ortalama görülme yaşı 6. dekat olup, % 13-28 kadarı bilateral

görülebilmektedir. Seröz ve müsinöz kanserlere göre daha iyi prognozludur. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve % 20-25 primer endometriyal kanserler bu tümöre eşlik edebilir (91). Eş zamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Prognoz açısından metastatik tümör ayırımının yapılması önemli olduğundan bu ayırım kesinlikle yapılmalıdır.

#### **2.2.5.1.4. Berrak Hücreli Over Kanseri**

Tümör, berrak hücreler ve çekirdeği sitoplazma üst sınırına yakın olan “kabara çivisi (hob-nail)” hücrelerinden oluşmaktadır. Tüm malignant over tümörlerinin % 4-5’ini oluşturur. Daha çok 5. dekatta teşhis edilir. Bu kadınların üçte ikisi daha önce çocuğu olmamış ve % 50-70’inde endometriyozis hikayesi mevcuttur. % 15-20 kadarı bilateral görülebilir ve % 60 kadarı teşhis edildiğinde Evre 1 tümördür. Yaşam beklentisi diğer alt türlere göre daha düşüktür. Gebelikte dietilstilbestrol kullanan kadınların çocuklarında vajen yerleşimli görülebilir (91).

#### **2.2.5.1.5. Transizyonel Hücreli (Brenner Hücreli ) Over Kanseri**

Mesanein “low-grade” transizyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadırlar. % 10 kadarı bilateral gözlenebilir. Hastalık overle sınırlı ise prognoz iyidir ancak % 70-100’lük kısmı ileri evrede teşhis edilir. Benign transizyonel hücrelere sahip değilse transizyonel hücreli karsinom, sahipse malignant Brenner tümör olarak adlandırılır (91).

#### **2.2.5.1.6. İndiferansiye Over Tümörleri**

Yüksek nükleer grade ve kötü diferansiye yüksek malign özelliğe sahip hücrelerden oluşur. Over kanserlerinin yaklaşık % 5’ini oluşturur ve daha çok 6. dekatta görülür.

### 2.2.5.1.7. Mikst Tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması kötü prognozudur.

### 2.2.6. Evreleme

**Tablo 6.** Over, Fallop Tüpü ve Primer Peritoneal Karsinom 2017 TNM Sınıflaması

FIGO Evresi	
<b>I</b>	Tümör overlere (bir yada herikisi) veya fallop tüplerine sınırlı
<b>IA</b>	Tümör tek overe (kapsül intakt) veya fallop tüpü yüzeyine sınırlı; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
<b>IB</b>	Tümör tek veya her iki overe (kapsül intakt) veya fallop tüplerine sınırlı; over veya fallop tüp yüzeyinde tümör yok; asit veya peritoneal yıkamada malign hücre yok
<b>IC</b>	Tümör aşağıdakilere ek olarak tek veya her iki overe veya fallop tüplerine sınırlı
<b>IC1</b>	Cerrahi saçılma
<b>IC2</b>	Cerrahi öncesi kapsülün yırtılması veya over veya fallop tüp üstünde tümör
<b>IC3</b>	Asit veya peritoneal yıkamada malign hücre olması
<b>II</b>	Pelvik girimin altında pelvik yayılımla birlikte, tümör bir ya da iki overi tutmakta ya da pelvik girimin altında pelvik yayılımla birlikte primer peritoneal kanser
<b>IIA</b>	Uterus üzerinde ve/veya fallop tüplerinde tümöral implantlar ve/veya tümöral yayılım
<b>IIB</b>	Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım
<b>III</b>	Pelvis dışındaki peritonea yayılımın sitolojik ya da histolojik olarak teyit edildiği durumlarda tümörün bir ya da iki overi tutması hali ve/veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu
<b>IIIA1</b>	Sadece mikroskopik teyit edilmiş pozitif retroperitoneal lenf nodu
<b>IIIA1i</b>	Metastaz≤10mm
<b>IIIA2</b>	Pelvik girimin üzerinde mikroskopik ekstrapelvik peritoneal tutulum ±pozitif retroperitoneal lenf nodu
<b>IIIB</b>	≤2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskopik metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu
<b>IIIB1ii</b>	Retroperitoneal lenf nodu metastazı>10mm
<b>IIIC</b>	>2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskopik, metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak / karaciğer kapsülüne yayılımı da kapsar.
<b>IV</b>	Uzak metastazlar (pozitif sitolojili plevral efüzyon, karaciğer/dalak parankimal metastaz, extra abdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodu ve abdominal boşluk dışındaki lenf nodları), barsağın transmural tutulumu
<b>IVA</b>	Pozitif sitolojili plevral efüzyon
<b>IVB</b>	karaciğer/dalak parankimal metastaz, extra abdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodu ve abdominal boşluk dışındaki lenf nodları), barsağın transmural tutulumu

## **2.2.7. Epitelyal Over Kanseri İçin Prognostik Faktörler**

Prognozu belirleyen en önemli etken evredir, bununla beraber, patolojik, biyolojik ve klinik değişkenler yüksek riskli grupları belirleyerek nüks olasılığını, ek tedavi gereksinimini, tedaviye yanıtı ve sağ kalımı belirlemektedir.

### **2.2.7.1. Patolojik Etkenler**

#### **2.2.7.1.1. Histolojik Tip**

Kötü prognozlu olan berrak hücreli adenokarsinomlar ve küçük hücreli tümörler haricinde diğer histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (93).

#### **2.2.7.1.2. Histolojik Grade**

Hücre farklılaşma derecesi prognoz açısından önem taşımaktadır (93). Grade arttıkça sağkalım oranı azalmaktadır. Evre I grade 1 olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %91 iken grade 3 olgularda %75'tir (94).

### **2.2.7.2. Klinik Etkenler**

#### **2.2.7.2.1. Evre**

Hastalığın evresi en önemli prognostik faktördür. Evre I ve evre II hastalık "erken evre" olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %30'u erken evrede tanı alır. Evre IA hastalıkta, kapsül bütünlüğü bozulmamış, ovaryan yüzey tutulmamıştır. Malign assit veya rüptür beklenmez. Evre IA ve grade 1 veya grade 2 olan hastaların yalnızca cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalımı %90'ın üzerindedir. Evre IC hastalığın postoperatif adjuvan tedavi yokluğunda relaps oranları %30-40 dolaylarında görülmektedir (95).

Epitelyal over kanser tanısı alan hastaların çoğuna ileri evrede tanı konmaktadır. Evre III ve evre IV “ileri evre” olarak adlandırılan evrelerdir. Evre III hastalıkta postoperatif tedavi ile beraber beklenen 5 yıllık sağkalım %20-30 dolaylarındadır. Bu oran suboptimal debulking yapılmış evre III hastalık ve evre IV tümörlerde %10’un altındadır (96, 97).

#### **2.2.7.2.2. Yaş**

Yaş arttıkça nüks ve ölüm riski artmaktadır. Tüm evreler göz önüne alındığında 5 yıllık sağ kalım oranı 65 yaş altında %56, 65 yaş üstünde ise %30’dur (98). Tümör biyolojisi, immün yanıt ve komorbid hastalıklar yaşla artan olumsuz prognozu açıklayabilir.

#### **2.2.7.2.3. Hasta Performansı**

Hastanın genel iyilik halini belirten performans durumu sıklıkla Karnofsky skorlamasına göre derecelendirilmektedir. Karnofsky skoru 70’in altında olduğunda sağkalım anlamlı olarak azalmaktadır (99).

#### **2.2.7.2.4. Rezidü Hastalık**

Operasyonda tümörün ve metastatik odakların çıkarılması sitoredüktif cerrahi olarak isimlendirilmektedir. Kalan tümör dokusu sağkalımı etkileyen bağımsız bir risk faktörüdür. Tüm metastatik odakların çıkarılması mümkün değilse, amaç tümör yükünü azaltarak optimal operasyonu sağlamak olmalıdır. Prognostik farklarından dolayı rezidü tümör dokusu 1cm’den küçükse optimal, büyükse suboptimal olarak sınıflandırılır. Bir çalışmada evre III suboptimal operasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %5 olarak bildirilmiştir (100).

Sitoredüktif cerrahi tümör yükünü azaltarak fizyolojik fonksiyonların düzelmesini sağlar. Kemoterapiye dirençli hücre yükü azalır, tümör perfüzyonunun artmasıyla kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelir. Tümör büyüklüğü

azaldığından daha az sayıda kemoterapi seansı gerekir ve kemoterapiye direnç gelişme olasılığı azalır.

#### **2.2.7.2.5. Asit Varlığı**

Malign asit varlığı ve/veya over yüzeyinin tutulması kötü prognostik etken olarak saptanmasına rağmen, operasyon sırasında oluşan rüptürün prognozu etkilemediği öne sürülmüştür (101).

#### **2.2.7.2.6. Periton Sitolojisi**

Malign Periton Sitolojisi tek başına kötü prognoz göstergesidir (102).

#### **2.2.7.3. Biyolojik Etkenler**

##### **2.2.7.3.1. CA 125**

Preoperatif CA125 seviyeleri çoğunlukla hastalığın tümör yükünü yansıtmaktadır. Sağkalım üzerinde bağımsız bir etkisi yoktur. Fakat postoperatif CA125 seviyelerinin prognostik önemi vardır (103). Fransa'da yapılan 553 over kanseri olgusunun dahil edildiği çok merkezli çalışmada, CA-125 düzeyi düşük (<230U/ml) olgularda hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım daha uzun saptanmıştır (104).

##### **2.2.7.3.2. DNA Ploidi/Proliferasyon İndeksi**

Erken evre tümörler sıklıkla diploid, ileri evre tümörler anöploid olarak saptanmaktadır. Ortalama sağkalım diploid tümörü olan hastalarda 5 yıl, anöploid olanlarda 1 yıldır (105).



### **2.2.7.3.3. P53**

P53 proteini DNA tamiri, hücresel yaşlanma ve apoptozun düzenlenmesinde rol alan bir tümör süpresör genidir. Over kanserlerinin %29-%73'ünde p53 mutasyonu saptanmaktadır (106). P53 mutasyonu olan tümörlerde platin bazlı kemoterapiye yanıtın kötü olduğu tespit edilmiştir (107).

### **2.2.8. Epitelyal Over Kanserinde Tedavi**

Epitelyal over kanseri tedavisinin temeli primer sitoredüksiyondur. Sitoredüksiyon; total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ve metastatik lezyonların rezeksiyonundan oluşur. Optimal sitoredüksiyonun amacı tümör yükü azaltılarak tümörün yol açtığı asit ve rahatsızlığı gidermek, kemoterapi duyarlılığını arttırmak, sitoredüksiyon sonrası geride kalan az tümör dokusunda daha az genetik mutasyon olması ve kemoterapi direnci gelişme riskinin azalmasıdır (108).

#### **2.2.8.1. Erken Evre Epitelyal Over Kanserinde Tedavi**

Erken evre over kanseri tedavisinde standart yaklaşım total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve cerrahi evrelemedir. Sitoloji için asit örnekleme yapılmalı, asit yoksa 50-100 cc serum fizyolojik ile karın yıkantı sıvısı alınmalıdır. Batın içi organlar metastaz açısından değerlendirilmeli, kuşkulu yerlerden biyopsiler alınmalıdır.

Fertilite koruyucu cerrahi seçilmiş hastalarda uygulanabilir. Kitle yalnızca bir overde izleniyorsa unilateral salpingo-ooforektomi ile evreleme cerrahisi tamamlanabilir. Evre I hastalarda uzun süreli sağkalım çok iyidir.

Cerrahi sonrasında histolojik tip, evre, grade ve diğer prognostik faktörlere göre adjuvan tedavi planı yapılır. Evre Ia-Ib, grade 1 tümörler %90'a varan sağkalım oranlarıyla iyi prognoza sahiptirler ve KT uygulanmayabilir (109). Diğer erken evre kanserlerin hepsi için adjuvan KT önerilmektedir. Bununla birlikte evre 1a/1b grade 3 olan hastalar ve evre 1c, clear cell histolojisi (evreden bağımsız olarak) ve grade 3

tümörler relaps açısından yüksek risk taşırlar ve dolayısıyla KT önerilmesi gereken erken evre hastalardır (110). Sıklıkla karboplatin+paklitaksel, 3-6 siklus kullanılır (111).

Yapılan bir çalışmada erken evre hastalarda 3 ve 6 aylık kemoterapi ile rekürrens oranları benzer bulunmuş ancak 3 kür kemoterapi alanlarda daha az toksisite izlenmiştir (112). Çalışmanın alt grup analizlerinde ise seröz tümörlerde 6 kür kemoterapinin rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir.

Tedavi sonrası hastalar ilk 2 yıl 3 ay arayla, sonraki 3 yıl 6 ay arayla ve 5 yıl bitiminde yıllık olarak takip edilmelidir. Başlangıçta CA 125 seviyesi yüksekse CA 125 düzeyiyle de takip yapılabilir. Rekürrens şüphesinde ise görüntüleme yöntemine başvurulur.

#### **2.2.8.2. İleri Evre Over Kanseriinde Tedavi**

Over kanserli hastaların çoğu tanı anında ileri evre hastalığa sahiptir. Önerilen, primer sitoredüktif cerrahi sonrası kemoterapidir, ancak her hasta cerrahi için uygun değildir. Operasyon için uygun olmayan hastalara da cerrahi öncesi neoadjuvan kemoterapi verilebilir.

Çoğu çalışma gözle görülür tümör kalmamasını "maksimal cerrahi",  $\leq 1$  cm olan rezidüel hastalığı "optimal cerrahi",  $>1$  cm geride kalan rezidüel hastalığı "suboptimal cerrahi" olarak ifade etmektedir (113). Optimal cerrahi yapılan hastalarda intravenöz (IV) ya da kombine olarak intraperitoneal kemoterapi seçeneği mevcuttur.

Başlangıç tümör yükü ne kadar fazla olur ise kemoterapötik ajanlara maruz kalma süresi uzayacaktır ve kanser hücrelerinin ilaç rezistansı kazanma riski de artacaktır. İleri evre over kanserlerinin çoğu 16 ay içinde nüks eder. Nüks eden over kanserlerinin tedaviye yanıtı farklılık göstermektedir. Primer platin-bazlı kemoterapinin bitiminden hastalığın tekrarladığı zamana kadar geçen süre; "platinsiz aralık"tır. Bu sürenin 6 ay veya daha uzun olduğu durumlarda hastalığın kemoterapiye duyarlı olduğu kabul edilir ve "platin duyarlı hastalık" olarak adlandırılır. Platinsiz aralık 6 aydan kısa ise hastalığın kemoterapiye dirençli olduğu

kabul edilir ve “platin dirençli hastalık” olarak adlandırılır. Platin tedavisi sırasında hastalıkta progresyon olması “platin-refrakter hastalık” olarak adlandırılır (114).

Paklitakselin, platine dirençli over kanseri hastalarında etkili olduğu gösterilmiştir. İntravenöz karboplatin ve paklitaksel veya intraperitoneal sisplatin ve paklitaksel kombinasyonu ileri evre hastalık için bir tedavi seçeneğidir.

### **2.3. Tümör ve İnflamasyon**

İnflamasyon tümör progresyonunun önemli komponentidir. Kanserin çoğu kronik inflamasyon ve infeksiyon durumlarında oluşmaktadır (115). Ayrıca malign hücreler kronik inflamasyonu indüklemektedir (115, 116). Bundan dolayı tümörün mikroçevresindeki değişiklikler ile prognoz arasındaki ilişki incelenmektedir. Tümörün mikroçevresindeki granülosit ve lenfosit gibi hücreler karsinogenezi ve metastaz gelişimini etkilemektedir. Periferik kanda dolaşan granülosit ve lenfosit gibi hücreler ile tümör mikroçevresindeki bu hücreler yakından ilişkilidir (117). İnflamasyon tümör oluşumundaki tüm basamaklarda rol oynar. Kanserin başlangıcına katkıda bulunur, mutasyonlara, genomik kararsızlığa ve epigenetik modifikasyonlara sebep olabilir. İnflamasyon anjiogenezi stimüle eder bu da lokal olarak immunsupresyona neden olur. Mikroortamdaki konakçılardan oluşumunu ilerletir, ek mutasyonlara sebebiyet verir. Bu da çeşitli organlarda kanserlere neden olur. Sonuç olarak inflamasyon metastazın gelişmesine katkıda bulunur.

#### **2.3.1. Kanserde İmmün Yanıt**

İmmün sistemin tümörlere karşı yalnızca koruyucu rol oynamadığı, tümör belirli bir aşamaya geldikten sonra tümör oluşumunu kolaylaştırdığı anlaşılmıştır. Böylece immün sistem ve tümör ilişkisini tanımlamak için Kanserin İmmün Şekillendirilmesi (Immunoediting) kavramı kabul edilmiştir (118). Kanserin immün şekillendirilmesinin Bertaraf etme (Eliminasyon), Dengeleme (Equilibrium) ve Kaçış (Escape) olmak üzere üç evresi vardır (118).

### **2.3.1.1. Bertaraf Etme (eliminasyon) Evresi**

Bu süreçte tümör hücreleri başarılı bir şekilde yok edilmiş olur. Eliminasyon dört safhadan oluşmaktadır. İlk safhada tümör belli bir büyüklüğe ulaştığı zaman invaziv olarak büyümeye ve stromajenik ve anjiogenik protein yapımına başlayacaktır. İnvaziv büyüme çevre dokuda inflamatuvar cevap oluşmasına neden olacaktır. Ortamda T hücreler, makrofajlar doğal öldürücü hücreler (NK) ve dentritik hücreler kümelenecektir (119). Bu hücreler interferon gama (INF gama) olmak üzere çeşitli kemokin ve sitokinler üretecektir.

İkinci safhada, anjiostatik etkileri olan bu proteinler tümör çevresinde yeni damar oluşumunu engelleyerek tümör hücrelerinin ölümüne ve ortamda NK ve makrofajların artmasına neden olur (119).

Üçüncü safhada ise; ortamda bulunan immün hücrelerden salınan interlökin 12 ve INF gama sayesinde tümör nekrotize edici faktör (TNF) salınımı olur (120). TNF, apoptozu arttırıcı ligand, perforin, reaktif oksijen gibi molekülleri ortaya çıkarır ve bu sayede daha fazla tümör hücresi ölür (120). Lenf düğümlerine ulaşan dentritik hücreler tümöre özgül tip 1 T hücrelerini uyarırlar ve CD8+ T hücrelerin oluşumuna yardımcı olurlar (118). Dördüncü fazda bu hücreler tümör hücrelerinin yok edilmesinde rol alır.

### **2.3.1.2. Denge Evresi**

Bu evrede tedavi alan hastaların tümörü, immün sistem tarafından dengede tutulmaktadır. Sonuç olarak tümör bertaraf edilebilir, uykuya girip yaşam boyu bir denge hali sürebilir ya da kaçış fazına ilerleyerek yayılabilir (121).

### **2.3.1.3. Kaçış (Escape) Evresi**

İmmünolojik saldırılara dirençli tümör hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başladığı fazdır. Bu fazda klinik olarak gözlenebilen malign hastalık ortaya çıkar.

Tümör hücreleri, antijen sunumunda görevli bazı moleküllerini kaybederek antijenlerini sunamaz hale gelir (122). Ayrıca, IFN- $\gamma$  reseptörleri veya bu reseptörle ilişkili sinyal yolu moleküllerinde de kayıplar olması sebebiyle antiproliferatif ve apoptotik sinyalleri alamaz (123). Ayrıca tümör hücresi; vascular endothelial growth factor (VEGF), transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ), Prostaglandin E2 (PGE2), interlökin 10 (IL-10), COX2 gibi immün sistemi baskılayan mediatörler salgılamaya başlar (124, 125). TGF- $\beta$ , perforin ve granzim B yapımı ile lenfosit proliferasyonunu durdurur (126). İmmatür dendritik hücrelerin T hücrelerine antijen sunumu sonucu enerji gelişir ve efektör T hücreleri Treg' lere dönüşür (122). IL10 gibi sitokinler, T Helper 1 (Th1) yanıtının T Helper 2 (Th2) yanıtına dönüşümüne neden olmaktadır. Bu durum da tümöre karşı savaşa engel olmaktadır (127).

Tümör mikroçevresinde bulunan, granülosit ve makrofaj kolonilerini uyaran faktör (GM-CSF), makrofajların Tip 2 makrofajlara (TAM)) dönüşümüne neden olur. TAM'lar ortama VEGF salarak tümör çevresinde diğer TAM'ların toplanmasına yardımcı olur. Ayrıca TAM'lar düşük IL-12, yüksek IL-10 salgılamaktadırlar (128). TAM'lar intrasellüler patojenleri öldürmede nispeten zayıftırlar ve tümör büyümesi, angiogenesis, lenfanjiogenesis ve immunsupresyonda rol alırlar (129).

### **2.3.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı**

Bağışıklık sisteminde görev alan lökosit adı altında toplanan iki temel hücre grubu granülositler ve lenfositlerdir (agranülositler). Granülosit terimi nötrofil, eozinofil, bazofil, mast hücresi, dentritik hücreler , monosit makrofajlar ve fagositleri kapsamaktadır. Lenfositler ise doğal öldürücü hücrelerle T ve B lenfosit grupları altında özelleşmiş bazı hücrelerden oluşmaktadır (130).

Kanda bulunan lökositlerin %50-60 'ını nötrofiller oluşturmaktadır. Kanda nötrofil sayısının artması nötrofil olarak adlandırılır. Sistemik bir enfeksiyon veya sistemik inflamatuvar yanıtın varlığı kandaki nötrofil sayısının artmasına neden olur.

Lenfositler de dolaşımdaki lökositlerin yaklaşık yarısını oluşturmaktadır. Lenfositlerin ömrü birkaç haftadan birkaç yıla uzanabilmektedir. Bu süre nötrofillerle karşılaştırıldığında oldukça uzundur (131).

Dolaşımdaki lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır (132-135).

Doku yıkımı ile aktive olan nötrofiller; myeloperoksidaz, asit fosfataz, elastaz gibi enzimler salar. İnflamatuar yanıt sırasında dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye rölatif lenfopeni eşlik eder. NLO inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir (134, 135).

NLO, tümöral inflamatuvar olay ve anti-tümöral immün yanıt arasındaki denge olarak görülebilir (136). Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO), akciğer ve over kanserlerinde sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur (137-139).

Sistemik inflamasyonun bir belirteci olan Nötrofil / Lenfosit oranının , küçük hücreli dışı akciğer karsinomu da dahil çoğu kanser tipinde daha kötü sağ kalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140). Ayrıca azalmış lenfosit sayısının benign hastalıklar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141, 142). Renal hücreli karsinom , metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu gibi bildirilmiştir (124, 125, 143).

Trombosit sayısındaki artış ile malign tümörler arasındaki ilişki ilk olarak 1872'de rapor edilmiştir ve birçok malignitede operasyon öncesi tespit edilen trombositoz ileri evre hastalıkla, sağkalımın azalmasıyla ve suboptimal sitoredüksiyon ile ilişkilendirilmiştir (144, 145). Trombositler trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve trombospondin gibi bazı büyüme faktörleri salgılayabilirler (146, 147). Bu faktörlerin hematojen yolla tümör hücrelerinin yayılmasını, adhezyonunu, invazyonunu ve anjiyogenezini arttırarak, tümör progresyonunda ve metastazda rol oynadığı gösterilmiştir (148).

Trombosit lenfosit oranı (PLO) bazı tümör tiplerinde prognozda önemlidir (149,150). Tedavi öncesi Platelet / Lenfosit oranı (PLO)' nun over kanseri olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (151). Yine over kanseri olan hastalarda trombositozun agresif tümör sitolojisi, hastalığın hızlı progresyonu ve yüksek nüks riski ile ilişki olduğu gösterilmiştir (145,152).

Endometrium karsinomlarında agresif hastalık ve kötü prognoz belirteci olarak trombositozun olabileceğini bildiren çalışma vardır (120). İleri evre endometrium kanserlerinde servikal tutulumu göstermede ve radikal histerektomi kararı almada preoperatif trombositozun önemli bir faktör olabileceği gösterilmiştir (153).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma öncesi Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu onayı alındı. Çalışmamızda 2008-2018 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Onkoloji Bilim Dalında endometrium veya over kanseri tanısı alan ve operasyon sonrası takip edilen toplam 99 hastanın preoperatif kan tetkikleri retrospektif olarak değerlendirildi.

18-70 yaş aralığı dışında olan hastalar, dış merkezde cerrahi yapılmış hastalar, cerrahi sonrası rezidü kitlesi kalanlar, tanı esnasında metastatik olan hastalar, cerrahi tedaviden 5 gün öncesine kadar tam kan sayımı çalışılmamış olan hastalar, tanı esnasında aktif enfeksiyonu bulunan, hematolojik hastalığı olanlar, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar ve 2. primer kanseri olan hastalar, patoloji preparatı dış merkezde incelenen ya da dış merkezde alınan biyopsileri fakültemiz patoloji bölümüne konsülte edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan 50 endometrium kanseri ve 49 over kanseri hastalarının tanı tarihi, yaş, evre, tümörün histopatolojik tipi, gradı, lenf nodu tutulumu, periton sitoloji durumu, adjuvan tedavi durumu, nüks yeri, preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit sayıları hastanemiz bilgi yönetim sistemi kullanıldı. Veriler biyokimya ve patoloji laboratuvarı kayıtlarından elde edildi.

Nötrofil/Lenfosit oranı; preoperatif nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile Platelet/Lenfosit oranı ise preoperatif platelet sayısının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edildi. Tanı tarihi, patolojik tanı aldığı tarih ya da operasyon öncesi tanısı olmayan hastalarda operasyon zamanı olarak belirlendi. Çalışmanın primer sonlanım noktası DFS olarak belirlendi. DFS; tanı anından nüks yada metastaz gelişene kadar hastaliksız geçen süre olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası OS olarak belirlendi. OS; tanı tarihinden herhangi bir nedenle ölüme kadar geçen süre olarak belirlendi.

Hastaların tümör evrelemesi TNM evrelemesine göre yapıldı. Elde edilen veriler sayısal değerler ile kodlandıktan sonra SPSS programı aracılığı ile analiz edildi. Tüm olguların yaşı, tam kan sayımından elde edilen lenfosit, nötrofil, platelet sayıları ve Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı, tümörün histopatolojik tipi, gradı, evresi, batın sitoloji pozitifliği, miyometrial invazyon varlığı değerlendirildi.



İstatistiksel yöntem olarak tanımlayıcı istatistiklerde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı için medyan değerler temel alınarak hastalar iki ayrı gruba ayrıldı. Değerlendirme sonuçlarının tamamlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenler için sayı ve yüzde; sayısal değişkenler için ortanca, standart sapma, minimum ve maximum olarak verildi. Hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım eğrilerinin elde edilmesi için Kaplan–Meier yöntemi kullanıldı. Güvenirlik aralığı %95, istatistiksel anlamlılık için p değeri <0,05 olarak belirlendi.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Endometrium Kanseriinde Demografik Özellikler

Endometrium kanserli 50 kadın hastanın tanı anında medyan yaşı 57,0 iken ortalama yaşı 55,0 idi. En genç hasta 41 en yaşlı hasta 66 yaşındaydı.

Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; %92'si (n=46) endometrioid adenokarsinom, %4'ü (n=2) seröz adenokarsinom, %2'si (n=1) müsinöz adenokarsinom, %2'si (n=2) leiomyosarkom tipinde idi. Histolojik grade incelendiğinde; hastaların %68'i (n=34) grade 1, %24'ü (n=12) grade 2, %8'i (n=4) grade 3 olarak tespit edildi (Tablo 7).

Endometrium kanserli hastaların %32'si (n=16) Evre 1a, %32'si (n=16) Evre 1b, %18'i (n=9) Evre 2, %10'u (n=5) Evre 3a, %2'si (n=1) Evre 3b, %4'ü (n=2) Evre 3c, %2'si (n=1) Evre 4b idi (Tablo 7).

Miyometrial invazyon %10 hastada (n=5) tespit edilmedi. İnvazyon tespit edilen hastaların %68,88'inde (n=31) miyometrial invazyon <1/2 altında iken %31,11'inde (n=14) miyometrial invazyon >1/2 üstünde tespit edildi. Peritoneal sitoloji değerlendirildiğinde %94 hastada (n=47) benign sitoloji, %6 hastada (n=3) malign sitoloji tespit edildi. Lenf nodu tutulumları değerlendirildiğinde opere olan hastaların %18'inde (n=9) lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olduğu görüldü. Diseksiyon yapılan hastaların %92,68'inde (n=38) lenf nodu reaktif olarak raporlanırken, %7,31'inde (n=3) lenf nodu metastazı olduğu tespit edildi (Tablo 7).

Adneksiyal veya seroza tutulumu incelendiğinde; hastaların %86'sında (n=43) tutulum saptanmazken, %14 hastada (n=7) tutulum saptandı. Serviks tutulumu değerlendirildiğinde; %78 hastada (n=39) serviks tutulumu saptanmazken, %22 hastada (n=11) stromal invazyon saptanmıştır (Tablo 7).

Opere olan hastaların %18'i (n=9) adjuvan kemoterapi aldı. %42'si (n=21) adjuvan radyoterapi veya brakiterapi aldı (Tablo 7).

Takip sürecinde hastaların %88'inde (n=44) nüks olmazken, %12'sinde (n=6) nüks oldu. Nüks yerine göre incelendiğinde; nüks olanların %50'sinde (n=3) akciğer metastazı tespit edildi (Tablo 7).

**Tablo 7.** Endometrium Kanseriinde Demografik Özellikler

	Frekans	Yüzde
Histopatolojik tip		
Endometrioid adeno ca	46	92,0
Seröz adeno ca	2	4,0
Müsinöz adeno ca	1	2,0
Diğerleri	1	2,0
Histolojik grade		
Grade 1	34	68,0
Grade 2	12	24,0
Grade 3	4	8,0
Miyometrial invazyon		
1/2 iç	31	62,0
1/2 dış	14	28,0
İnvazyon yok	5	10,0
Peritoneal sitoloji		
Benign	47	94,0
Malign	3	6,0
Lenf nodu tutulumu		
Reaktif	38	76,0
Alınmamış	9	18,0
Metastaz	3	6,0
Adneksiyel veya seroza tutulumu		
Tutulum yok	43	86,0
Over tutulumu	7	14,0
Serviks tutulumu		
Tutulum yok	39	78,0
Stromal invazyon	11	22,0
Evre		
1A	16	32,0
1B	16	32,0
2	9	18,0
3A	5	10,0
3B	1	2,0
3C	2	4,0
4B	1	2,0
Nüks/metastaz		
Yok	44	88,0
Var	6	12,0
Adjuvan kemoterapi		
Alan	9	18,0
Almayan	41	82,0
Adjuvan radyoterapi		
Alan	21	42,0
Almayan	29	58,0
Yaşama durumu		
Yaşıyor	45	90,0
Ölüm	5	10,0

#### **4.1.1. Endometrium Kanseriinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı**

Çalışmaya alınan endometrium kanserli hastalar Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı açısından incelendi. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 0,81 iken en fazla 5,7 idi. Ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 2,0, medyan değer 1,8 olarak bulundu. Platelet/Lenfosit oranı en az 65,5 en fazla 263,0 idi. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 128,8, medyan değer 118,3 olarak bulundu.

#### **4.2. Endometrium Kanseriinde Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri**

##### **4.2.1. Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım**

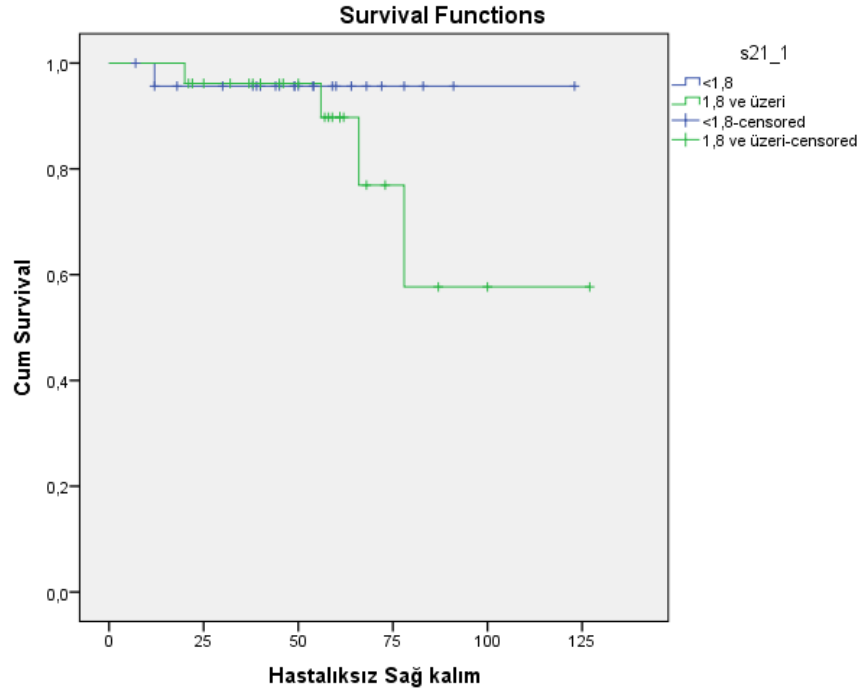
Hastaların %12'sinde (n=6) takip sırasında nüks gelişti, tüm hastaların %10'u (n=5) takip sırasında öldü. Genel sağkalım süresi ortanca değeri 60 ay olarak elde edilirken genel sağkalım en az 14 ay en fazla ise 132 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım 60 ay olarak bulundu. Hastaliksız sağkalım ortanca değeri 54 ay olarak elde edilirken hastaliksız sağkalım en az 7 ay, en fazla 127 ay bulundu. Ortalama hastaliksız sağkalım ise 53,7 ay olarak bulundu.

##### **4.2.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi**

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında ( $NLO < 1,8$ ) olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 118,17 (108,92 – 127,43) iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde ( $NLO \geq 1,8$ ) olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım 101,09 (79,58 – 122,6) olarak bulundu. Hastaliksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,263$ ) (tablo 8).

**Tablo 8.** Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

NLO	Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<1,8	24 (48)	118,17 (108,92 – 127,43)	0,263
≥1,8	26 (52)	101,09 (79,58 – 122,6)	

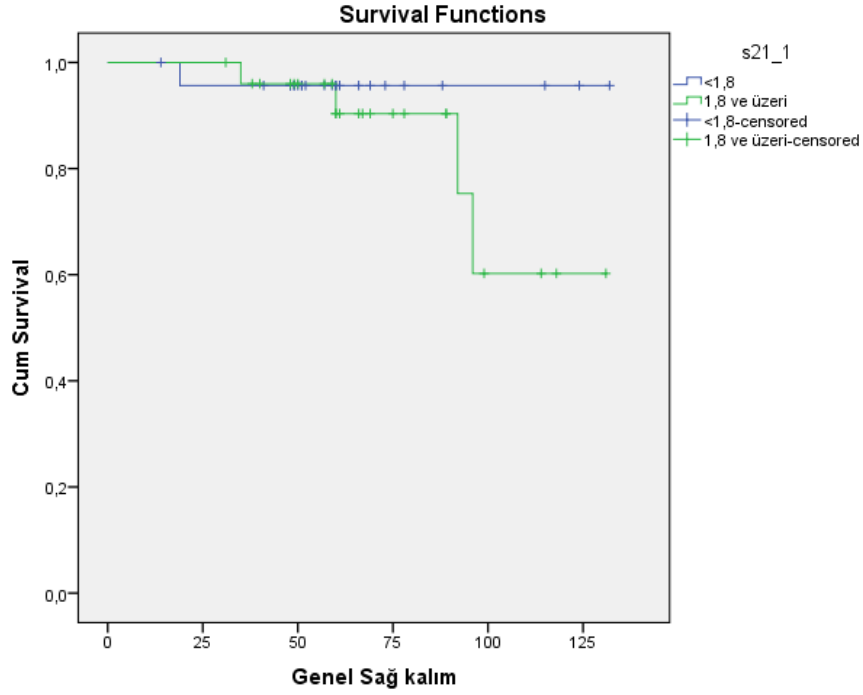


**Şekil 1.** Endometrium Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında (NLO<1,8) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 127,09 (117,669 – 136,51) ay iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (NLO ≥1,8) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 112,00 (96,60-127,41) ay olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi (p=0,342) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Endometrium Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

NLO	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<1,8	24 (48)	127,09 (117,669 – 136,51)	0,342
≥1,8	26 (52)	112,00 (96,60-127,41)	



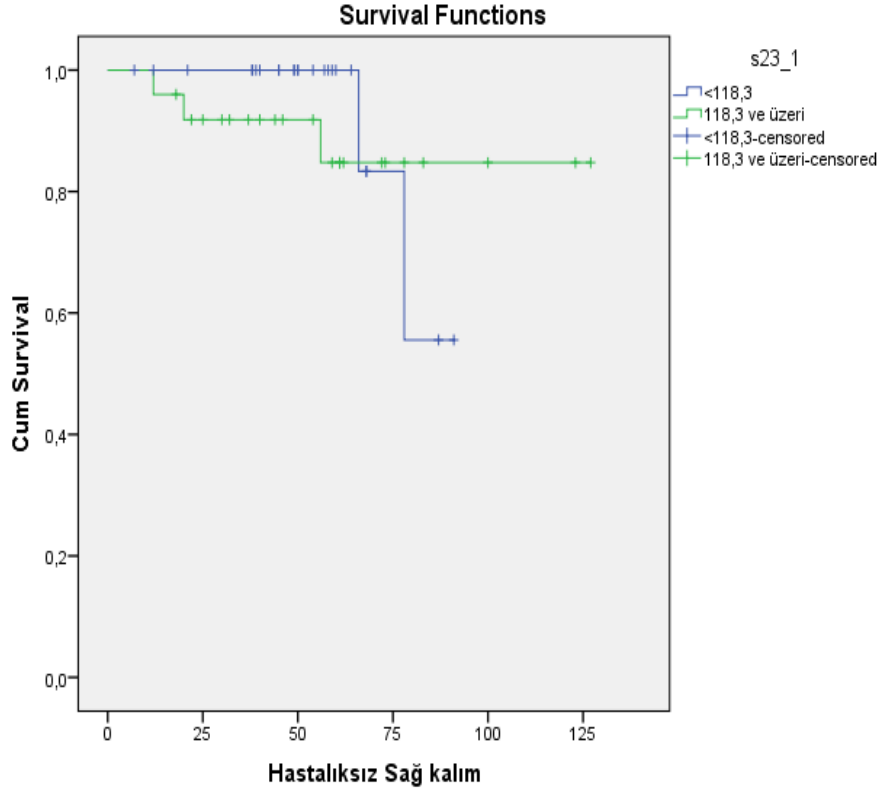
**Şekil 2.** Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

#### 4.2.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet /Lenfosit Oranı medyan değerin altında olan ( $PLO < 118,3$ ) hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 83,2 (74,8 - 91,7) ay iken Platelet /Lenfosit Oranı medyan değerin üzerinde olan ( $PLO \geq 118,3$ ) hastalarda 112,9 (98,1 - 127,8) ay olarak elde edilmiştir. Platelet /Lenfosit Oranının hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilememiştir ( $p=0,798$ ) (Tablo 10).

**Tablo 10.** Endometrium Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

PLO	Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<118,3	25(50)	83,2 (74,8 - 91,7)	0,798
$\geq 118,3$	25(50)	112,9 (98,1 - 127,8)	

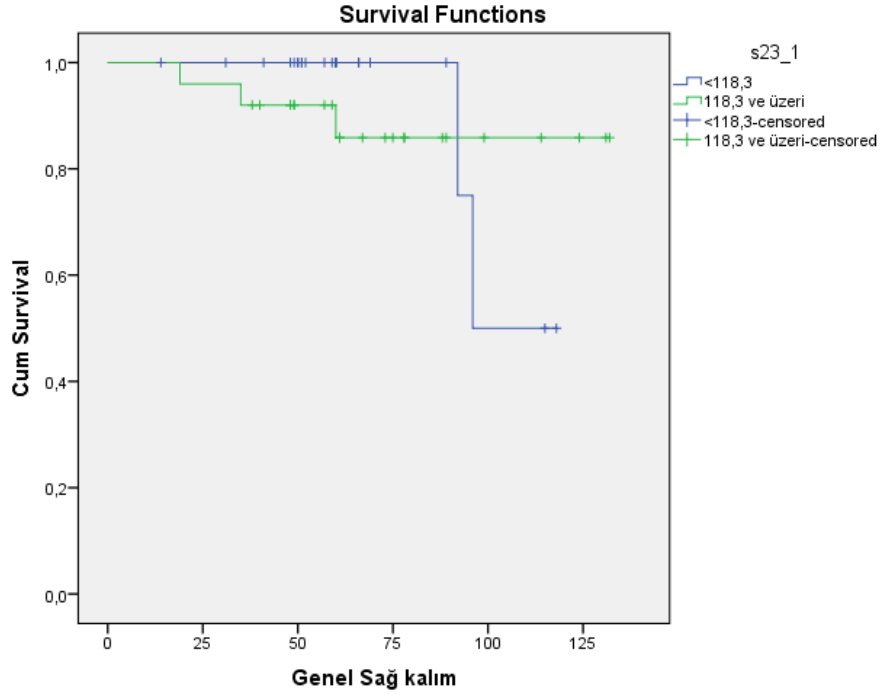


**Şekil 3.** Endometrium kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet /Lenfosit Oranı medyan değerin altında olan (PLO <118,3) hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 106 (94,2 - 117,8) ay iken Platelet /Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (PLO ≥ 118,3) olan hastalarda 119,2 (105,6 - 132,8) ay olarak elde edilmiştir. Platelet /Lenfosit Oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilememiştir (p=0,813)(tablo 11).

**Tablo 11.** Endometrium Kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

PLO	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<118,3	25(50)	106 (94,2 - 117,8)	0,813
≥118,3	25(50)	119,2 (105,6 - 132,8)	



**Şekil 4.** Endometrium kanserinde Platelet/Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

#### 4.2.4. Endometrium Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalıksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Endometrium kanseri histolojik grade 1 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım süresi 107,4 (88,4 - 126,4) ay iken, histolojik grade 2-3 olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 78,1 (66,6 - 89,7) ay olarak tespit edildi. Histolojik grade tipinin hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,811$ ).

Miyometrial invazyon  $\frac{1}{2}$  iç kısma sınırlı olan hastalarda ortalama hastalıksız sağ kalım 78,4 (68,4 - 88,3) ay iken, miyometrial invazyon  $\frac{1}{2}$  dış kısma invaze olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 119,4 (104,9 - 133,8) ay tespit edildi. Miyometrial invazyonun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,253$ ).

Lenf nodu metastazı olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 36,7 (23,3 - 50) ay iken, lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ortalama hastalıksız



sağkalım 120,3 (111,4 - 129,3) ay tespit edildi. Lenf nodu tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı ilişkisi tespit edildi ( $p=0,024$ ).

Serviks tutulumu olanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 92,7 (79,1-106,3) ay iken bu oran serviks tutulumu olmayanlarda 107,4 (90,1-124,7) ay olarak tespit edildi. Serviks tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,811$ ).

Adneksiyel veya seroza tutulumu olanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 108,3 (81,6 - 135) ay iken adneksiyel veya seroza tutulumu olmayanlarda 108,8 (92,3 - 125,2) ay olarak elde edilmiştir. Adneksiyel veya seroza tutulumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,873$ ).

Adjuvan kemoterapi alanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 111,6 (90,4 - 132,7) ay iken adjuvan kemoterapi almayanlarda 108,7 (92,1 - 125,2) ay olarak elde edilmiştir. Adjuvan kemoterapi alma durumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,954$ ).

Adjuvan radyoterapi alanlarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 118,3 (102,5 - 134,1) ay iken adjuvan radyoterapi almayanlarda 100,7 (80,6 - 120,8) ay olarak elde edilmiştir. Adjuvan radyoterapi alma durumunun hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,215$ ).

Hastalar histolojik grade, miyometrial invazyon varlığı, adneksiyel ya da seroza tutulum durumu, servikal tutulum durumu, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi alma durumununun sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda metastaz olanlara kıyasla hastalıksız sağ kalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulundu.

Endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörlerlere göre dağılım ve hastalıksız sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Endometrium Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi

Histolojik Grad	Hasta sayısı (%)	Hastalısız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
Grad 1	34(68)	107,4 (88,4 - 126,4)	0,811
Grad 2,3	16(32)	78,1 (66,6 - 89,7)	
Miyometrial invazyon			
½ iç	31(68,9)	78,4 (68,4 - 88,3)	0,253
½ dış	14(31,1)	119,4 (104,9 - 133,8)	
Lenfnodu tutulumu			
Reaktif	38(92,7)	120,3 (111,4 - 129,3)	0,024
Met	3(7,3)	36,7 (23,3 - 50)	
Serviks tutulumu			
Tutulum yok	39(78)	107,4 (90,1 - 124,7)	0,811
Stromal invazyon	11(22)	92,7 (79,1 - 106,3)	
Adneksiyel veya seroza tutulumu			
Tutulum yok	43(86)	108,8 (92,3 - 125,2)	0,873
Tutulum Var	7(14)	108,3 (81,6 - 135)	
Adjuvan kemoterapi			
Alan	9(18)	111,6 (90,4 - 132,7)	0,954
Almayan	41(82)	108,7 (92,1 - 125,2)	
Adjuvan radyoterapi			
Alan	21(42)	118,3 (102,5 - 134,1)	0,215
Almayan	29(58)	100,7 (80,6 - 120,8)	

#### 4.2.5. Endometrium Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Endometrium kanserinde histolojik grade 1 olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 117,2 (104 - 130,5) ay iken bu oran grade 2-3 olan hastalarda 118,9 (101,8 - 135,9) ay tespit edildi. Histolojik grade tipinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi (p=0,578).

Miyometrial invazyon ½ iç kısımda olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 102,7 (90,5 - 114,8) ay iken bu oran ½ dış kısımda olan hastalarda 125,1 (112

- 138,2) ay tespit edildi. Miyometrial invazyonun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,397$ ).

Evre 1-2 olan grupta ortalama genel sağkalım süresi 117,4 (104,7 – 130,1) iken, evre 3-4 olan grupta 114,1 (95,8- 132,4) ay olarak tespit edildi. Evrelere göre genel sağkalım değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,758$ ).

Lenf nodu tutulumu olanlarda (lenf nodu metastazı) ortalama sağkalım süresi 51 (38,2 - 63,8) ay iken bu oran lenf nodu tutulumu reaktif olan hastalarda 125,8 (117,4-134,1) ay olarak tespit edildi. Lenf nodu tutulumunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi vardır ( $p=0,024$ ).

Serviks tutulumu olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 123,2 (106,7 - 139,7) ay iken bu oran serviks tutulumu olmayanlarda 111 (94,7-127,3) ay olarak tespit edildi. Serviks tutulumunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,522$ ).

Adneksiyel veya seroza tutulumu olanlarda ortalama sağkalım süresi 111,3 (88,2 - 134,4) ay iken adneksiyel veya seroza tutulumu olmayanlarda 117,5 (104,9 - 130,1) ay olarak tespit edildi. Adneksiyel veya seroza tutulumunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,655$ ).

Adjuvan kemoterapi alanlarda ortalama sağkalım süresi 114,1 (95,8 - 132,4) ay iken adjuvan kemoterapi almayanlarda 117,4 (104,7 - 130,1) ay olarak tespit edildi. Adjuvan kemoterapi alma durumunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,758$ ).

Adjuvan radyoterapi alanlarda ortalama sağkalım süresi 126 (115,3 - 136,7) ay iken adjuvan radyoterapi almayanlarda 103,5 (85,5 - 121,6) ay olarak tespit edildi. Adjuvan radyoterapi alma durumunun genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,215$ ).

Hastalar histolojik grade, miyometrial invazyon varlığı, adneksiyel ya da seroza tutulum durumu, servikal tutulum durumu, adjuvan kemoterapi, adjuvan radyoterapi ve evrenin genel sağkalım üzerine etkisi açısından incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Lenf nodu metastazı olmayan hastalarda metastaz olanlara kıyasla genel sağkalım istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha uzun bulundu.

Endometrium kanserli hastalarda prognostik faktörlerlere göre dağılım ve genel sağkalım oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 13).

**Tablo 13.** Endometrium Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Histolojik Grad	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
Grad 1	34(68)	117,2 (104 - 130,5)	0,578
Grad 2,3	16(32)	118,9 (101,8 - 135,9)	
Miyometrial invazyon			
½ iç	31(68,9)	102,7 (90,5 - 114,8)	0,397
½ dış	14(31,1)	125,1 (112 - 138,2)	
Evre			
1-2	41 (82)	117,4 (104,7 - 130,1)	0,758
3-4	9 (18)	114,1 (95,8 – 132,4)	
Lenf nodu tutulumu			
Reaktif	38(92,7)	125,8 (117,4 - 134,1)	0,024
Met	3(7,3)	51 (38,2 - 63,8)	
Serviks tutulumu			
Tutulum yok	39(78)	111 (94,7 - 127,3)	0,522
Stromal invazyon	11(22)	123,2 (106,7 - 139,7)	
Adneksiyel veya seroza tutulumu			
Tutulum yok	43(86)	117,5 (104,9 - 130,1)	0,655
Over tutulumu	7(14)	111,3 (88,2 - 134,4)	
Adjuvan kemoterapi			
Alan	9(18)	114,1 (95,8 - 132,4)	0,758
Almayan	41(82)	117,4 (104,7 - 130,1)	
Adjuvan radyoterapi			
Alan	21(42)	126 (115,3 - 136,7)	0,095
Almayan	29(58)	103,5 (85,5 - 121,6)	

### 4.3. Over Kanserinde Demografik Özellikler

Over kanserli 49 kadın hastanın tanı anında medyan yaşı 52,0 iken ortalama yaşı 52,5 idi. En genç hasta 33, en yaşlı hasta 69 yaşındaydı.

Ca 125 sonuçlarına göre değerlendirildiğinde medyan değer 140,0 iken ortalama değer 553,9 olarak bulundu. Ca 125 değeri minimum 9,0 iken maksimum 5100,0 olarak tespit edildi.

Histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde; %73,5'i (n=36) seröz adeno karsinom, %12,2'si (n=6) müsinöz adenokarsinom, %12,2'si (n=6) endometrioid adenokarsinom, %2,0' si (n=1) berrak hücreli karsinom tipinde idi. Histolojik grade incelendiğinde; hastaların %22,4'ü (n=11) grade 1, %18,4'ü (n=9) grade 2, %44,9'u (n=22) grade 3 olarak tespit edildi (Tablo 14).

Over kanserli hastaların %8,2'si (n=4) Evre 1a, %6,1'i (n=3) Evre 1b, %36,7'si (n=18) Evre 1c, %4,1'i (n=2) Evre 2a, %18,4'ü (n=9) Evre 2b, %14'ü (n=7) Evre 3a, %6,1'i (n=3) Evre 3b, %2,0 (n=1) Evre 3c, %4,1'i (n=2) Evre 4 olarak saptandı (Tablo 14).

Peritoneal sitoloji değerlendirildiğinde %46,9 hastada (n=23) benign sitoloji, %53,1 hastada (n=26) malign sitoloji tespit edildi (Tablo 14).

Hastaların %57,1'inde (n=28) rekürrens saptanırken, %42,9'unda (n=21) rekürrens saptanmadı (Tablo 14).

Lenf nodu tutulumları değerlendirildiğinde opere olan hastaların % 49,0'unda (n=24) lenf nodu diseksiyonu yapılmamış olduğu görüldü (Tablo 14).

Opere olan hastaların %91,8'i (n=45) adjuvan kemoterapi aldı. %8,2'si (n=4) adjuvan kemoterapi almadı. Takip sürecinde hastaların %42,9'unda (n=21) rekürrens olmazken, % 57.1'inde (n=28 ) rekürrens oldu (tablo 14).

**Tablo 14.** Over Kanserinde Demografik Özellikler

		Hasta sayısı	Yüzde %
Histolojik tip	Seröz	36	%73,5
	Diğer	13	%26,5
Grade	Grade 1	11	% 22,4
	Grade 2	9	% 18,4
	Grade 3	22	% 44,9
	Grade belirtilmemiş	7	% 14,3
Evre	1a	4	%8,2
	1b	3	%6,1
	1c	18	%36,7
	2a	2	%4,1
	2b	9	% 18,4
	3a	7	% 14,3
	3b	3	%6,1
	3c	1	%2,0
Pozitif lenf nodu	4	2	% 4,1
	Var	5	% 10,2
	Yok	20	% 40,8
	Alınmamış	24	% 49,0
Periton sitolojisi	Malignite negatif	23	%46,9
	Malignite pozitif	26	%53,1
Uzak metastaz	Var	28	%57,1
	Yok	21	% 42,9
Adjuvan KT	Alan	45	%91,8
	Almayan	4	%8,2
Yaşama durumu	Yaşıyor	33	%67,3
	Ölüm	16	%32,7

#### 4.3.1. Over Kanserinde Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit Oranı

Çalışmaya alınan over kanserli hastalar Nötrofil/Lenfosit ve Platelet/Lenfosit oranı açısından incelendi. Nötrofil/Lenfosit oranı en az 1,14 iken en fazla 8,5 idi. Ortalama Nötrofil/Lenfosit oranı 2,9 medyan değer 2,6 olarak bulundu.

Platelet/Lenfosit oranı en az 78,5 en fazla 749,4 idi. Ortalama Platelet/Lenfosit oranı 189,4 ve medyan değer 170,9 olarak bulundu.

#### 4.4. Over Kanserinde Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Değerleri

##### 4.4.1. Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım

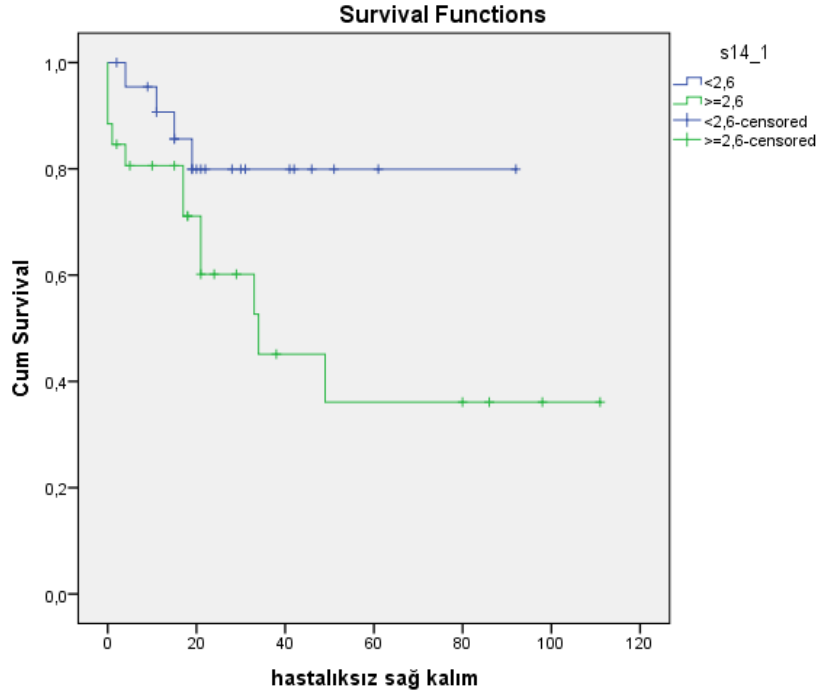
Hastaların %57,1'inde (n=28) takip sırasında nüks oldu ve % 32,7'si (n=16) takip sırasında öldü. Hastaliksız sağkalım en az 0, en fazla 111 ay tespit edildi. Ortalama hastaliksız sağkalım süresi 28 ay, ortanca hastaliksız sağkalım 20 ay olarak bulundu. Genel sağkalım süresi ortanca değeri 34 ay olarak bulundu, genel sağkalım en az 2 ay en fazla ise 112 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım 45 ay olarak bulundu.

##### 4.4.2. Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerinin altında (NLO<2,6) olan olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 76,1 (62,1 - 90,1) ay iken , Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde (NLO >=2,6) olan hastalarda 53,6 (32,3 - 75) ay olarak elde edilmiştir. Nötrofil /Lenfosit oranının hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi (p=0,067) (tablo 15).

**Tablo 15.** Over Kanserinde Nötrofil/Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

NLO	Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<2,6	23(46,9)	76,1 (62,1 - 90,1)	0,067
>=2,6	26(53,1)	53,6 (32,3 - 75)	



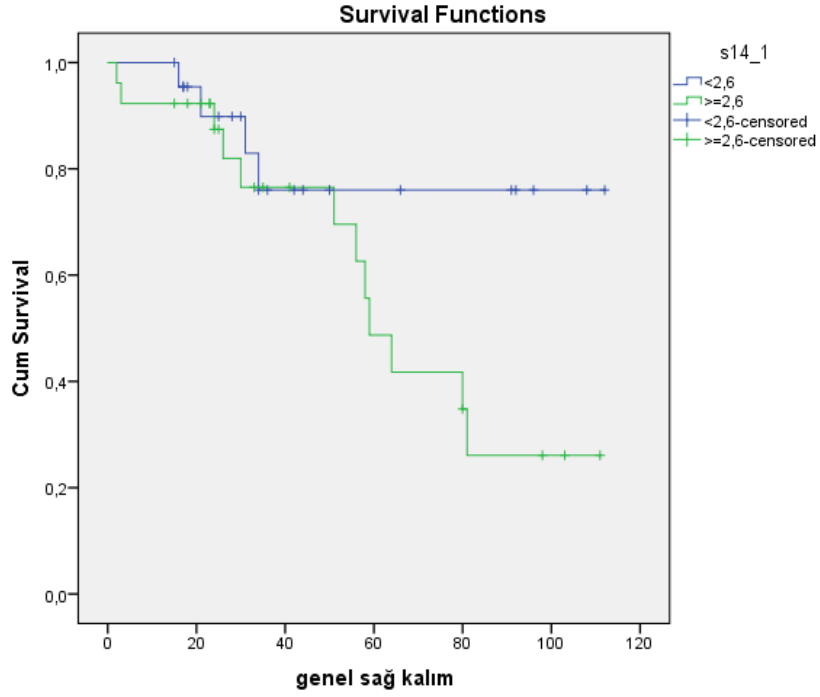
**Şekil 5.** Over Kanserde Nötrofil /Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerin altında (NLO<2,6) olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 91,5 (73,8 - 109,3) ay iken , Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde (NLO >=2,6) olan hastalarda 66 (50,3 - 81,7) ay olarak elde edilmiştir. Nötrofil /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi (p=0,097) (tablo 16).

**Tablo 16.** Over Kanserde Nötrofil /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

NLO	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<2,6	23(46,9)	91,5 (73,8 - 109,3)	0,097
>=2,6	26(53,1)	66 (50,3 - 81,7)	





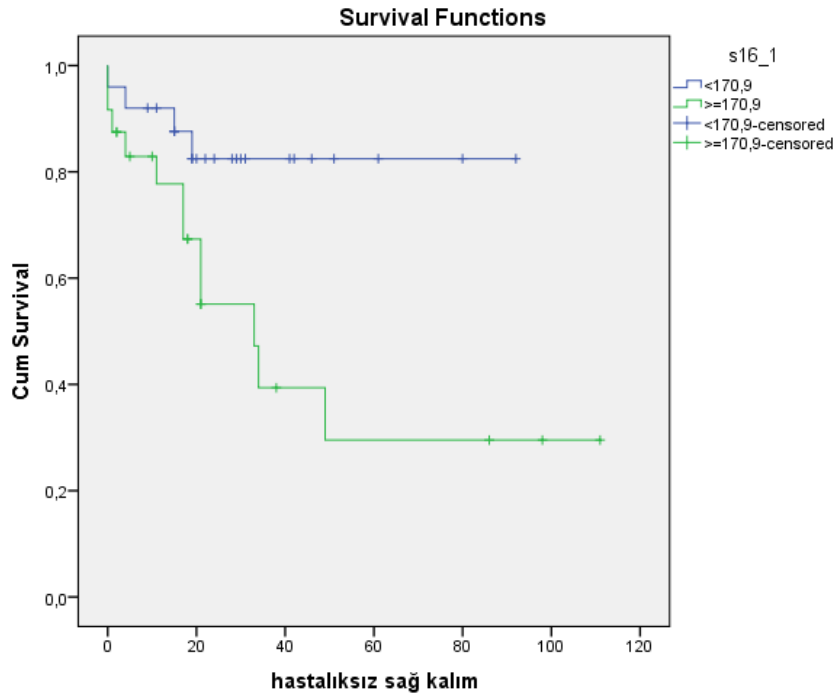
**Şekil 6.** Over Kanserde Nötrofil /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

#### 4.4.3. Platelet/Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım ve Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet /Lenfosit oranı medyan değerin altında ( $PLO < 170,9$ ) olan hastalarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 77,7 (64,8 - 90,5) ay iken , Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde ( $PLO \geq 170,9$ ) olan hastalarda 48 (26,6 - 69,4) ay olarak elde edildi. Platelet /Lenfosit oranının hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edildi ( $p=0,019$ ) (Tablo 17).

**Tablo 17.** Over Kanserde Platelet /Lenfosit Oranının Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi

PLO	Hasta sayısı (%)	Hastalısız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<170,9	25(51)	77,7 (64,8 - 90,5)	0,019
$\geq 170,9$	24(49)	48 (26,6 - 69,4)	

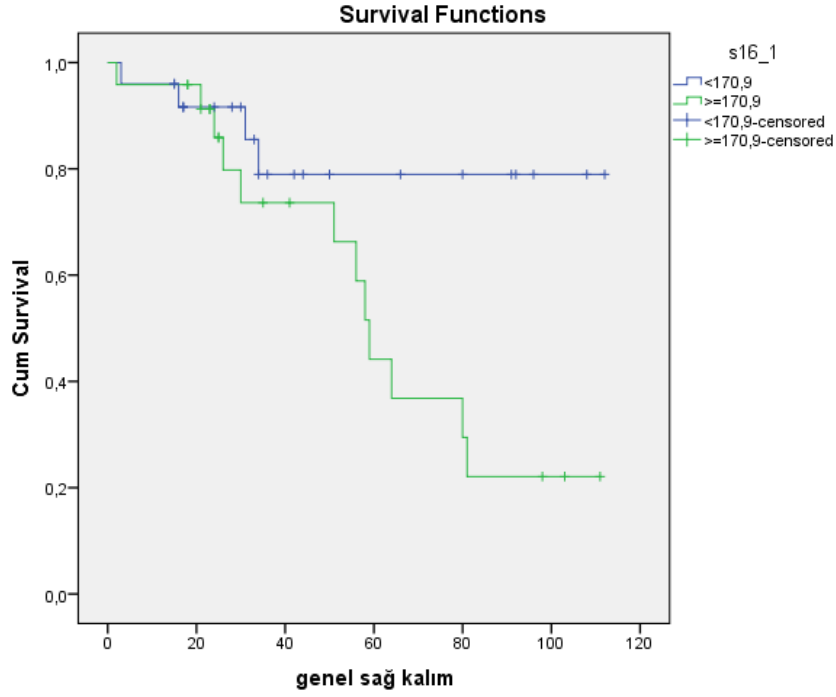


**Şekil 7.** Over Kanserinde Platelet /Lenfosit Oranının Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Platelet /Lenfosit oranı medyan değerin altında ( $PLO < 170,9$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 93,4 (76,9 - 109,8) ay iken , Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde ( $PLO \geq 170,9$ ) olan hastalarda 63,3 (47,8 - 78,9) ay olarak elde edildi. Platelet /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edildi ( $p = 0,038$ ) (tablo 18).

**Tablo 18.** Over Kanserinde Platelet /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

PLO	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
<170,9	25(51)	93,4 (76,9 - 109,8)	0,038
$\geq 170,9$	24(49)	63,3 (47,8 - 78,9)	



**Şekil 8.** Over Kanserinde Platelet /Lenfosit Oranının Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

#### 4.4.4. Over Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Hastalısız Sağkalım Üzerine Etkisi

Histopatolojik tipi seröz olanlarda hastalısız sağkalım 61,36 (43,25-79,47) ay iken seröz olmayanlarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 43,18 (37,92-48,45) ay olarak bulundu. Histopatolojik tipin hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi tespit edilmedi ( $p=0,102$ ) (Tablo 19).

Histolojik grade 1 olanlarda hastalısız sağkalım 88,7 (61,4 - 116,1) ay iken, grade 2-3 olanlarda hastalısız sağkalım 50,9 (31,9 - 70) ay olarak bulundu. Histolojik grade tipinin hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,246$ ) (Tablo 19).

Peritoneal sitoloji benign olanlarda ortalama hastalısız sağkalım süresi 99,8 (85,2 - 114,4) ay iken malign olanlarda 40,9 (23,4 - 58,5) olarak bulundu. Peritoneal sitolojinin hastalısız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edildi ( $p=0,001$ ) (Tablo 19).

Lenf nodu tutulumu olmayanlarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 81,44 (54,10-108,80) ay iken lenf nodu tutulumu olanlarda 20,27 (3,91-36,62) ay olarak bulundu. Lenf nodu metastaz durumuna göre ortalama hastaliksız sağkalım süreleri arasında fark elde edilmedi(p=0,136) (Tablo 19).

Adjuvan kemoterapi alanlarda ortalama hastaliksız sağkalım süresi 66,7 (49,2 - 84,1) ay iken adjuvan kemoterapi almayanlarda 34,5 (15 - 54) ay olarak bulundu. Adjuvan kemoterapinin hastaliksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi (p=0,832) (Tablo 19).

Hastaların histopatolojik tip, grade, lenf nodu tutulumu ve adjuvan kemoterapi alması durumunun hastaliksız sağkalım üzerine etkisi incelendi. Ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Ancak periton sitolojisi malign olanlarda hastaliksız sağkalım süresi daha kısa tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Over kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre hastaliksız sağkalım dağılım ve oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 19).

**Tablo 19.** Over Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörlerin Hastaliksız Sağkalım Üzerine Etkisi

Histolojik tip	Hasta sayısı (%)	Hastaliksız sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
Seröz olan	36 (73,5)	61,36 (43,25-79,47)	0,102
Seröz olmayan	13 (26,5)	43,18 (37,92-48,45)	
Histolojik Grade			
Grade 1	11(26,2)	88,7 (61,4 - 116,1)	0,246
Grade 2,3	31(73,8)	50,9 (31,9 - 70)	
Peritoneal sitoloji			
Benign	23(46,9)	99,8 (85,2 - 114,4)	0,001
Malign	26(53,1)	40,9 (23,4 - 58,5)	
Lenf nodu tutulumu			
Reaktif	20 (80)	81,44 (54,10-108,80)	0,136
Met	5 (20)	20,27 (3,91-36,62)	
Adjuvan kemoterapi			
Alan	45(91,8)	66,7 (49,2 - 84,1)	0,832
Almayan	4(8,2)	34,5 (15 - 54)	

#### 4.4.5. Over Kanserinde Diğer Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Histopatolojik tipi seröz olanlarda genel sağkalım 72,49 (58,69-86,28) ay iken seröz olmayanlarda ortalama genel sağkalım süresi 103,27 (86,96 – 119,58) ay olarak bulundu. Histopatolojik tipin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi tespit edilmedi ( $p=0,344$ ). Histolojik grade 1 olanlarda genel sağkalım 89,9 (63,5 - 116,2) ay iken, grade 2-3 olanlarda genel sağkalım 64,2 (48,2 - 80,2) ay olarak bulundu. Histolojik grade tipinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,161$ ) (Tablo 20).

Peritoneal sitoloji benign olanlarda ortalama genel sağkalım süresi 100,8 (86,3 - 115,3) ay iken malign olanlarda 56,6 (43,6 - 69,7) ay olarak bulundu. Peritoneal sitolojinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edildi ( $p=0,003$ ) (Tablo 20).

Evre 1-2'de ortalama genel sağkalım süresi 80,62 (65,82-95,42) ay iken evre 3-4'de 54,92 (45,34-64,51) ay olarak bulundu. Evrenin genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi elde edilmedi ( $p=0,190$ ) (Tablo 20).

Lenf nodu tutulumu olmayanlarda ortalama genel sağkalım süresi 82,27 (59,28-105,26) ay iken lenf nodu tutulumu olanlarda 49,80 (24,45-75,15) ay olarak bulundu. Lenf nodu metastaz durumuna göre ortalama genel sağkalım süreleri arasında fark elde edilmedi ( $p=0,120$ ) (Tablo 20).

Adjuvan kemoterapi alanlarda ortalama genel sağkalım süresi 73,2 (59,9 - 86,5) ay iken adjuvan kemoterapi almayanlarda 84,5 (37,8 - 131,2) ay olarak bulundu. Adjuvan kemoterapinin genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,490$ ) (Tablo 20).

Hastaların histopatolojik tipi, gradı, evresi, lenf nodu tutulumu ve adjuvan kemoterapi alması durumunun genel sağkalım üzerine etkisi incelendi. Fakat istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi.

Ancak periton sitolojisi malign olanlarda genel sağkalım süresi daha kısa tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Over kanserli hastalarda prognostik faktörlere göre genel sağkalım dağılım ve oranları tabloda gösterilmiştir (Tablo 20).

**Tablo 20.** Over Kanserli Hastalarda Prognostik Faktörlerin Genel Sağkalım Üzerine Etkisi

Histolojik tip	Hasta sayısı (%)	Genel sağkalım(Ay)(%95 CI)	p
Seröz olan	36 (73,5)	72,49 (58,69-86,28)	0,344
Seröz olmayan	13 (26,5)	103,27 (86,96 – 119,58)	
Histolojik Grad			
Grad 1	11(26,2)	89,9 (63,5 - 116,2)	0,161
Grad 2,3	31(73,8)	64,2 (48,2 - 80,2)	
Peritoneal sitoloji			
Benign	23(46,9)	100,8 (86,3 - 115,3)	0,003
Malig	26(53,1)	56,6 (43,6 - 69,7)	
Evre			
1-2	36 (73,5)	80,62 (65,82-95,42)	0,190
3-4	13 (26,5)	54,92 (45,34-64,51)	
Lenf nodu tutulumu			
Reaktif	20 (80)	82,27 (59,28-105,26)	0,120
Met	5 (20)	49,80 (24,45-75,15)	
Adjuvan kemoterapi			
Alan	45(91,8)	73,2 (59,9 - 86,5)	0,490
Almayan	4(8,2)	84,5 (37,8 - 131,2)	

## 5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Endometrium kanserinin sıklığı kötü beslenme, sosyo ekonomik düzeyin yükselmesi gibi nedenlerle ülkemizde de hızla artmaktadır (3). Türkiye Kanser İstatistikleri 2014 verilerine göre kadınlar arasında en sık görülen 4. kanserdir (13). Endometrium kanserinin prognozu hastalığın cerrahi evresi (38) ve histolojik varyantı (7) ile ilişkilidir. Endometrium kanserinde nükleer grade (45), miyometrial invazyon (46), lenfovasküler invazyon (48), lenf nodu metastazı (50), hormon reseptör durumu (56) diğer prognostik faktörler arasındadır.

Over kanseri kadın kanserleri arasında beşinci, jinekolojik kanserler arasında ikinci sıradadır ve mortalitesi en yüksek olan jinekolojik kanserdir (1). Erken evrede semptomları spesifik olmadığından vakaların çoğu ileri evrede saptanır (10). Prognostik faktörler histopatolojik tip (93), histolojik grade (93), cerrahi evre (95), periton sitolojisi (102), over yüzey tutulumu, malign asit varlığı (101), hastanın performans durumu (99), yaş (98) ve moleküler biyolojik faktörler (107) ile ilişkilendirilmiştir.

Kanserlerin çoğu kronik inflamasyon ve infeksiyon durumlarında oluşmaktadır (115). Malign hücreler kronik inflamasyonu indüklemektedir (115,116). Bu yüzden tümörün mikroçevresindeki değişiklikler ile prognoz arasındaki ilişki araştırılmaktadır.

NLO, tümöral inflamatuvar olay ve anti-tümöral immün yanıt arasındaki denge olarak görülebilir (136). NLO over kanseri de dahil çoğu kanser tipinde daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (140). Ayrıca azalmış lenfosit sayısının benign hastalıklar ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yüksek mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (141,142). Renal hücreli karsinom, metastatik melanom ve ileri evre küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hastalarda tedavi öncesi yüksek nötrofil sayısının sağkalım için kötü prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (124,125, 143).

Trombositler, platelet derive büyüme faktörü (PDGF), platelet faktörü 4 (PF4) ve trombospondin gibi bazı büyüme faktörleri salgılayabilirler (146,147). Bu faktörler tümör hücrelerinin yayılmasını, adhezyonunu, invazyonunu ve anjiyogenezini arttırarak, tümör progresyonunda ve metastazında rol oynadığı

saptanmıştır (148). Platelet/Lenfosit oranı bazı tümörlerde prognozda önemlidir (149,150). Tedavi öncesi PLO'nun over kanseri olan hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (151). Yine over kanseri olan hastalarda trombositozun agresif tümör sitolojisi, hastalığın hızlı progresyonu ve yüksek nüks riski ile ilişki olduğu gösterilmiştir (145,152). Endometrium karsinomlarında bu trombositozun agresif hastalık ve kötü prognoz belirteci olabileceğini bildiren çalışma vardır (120).

Kanser hastalarında inflamatuvar cevabın olması, nötrofil, lenfosit, trombositin bu süreçte etkin rol oynaması nedeni ile NLO'nun ve PLO'nun inflamatuvar belirteç olarak kullanılabilmesi öngörülmüştür. Çalışmamızda, NLO'nun ve PLO'nun opere edilmiş endometrium ve over kanserinde prognostik belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlenmesi amaçlandı.

Çalışmamızda; endometrium kanserli hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım (101,09 aya karşılık 118,17 ay) daha kısa bulundu. Hastalıksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,263$ ). Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım (112,00 aya karşılık 127,09 ay) daha kısa bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,342$ ).

Çalışmamızda; Platelet /Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda hastalıksız sağkalım ( 112,9 aya karşılık 83,2 ay) daha yüksek bulunmuştur. Platelet /Lenfosit oranının ortalama hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilememiştir ( $p=0,798$ ). Platelet /Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım (119,2 aya karşılık 106 ay) daha yüksek bulunmuştur. Platelet /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilmemiştir ( $p=0,813$ ).

M.Cummings ve arkadaşlarının endometrium kanserinde NLO'nun ve PLO'nun sağkalıma etkisini araştırdıkları çalışmada artmış NLO ve PLO ileri evre hastalık ile ilişkili bulunmuş ( $p<0,001$ ) ve aynı çalışmada, tek değişkenli analiz sonucunda artmış NLO'nun ve PLO'nun genel sağkalım ve kanser ilişkili sağkalım ile anlamlı ilişkisi tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ) (154). Isa Temur ve arkadaşlarının endometrium kanserli hastalarda NLO'nun ve PLO'nun prognostik değerini araştırdıkları çalışmada operasyon öncesi NLO'nun ve PLO'nun klinikopatolojik



faktörler ve ileri evre hastalık ile ilişkisine bakılmış, NLO ve PLO ileri evre hastalıkla ilişkili bulunmuştur ( $p=0.001$ ). Aynı çalışmada NLO ve PLO değerleri myometrial invazyon, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon ile ilişkili bulunmuş ( $p=0.033,0.001$ ;  $p=0.01,0.026$ ;  $p=0.01,0.01$ ). NLO ve PLO lenf nodu tutulumu ile ilişkili bulunmuş ( $p=0.006, 0.001$ ). Sonuç olarak NLO'nun sağkalım açısından prognostik değeri olduğu tespit edilmiş ( $p=0.01$ ) (155). Josee-Lyne ve arkadaşlarının over, endometrium ve servikal kanserlerde NLO'nun prognoza etkisini araştırdıkları meta-analizde tüm tümör tiplerinde cutt-off değer üzerindeki NLO'nun kısa genel ( $p<0.001$ ) ve hastaliksız sağkalım ( $p<0.001$ ) ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (156). Tomoko H. ve arkadaşlarının endometrium kanserinde NLO'nun prognoza etkisini araştırdıkları çalışmada hastaliksız sağkalım ( $p=0.002$ ) ve genel sağkalım ( $p<0.001$ ) yüksek NLO ve CA125 değerinde anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Tedavi öncesi yüksek NLO endometrial kanserde kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada tek değişkenli analizde PLO'nun genel sağkalım ile ilişkisi bulunurken ( $p=0.043$ ), PLO'nun hastaliksız sağkalım ile ilişkisi saptanmamıştır ( $p=0.095$ )(157).

Çalışmamızda; over kanseri tanılı hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım (53,6 aya karşılık 76,1 ay) daha kısa olarak bulundu. Hastaliksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,067$ ). Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım (66 aya karşılık 91,5 ay) daha kısa olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,097$ ). Çalışmamızda yer alan over kanserli hastalarda Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu tespit edildi, ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. Yıldız Y. ve arkadaşlarının epitelyal over kanseri tanısı alan 208 hasta içeren NLO'nun prognostik değerini araştırdıkları çalışmada medyan genel sağkalım düşük NLO'da 69 ay, yüksek NLO'da 36 ay tespit edilmiş ve sonuç olarak artmış NLO'nun over kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (158). Benzer şekilde Zheng Li ve arkadaşlarının toplamda 654 epitelyal over kanserli hastaları içeren operasyon öncesi RDW'nin ve NLO'nun sağkalım üzerine etkisinin araştırıldığı çalışmasında cerrahi öncesi bakılan hemogramda yüksek NLO kısa hastaliksız sağkalımla

ilişkilendirilmiş. Artmış NLO'nun hastalığın evresi, operasyon öncesi CA 125 değerleri ve asitle ilişkili olduğu düşünülmüştür (159). Yine bir diğer çalışmada Han Byoul Cho. ve arkadaşlarının epitelyal over kanserinde operasyon öncesi yüksek NLO'nun operasyon sonrası sağkalım üzerine etkisi incelenen çalışmada operasyon öncesi NLO değerlerinin bağımsız kötü prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.041$ ) (160). Naoko Komura ve arkadaşlarının over kanserinde nötrofil sayısı ve NLO'nun klinik önemini araştırdıkları çalışmada, tek değişkenli analizde nötrofili ve artmış NLO'nun kısa hastaliksız sağkalım ve kısa hastalık ilişkili sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir ( $p<0.005$ ). Çok değişkenli analizde ise nötrofili ve artmış NLO'nun kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak tedavi öncesi nötrofili ve artmış NLO kötü prognozla ilişkilendirilmiş ve NLO, nötrofiliye göre sağkalım tahmininde daha üstün bulunmuştur (161). Shubo Chan ve arkadaşlarının over kanserinde NLO'nun prognostik belirteç olarak değerlendirilip değerlendirilemeyeceği hususunda yaptığı meta-analizde yüksek NLO daha kısa hastaliksız sağkalımla ilişkili bulunmuştur ( $p=0.004$ ) (162). Aynı şekilde genel sağkalım da daha kısa bulunmuştur ( $p=0,04$ ). Aynı çalışmada etnik kökene göre NLO'nun genel sağkalıma etkisine baktıklarında Asyalılarda anlamlı olarak daha kısa genel sağkalım bulunmuştur ( $p=0.04$ ). Mingyi Zhou ve arkadaşlarının evre IIIC epitelyal over kanserli hastalarda NLO'nun ve platelet sayısının uzun vadeli prediktif değeri konulu çalışmada da yüksek NLO'nun daha kısa hastaliksız ( $p=0.022$ ) ve genel sağkalım ( $p=0.001$ ) ile ilişkili olduğu tespit edilmiş ve uzun vadeli kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmüştür (163). Qi-tao Huang ve arkadaşlarının over kanserli hastalarda NLO'nun prognostik değeri konulu meta-analizinde tedavi öncesi yüksek NLO'nun kısa genel ve hastaliksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Yine bu meta-analizde yüksek NLO'nun hastalığın evresi, CA 125 düzeyi, asit miktarı ve kemoterapiye yanıt oranı ile korele olduğu görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada artmış NLO'nun kötü prognozu doğrulayıcı bir değer olduğu tespit edilmiştir (164).

Çalışmamızda; over kanseri tanılı hastalarda Platelet/Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama hastaliksız sağkalım (48 aya karşılık 77,7 ay) daha kısa olarak tespit edilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,019$ ). Platelet /Lenfosit oranı medyan değer üzerinde olan hastalarda ortalama genel sağkalım (63,3 aya karşılık 93,4 ay) daha kısa olarak tespit edilmiştir ve genel sağkalım da iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,038$ ). Yıldız Y. ve arkadaşlarının epitelyal over kanseri tanısı alan

208 hasta içeren PLO'nun ve NLO'nun prognostik değerinin araştırıldığı çalışmada düşük PLO'da medyan genel sağkalım 76 ay, yüksek PLO'da 35 ay saptanmış. Sonuç olarak artmış PLO'nun over kanserinde kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (158). Supachi R. ve arkadaşlarının epitelyal over kanserinde PLO'nun prognostik faktör olarak belirlenip belirlenemeyeceğinin değerlendirildiği çalışmada PLO ile hastalığın evresi, suboptimal cerrahi ve sağkalım ile ilişkisi araştırılmış, yüksek PLO tek değişkenli analizde daha kısa hastaliksız sağkalım ( $p=0,003$ ) ve genel sağkalım ( $p=0.002$ ) ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada çok değişkenli analizde yüksek PLO ile hastaliksız sağkalım ( $p=0,138$ ) ve genel sağkalım ( $p=0.263$ ) arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bu çalışmada sonuç olarak epitelyal over kanserinde PLO'nun hastalığın evresi ve suboptimal cerrahi ile anlamlı ilişkisi olduğu tespit edilmiştir ( $p<0.001$ ) (151). Viren A.ve arkadaşlarının over kanserli hastalarda operasyon öncesi bağımsız prognostik belirteç olarak değerlendirilen PLO ile ilgili çalışmada, tek değişkenli analiz sonucunda yüksek PLO kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Aynı çalışmada median genel sağkalım yüksek PLO'da 14,5 ay bulunmuş ve yüksek PLO'nun kısa genel sağkalımla ilişkili olduğu saptanmıştır ( $p=0.03$ ) (165).

Çalışmamızda over kanserli hastalarda Platelet/Lenfosit oranı arttıkça daha kısa hastaliksız ( $p=0,019$ ) ve genel sağkalım ( $p=0,038$ ) tespit edildi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Over ve endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde olan hastalarda daha kısa hastaliksız ve genel sağkalım tespit edildi. Endometrium kanserli hastalarda Platelet/Lenfosit oranı arttıkça daha uzun hastaliksız ve genel sağkalım tespit edildi. Ancak bu durumlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Endometrium kanserinde çalışmanın daha çok erken evre kanser olgularını içermesi nedeni ile ileri evre kanser olgularını içeren daha fazla sayıda hasta grubu ile yapılacak çalışmalar sağkalım öngörüsünü değiştirebilir. Çalışmanın retrospektif ve hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızı kısıtlayan temel faktörlerdir. Çok merkezli ve hasta sayısı daha fazla olan prospektif çalışmalar planlanabilir. Ayrıca, yapılan çalışmalarda NLO ve PLO için farklı cutt off değerleri alınmıştır. Standart cutt off değerlerinin olmayışı çalışma sonuçlarını etkilemektedir. Çalışmalara dahil edilen hastaların hastalık evrelerinin farklı olması, coğrafi bölge ve ırk farklılıkları da çalışmalar arasındaki farklılığa neden olmuş olabilir mesela Kafkas ırkında yüksek nötrofil ve düşük lenfosit değerleri tespit edilmiştir. Ayrıca

nötrofili sebeplerinden birisi olan olan sigara içimi bilgisine de ulaşamaması sonuçları etkilemiş olabilir.

Over kanseri mortalitesi en yüksek jinekolojik kanser iken endometrium kanseri gelişen sosyokültürel seviye ile insidansı artan kanserdir. Bu sebeple hastanın yaşam kalitesini arttırmak, tedavi planlarını düzenleyip yaşam sürelerini uzatmak için rekürrens erken tespiti önemlidir. Tanı anında tedavimizi yönlendirecek ucuz ve prognostik faktörler önemlidir. Nötrofil lenfosit trombosit sayımı rutin tam kan sayımında yapılmaktadır ve cerrahi tedavi alan hastalarda preoperatif dönemde tam kan sayımı tetkiki yapılmaktadır. Ucuz, kolay ulaşılabilir, tekrarlanabilir bir yöntemdir. NLO'nun ve PLO'nun prognostik değeri tam kanıtlanmamış olsa da daha fazla hasta sayısı ile çok merkezli prospektif, randomize çalışmalarla desteklendiğinde NLO'nun ve PLO'nun inflamatuvar etkisi gösterilebilir ve klinikte prognostik bir belirteç olarak kullanılabilir.

## 6. SONUÇLAR

1. Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında ( $NLO < 1,8$ ) olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 118,17 (108,92–127,43) ay iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde ( $NLO \geq 1,8$ ) olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım 101,09 (79,58–122,6) ay olarak bulundu. Hastalıksız sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,263$ ).
2. Endometrium kanserinde Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin altında ( $NLO < 1,8$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 127,09 (117,669–136,51) ay iken, Nötrofil/Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde ( $NLO \geq 1,8$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım 112,00 (96,60–127,41) ay olarak bulundu. Genel sağkalımda iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,342$ ).
3. Endometrium kanserinde Platelet /Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan ( $PLO < 118,3$ ) hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 83,2 (74,8–91,7) ay iken Platelet /Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde olan ( $PLO \geq 118,3$ ) hastalarda 112,9 (98,1 - 127,8) ay olarak bulundu. Platelet /Lenfosit oranının hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,798$ ).
4. Endometrium kanserinde Platelet /Lenfosit oranı medyan değerinin altında olan ( $PLO < 118,3$ ) hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 106 (94,2–117,8) ay iken Platelet /Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde ( $PLO \geq 118,3$ ) olan hastalarda 119,2 (105,6–132,8) ay olarak bulundu. Platelet /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,813$ ).
5. Over kanserinde Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerinin altında ( $NLO < 2,6$ ) olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 76,1 (62,1 - 90,1) ay iken , Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerinin üzerinde ( $NLO \geq 2,6$ ) olan hastalarda 53,6 (32,3–75) ay olarak elde edildi. Nötrofil /Lenfosit oranının hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi elde edilmedi ( $p=0,067$ ).

6. Over kanserinde Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerin altında ( $NLO < 2,6$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 91,5 (73,8-109,3) ay iken, Nötrofil /Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde ( $NLO \geq 2,6$ ) olan hastalarda 66 (50,3-81,7) ay olarak tespit edildi. Nötrofil /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi tespit edilmedi ( $p=0,097$ ).
7. Over kanserinde Platelet /Lenfosit oranı medyan değerin altında ( $PLO < 170,9$ ) olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi 77,7 (64,8-90,5) ay iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde ( $PLO \geq 170,9$ ) olan hastalarda 48 (26,6-69,4) ay olarak tespit edildi. Platelet /Lenfosit oranının hastalıksız sağkalım üzerinde anlamlı etkisi tespit edildi ( $p=0,019$ ).
8. Over kanserinde Platelet /Lenfosit oranı medyan değerin altında ( $PLO < 170,9$ ) olan hastalarda ortalama genel sağkalım süresi 93,4 (76,9 - 109,8) ay iken, Platelet/Lenfosit oranı medyan değerin üzerinde ( $PLO \geq 170,9$ ) olan hastalarda 63,3 (47,8-78,9) ay olarak tespit edildi. Platelet /Lenfosit oranının genel sağkalım üzerinde anlamlı etkisi tespit edildi ( $p= 0,038$ ).
9. Bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Melisa M, Ferlay J, Ward E, Forman D, Global Cancer Statistics. A Cancer Journal for clinicians March/April 2011;61(2):69-90
2. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 18 2004-2010
3. Turgut A, Özler A, Sak ME, Evsen ME, SoydiñçHE, Başaranoğlu S. Retrospective Analysis of the patients with gynecological cancer: 11-Year Experience. J Clin Exp Invest 2012; 3:209-213.
4. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996; 46: 5-28.
5. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carcinoma of the endometrium in young women. Milit Med 1986; 151:25.
6. Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol 1984;64:417.
7. SEER database for patients treated in 1988 through 2006, staged according to the 2010 FIGO staging system (from Obstet Gynecol 2010; 116:1141).
8. Cooke EW, Pappas L, Gaffney DK. Does the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system for endometrial cancer lead to increased discrimination in patient outcomes? Cancer 2011; 117(18):4231-4237.
9. Kwon JS, Qiu F, Saskin R, Carey MS. Are uterine risk factors more important than nodal status in predicting survival in endometrial cancer? Obstet Gynecol 2009; 114(4):736-743.
10. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html> (Accessed on April 24, 2012).
11. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95:S161
12. Benedet JL, Bender H, Jones H III, Ngan HYS, Pecorelli S. FIGO staging classifications and the clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000;70:209-62.
13. Türkiye Kanser İstatistikleri Yıllığı 2017, s. 20
14. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005;55:10-30.(Level II-3)
15. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. J Cell Biochem 1995; 23:151.

16. Smith M, McCartney J. Occult High Risk Endometrial Cancer. *Gynecol Oncol* 1985; 22
17. Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigal RD: Estrogen replacement therapy. A prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular metabolic problems. *Am J Obstet and Gynecol*. 1988;158:1120.
18. Erkün E: Hormon Replasman Tedavisi ve Endometrium Kanseri, in: Ertüngealp E, Seyisoğlu H,
19. Tseng L & Gurpide E. Effects of progestins on estradiol receptor levels in human endometrium. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1975;41:402-404
20. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, ve diğ. Konjuge östrojenlerin son zamanlarda ve durdurulan kullanımı ile ilişkili lokalize ve yaygın endometrial kanser riski. *N Engl J Med* 1985; 313: 969.
21. Thompson D, Easton DF, Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1358.
22. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1974;2:122-129
23. Reproduced with permission from: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. *World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs*. IARC, Lyon, 2014. Copyright © 2014.
24. In: Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, editors. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7 ed. New York: Springer 2010.
25. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than one type. *Lancet Oncol* 2014; 15: at E268
26. Mandel Molinas N. Sık Rastlanan Jinekolojik Kanselerde Güncel Yaklaşımlar. İstanbul: Klan yayınları; 2010. p. 9-32.
27. Kanser Genom Atlas Araştırma Ağı, Kandath C, Schultz N, ve diğ. Endometrial karsinomun entegre genomik karakterizasyonu. *Doğa* 2013; 497: 67.
28. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 2013; 129:277.
29. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413.



30. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 85:145.
31. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC Cancer* 2009; 9:460.
32. Chen L, Berek JS. *Endometrial carcinoma: Clinical features and diagnosis*: Wolters Kluwer; [updated Apr 08, 2014].
33. 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.
34. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial cancer: a systematic quantitative review. *BJOG.* 2002;109(3):313-21
35. Debby A, Malinger G, Glezerman M, Golan A. Intra-uterine fluid collection in postmenopausal women with cervical stenosis. *Maturitas.* 2006;55(4):334-7.
36. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;177:29-33. 69
37. Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T, Anagnostou E, Asimakopoulos E, Stamatopoulos P, et al. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2720-5
38. Berek JS, Hacker NF. *Uterine Cancer. Gynecologic Oncology.* 5 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2010. p. 396-442.
39. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, Ramaswamy G. CA 125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1195-7.
40. Tarhan N.Ç., Aslan H. Jinekolojik kanserlerde bilgisayarlı tomografi. In: Ayhan A, ed. *Jinekolojik Onkoloji*: Güneş Publishing, 2012.
41. Akin O., Mironov S., Pandit-Taskar N., Hann L.E. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am* 2007; 45:167-182.
42. Kodama S, Kase H, Tanaka K, Matsui K: Multivariate analysis of prognostic factors in patients with endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 53:23,1996.
43. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.

44. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
45. Atasü T, Şahmay S: Uterusun malign hastalıkları. *Jinekoloji, ikinci baskı Nobel tıp kitabevleri, İstanbul, 2001,299-322.*
46. Lutz MH et al: Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 6:83,1978
47. Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, et al. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55:1753-7.
48. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E: Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer, 2: 9-32,1992.*
49. Madom LM, Brown AK, Lui F, Lower uterine segment involvement as a predictor for lymph node spread in endometrial carcinoma *Gynecol Oncol* 2007;107: 75.
50. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II Carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol oncol* 1991 ;40:55-65.
51. Kizer NT, Gao F, Guntupalli S Lower Uterine Segment Involvement is Associated with Poor Outcomes in Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma *Ann Surg Oncol* 2011;1419: 18.
52. Brown AK, Madom L, Moore R. The prognostic significance of lower uterine segment involvement in surgically staged endometrial cancer patients with negative nodes *Gynecol Oncol* 2007; 105: 55.
53. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:1009-1015.
54. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstetrics and gynecology.* 1992;80(4):655-9.
55. Kadar N, M.D., Howard D. Homesley, M.D., John H. Malfetano, M.D. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol. Oncol.* 46,145-149,199
56. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfeld A, et al. Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31:65-81

57. Liao BS, Twigg LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463-
58. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
59. Nout RA, Smit V, Putter H, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, van der Steen-Banasik EM, Mens JW, Slot A, Kroese MC, Van Bunningen BN, Ansink AC, van Putten WL, Creutzberg CL. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*.375(9717):816-23
60. Plaxe SC. Pretreatment evaluation, staging and surgical treatment: Wolters Kluwer; [updated Feb 11, 2014.].
61. Gray HJ, Koh W. Adjuvant treatment of intermediate-risk endometrial cancer: Wolters Kluwer; [updated Apr 10, 2014.]. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
62. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2004;92(3):744-51.
63. Hogberg T, Signorelli M, de Oliveira CF, Fossati R, Lissoni AA, Sorbe B, et al. Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer--results from two randomised studies. *Eur J Cancer*. 2010;46(13):2422-31.
64. Fleming G, DiSilvestro P. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers: Wolters Kluwer; [updated May 12, 2015.].
65. Havrilesky LJ, Secord AA, Bae-Jump V, Ayeni T, Calingaert B, Clarke-Pearson DL, et al. Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105(3):677-82.
66. Galaal K, Al Moundhri M, Bryant A, Lopes AD, Lawrie TA. Adjuvant chemotherapy for advanced endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5:CD010681.
67. Fotopoulou C, Gabra H. Endometrial Cancer. In: Price P, Skiro K, editors. *Treatment of Cancer*. 6 ed. Boca Raton: CRC Press; 2015. p. 405-16.
68. Secord AA, Geller MA, Broadwater G, Holloway R, Shuler K, Dao NY, et al. A multicenter evaluation of adjuvant therapy in women with optimally resected stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2013;128(1):65-70.
69. Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecologic oncology*. 1984; (1):85-10317.

70. Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer*. 1994;74(4):1303-8.
71. Campos SM, Cohn DE. Treatment of recurrent or metastatic endometrial cancer: Wolters Kluwer; [updated Jun 15, 2015].
72. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed., Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al.. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
73. Ben-Baruch G, Sivan E, Moran O, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma: a study of 25 cases and comparison with stage III-IV ovarian papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996; 60:393.
74. Berek JS, Crum C, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;119 Suppl 2:S118.
75. Lalwani N, P.S., Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N, Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers. implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*, 2011(31(3)): p. 625–46.
76. The American Joint Committee on Cancer, AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition, New York: Springer, 2010.
77. Prat J. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124:1
78. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer* Volume 20 March 2003 104, Issue 2, pages 228–32.
79. Men-luh Yen, Betty L Yen, Chyi-huey Bai, Ruey S Lin. Risk factors for ovarian cancer in taiwan: a case control study in a low incidence population *Gynecologic Oncology*. May 2003 Volume 2003;89(2):318–24
80. Jeffrey T. Quirk, Nachimuthu Natarajan. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999 *Gynecologic Oncology*. May 2005;97(2):519–23.
81. Hankinson S E, Hunter D J, Colditz G A, Willett W C Stampfer M J, Rosner B et al: Tubal Ligation, Hysterectomy, and Risk of Ovarian Cancer. A Prospective Study *JAMA*. 1993;270(23):2813-8.
82. Lancaster, M.J.P., C.B. Kauff, N.D, Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assesment for inherited gynecologic cancer predispositions. 2007: p. 159.
83. Bulletins, A.C.o.P., Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*, 2009. 113(1): p. 6-11.

84. Folkins, A.K. and T.A. Longacre, Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*, 2013. 62(1): p. 2-30.
85. Goff, B.A., et al., Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*, 2004. 291(22): p. 2705-12.
86. van Nagell JR, Jr., DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, Pavlik EJ, Kryscio RJ: Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer* 2007, 109(9):1887-1896.
87. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A, Grudzinskas JG, Oram D: Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *Bmj* 1993, 306(6884):1030-1034.
88. Berek JS, Bast RC, Jr.: Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer* 1995, 76(10 Suppl):2092-2096.
89. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, McTiernan A, Offit K, Perlman J, Petersen G: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997, 277(12):997-1003.
90. King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003, 302(5645):643-646.
91. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and Classification of Ovarian Tumors. *Cancer*. 2003 May 15;97(10 Suppl):2631-42.
92. Ayhan, A., *Jinekolojik Onkoloji*. 2002(Epitelyal over kanserleri): p. 133
93. Ludescher C, Weger AR, Lindholm J, Oefner D, Hausmaninger H, Reitsamer R, Mikuz G: Prognostic significance of tumor cell morphometry, histopathology, and clinical parameters in advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1990, 9(4):343-351.
94. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S: Carcinoma of the ovary. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2003, 83 Suppl 1:135-166.
95. Young, R.C., et al., Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med*, 1990. 322(15): p. 1021-7.
96. Ozols, R.F., et al., Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3194-200.

97. McGuire, W.P., et al., Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med*, 1996. 334(1): p. 1-6.
98. Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds): SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. In.: National Cancer Institute; 2008.
99. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC: Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991, 9(7):1138-1150.
100. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ: Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002, 20(5):1248-1259.
101. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K: Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001, 357(9251):176-182.
102. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 9th ed. Mosby. Edinburgh, London, New York, Oxford. 2004, pp.1649-1709.
103. Lavin, P.T., et al., CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol*, 1987. 69(2): p. 223-7.
104. Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, Eche N, Larbre H, Basuyau JP, Dalifard I, Hacene K, Pichon MF: CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol* 2006, 17(8):1234-1238.
105. Rice LW, Mark SD, Berkowitz RS, Goff BA, Lage JM: Clinicopathologic variables, operative characteristics, and DNA ploidy in predicting outcome in ovarian epithelial carcinoma. *Obstetrics and gynecology* 1995, 86(3):379-385.
106. Smith-Sorensen B, Kaern J, Holm R, Dorum A, Trope C, Borresen-Dale AL: Therapy effect of either paclitaxel or cyclophosphamide combination treatment in patients with epithelial ovarian cancer and relation to TP53 gene status. *British journal of cancer* 1998, 78(3):375-381.
107. Reles A, Wen WH, Schmider A, Gee C, Runnebaum IB, Kilian U, Jones LA, ElNaggar A, Minguillon C, Schonborn I: Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001, 7(10):2984-2997.

108. Onda T, Yoshikawa H, Yasugi T, Yamada M, Matsumoto K, Taketani Y. Secondary cytoreductive surgery for recurrent epithelial ovarian carcinoma: proposal for patients selection. *Br J Cancer*. 2005;92(6):1026-32
109. Chan, J.K., et al., Survival after recurrence in early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 307-11.
110. National comprehensive cancer network, 2014.
111. Chan, J.K., et al., The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*, 2010. 116(3): p. 301-6.
112. Bell J, Brady MF, Young RC, Lage J, Walker JL, Look KY, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2006;102(3):432-9.
113. Wimberger, P., et al., Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGOVAR). *Gynecol Oncol*, 2007. 106(1): p. 69-74.
114. Friedlander, M., et al., Clinical trials in recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 2011. 21(4): p. 771-5.
115. Aliustaoglu M, Bilici A, Ustaalioglu BB, Konya V, Gucun M, Seker M, Gumus M. The effect of peripheral blood values on prognosis of patients with locally advanced gastric cancer before treatment. *Med Oncol*. 2010; 27: 1060-5.
116. Hussein MR, Ahmed RA. Analysis of the mononuclear inflammatory cell infiltrates in the non-tumorigenic, pre-tumorigenic and tumorigenic keratinocytic hyperproliferative lesions of the skin. *Cancer Biol Ther*. 2005; 4: 819-21.
117. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 71-78.
118. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunol*, 2002; 3: 991-998.
119. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Three Es of Cancer Immunoediting. *Ann Rev Immunol*, 2004; 22: 329-360.
120. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214-21.

121. Smyth MJ, Crowe NY, Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Godfrey DI. NKT cells - conductors of tumor immunity? *Curr Opin Immunol* 2002;14(2):165-71.
122. Khong HT, Restifo NP. Natural selection of tumor variants in the generation of "tumor escape" phenotypes. *Nat Immunol.* 2002; 3(11): 999-1005.
123. Dunn GP, Koebel CM, Schreiber RD. Interferons, immunity and cancer immunoediting. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(11): 836-48.
124. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer.* 2005; 93: 273-8.
125. Teramukai S, Kitano T, Kishida Y, et al. Pretreatment neutrophil count as an independent prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of Japan Multinational Trial Organisation LC00-03. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 1950-8.
126. Whiteside TL. Immune responses to malignancies. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111(2): 677-86.
127. Zitvogel L, Tesniere A, Kroemer G. Cancer despite immunosurveillance: immunoselection and immunosubversion. *Nat Rev Immunol.* 2006; 6(10): 15-27.
128. Lee CC, Liu KJ, Huang TS. Tumor-Associated Macrophage: Its role in tumor angiogenesis. *J Cancer Mol.* 2006; 2(4): 135-40.
129. Gratchev A, Kzhyshkowska J, Köthe K, Muller-Molinet I, Kannookadan S, Utikal J, et al. M $\phi$ 1 and M $\phi$ 2 can be re-polarized by Th2 or Th1 cytokines, respectively, and respond to exogenous danger signals. *Immunobiology.* 2006; 211(6-8): 473-86.
130. Litman G, Cannon J, Dishaw L. Reconstructing immune phylogeny: new perspectives. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(11): 866-879
131. Harty J, Tvinnereim A, White D. CD8+ T cell effector mechanism in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* 2000; 18: 275-308
132. Jilka B, Blann A, Pernerstorfer T, et al. Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. No acute effects of aspirin. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:857-63
133. Dionigi R, Dominioni L, Benevento A, et al. Effects of surgical trauma of laparoscopic vs. open cholecystectomy. *Hepatogastroenterology* 1994; 41:471-76.
134. O'Mahony JB, Palder SB, Wood JJ, et al. Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. *J Trauma* 1984;24:869- 75.



135. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts—Rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* 2001;102:5-14.
136. Zhang X, Zhang W, Feng L-j (2014) Prognostic Significance of Neutrophil Lymphocyte Ratio in Patients with Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(11): e111906. doi:10.1371/journal.pone.0111906
137. K.M. Sarraf, E. Belcher, E. Raevsky, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer *J Thorac Cardiovasc Surg*, 137 (2009), pp. 425–428
138. S.C. Kao, N. Pavlakis, R. Harvie, et al. High blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is an indicator of poor prognosis in malignant mesothelioma patients undergoing systemic therapy *Clin Cancer Res*, 16 (2010), pp. 5805–5813
139. H. Cho, H.W. Hur, S.W. Kim, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment *Cancer Immunol Immunother*, 58 (2009), pp. 15–23
140. Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, et al (2012). Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*, 14, 864-9
141. Bishara S, Griffin M, Cargill A et al (2008) Pretreatment white blood cell subtypes as prognostic indicators in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 138:71–75
142. den Ouden M, Ubachs JM, Stoot JE, van Wersch JW (1997) Whole blood cell counts and leucocyte differentials in patients with benign or malignant ovarian tumours. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 72:73–77
143. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al (2002). Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*, 13, 1460-8.
144. Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Smyth MJ, Van Kaer L, Okumura K, et al. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood*. 2002;100(5):1728-33.
145. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, Kose F, Ayhan A. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2004;103(1):82-5.
146. Kaplan KL, Broekman MJ, Chernoff A, Lesznik GR, Drillings M (1979). Platelet alpha-granule proteins: studies on release and subcellular localization. *Blood*, 53, 604-18

147. Dubernard V, Arbeille BB, Lemesle MB, Legrand C (1997). Evidence for an alpha-granular pool of the cytoskeletal protein alpha-actinin in human platelets that redistributes with the adhesive glycoprotein thrombospondin-1 during the exocytotic process. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17, 2293-305.
148. Qian X, Tuszynski GP (1996). Expression of thrombospondin-1 in cancer: a role in tumor progression. *Proc Soc Exp Biol Med*, 212, 199-207.
149. Szkandera J, Pichler M, Absenger G, et al. The elevated preoperative platelet to lymphocyte ratio predicts decreased time to recurrence in colon cancer patients. *Am J Surg*.2014;pii: S0002-9610(14)00043-9. doi: 10.1016/j.amjsurg.2013.10.030. [Epub ahead of print]
150. Rassouli A, Saliba J, Castano R, Hier M, Zeitouni AG. Systemic inflammatory markers as independent prognosticators of head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck*. 2013 Dec 13; doi: 10.1002/hed.23567.
151. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T (2012). Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*, 23, 265-73.
152. Li AJ, Madden AC, Cass I et al (2004) The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 92:211–214
153. Ayhan A, Bozdog G, Taskiran C, Gultekin M, Yuce K, Kucukali T. The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):902-5.
154. M Cummings , L Merone , C Keeble , L Burland , M Grzelinski , K Sutton , N Begum , A Thacoor , B Green , J Sarveswaran , R Hutson and N M Orsi. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *British Journal of Cancer* (2015) p113, 311–320
155. Temur I, Kucukgoz Gulec U, Paydas S, Guzel A B, Sucu M , Vardar M A. Prognostic value of pre-operative neutrophil/lymphocyte ratio, monocyte count, mean platelet volume, and platelet/lymphocyte ratio in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jul;226:25-29.
156. Ethier J L, Desautels D N, Templeton A J, Oza A, Amir E, Lheureux S. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology*, Volume 145, Issue 3, 584 – 594
157. Tomoko Haruma, Keiichiro Nakamura, Takeshi Nishida, Chikako Ogawa, Tomoyuki Kusumoto, Noriko Seki and Yuji Hiramatsu. Pre-treatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is a Predictor of Prognosis in Endometrial Cancer. *Anticancer Research* January 2015 vol. 35 no. 1 337-343

158. Yildiz Y, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Varol U, Yildiz I, Akyol M, Kabadayi G, Taskaynatan H, Salman T, Bayoglu V, Oflazoglu U, Tarhan MO. Prognostic value of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(3):444-448.
159. Li, Z., Hong, N., Robertson, M., Wang, C., & Jiang, G. D. (2017). Preoperative red cell distribution width and neutrophil-to-lymphocyte ratio predict survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Scientific Reports*, 7, [43001]. <https://doi.org/10.1038/srep43001>.
160. HB Cho, HW Hur, SW Kim, SH Kim, JH Kim. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunology, Immunotherapy* January 2009, Volume 58, Issue 1, pp 15–23
161. N Komura, S Mabuchi, E Yokoi, K Kozasa, Kuroda Hiromasa, Sasano Tomoyuki, Matsumoto Yuri, Kimura Tadashi. Comparison of clinical utility between neutrophil count and neutrophil–lymphocyte ratio in patients with ovarian cancer: a single institutional experience and a literature review. *International Journal of Clinical Oncology* February 2018, Volume 23, Issue 1, pp 104–113.
162. Shubo Chen, Liu Zhang, Guangyue Yan, Sijin Cheng, Abdel HamidFathy, Nana Yan, and Yongzhao Zhao: Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is a Potential Prognostic Biomarker in Patients with Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 7943467, 7 pages.
163. Zhou M, Li L, Wang X, Wang C, Wang D. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet Count Predict Long-Term Outcome of Stage IIIC Epithelial Ovarian Cancer. *Cell Physiol Biochem* 2018;46:178–186
164. Q Huang, L Zhou, W Zeng, Q Ma, W Wang, M Zhong, Y Yu. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cell Physiol Biochem* 2017;41:2411–2418
165. Viren Asher, Joanne Lee, Anni Innamaa, Anish Bali. Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clinical and Translational Oncology* July 2011, 13:499