





**T.C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**
**SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

# PREOPERATİF SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİNİN(SIRI) NONENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE PROGNOZ ve SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Fatma Ülkü Betül Kurt**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL**
**2022**







**T.C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN**
**SAĞLIK UYGULAMA ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI**

# PREOPERATİF SİSTEMİK İNFLAMATUAR YANIT İNDEKSİNİN(SIRI) NONENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE PROGNOZ ve SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ

**Dr. Fatma Ülkü Betül Kurt**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel**

**(TIPTA UZMANLIK TEZİ)**

**İSTANBUL**
**2022**

**BEYAN**

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kuralları'na uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Mevcut yapılan tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu,
- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Mevcut yapılan tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza
Dr. Fatma Ülkü Betül Kurt
23.12.2022

# 1. TEŞEKKÜR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Anabilim Dalı Başkanı, Prof. Dr. İsmail Özdemir'e, bir kadın doğum hekiminin karşılaşacağı en sıkıntılı durumlar için bizi donanımlı olarak yetiştirdiği, cerrahi usul ve disiplin başta olmak üzere öğrettikleri için çok teşekkür ederim. Bunun yanında bebeğimi miadında sağlıkla kucağıma almamdaki emekleri için minnettarım.

Tez danışmanım Doç. Dr. İlkbal Temel Yüksel'e asistanlık hayatım boyunca insani ve akademik yönüyle örnek olduğu için, hocalığı ve ablalığı için çok teşekkür ederim. Tez hocam olduğu andan itibaren ise fedakarlığını ve desteğini unutmam imkânsız. Her şey için sonsuz teşekkürler.

Üzerimde çok emeği bulunan Doç. Dr. Hale Göksever Çelik ablama öğrettikleri, özverisi ve anlayışı için, çok teşekkür ederim.

Asistanlığa başladığım günden beri ilklerimin hepsinde yanımda olan, ablam, doktorum Op. Dr. Hacer Sadıkoğulları'na sevgim ve şükranım tarifsiz. Umarım hep yanımda olur.

Uzmanlık eğitimim süresince, çok şey öğrendiğim hocalarıma, uzman abi ve ablalarıma, kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma bu vesileyle teşekkür etmeyi bir borç bilirim. 4 yıl boyunca birlikte çalıştığımız ebe, hemşire, sekreter ve personel çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık hayatımın hayatıma kattığı en güzel insanlar, dosttan öte kardeşim olmuş canım eşkıdemlerim Dr. Şeyma Çolak Yüksek, Op. Dr. Zelina Öztürk, Op. Dr. Bilgehan Sağlık Gökmen, Op. Dr. Aleyna Aydın ve Op. Dr. Sultan Mayuncur'a her şey için sonsuz teşekkürler.

Asistanlık sürecimin en zor günlerinde ev arkadaşım olmuş, beni tüm gayretiyle maddi manevi desteklemiş ve desteklemekte olan kardeşim Mustafa Oğuzhan Kısa'ya çok teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamın en büyük, en güzel sebepleri, sevgisi, ilgisi ve fedakarlıklarıyla büyüten, her hal ve anımda beni destekleyen annem Nurgül Kısa ve babam Yusuf Kısa başta olmak üzere en küçük ferdinden en büyük ferdine kadar KISA ailesine çok teşekkür ederim. Aile olduğumuz günden beri sevgi, anlayış, merhamet ve fedakarlıkları için annem Şükriye Kurt ve babam Mehmet Kurt'a, kardeşim Rumeysa Kurt'a sonsuz teşekkürler.

Son olarak tanıştığımız andan beri her güzellikte ve zorlukta yanımda olan, yol arkadaşım, hayat arkadaşım, eşim Muhammet Üzeyir Kurt'a çok teşekkür ederim. Ve küçücük omuzlarıyla annesi için fedakârlık yapan canım kızım Nihal Zeynep, varlığın için sonsuz şükürler olsun.

# 1. İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR……...i
2. İÇİNDEKİLER…….iii
3. TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ…….……iv
4. KISALTMALAR…….…..v
5. ÖZET…….……vi
6. ABSTRACT…….……....vii
7. GİRİŞ ve AMAÇ……...……1
8. GENEL BİLGİLER……3
9. GEREÇ ve YÖNTEM……..25
10. BULGULAR…….…...27
11. TARTIŞMA ……45
12. SONUÇ ……..……...50
13. KAYNAKLAR…….....51

# 2. TABLO, ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

**Tablo 1.** Endometrium Adenokarsinomlarında Patogenetik Sınıflama

**Tablo 2.** WHO 2014 Endometrial Karsinom Histolojik Sınıflama

**Tablo 3.** 2009 FIGO Endometrium Karsinomu Cerrahi Evrelendirmesi

**Tablo 4.** Klinik Evre 1 Endometrium Kanseri; Uzak Organ Metastazına Karşı Histolojik Grade ve Myometrial İnvazyon

**Tablo 5.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

**Tablo 6.** Hastaların Laboratuvar Değerleri

**Tablo 7.** Hastaların Laboratuvar Değerleri

**Tablo 8.** Hastaların Klinik Özelliklerinin SIRI Değerlerine Göre Karşılaştırılması

**Tablo 9.** Hastaların Klinik Özelliklerinin NLO, TLO ve LMO Değerlerine Göre Karşılaştırılması

**Tablo 10.** Hastalıksız Sağkalım Analizi

**Şekil 1.** Endometrium kanserinde Borkhmann ikili sınıflandırması ile histolojik ve endometrium kanseri moleküler sınıflaması arasındaki ilişki (Şekil "Özgül N, Akgör U. Non-endometrioid endometrial kanserlere yaklaşım. Sancı M, editör. Jinekolojik Onkolojide Tartışmalı Konular. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.103-9." makalesinden alıntılanmıştır.)

**Grafik 1.** Non-endometrioid Tip Endometrium Kanseri Hastalarının SIRI, NLO, TLO ve LMO Değerlerinin Nüks Öngörebilme ROC Eğri Grafiği

**Grafik 2.** SIRI Değerlerine göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

**Grafik 3.** Evrelere göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

**Grafik 4.** Non-endometrioid Tip Endometrium Kanseri Hastalarının SIRI, NLO, TLO ve LMO Değerlerinin Nüks Öngörebilme ROC Eğri Grafiği

**Grafik 5.** SIRI Değerlerine göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

**Grafik 6.** Evrelere göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

# 4. KISALTMALAR

**D&C:** Dilatasyon – Küretaj

**DM:** Diyabetes Mellitus

**DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit

**ER:** Östrojen reseptörü

**FGF-2:** Fibroblast Büyüme Faktör

**FİGO:** Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

**G:** Grade

**HT:** Hipertansiyon

**IL:** İnterlökin

**KT:** Kemoterapi

**LMO:** Lenfosit/Monosit Sayısı

**LVSI**: Lenfovasküler alan invazyonu

**MMP:** Matriks metalloproteinazlar

**NF-KB:** İnflamatuar Transkripsiyon Faktörüv

**NLO:** Nötrofil/ Lenfosit Sayısı

**PCOS:** Polikistik Over Sendromu

**PLO:** Trombosit/ Lenfosit Sayısı

**PR:** Progesteron reseptörü

**PTEN:** Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu

**P-53:** Tümör protein 53

**RT:** Radyoterapi

**SIRI:** Nötrofil Sayısı*Monosit Sayısı/ Lenfosit Sayısı

**SEER:** Surveillance, Epidemiology, and End Results

**VEGF:** Vasküler Endoteliyal Büyüme Faktörü

**WHO:** Dünya Sağlık Örgütü

# 5. ÖZET

**Amaç:** Çalışmamızda amacımız endometrium kanseri tanısı ile opere edilen ve patoloji sonucu non-endometrioid endometrium kanseri gelen hastalarda preoperatif periferik kandan hesaplanan sistemik inflamatuar yanıt indeksinin (nötrofil sayısı x monosit sayısı/lenfosit sayısı) prognoz ve sağkalımla ilişkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve yöntem**: Çalışmamıza hastanemizde Ocak 2019-Eylül 2022 tarihleri arasında endometrium kanseri nedenli opere edilen ve nihai patoloji sonucu non-endometrioid tip endometrium kanseri olarak gelen 18 yaş üzerinde olan 55 hasta dahil edildi. Primer cerrahi geçirmemiş hastalar ve inflamatuar, hematolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olan, postoperatif takiplerine ulaşılamayan, hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların ameliyat öncesi bir hafta içinde alınan kan örneklerinden elde edilen SIRI değerleri inflamatuar belirteç olarak kabul edildi. Bu belirteç ile demografik faktörler, prognostik faktörler, patoloji, operasyon sonrası nüks gelişme durumu ve hastaların genel sağkalım süresi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda hastalıksız sağkalım ortalaması 20.8±14.3 ay ve ortancası 19 ay olup 1-51 ay arasında değişmekteydi. SIRI cut off değeri 1,46 olarak belirlendi. SIRI 1.46 ve altında olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalımı 21.2 ay, SIRI>1.46 olanların 23.3 aydı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=.938) Ayrıca çalışmamızda tümör tutulumunu belirten patoloji bulguları, FIGO evresi, histolojik grade, nüks gelişimine göre SIRI değerlerini karşılaştırdığımızda anlamlı fark bulunmadı.

**Sonuç:** 2016'dan bu yana kanser hastalarında bir prognostik parametre olarak etkisi araştırılan SIRI indeksi bildiğimiz kadarıyla literatürde nonendometrioid endometrium kanseri hastalarında çalışılmamıştır. Her hastadan operasyon öncesi istenen bu tetkikin nonendometrioid endometrium kanserinde prognostik faktör olarak kullanımının; prognoz ve sağ kalımı öngörmede, operasyon öncesi ve sonrası tedavi planı yapmada faydalı olacağını düşünmekteyiz. İlerleyen zamanlarda daha büyük örneklemli, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmaların yapılmasıyla SIRI değeri ile nonendometrioid tip endometrium kanserleri arasındaki ilişki hakkında daha net bilgiler ortaya çıkaracağını düşünüyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** endometrium kanseri, prognoz, SIRI, inflamasyon.

# 6. ABSTRACT

**Objective:** Who were operated on the diagnosis of endometrial cancer and whose pathology resulted in non endometrioid endometrial cancer to reveal the relationship between the systemic inflammatory response index (neutrophil count x monocytes count/lymphocyte count) calculated from preoperative peripheral blood with prognosis and survival in patients.

**Materials and methods**: 55 patients over the age of 18 who were operated for endometrial cancer in our hospital between January 2019 and September 2022 and whose final pathology result was non endometrioid type endometrial cancer were included in our study. Patients who did not undergo primary surgery, and those with a history of inflammatory, hematological or autoimmune diseases, and those whose postoperative follow-ups could not be reached, were not included in the study. The SIRI values obtained from the blood samples taken within one week before the surgery were considered as inflammatory markers. It was investigated whether there is a relationship between SIRI and demographic factors, prognostic factors, pathology, postoperative recurrence and overall survival of the patients.

**Results:** In our study, the mean disease-free survival was 20.8±14.3 months, with a median of 19 months, which ranged from 1-51 months. We determined The SIRI cut off value of 1.46. The mean disease-free survival of patients with SIRI 1.46 and below was 21.2 months, and those with SIRI>1.46 were 23.3 months, and there was no statistically significant difference between the two groups (p=.938) In addition, in our study, pathology findings indicating tumor involvement, FIGO stage, histological grade, SIRI according to the development of recurrence. When we compared the values, no significant difference was found.

**Conclusion:** The SIRI index, whose effect has been investigated as a prognostic parameter in cancer since 2016, has not been studied in non endometrioid endometrial cancer patients to the best of our knowledge. The use of this test, which is requested from each patient before the operation, as a prognostic factor in non endometrioid endometrial cancer; We think that it will be useful in predicting prognosis and survival, and a treatment plan before and after the operation. We think that in the future, multicenter,

prospective, randomized controlled clinical studies with larger samples will reveal more clear information about the relationship between the SIRI value and nonendometrioid type endometrial cancers.

**Keywords:** endometrial cancer, prognosis, SIRI, inflammation.

# 7. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser iken, dünya çapında en yaygın ikinci jinekolojik kanserdir[1]. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ise kadınlarda tüm yaş grupları içinde meme (%25.5), tiroid (%11.9), kolorektal (%8.1) ve akciğer (%6) kanserinden sonra en sık görülen 5. kanser türüdür (%5.6). En sık postmenopozal dönemde görülürken, olguların yalnızca %15'i premenopozal dönemde görülmektedir. Tanı anında hastaların yaklaşık %95 i semptomatiktir. Vakaların yaklaşık %90'ında vajinal kanama görülür, kimi zaman vajinal akıntı, pyometra ve ağrı bulgulara eşlik edebilir [2].

Endometrium kanserinde Borkhman ikili sınıflandırması endometrium kanserlerini karsinogenez, histopatolojik özellik ve prognozlarına göre iki alt gruba ayırır. Bu gruplardan tip 1 endometrium kanserleri klinikte daha sıklıkla karşımıza çıkar. Tip 1 endometrium kanseri, daha iyi prognozlu ve östrojen bağımlı kanserlerdir. Çoğunlukla düşük gradeli ya da tanı anında uterus korpus ile sınırlıdır[3]. Tip 2 endometrium kanserleri ise daha nadir, daha agresif, kötü prognozlu, yüksek riskli bir varyant olarak tanımlanmıştır[4]. Östrojen kaynaklı olmayıp atrofi zemininden gelişen kanserlerdir. Grade 3 endometrioid ve non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, transisyonel, mezonefrik ve undiferansiye) histolojideki tümörler, Tip II endometrium kanseri grubunda yer almaktadır. Tip II endometrium kanserleri tüm endometrium kanserlerin yüzde 10 ila 20'sini oluşturur, buna karşın endometrium kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 40'ını tip II tümörler oluşturmakta [5] ve Tip II endometriyal kanser insidansı belirsiz nedenlerle artmaktadır[6]. Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içeren multidisipliner bir tedavi yaklaşımına rağmen, önemli sayıda hasta tekrarlayan hastalıktan muzdariptir ve ileri evre veya tekrarlayan endometrium kanserli kadınların klinik sonuçları kötüdür[7].

Endometrium kanseri için prognostik faktörler arasında başlangıç evresi, grade, histolojik alt tip, tanı yaşı, tümör boyutu, myometrial invazyon ve lenfovasküler invazyon (LVSI) yer alır[8]. Bununla birlikte, bu risk faktörleri, özellikle endometrioid olmayan endometrium kanserli hastalarda sağkalım sonuçlarını tahmin etmek için yeterli değildir. Tümör supresör genler olan PTEN ve K-ras'taki değişiklikler ve mikrosatellite dengesizliği endometrioid endometrium kanserleri ile

ilişkilendirilirken, bu değişiklikler non-endometrioid histolojilerde nadiren izlenir. Non-endometrioid tümörlerde ise p53 mutasyonu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)'deki değişiklikler önemli rol oynar[9].

Kronik inflamasyonun, hızlı hücre bölünmesi ve DNA tamir mekanizmalarında bozulma sonucunda çeşitli mutasyonlara neden olduğu bilinmektedir.[10] Malign tümörlerde de vücutta sistemik inflamasyon meydana gelir. Son çalışmalar, sistemik inflamatuar yanıtların karsinojenez, ilerleme ve prognozdaki rolünü desteklemektedir[11], [12]. Vücutta gerçekleşen bu inflamasyonun gösterilmesi için son yıllarda sistemik inflamatuvar yanıt indeks parametreleri (Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO) ve monosit-lenfosit oranı (LMO)) kullanılmaya başlanmıştır[13]. Bunlara ek olarak, 2016 yılında geliştirilen ve preoperatif alınan periferik kan örneklerinde nötrofiller × monositler/lenfositler olarak hesaplanan sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) adlı inflamasyonla ilgili parametre, kanserle ilişkili inflamatuar yanıtı iyi yansıtabilir [14]. Bu inflamasyon parametrelerinin son yıllarda, çeşitli kanser türlerinde (mesane, meme, pankreas kanseri gibi) prognoz ve evreleme amaçlı kullanılabilirliği araştırılmaktadır[15]. Bunun yanısıra endometrium kanseri ve serviks kanseri gibi birçok jinekolojik kanserin prognozunu tahmin etmek için kullanılmaktadır[16], [17]. Özellikle IL-6 (İnterlökin-6), IL-1(interlökin-1), TNF-alfa (tümör nekroz faktör) gibi proinflamatuar sitokinlerin artışı yoluyla ortaya çıkan inflamasyonun endometriyal karsinogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Endometrium kanseri ve sistemik inflamatuar yanıt indeksi ilişkisini ele alan çalışmaların çoğu endometrioid tip endometrium kanseri olan hastaları içermekte olup nonendometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda ise bu oranların prognostik değeri belirsizdir. Bu nedenle, bu çalışmanın amacı nonendometrioid endometrium kanseri olan hastalarda sistemik inflamatuar yanıt indeksinin prognostik değerini değerlendirmektir.

# 8. GENEL BİLGİLER

## 8.1. EPİDEMİYOLOJİ

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malignitesidir. Amerika Birleşik Devletleri (2020) istatistik verilerine göre kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra en sık görülen 4. Kanserdir[18]. Kanser ölümlerinin 8. en sık nedenidir[19]. Kadınların endometriyum kanserinden ölme olasılığı ise yaklaşık %5' tir ve beyaz ırkta görülme sıklığı siyah ırka göre daha yüksek olmasına rağmen mortalite oranları geç tanıya bağlı olarak siyah ırkta beyaz ırka göre 2 kat daha fazladır. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program verilerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 2022 yılı için tahmin edilen yeni uterin kanser vaka sayısı 65.950, beklenen ölüm sayısı 12.550 olarak öngörülmektedir[20]. Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ise kadınlarda en sık görülen 5. kanser türü uterus korpus kanseri olup Türkiye'de kanser nedeniyle ölümlerin 7. en sık nedenidir ve hastaların öncelikli olarak postmenopozal dönemdeki kadınlar olduğu, yaş ilerledikçe hastaların prognozunun kötüleştiği bilinmektedir.

Endometrium kanseri, en sık 55-64 yaş aralığında postmenopozal kadınlarda ve %20-25 premenopozal dönemde görülmekle birlikte %5 oranında 40 yaşından önce de görülebilmektedir. 40 yaş öncesi artan obezite ve diyabet insidansı nedeniyle kanser insidansının da artması beklenmektedir.

Endometrioid tip kanser hastalarının medyan tanı yaşı 63'tür. Hastaların yaklaşık %67'sinde uterusa sınırlı hastalık, %20'sinde rejyonel yayılım ve %9'unda uzak metastaz mevcutken tanı konur ve 5 yıllık sağkalımları yaklaşık %83'tür.[20] Bunun aksine, non-endometrioid tip kanser hastalarının ortalama yaşı 67'dir ve tanı anında en az yarısı korpus dışına yayılmıştır. 5 yıllık sağkalımları berrak hücreli karsinomlar için yaklaşık %62 ve seröz kanserler için %53'tür.

## 8.2. HİSTOPATOLOJİ ve PATOGENEZ

Endometrial kanserler, ilk olarak 1983 yılında tip I ve tip II tümörler olarak ikiye ayrılmıştır. (Tablo 1) [21]

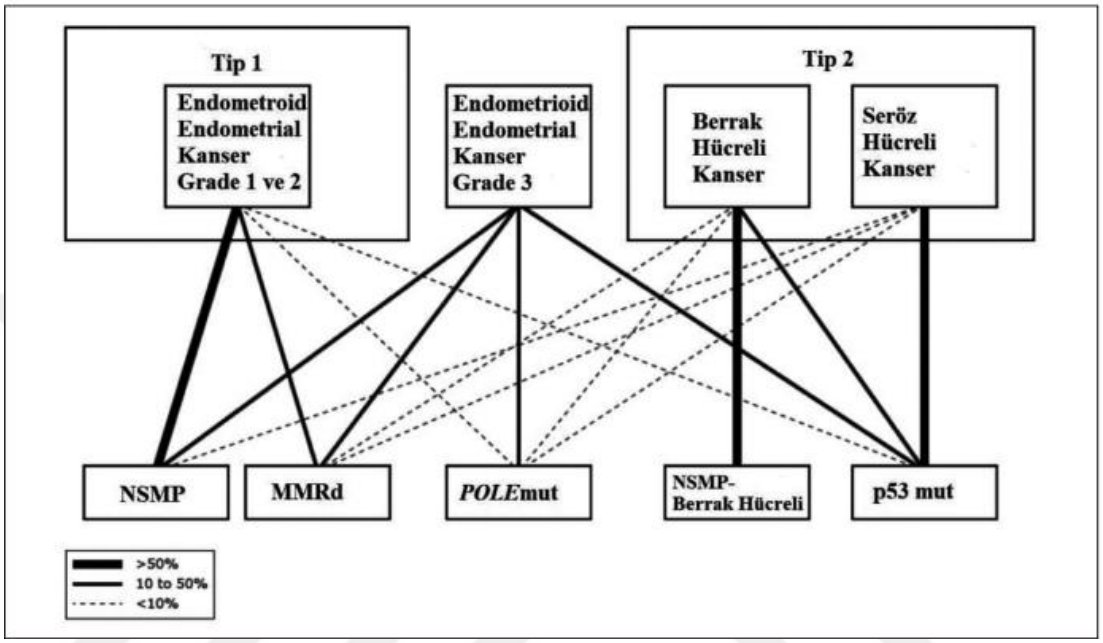
**Tablo 1.** Endometrium Kanserlerinin Patogenetik Sınıflandırılması

| **Özellik** | **Tip 1 Endometrium Kanseri** | **Tip 2 Endometrium Kanseri** |
|---|---|---|
| Sıklık | %80-90 | %10-20 |
| Yaş | Genç, perimenopozal | Yaşlı, postmenopozal |
| Genotip | PTEN mutasyonu | P53 mutasyonu |
| Fenotip | Obez, diyabetik, hipertansif | Zayıf |
| Östrojenle ilişki | Var | Yok |
| Geliştiği zemin | Premalign endometrium | Atrofik endometrium |
| Evre | Erken | İleri |
| Grade | Grade 1-2 | Grade 3 |
| Prognoz | İyi | Kötü |
| Tipik histoloji | Endometrioid | Seröz papiller ve berrak hücreli |

Tip I tümörler vakaların yaklaşık %80'nini oluşturmaktadır. Karşılanmamış östrojene (östrojen replasman tedavisi, obezite, anovulatuar sikluslar, östrojen salgılayan tümörler gibi) maruziyeti artıran herhangi bir faktör endometrial hiperplaziye yol açarak atipik hiperplazi ve tip 1 endometrium kanseri görülme riskini artırır. Östrojene maruziyeti azaltan ya da progesteron düzeyini artıran faktörler ise (oral kontraseptifler ya da sigara içimi gibi) koruyucu olma eğilimindedir. Tip 1 tümörler histolojik olarak endometrioid tipte, düşük dereceli, yüzeysel myometriyal invazyon gösteren, erken evreli, yavaş büyüyen tiptedir ve progestinlere karşı oldukça duyarlıdır. Bu tümörler daha iyi prognoza sahip olma eğilimindedir. Tip II tümörler ise hiperöstrojenizm ile ilişkili değildir. Endometriyumu uyaracak östrojeni olmayan kadınlarda görülür ve hiperplazi zemininden gelişmez. Daha çok atrofik endometrium zemininden gelişir. Hastalar daha çok yaşlı, beyaz olmayan, multipar, halihazırda sigara içen ve tamoksifen ile tedavi edilen meme kanseri olan hastalardır. Bu tümörler daha kötü bir prognoza işaret eder, çünkü genellikle kötü diferansiyedirler, non-endometrioid histolojiye sahiptirler, tanı anında derin invazyon mevcuttur ve lenfovasküler yayılma için yüksek bir potansiyel taşırlar.

2020 yılında Dünya Sağlık Örgütü, Kadın Genital Yolu Tümörleri Sınıflandırması'nı yenilemiştir. Bu sınıflamada endometrium kanserleri için önerilen yeni moleküler sınıflandırma sistemi ve endometrium kanserinde Borkhman'ın ikili sınıflandırması arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (Şekil 1) [22].

Tip 1 endometrioid tümörlerde PTEN, FGFR2, ARID1A, CTNNB1, PIK3CA, PIK3R1, K-RAS, B-katenin ve mikrosatellit instabilite mutasyonları izlenirken tip 2 non-endometrioid tümörlerde p53, mikrosatellit instabilite, PIK3CA, PPP2R1A, HER-2/neu over-ekspresyonu, azalmış E-kaderin ekspresyonu ve p16 inaktivasyonu mutasyonları izlenmektedir [23].




**Şekil 1.** Endometrium kanserinde Borkhmann ikili sınıflandırması ile histolojik ve endometrium kanseri moleküler sınıflaması arasındaki ilişki (Şekil "Özgül N, Akgör U. Non-endometrioid endometrial kanserlere yaklaşım. Sancı M, editör. Jinekolojik Onkolojide Tartışmalı Konular. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.103-9." makalesinden alıntılanmıştır.)

**Tablo 2.** WHO 2014 Endometrial Karsinom Histolojik Sınıflama

| ENDOMETRİOİD | NON-ENDOMETRİOİD |
|---|---|
| • Endometrioid adenokarsinom<br>• Endometrioid adenokarsinom varyantları:<br>-Skuamöz farklılaşma ile birlikte (Adenoakantom,Adenoskuamoz karsinom)<br>-Villoglandular<br>-Sekretuar<br>• Müsinöz karsinom | • Seröz adenokarsinom<br>• Seröz endometrial intraepitelyal karsinom<br>• Berrak hücreli karsinom<br>• Nöroendokrin karsinom<br>• Undiferansiye karsinom<br>-Dediferansiye karsinom |

### 8.2.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrial kanserlerin yaklaşık %80'i endometrioid tiptedir. FIGO sistemi ile glandüler ve solid tümör bileşenlerinin nispi oranlarına göre 1'den 3'e kadar sınıflandırılır; solid tümör bileşeni %5 ve daha az olanlar grade 1; solid tümör bileşeni %6 ile %50 arasında olanlar grade 2; ve solid tümör bileşeni %50'den fazla olanlar grade 3 olarak sınıflandırılır. Grade 1 ve grade 2 tümörler düşük grade olarak kabul edilir ve genellikle iyi bir prognoz ile ilişkilidir, oysa grade 3 tümörler orta ila kötü prognoz ile ilişkilidir.

### 8.2.2. Seröz Adenokarsinom

Seröz karsinomlar, non-endometrioid endometrial kanserin en agresif tipi olup sık mitoz ve nekrozlu yüksek oranda pleomorfik tümör hücreleriyle kaplı papilla varlığı görülmesi ile histolojik tanısı konulur. Çoğu zaman myometrial invazyon belirgindir ve vasküler invazyon sık görülür. Sıklıkla endometrial poliplerde ortaya çıkar. Daha önce seröz endometrial intraepitelyal karsinom seröz adenokarsinomun bir öncülü görülmekle birlikte artık ayrı bir histolojik tip olarak ele alınmaktadır. Çünkü transtubal yayılım ile stromal invazyon yapmadan ileri evrelerde rastlanmıştır.

### 8.2.3. Berrak Hücreli Adenokarsinom

Histolojik olarak papiller, katı ve tübülokistik paternlerden birini ya da birkaçını gösterebilir. Tümöre ismini veren durum birçok hücrede şeffaf sitoplazma görülmesidir. Nükleer atipi belirgindir ve tümörler yüksek nükleer derece gösterir.

### 8.2.4. Mikst Hücreli Adenokarsinom

Mikst hücreli adenokarsinom, tek bir endometrial lezyon içinde iki veya daha fazla histolojik tipin bir karışımından oluşur. Mikst hücreli adenokarsinomlar ya endometrioid karsinom ve seröz karsinomu içermeli, ya da endometrioid olmayan histolojinin farklı alt tiplerini (örn. berrak hücreli ve seröz) içermelidir. Minör bileşen, tümörün en az %10’ unu oluşturmalıdır.

### 8.2.5. Müsinöz Adenokarsinom

Belirgin intrasitoplazmik müsin içeren hücrelere sahip endometrial karsinomun bir çeşididir. Nükleer atipi hafif ila orta derecededir ve mitotik aktivite belirgin değildir. Çoğu müsinöz karsinom iyi diferansiyedir. Tamoksifen ve sentetik progestagen alan hastalarda daha yüksek oranda görülmüştür.

### 8.2.6. Uterin Karsinosarkom

Daha önce malign mikst müllerian tümör olarak adlandırılan bu tümör, endometrial kanserler içinde nadir görülen bir kanser türü olup epitelyal ve mezenkimal malign hücre bileşenlerini içeren bifazik tümörlerdir. Bu hastalarda anjiyolenfatik invazyon yaygın görülmektedir. %30-40 kadarında tanı anında lenf nodları pozitif görülürken, yaklaşık %10'unda özellikle akciğerlerde viseral metastazlar görülür.

## 8.3. RİSK FAKTÖRLERİ

### 8.3.1. Kronik Olarak Artmış Östrojen Seviyeleri

Tip 1 endometrium kanseri için birincil risk faktörü, bir progestin ile yeterli karşılanma olmadan, eksojen veya endojen bir kaynaktan artan östrojen seviyelerine uzun süreli maruz kalmadır [24]. Bunun yanısıra progesterona maruz kalmama da muhtemelen eşit derecede önemlidir. Menopozdaki hastalarda progesteron çoğunlukla adrenal bez tarafından salgılanır, seviyeleri çok düşüktür (<0,05 ng/mL).

### 8.3.2. Karşılanmamış Östrojen Tedavisi

Uterusu olan bir hastada, herhangi bir yoldan (oral, transdermal yama, vajinal halka) uygulanan ve eşzamanlı olarak bir progestin ile karşılanmayan sistemik östrojen tedavisi, endometrium kanseri prekürsörlerinin (endometrial intraepitelyal neoplazi veya atipi ile birlikte hiperplazi) gelişme riskinde belirgin bir artışa yol açar. Postmenopozal hastalarda hormon tedavisine ilişkin randomize çalışmaların bir meta-analizinde, endometrial hiperplazi geliştirme riskindeki artış, bir yıllık orta veya yüksek doz karşılanmamış östrojen kullanımından sonra istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur[25]. Bunun yanısıra pek çok vaka kontrollü ve prospektif çalışma, tek

başına östrojen kullanan hastalarda, kullanım dozuna ve süresine bağlı olarak 1,5 ila 10 kat arasında değişen nispi risk artışı ile endometrium kanseri riskinde artış olduğunu bildirmiştir[26].

Düşük doz vajinal östrojen tedavisi ise, vulvovajinal atrofi ile ilgili semptomlar için sıklıkla reçete edilen bir tedavidir. Vajinal kremlerin sistemik östrojen absorpsiyonunu tam olarak ölçmek, tahlillerin sınırlamaları ve konjuge östrojen kremindeki çoklu östrojenlerin toplam serum östrojen düzeyini ölçmenin zorluğu nedeniyle zordur. Bu preparatlarla endometriyal neoplazi riskine ilişkin çok az veri vardır ve düşük doz östrojenin bir yıldan uzun tedaviden sonra endometriyal aktivite üzerindeki etkisine dair herhangi bir çalışma yoktur. Genel olarak kabul gören görüşe göre ise bu preparatların sistemik absorpsiyonu azdır; bu nedenle çoğunun endometriyum üzerinde olumsuz etkileri yoktur[27].

### 8.3.3. Kronik Anovulasyon

Kronik olarak anovulatuar olan hastalar seks steroid hormonları üretmeye devam etmekle birlikte bu üretim siklik olarak gerçekleşmez. Sonuçta, normal endometriyal döngü oluşmaz ve yeterli progesteron üretiminin karşı koymadığı kronik östrojen üretimi, endometriumun sürekli proliferasyonuna sebep olur. Bu durum ise endometrial hiperplaziye ve endometrium kanserine yol açabilir. Kronik anovulasyon perimenopozal dönem ve polikistik over sendromunda yaygın olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda endometrium kanseri riski 2,7 kat artmıştır. Bu kadınların tümü genç olduğundan, bu sayı 45 yaş altı kadınlarda endometrial karsinomların önemli bir bölümünü oluşturur[28]. PKOSlu kadınlarda kombine oral kontraseptif kullanımı, koruyucu tedavi olarak önerilmektedir[29].

Nulliparite ve infertilite de anovulatuar döngülerin sıklığı sebebiyle endometrium kanseri riskinde artışa yol açar.

### 8.3.4. Erken Menarş ve Geç Menopoz

Östrojen stimülasyonuna uzun süre maruz kalmaya bağlı olarak erken menarş yaşı, bazı çalışmalarda bir risk faktörü olarak belirtilmiştir. Geç menopoz ise, hastalık riskinin artmasıyla daha az tutarlı bir şekilde ilişkilidir[30].

### 8.3.5. Terapötik Ajanlar

Tamoksifen, seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür(SERM). Yani hedef organa ve dolaşımdaki serum östrojen seviyelerine bağlı olarak hem agonist hem de antagonist özellikler gösterebilir. Örneğin, endometriumda, düşük östrojen seviyelerine sahip postmenopozal bir hastada bir östrojen agonisti görevi görürken, yüksek östrojen seviyelerine sahip premenopozal hastalarda bir östrojen antagonisti olarak görev yapar. Sonuç olarak, tamoksifen kullanımı, doza ve süreye bağlı bir etki olarak postmenopozal hastalarda endometrium kanseri riskini 2-3 kat artırmaktadır. Tamoksifen alan premenopozal hastalarda ise endometrium kanseri riski belirlenmemiştir.

Tamoksifen alan postmenopozal hastalarda endometrium kanseri riskine bir progestinin eşzamanlı uygulanmasının etkisi iyi çalışılmamıştır çünkü birçok hasta meme kanseri sebebiyle tedavi amaçlı tamoksifen kullanmaktadır ve progesteron reseptörü pozitif meme kanserine sahiptir. Bu durumda bir progestin kullanımı nüks riskini artırma konusunda risk oluşturur. Tamoksifen alan meme kanserli hastalarda levonorgestrelli RİA kullanımının endometrial polip ve endometrial hiperplazi insidansını azalttığına dair orta kalitede kanıt vardır, ancak endometrium kanseri oluşumuna ilişkin veriler yetersizdir[31].

Klomifen ise, nonsteroidal bir trifeniletilen türevi olup, selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) görevi görür. Esas etkisi uterus üzerindeki antiöstrojen etkisidir. İnfertilite tedavisi için ovulasyon indüksiyonu ile artmış endometrium kanseri riski ile ilişkili olup olmadığı konusunda veriler tutarsızdır ve mevcut önerileri değiştirmek için yeterli kanıt sağlamamaktadır.

### 8.3.6. Obezite

Obezite hastalarında periferik yağ dokusunda androstenedionun östrona dönüşümü ve androjenlerin aromatizasyonunun östradiole dönüşmesi nedeniyle yüksek endojen östrojen seviyeleri bulunur. Bu hastalarda ayrıca dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri (steroid hormon aktivitesinde artışa yol açar), insülin benzeri büyüme faktörü ve bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunda değişiklikler ve insülin direnci olabilir. Metabolik anormallik olsun ya da olmasın, obezite endometrium kanseri riskinde artışa sebep

olmaktadır. Çalışmalarda daha yüksek BMI, genç yaşta (<45 yaş) endometrium kanseri gelişimi ile ilişkili bulunmuştur[32]. Düşük evreli ve düşük dereceli karsinom eğilimine rağmen BMI ≥40 kg/m2 olan endometrium kanseri olan hastalarda artan ölüm riski ile paradoksal olarak bir ilişki görülmektedir. Bu, metastatik hücrelerin endojen östrojen tarafından sürekli uyarılmasından veya diyabet veya kardiyovasküler hastalık gibi obezite ile ilişkili durumlardan kaynaklanabilir[33].

### 8.3.7. Östrojen Salgılayan Tümörler

Overin granüloza hücreli tümörleri endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olan tümör tipidir. Bu hastalarda, endometriyal hiperplazi yüzde 25 ila 50 oranında ve endometrium kanseri yüzde 5 ila 10 oranında saptanır. Endometrium kanserleri genellikle erken aşamadadır ve iyi diferansiyedir[34].

**8.3.8. Radyasyon:** Endometrium karsinomu serviks ya da diğer pelvis kanserleri için yapılan radyoterapi sonrası ortaya çıkabilir. Pelvik organların (mesane,rektum,serviks,vulva ya da vajina) primer kanseri olan kadınlarda radyasyon ilişkili kanser ve sporadik ikinci endometrium kanseri vakalarına rastlanmıştır. Radyasyon ile ilişkili kanserler daha çok nonendometrioid histolojide, kötü diferansiye ve ileri evrededir[35].

### 8.3.9. Kalıtsal faktörler

#### 8.3.9.1. Lynch sendromu:

Lynch sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser) otozomal dominant bir hastalıktır. DNA replikasyonu sırasında oluşan hataları ve mutasyonları düzelten genlerdeki (MSH1, MSH2, MSH6) mutasyon sebebiyle oluşur. Lynch sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrium kanseri geliştirme riski yüzde 71'e varan oranlardadır[36]. Endometrium kanseri tanısında ortalama yaş 46 ila 54 tür. Ailede bağırsak kanseri gibi diğer kanserlerin varlığı, endometrial kanser riskindeki artışla doğrudan ilişkilidir[37]. Endometrial kanserlerin çoğunluğu endometrioid histolojidir ve erken bir aşamada ortaya çıkar. Bu hastalarda tarama

amacıyla otuzlu yaşların başından itibaren yıllık olarak, transvaginal ultrason bakısı eklenmiş pelvik muayene ve endometriyal örnekleme yapılması önerilir.[38] Bu hastalarda önleyici stratejiler olarak oral kontraseptif haplarla kemoprevensiyon (endometrium kanserinde tahmini yüzde 50 ila 60 azalma); sadece progestin içeren kontraseptiflerin kullanımı (rahim içi sistemler dahil) söz konusu olabilir. Çocuk doğurma tamamlandığında, risk azaltıcı total histerektomi önerilir[29].

#### 8.3.9.2. Cowden sendromu:

**Cowden sendromu** *PTEN* tümör baskılayıcı gende bir mutasyonun olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalarda yüzde 13 ila 19 arasında bir yaşam boyu endometrium kanseri riski tanımlanmıştır. Kinik olarak karakteristik mukokutanöz lezyonlar bulunur; uterin leiomyom prevalansının yüksektir ve endometrium, meme, tiroid, kolorektal ve renal kanser riskinde artış vardır[39].

#### 8.3.9.3. Endometrium kanseri ile birinci derece akraba olmak:

Birinci derece akrabası endometrium kanseri olan hastalarda 70 yaşına kadar endometrium kanserinin kümülatif riski, genel popülasyondaki <yüzde 2'ye kıyasla yüzde 3,1 olarak belirtilmektedir. Fakat yapılan çalışmaların az sayıda kısmı Lynch sendromlu hastaları dışlamıştır[40].

#### 8.3.9.4.BRCA taşıyıcıları:

Patojenik BRCA varyantlarıyla ilişkili endometrium kanseri riskinde artış olup olmadığı belirsizdir. Bu belirsizlik meme kanserinin önlenmesi veya tedavisi için tamoksifen kullanımıyla açıklanabilir.

### 8.3.10. Meme Kanseri

Öyküsü, tedavisi, genetik yatkınlık ve patogenezi sebebiyle endometrium kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür.

### 8.3.11. Diyabetes Mellitus, Hipertansiyon ve Obezite

Diabetes mellitus ve hipertansiyonu olan hastalarda endometrium kanseri gelişme riski yüksek olarak saptanmıştır. Obezite gibi komorbid faktörler bu riskin çoğundan sorumlu olmakla birlikte bazı çalışmalarda bağımsız etkiler de bulunmuştur. Diyabetli hastalarda, insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek serbest yumurtalık steroid hormon seviyeleri, ilişki için olası mekanizmalardır[41].

### 8.3.12. Fitoöstrojenler

Fitoöstrojenler, hem östrojenik hem de antiöstrojenik özelliklere sahip, birçok bitki, meyve ve sebzede doğal olarak bulunan nonsteroidal bileşiklerdir. Endometrium kanseri riski üzerindeki etkisi net olarak ortaya konulamamıştır.

## 8.4. KORUYUCU FAKTÖRLER

### 8.4.1.Hormonal Kontrasepsiyon Kullanımı

Progestin endometrial proliferasyonu baskılayarak koruyucu etkide bulunur. Hatta endometriyal hiperplazi ve erken endometrium kanserini tedavi etmek için de kullanılmıştır. Bu sebeple gerek sadece progestin içeren kontraseptifler (örn. depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin salgılayan rahim içi cihazlar) gerek östrojen-progestin içeren kombine oral kontraseptiflerin kullanımı, endometrium kanseri riskini azaltmaktadır. Bazı çalışmalarda sadece progestin içeren kontraseptiflerin %80'e kadar endometrium kanseri riskini azalttığı görülmüş, kombine oral kontraseptiflerde ise yüzde 30 ila 40 oranında azalma ve kullanımdan sonra yıllarca devam eden etki saptanmıştır [42], [43].

### 8.4.2. Emzirme

Emzirmenin muhtemelen bu dönemdeki düşük östrojen seviyesiyle endometrium kanserinde yüzde 11'lik bir azalmaya sebep olduğu görülmüştür. Bu risk azalması için en az 3 ay emzirme gereklidir. 6-9 ayın üstünde emzirmenin ise risk azalmasına katkısı görülmemiştir[44].

### 8.4.3. Artan Gravidite ve Parite

İlk gebelikten itibaren her gebelik muhtemelen gebelik boyunca progesteron aktivitesi nedeniyle endometrium kanserine karşı korucu etki gösterir[45]. Bununla birlikte son doğumda ileri yaşta olmanın, örneğin en son 35 ila 39 yaşlarında doğum yapmanın yüzde 32 oranında risk azalmasına sebep olduğu görülmüştür. Bu durum yüksek progesteron düzeylerinin, hastalar yaşlandıkça daha önemli bir koruyucu faktör olduğunu düşündürmektedir.

### 8.4.4. Sigara İçmek

Sigara içimi postmenopozal hastalarda endometrium kanseri gelişme riskinin azalmasıyla ilişkili olmakla birlikte premenopozal hastalarda ilişkili değildir[46]. Sigaranın östrojenlerin hepatik metabolizmasını uyararak endometriyal anormalliklerin insidansında azalmaya yol açtığı düşünülmektedir.

### 8.4.5. Fiziksel Aktivite ve Diyet

Yüksek düzeyde fiziksel aktivitenin endometrium kanseri riskini azalttığı görülmüştür[47]. Yine bazı çalışmalarda kahve ve çay (özellikle yeşil çay tüketiminin) endometrium kanseri riskini azalttığına dair veriler mevcuttur[48], [49].

## 8.5. KLİNİK BULGULAR ve TANI

### 8.5.1. Anormal Uterin Kanama

Endometrial karsinomu olan hastalarda tipik olarak, vakaların neredeyse %90'ında mevcut olan anormal uterin kanama görülür. Her ne kadar postmenopozal kanamanın en sık nedenleri ekzojen östrojen kullanımı ve atrofik endometrit/vajinit olsa da mutlaka endometrial kanser tanısı dışlanmalıdır. Bunun yanında 45 ila 54 yaş arası hastaların endometriyal kanser vakalarının yüzde 17'sini ve 35 ila 44 yaş arası hastaların vakaların yüzde 5'ini oluşturduğu unutulmamalı, intermenstrüel kanama, yoğun uzun süreli kanama, anovulatuar kanama şikayeti olan peri/premenopozal kadınlar şüphe uyandırmalıdır. Bu hastalarda tanı diğer anormal uterin kanama nedenlerine yoğunlaşılması nedeniyle geciktirilebilmektedir. Özellikle karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü (obezite, kronik anovülasyon), kanamanın tıbbi tedavisinin

başarısız olması veya yüksek endometrial kanser riski olan hastalarda (örn. Lynch sendromu) mutlaka akılda tutulmalıdır.

### 8.5.2. Vajinal Akıntı

Özellikle zayıf, yaşlı, östrojen eksikliği olan kadınlarda servikal stenozdan dolayı vajinal kanama ortaya çıkmayabilir ve hematometraya bağlı pürülan akıntıyla başvurabilir.

### 8.5.3. Anormal Sitoloji

Endometriyal kanserli hastaların PAP smear yaymasında atipik glandüler hücrelere rastlanılabilir. Bu bulgu görülen hastalar kolposkopi ve endoservikal küretaj ile değerlendirilmeli ve hasta 35 yaş üstü veya endometrial kanser için risk faktörleri varsa endometrial biyopsi de yapılmalıdır.

### 8.5.4. Fizik Muayene

Sıklıkla obez, hipertansif ve postmenopozal bir hasta görülür. İlerlemiş hastalıkta uterus büyük ya da fikse izlenebilir.

### 8.5.5. Ultrason

Postmenopozal hastalarda transvajinal ultrasonda endometriyal kalınlık >4 mm ya da kavite içinde koleksiyon görülmesi durumunda endometrium biyopsisi yapılmalıdır. Premenopozal hastalarda endometriyal kalınlık kanser riski ile ilişkili değildir. Diğer bulgularla birlikte değerlendirilerek endometrial biyopsi kararı verilmelidir.

### 8.5.6. Endometriyal Biyopsi

Şüpheli hastalarda genellikle ilk tanı prosedürü olarak uygulanır. Pipelle, fraksiyone dilatasyon ve küretaj uygulanabilir, fakat altın standart yöntem histeroskopi eşliğinde yapılan endometriyal biyopsidir. Pipelle endometrial örnekleme negatif olsa da inatçı/tekrarlayan/yoğun vajinal kanama ya da >4 mm endometrium kalınlığı olan hastalarda dilatasyon ve küretaj (D&C), histeroskopi ile birlikte veya tek başına

uygulanmalıdır. Ofis histereskopi ile biyopside, gözden kaçabilecek küçük çaplı kanayan polipler görülebilir.

### 8.6. EVRELEME

Endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilmektedir. Bu prosedür total histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve lenfadenektomiyi içerir. Pelvik yıkama evreleme için gerekli olmamakla birlikte periton boşluğunda malign hücrelerinin varlığı kötü bir prognostik faktördür [50].

**Tablo 3.** 2009 FIGO Endometrium Karsinomu Cerrahi Evrelendirmesi

| |
|---|
| Evre I: Tümör uterusa sınırlı |
| Evre IA: Tümör endometriumda sınırlı ya da %50 den daha az myometrial invazyon mevcut |
| Evre IB: %50 veya daha fazla myometrial invazyon mevcut |
| Evre II: Servikal stromal tutulum mevcut ancak tümör uterusta sınırlı |
| Evre III: Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı mevcut. |
| Evre IIIA: Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adneks tutulumu mevcut |
| Evre IIIB: Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut. |
| Evre IIIC: Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz mevcut |
| Evre IIIC1: Pozitif pelvik lenf nodu tutulumu |
| Evre IIIC2: Pozitif para-aortik lenf nodu tutlumu ve/veya pozitif pelvik lenf nodu tutulumu |
| Evre IV: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz |
| Evre IVA: Mesane ve/veya barsak mukozasında tutulum mevcut |
| Evre IVB: İntraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodu dahil olmak üzere uzak metastaz |
| FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynecol Obst. 2009;105:103–104. |

## 8.7. YAYILMA PATERNLERİ

### 8.7.1. Bitişik Yapılara Direkt Yayılım

En sık yayılım yolu olup, myometrium içine ardından uterus serozasına yayılım gerçekleşir. Serviks, fallop tüpleri ve vajina ile parametriuma invazyon gerçekleşebilir. Uterus alt segmentte yer alan tümörlerde önce serviks yayılımı olabilir.

### 8.7.2. Transtubal Yayılım

Primer tümörden hücreler dökülüp fallop tüplerinden geriye doğru akımla peritoneal kaviteye taşınabilir.

### 8.7.3. Lenfatik Yayılım

Pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılım gerçekleşir. Serviks kanserinin aksine fundustan infundibulopelvik ligamet yoluyla paraaortik lenf noduna pelvik lenf nodu tutulumu olmadan yayılım nadir olmakla birlikte söz konusu olabilir. Vajinal metastazların ise lenfovasküler yayılım sonucu ortaya çıkması muhtemeldir. Servikste tümör yayılımı olmaksızın vajina tutulumu bunu destekler.

### 8.7.4. Hematojen Yayılım

En sık akciğer metastazları ile sonuçlanır. Karaciğer, beyin ve kemik de tutulabilir.

## 8.8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

### 8.8.1. Evre

Prognozu etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Fakat nonendometrioid histolojideki tümörlerde erken evrede dahi kötü prognoz izlenebilmektedir.

### 8.8.2. Histolojik Tip

Nonendometrioid histolojideki seröz ve berrak hücreli karsinomlar derin myometrial invazyon ya da lenf düğümü metastazı olmadığında dahi kötü prognoza sahiptir. Tamamen cerrahi evrelenmiş, lenf nodu negatif, evre I uterin seröz karsinom olan kadınlar arasında bile, genel sağkalım oranı endometrioid tip histolojiye göre oldukça düşüktür.

### 8.8.3. Histolojik Derece ve Myometrial İnvazyon

Prognoz ile histolojik derece ve myometrial invazyon derinliği arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Fakat non-endometrioid histolojideki kanserlerde, endometrioid endometrium kanseri aksine myometrial invazyon derinliği ve tümör grade'i lenf nodu metastazı ve uterus dışı hastalık varlığında etkili görülmemiştir[22].

**Tablo 4.** Klinik evre 1 endometrium kanseri; uzak organ metastazına karşı histolojik grade ve myometrial invazyon

| | Sayı | Metastaz | Yüzde |
|---|---|---|---|
| Histolojik grade | | | |
| *Grade I* | 93 | 2 | 2,2 |
| *Grade II* | 88 | 9 | 16 |
| *Grade III* | 41 | 16 | 39 |
| Myometrial invazyon | | | |
| *Yok* | 92 | 4 | 4,3 |
| *İç 1/3* | 80 | 8 | 10 |
| *Orta 1/3* | 17 | 2 | 11,8 |
| *Dış 1/3* | 33 | 13 | 39,4 |

P. J. DiSaia, W. T. Creasman, R. C. Boronow, and J. A. Blessing, "Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 151, no. 8, pp. 1009–1015, Apr. 1985, doi: 10.1016/0002-9378(85)90371-0.

### 8.8.4. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Endometrium kanserinin tüm histolojik tiplerinde, vasküler alan invazyonu, nüks ve ölüm için bağımsız risk faktörü olarak belirtilmiştir [51], [52]. Ölüm için 1,5 kat rölatif risk artışına sebep olduğu ifade edilmiştir [53].

### 8.8.5. Pozitif Peritoneal Sitoloji

Cerrahi evreleme uygulanan hastaların yaklaşık yüzde 11'inde pozitif peritoneal sitoloji izlenmekle birlikte, endometriyal karsinomun evreleme sisteminde artık pozitif peritoneal sitoloji dikkate alınmamaktadır[54]. Bazı çalışmalarda pozitif peritoneal sitolojinin bağımsız kötü prognostik bir faktör olmadığı, ancak diğer kötü prognostik faktörleri potansiyalize ettiği sonucuna ulaşılmıştır[55].

### 8.8.6. Hormon Reseptör Durumu

Östrojen ve progesteron reseptörlerinden biri veya ikisine sahip olanların hastaların sağkalımı negatif olanlara göre daha uzun olarak saptanmış olup, reseptör pozitifliği bağımsız prognostik bir faktör olarak belirtilmiştir. Bu durum lenf nodu metastazı olsa dahi geçerli olarak saptanmıştır [56].

### 8.8.7. İleri Yaş

İleri yaş, birçok çalışmada daha kötü prognoz ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. SEER veritabanından yapılan bir çalışmada ise 40 yaş üstü ve altında diğer klinikopatolojik değişkenlerden bağımsız olarak sağkalım farkı bulunmuştur[57]. Ayrıca, yaşlı hastalara uygulanan daha az agresif tedavi, bazı kötü sonuçlardan da sorumlu olabilir[58].

### 8.8.8. Nükleer Grade

Nükleer grade endometrium kanseri için anlamlı bir prognostik göstergedir[59]. FIGO evreleme sistemi tümörün nükleer derecesini dikkate alır ve nükleer atipi dereceyi 1 artırır.

### 8.8.9. Tümör Boyutu

Tümör boyutu bağımsız bir prognostik faktördür. Birçok çalışmada tümör boyutunun 2-3 cm’den büyük olması durumunda artmış lenf nodu metastaz riski nedeniyle prognozun kötüleştiği bildirilmiştir[60].

### 8.8.10. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu en önemli prognostik faktörlerden biridir.

### 8.8.11. Irk

Beyaz hastalar, siyah hastalardan, asyalı hastalar ise diğer popülasyonlardan daha iyi sonuçlara sahiptir. Bu sonuç siyahi hastalarda daha yüksek frekansta aşırı eksprese edilmiş veya amplifiye edilmiş insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 olmasına ve yüksek dereceli tümör insidansının yüksek olmasına, Asyalı hastaların ise daha erken tanı almış olmasına bağlanabilir[61], [62].

### 8.8.12. Moleküler Düzeydeki Bozukluklar

PTEN ve K-ras'taki değişiklikler ve mikrosatellite dengesizliği endometrioid endometrium kanserleri ile ilişkilendirilirken, bu değişiklikler non-endometrioid histolojilerde nadir görülür. Non-endometrioid tümörlerde ise p53 mutasyonu ve insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)'deki değişikliklerin önemli rol oynadığı izlenmiştir [22].

## 8.9.TEDAVİ

Endometrium kanserinde tedavi cerrahi evreleme ve sonrasında postoperatif adjuvan tedavi planlanmasıdır.

### 8.9.1. Cerrahi Tedavi

Endometriyum kanserinin cerrahi tedavisinde kabul gören yöntem histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve peritoneal sıvı örneği alınması olarak belirtilmektedir. Non-endometrioid tip olgularda omentektomi ve buna ek olarak apendektomi ve periton biyopsisi de yapılabilir. Lenf nodu diseksiyonu kararında endometriyum kanserinin tipi, myometriyuma invazyon derinliği, tümörün derecesi ve boyutu önemlidir. Tümör uterus dışına yayılım gösteriyorsa, myometriyuma invazyonu 1/2'den fazlaysa, nonendometrioid histolojik tipte ise, grade 3 ise bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Bunlara ek olarak tümör 2 cm'den büyük ve pozitif pelvik lenf nodu varsa paraaortik lenf nodu diseksiyonu da yapılmalıdır. Belirtilen herhangi bir risk faktörü ve servikal tutulumun olmadığı durumlarda ise yalnızca bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu yeterlidir, tümör 2 cm'den küçükse lenf nodu diseksiyonu yapılmayabilir.

#### 8.9.1.1.Vaginal Histerektomi:

Endometrioid tip, derece 1-2, invazyon derecesi yarıdan az, tümör boyutu 2 cm'den küçük olan, uterus dışı hastalık yayılmış olma ihtimali düşük riskli hastalarda seçilebilir.

#### 8.9.1.2. Laparoskopik Histerektomi:

Laparoskopik yöntemde laparotomiye göre daha uzun operasyon süreleri kaydedilmiş olsa da daha az perioperatif mortalite, postoperatif hastanede kalış süresinde kısalma, daha az komplikasyon ve rutin hayata daha kısa sürede dönüş izlenmiştir. Laparoskopik cerrahi seçeneğinin paraaortik lenf nodu diseksiyonu için ekstraperitoneal yaklaşıma müsaade etmesi sebebiyle laparotomi yapılan hastalar ile karşılaştırıldığında diseke edilen lenf nodu sayısında fark yoktur.

#### 8.9.1.3. Robotik Histerektomi:

Obezite nedeniyle laparoskopi uygulanamayan hasta grubunda laparoskopik yaklaşımla kıyas yapıldığında robotik yaklaşımda operasyon süresinin daha kısa olduğu, operasyon esnasında daha az kan kaybı görüldüğü, diseke edilen lenf nodu sayısının daha fazla olduğu ve operasyon süresinin daha kısa olduğu izlenmiştir. Robotik cerrahi daha kolay ve daha ileri teknik bir laparoskopik yöntem olmasına rağmen ulaşılabilirliği kısıtlıdır ve bu yüzden net verilere sahip değildir[63].

#### 8.9.1.4. Laparotomi ile Histerektomi:

Minimal invaziv cerrahinin avantajlarına rağmen çok büyük boyutlu uterusu olan hastalar ya da trendelenburg pozisyonunu tolere edemeyecek hastalar gibi hasta grupları nedeniyle laparotomi cerrahi tedavide hala yerini korumaktadır. Bu prosedürde sıklıkla göbek altı median insizyon tercih edilir. Radikal histerektomide histerektomiye ek olarak parametriyumların ve üst vajenin 1/2 ile 1/3 üst kısmı arası çıkarılır. Bilateral pelvik lenf nodu diseksiyonu da yapılır. Fakat perop ve postoperatif komplikasyon riskini arttırması nedeniyle erken evrelerde uygulanmamalıdır. Evre 1 olgularda histerektomi-bilateral salpingooferektomiye göre sağkalım üzerinde pozitif etkisi görülmemiştir.

### 8.9.2. Primer Radyasyon Tedavisi

Nadiren başvurulan bir tedavi seçeneğidir. Komorbid durumları nedeniyle cerrahi uygulanamayacak hastalarda düşünülür. Brakiterapi uygulanır.

### 8.9.3. Adjuvan Tedavi

#### 8.9.3.1. Vajinal brakiterapi:

Erken evre olup nüks riski fazla olan (grade 3 tümör ve lvsi pozitif) hastalarda tercih edilir. Örneğin evre 1a nonendometrioid tümör olan hastalarda uygulanabilir. Yüksek doz brakiterapi nüks ihtimali fazla olan erken evrelerdeki endometriyal kanserlerde neredeyse %100 vajinal kontrol sağlamaktadır.

#### 8.9.3.2. Eksternal pelvis ışın tedavisi:

Bu tedavi tümörün grade ve myometriyal invazyon oranına göre orta ve yüksek riskli hastalara uygulanır. Tedaviden pelvis içinde sınırlı olan, adneksiyel, parametriyal ve pelvik lenf nodu yayılımı olan olguların fayda görmesi beklenir. Örneğin, myometriyal invazyonu olan evre IA, evre IB ve evre II hastalığı olan non-endometrioid histolojideki endometrium kanserlerinde adjuvan tedavi olarak yalnızca pelvik radyoterapi (RT) uygulanmaktadır. Bu yüksek grup hastalıkta vajinal brakiterapi ile birlikte KT tedavisi de kabul edilebilir bir yaklaşımdır ve her iki tedavi seçeneği benzer etkinliğe sahiptir. Fakat RT yan etkiler de göz önüne alındığında hasta açısından daha kolay tolere edilebilen bir tedavi seçeneğidir[22].

#### 8.9.3.3. Genişletilmiş alan ışın tedavisi:

Paraaortik lenf nodu metastazı harici pelvis dışında başka hastalık bulgusu olmayan hastalara uygulanır. Komplikasyon oranı düşük olan bu tedavinin paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda sağkalım üzerine pozitif etkisi görülmüştür.

#### 8.9.3.4. Tüm batın ışın tedavisi:

Kemoterapinin tüm batın ışın tedavisine karşı üstünlüğü kanıtlanması nedeniyle bu tedavi yöntemi önerilmemektedir[64].

#### 8.9.3.5. Progesteron tedavisi:

Progesteron sistemik etkili ve yan etkisi az bir ajan olup hormon reseptörü pozitif olan ve metastatik düzeydeki hastalığı olan olguların tedavisinde operasyon sonrası progesteronlar düşünülebilir.

#### 8.9.3.6. Kemoterapi:

Günümüzde endometriyum kanserinde ileri evre hastaların standart tedavisi kemoterapidir. En aktif uygulanan kemoterapi rejimi, cisplatin, paclitaxel, doxorubicini içerir. (TAP protokolü) Bu tedavide görülen en sık yan etki periferik nöropatidir. Daha az toksik olan başka alternatif tedavi rejimi over kanserinde uygulanan paclitaxel ve carboplatin rejimi olup ileri evre endometriyum kanserinde de etkili olarak uygulanmaktadır. Nüks ve metastaz olgularında farklı ajanlar (trastuzumab, pembrolizumab gibi) da kullanılmaktadır.

### 8.10. Endometrial Neoplaziler ve İnflamasyon

İlk kez 1863'de Rudolf Virchow, neoplastik dokularda lökositleri fark edip inflamasyon ve kanser arasında ilişkiyi ortaya koymuştur.

İnflamasyon, vücudun endojen ya da ekzojen uyaranlara verdiği tepki sonucu meydana gelir. Kanlanması bozulan dokudan, makrofajlar ve mast hücreleri, proinflamatuar sitokinleri, kemokinleri, histamin ve serbest oksijen radikallerini aktifleştirir; böylece inflamatuvar süreç başlar. Dokuya lökosit göçü olur. Bu aktivasyon uzun süre devam ederse kronik inflamasyon ile sonuçlanır.

Kronik inflamasyon; birçok kronik hastalığa eşlik edebildiği gibi kansere de hem sebep olabilir hem de birlikte seyredebilir. Kanser oluşumuna neden olan birçok somatik mutasyonda kronik inflamasyonun etkileri görülmüştür. Karmaşık bir süreçten oluşan kronik inflamasyonda reaktif oksijen ve reaktif nitrojen türleri, sitokinler, kemokin, büyüme ve hücrelerin hayatta kalma faktörleri, prostaglandinler ve mikroRNA'ların spesifik tipleri gibi birçok molekül bulunur. Bu aracılar proliferasyon, yaşlanma, hücre ölümü süreçlerinde DNA'nın mutasyonuna ve metilasyonuna neden olarak etki gösterirler. Hücrelerin büyüme karşı sinyallere duyarsızlığı, apoptozdan kaçış, düzensiz proliferasyon sinyallari, gelişmiş angiyogenez ve metastaz basamakları görülür.

Çevresel etkenlere maruziyetin buna bağlı olarak inflamasyon süresinin uzamasının kansere sebep olmasıyla ilgili sigara-akciğer kanseri ve inflamatuar bağırsak hastalıkları-kolon kanseri gibi birçok kanser tipinde ilişki saptanmıştır. Aksine, steroid dışı anti inflamatuvar ajanların kronik kullanımının bazı kanserlerin oluşma riskini azalttığı ortaya konmuştur.

Endometrium kanserinde kronik inflamasyonun etki mekanizmasıyla ilgili bazı olası mekanizmalar araştırılmıştır.

Endometrium kanseri risk faktörlerinden ileri yaş ve vücut kitle indeksi sistemik IL-6 ve TNF-α seviyelerinin artmasına; diyabet, IL-1, IL-6 ve TNF-α düzeylerinin artmasına sebep olur. Östrojen ve progesteron, sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin üretimini tetikleyerek inflamatuvar, proliferatif ve antiapopitotik etkiler ortaya çıkarabilir ve doğrudan karsinogenezi kolaylaştırabilir. Proinflamatuar süreç IL-6 aracılığıyla östrojen sentezini uyarabilir. Böylece birbirini besleyen bir döngü oluşur.

Yine endometrium kanseri risk faktörlerine bakıldığında erken menarş, geç menopoz, nulliparite gibi durumlarda menstrüel döngü sayısı artmaktadır. Her menstrüel döngü ise aslında bir kronik inflamasyon sürecidir. Koruyucu faktör olarak bilinen gebelik ise menopoza kadar yaşanılacak inflamatuar sürecin kümülatif etkisini azaltarak bu sürece katkıda bulunur. Buna ek olarak özellikle 1. trimesterde olmak üzere tek başına NF-KB (nükleer faktör kappa B) aktivitesinin inhibisyonu ile vücutta anti inflamatuar ortamı tetikler[65], [66].

İnflamatuar ortamın tetiklemesiyle oluşan tümör ve devam eden inflamatuar ortam hematopoetik öncül hücrelere zarar verir, böylece hematolojik parametreler değişir. Nötrofiller immünmodülatör etkileri ile bağışıklık sistemini baskılamak için lenfositlerin aktivitesini ve T hücre yanıtını baskılar. Onkostatin M, hepatosit büyüme faktörü, TGF-β, IL-8, MMP gibi kemokinler salgılayarak tümör gelişiminin farklı aşamalarında rol oynarlar. Aynı zamanda tümörle ilgili anjiogenezin ana faktörleri olan VEGF, anjiopoetin-1 ve FGF-2 gibi anjiogenetik faktörleri de salgılarlar. Lenfositler ise kanser hastaları için koruyucu prognostik faktörlerdir. Salgıladıkları sitokinler ile tümör hücresi proliferasyonunu inhibe edebilir, metastazı engelleyebilir ve sitotoksik etkilere sahiptir. Çoğu tümörde tümör aktive makrofajlar dolaşımdaki monositlerden ayrılır. Tümörle aktive olan makrofajlar, tümör büyümesini,

invazyonunu ve migrasyonunu teşvik eder ve antikanser aktivitesine sahip olan CD8+ T lenfositlerin apoptozunu indükler. Tümörle aktive makrofajların yoğunluğu tümör anjiogenezini de etkiler. Bu nedenlerle kötü prognoz ile ilişkilidir[67]. Trombositoz da tümör hücrelerini immun sistemden koruyarak davranışının agresif ve prognozunun daha kötü olmasına neden olur. Salgılanan IL-1, IL-6, trombospondin ve endostatin gibi proteinler, metastaz gelişmesi için tümör hücrelerini uyarır ve güçlendirir[68].

Sistemik inflamatuar yanıt indeksi (SIRI) nötrofil, monosit, lenfosit sayımlarına dayalı bir indekstir. Periferik kan hemogram değerinden hesaplanır. Formülü nötrofil x monosit/lenfosit şeklindedir. Literatürde 10754 hasta üzerinde yapılan bir metaanalizde tedaviden önce yüksek SIRI'nin kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur [69].

# 9. GEREÇ ve YÖNTEM

## 9.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12/10/2022 tarih ve KAEK/2022.10.209 sayılı onayı (Ek-3) ile gerçekleştirilmiş olup tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı tarafından onaylanmıştır.

## 9.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Grubunun Özellikleri ve Veri Toplama Kriterleri

Çalışmamıza Ocak 2019-Eylül 2022 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Polikliniğine başvuran, 18 yaş ve üzeri olup endometrium kanseri nedenli opere edilen ve nihai patoloji sonucu non-endometrioid tip endometrium kanseri olarak değerlendirilen 55 hasta dahil edildi. Çalışmamıza postoperatif takiplerine ulaşılamayan hastalar, hasta kayıtlarında çalışma için yeterli veri bulunmayan hastalar, primer cerrahi geçirmemiş hastalar ve inflamatuar, hematolojik veya otoimmün hastalık öyküsü olanlar dahil edilmedi. Hastalar ameliyat sonrası ilk 2 yıl içinde 3 ayda bir, 2-5 yıl arasında 6 ayda bir takiplere alınmışlardı. Hastaların takip süresi 6 ay-48 ay arasındaydı. Çalışmamızda hastaların tanı anındaki yaşı, gravida, parite, vücut kitle indeksi, menopoz durumu ve menopoz yaşı, ek hastalıklar, yapılan operasyon, patoloji sonucu, hastalığın evresi, ameliyat sonrası kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı, cerrahi sonrası nüks gelişip gelişmediği ve sağkalım durumu incelendi. Hasta dosyaları geriye dönük olarak etik kurul ve kurum izinleri doğrultusunda hastane elektronik veri tabanı Panates sisteminden tarandı. Eksik bilgiler ise yine Panates sisteminde kayıtlı telefon numaralarından hastalara ulaşılarak edinildi.

## 9.3. İstatistiksel Analiz

Veriler, Microsoft Excel programında toplanıp SPSS 25.0 sürümü kullanılarak analiz edildi. Sürekli verilerin normalitesi Kolmogrov Smirnov veya Shapiro Wilk testi ve histogram grafikleri ile değerlendirildi. Sürekli veriler ortalama ± standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak, kategorik veriler ise frekans ve yüzde

olarak gösterilmiştir. Sürekli verilerin ikili grup karşılaştırılmasında yaş ve vücut kitle indeksinin değerleri normal dağıldığı için bağımsız gruplar t testi; gebelik sayısı, doğum sayısı ve menopoz yaşının değerleri normal dağılmadığı için Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisher exact testi kullanıldı. Sistemik inflamatuar yanıt indeks (SİRİ), nötrofil/lenfosit oranı (NLO), trombosit/lenfosit oranı (TLO) ve lenfosit/monosit (LMO) oranının prognostik değerlendirmesi ROC eğrisi ile analiz edildi. non-endometrioid tip endometrium kanseri hastaların hastalıksız sağkalım analizi Kaplan Meier analizi ile yapıldı. Sağkalım hızları log rank testi ile karşılaştırıldı. Tüm testler çift yönlüydü ve istatiksel anlamlılık $p<.05$ olarak kabul edildi.

# 10. BULGULAR

## 10.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 55 hasta dahil edildi. Katılımcıların yaşlarının ortalaması 64.8±9.8 ve ortancası 66 ve yaşları 34-88 arasında değişmekteydi. Hastaların %43.6'sının yaşı 64.8 ve altında, %56.4'ünün 64.8'in üstündeydi. Hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması 32.1±7.3 ve ortancası 31 (21-53) idi. Hastaların gebelik sayının ortalaması 4.1±2.5 ve ortancası 4 (0-11), doğum sayısının ortalaması 3.7±2.2 ve ortancası 4 (0-10) idi. Hastaların %96.4'ü (n=53) menopozda iken %3.6'sı (n=2) menopozda değildi. Menopozda olanların menopoz yaşlarının ortalaması 49.9±5.3 ve ortancası 50 (35-68) idi. Hastaların %27 sinde (n=15) hipertansiyon mevcutken %21'inde (n=12) diyabet mevcuttu.

Hastaların %41.8'nin (n=23) evresi IA, %16.4'ünün (n=9) evresi IB, %5.5'inin (n=3) evresi II, %3.6'sının (n=2) evresi IIB, %1.8'nin (n=1) evresi IIIA, %7.3'ünün (n=4) evresi $IIIC_1$, %10.9'unun (n=6) evresi $IIIC_2$ ve %12.7'sinin (n=7) evresi IVB idi. Hastaların %1.8'i (n=1) iyi diferansiye, %9.1'i (n=5) orta derecede diferansiye ve %89.1'i (n=49) kötü diferansiye idi.

Lenf nodu eksizyonu yapılan 51 hastadan %25.5'inde (n=13) lenf nodu tutulumu varken %74.5'inde (n=38) yoktu. Katılımcıların %58.2'inde (n=32) lenfovasküler tutulum varken %41.8'inde (n=23) yoktu. Katılımcıların %43.6'sının (n=24) myometrial invazyonu %50'nin üzerinde, %49.1'inin (n=27) %50'nin altında, %7.3'ünde (n=4) ise yoktu.Hastaların; %20'sinde (n=11) adneks tutulumu varken %80'ninde (n=44) yoktu, %25.5'inde (n=14) serviks tutulumu varken %74.5'inde (n=41) yoktu, %10.9'unda (n=6) seroza tutulumu varken %89.1'inde (n=49) yoktu. Omentum tutulumunu belirten 45 katılımcıdan %17.8'inde (n=8) omentum tutulumu varken %82.2'sinde (n=37) yoktu. Batın sıvısı malign hücre durumunu belirten 46 katılımcının %13'ünde (n=6) vardı, %87'sinde (n=40) yoktu.

Hastaların %81.8'i (n=45) kemoterapi almış, %18.2'si (n=10) almamıştı; %70.9'u (n=39) radyoterapi almış, %29.1'i (n=16) almamıştı.

Hastaların hastalıksız sağkalım ortalaması 20.8±14.3 ay ve ortancası 19 ay olup 1-51 ay arasında değişmekteydi. Genel sağkalım ortalaması 21.7±14.0 ay ve ortancası 20 (1-51) aydı. Hastaların %16.4'ünde (n=9) nüks gözlendi, %83.6'sında (n=46) ise nüks oluşmadı.

Hastaların %10.9'unda (n=6) berrak hücreli karsinom, %20'sinde (n=11) karsinosarkom, %12.7'sinde (n=7) mikst endometrial karsinom, %1.8'inde (n=1) seröz intraepitelyal karsinom, %45.5'inde (n=25) seröz karsinom ve %9.1'inde (n=5) ise undiferansiye karsinom vardı (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

| **Kategoriler** | **n (%)** | **Ortalama ± Standart Sapma** | **Ortanca (Min-Maks)** |
|---|---|---|---|
| Yaş | | 64.8±9.8 | 66 (34-88) |
| ≤ 64.8 | (43.6) | | |
| > 64.8 | (56.4) | | |
| Vücut Kütle İndeksi | | 32.1±7.3 | 31 (21-53) |
| Gebelik Sayısı | | 4.1±2.5 | 4 (0-11) |
| Doğum Sayısı | | 3.7±2.2 | 4 (0-10) |
| Evre | | | |
| IA | 23 (41.8) | | |
| IB | 9 (16.4) | | |
| II | 3 (5.5) | | |
| IIB | 2 (3.6) | | |
| IIIA | 1 (1.8) | | |
| $IIIC_1$ | 4 (7.3) | | |
| $IIIC_2$ | 6 (10.9) | | |
| IVB | 7 (12.7) | | |
| Grade | | | |
| İyi Diferansiye | 1 (1.8) | | |
| Orta Derecede Diferansiye | 5 (9.1) | | |
| Kötü Diferansiye | 49 (89.1) | | |
| Menopoz | | | |
| Var | 53 (96.4) | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Yok | 2 (3.6) | | |
| Menopoz Yaşı (n=53) | | 49.9±5.3 | 50 (35-68) |
| Lenf Nodu Tutulumu | | | |
| Var | 13 (25.5) | | |
| Yok | 38 (74.5) | | |
| Lenfovasküler Tutulum | | | |
| Var | 32 (58.2) | | |
| Yok | 23 (41.8) | | |
| Adneks Tutulumu | | | |
| Var | 11 (20.0) | | |
| Yok | 44 (80.0) | | |
| Serviks Tutulumu | | | |
| Var | 14 (25.5) | | |
| Yok | 41 (74.5) | | |
| Seroza Tutulumu | | | |
| Var | 6 (10.9) | | |
| Yok | 49 (89.1) | | |
| Omentum Tutulumu | | | |
| Var | 8 (17.8) | | |
| Yok | 37 (82.2) | | |
| Myometrial İnvazyonu | | | |
| %50'nin Üzerinde | 24 (43.6) | | |
| %50'nin Altında | 27 (49.1) | | |
| Yok | 4 (7.3) | | |
| Batın Sıvısı Malign Hücre | | | |
| Var | 6 (13.0) | | |
| Yok | 40 (87.0) | | |
| Kemoterapi | | | |
| Var | 45 (81.8) | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Yok | 10 (18.2) | | |
| Radyoterapi | | | |
| Var | 39 (70.9) | | |
| Yok | 16 (29.1) | | |
| Hastalıksız Sağkalım (Ay) | | 20.8±14.3 | 19 (1-51) |
| Genel Sağkalım (Ay) | | 21.7±14.0 | 20 (1-51) |
| Nüks | | | |
| Var | 9 (16.4) | | |
| Yok | 46 (83.6) | | |
| Patoloji | | | |
| Berrak Hücreli Karsinom | 6 (10.9) | | |
| Karsinosarkom | 11 (20.0) | | |
| Mikst Endometrial Karsinom | 7 (12.7) | | |
| Seröz İntraepitelyal Karsinom | 1 (1.8) | | |
| Seröz Karsinom | 25 (45.5) | | |
| Undiferansiye Karsinom | 5 (9.1) | | |
| Ek Hastalıklar[1] | | | |
| Diyabet | 12 | | |
| Hipertansiyon | 15 | | |
| Hipotiroidi | 4 | | |
| Diğer hastalıklar | 28 | | |

*n (%): Sayı (Yüzde), [1]Bazı kişilerde birden fazla hastalık görülebilmektedir.*

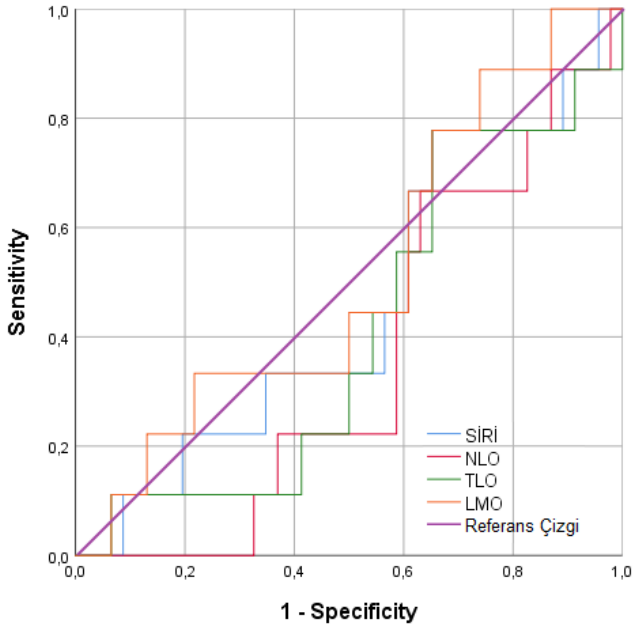
Hastaların SIRI değerleri ortalaması 1.46±1.30 ve ortancası 1.13 olup minimum değeri .33, maksimum değeri 8.95 hesaplandı. Nötrofil/lenfosit değerlerinin ortalaması 2.43±1.37 ve ortancası 2.26 (.76-9.22) idi. Trombosit/lenfosit değerleri ortalaması 137.04±71.12 olup ortanca değeri 126.15 idi; en küçük değeri 53.53 ve en büyük değeri 440 idi. Lenfosit/monosit değerlerinin ortalaması 4.44±1.85 ve ortancası 4.39 (.04-8.30) idi. (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hastaların Laboratuvar Değerleri

| **Kategoriler** | **Ortalama ± Standart Sapma** | **Ortanca (Min-Maks)** |
|---|---|---|
| SIRI Değeri | 1.46±1.30 | 1.13 (.33-8.95) |
| Nötrofil/Lenfosit (NLO) | 2.43±1.37 | 2.26 (.76-9.22) |
| Trombosit/Lenfosit (TLO) | 137.04±71.12 | 126.15 (53.53-440) |
| Lenfosit/Monosit (LMO) | 4.44±1.85 | 4.39 (.04-8.30) |

*SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks*

SIRI değeri, nötrofil/lenfosit (NLO), trombosit/lenfosit (TLO) ve lenfosit/monosit (LMO) değerlerinin hastalıksız sağkalım araştırması için kestirim değeri belirlemek adına ROC analizi yapıldı. SIRI değerinin EAA=.454 (SH=.103, %95 GA=.25-.66), nötrofil/lenfosit (NLO) değerinin EAA=.357 (SH=.086, %95 GA=.19-.53), trombosit/lenfosit (TLO) değerinin EAA=.408 (SH=.099, %95 GA=.22-.60), lenfosit/monosit (LMO) değerinin EAA=.512 (SH=.102 %95, GA=.31-.71) idi; hepsi anlamsız çıktığı için ROC analizi ile kestirim değeri belirlenemedi (sırasıyla p=.666, p=.179, p=.387, p=.909) (Grafik 4). Bu nedenle SIRI, NLO, TLO ve LMO değerlerinin ortalamaları üzerinden analizler yapıldı (Tablo 7).




**Grafik 4.** Non-endometrioid Tip Endometrium Kanseri Hastalarının SIRI, NLO, TLO ve LMO Değerlerinin Nüks Öngörebilme ROC Eğri Grafiği

**Tablo 7.** Hastaların Laboratuvar Değerleri

| **Kategoriler** | **n (%)** |
|---|---|
| SIRI Değeri | |
| ≤1.46 | 36 (65.5) |
| >1.46 | 19 (34.5) |
| NLO | |
| ≤2.43 | 30 (54.5) |
| >2.43 | 25 (45.5) |
| TLO | |
| ≤137.04 | 33 (60.0) |
| >137.04 | 22 (40.0) |
| LMO | |
| ≤4.44 | 28 (50.9) |
| >4.44 | 27 (49.1) |

*SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks*

### 10.2. Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks (SIRI), Nötrofil/Lenfosit, Trombosit/Lenfosit ve Lenfosit/Monosit Oranlarına Göre Karşılaştırmalar

SIRI, ortalama değeri olan 1.46'ya göre iki gruba ayrılıp hastaların özellikleri ile karşılaştırıldı. SİRİ ≤1.46 olanlarının yaş ortalaması 64.42±9.61, >1.46 olanlarının ortalaması 65.63±10.33 idi. İki grubun yaşları arasında anlamlı fark bulunmadı (p=.666). SIRI ile vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, doğum sayısı ve menopoz yaşı arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.692, p=.986, p=.739, p=.478). SİRİ ≤1.46 olan hastaların %97.2'sinde (n=35), SIRI>1.46 olan hastaların %94.7'sinde (n=18) menopoz vardı. SIRI ile menopoz arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=1.000).

SIRI ≤1.46 olan hastaların %38.9'u (n=14) evre IA, %22.2'si (n=8) evre IB, %2.8'i (n=1) evre II, %2.8'i (n=1) evre IIB, %8.3'ü (n=3) evre $IIIC_1$, %13.9'u (n=5) evre $IIIC_2$ ve %11.1'i (n=4) evre IVB idi. SIRI >1.46 olan hastaların %47.4'ü (n=9) evre IA, %5.3'ü (n=1) evre IB, %10.5'i (n=2) evre II, %5.3'ü (n=1) evre IIB, %5.3'ü

(n=1) evre IIIA, %5.3'ü (n=1) evre $IIIC_1$, %5.3'ü (n=1) evre $IIIC_2$ ve %15.8'i (n=3) evre IVB idi. SIRI ile hastaların evreleri arasında anlamlı fark bulunmadı (p=.353).

SIRI ile grade, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, adneks tutulumu, serviks tutulumu, seroza tutulumu, omentum tutulumu, myometrial invazyonu ve batın sıvısı malign hücre arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.634, p=.502, p=.090, p=.161, p=.522, p=.405, p=.452, p=.314, p=1.000).

SIRI ≤1.46 olan hastaların %75'i (n=27), SIRI>1.46 olan hastaların %94.7'si (n=18) kemoterapi aldı. SIRI ile kemoterapi arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=.139). SIRI≤1.46 olan hastaların radyoterapi almaları (%80.6), SIRI>1.46 olan hastalardan (%52.6) anlamlı olarak yüksekti (p=.030).

SIRI≤1.46 olan hastaların %5.9'unda (n=6), SIRI>1.46 olan hastaların %15.8'inde (n=3) nüks gelişmişti. SIRI ile nüks gelişme arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=1.000). SİRİ ile patoloji arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=.489) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların Klinik Özelliklerinin SIRI Değerlerine Göre Karşılaştırılması

| **Kategoriler** | **SIRI (n)** | | **p** |
|---|---|---|---|
| | **≤1.46 (36)** | **>1.46 (19)** | |
| Yaş<br>*Ortalama ± Standart Sapma* | 64.42±9.61 | 65.63±10.33 | .666[1] |
| Vücut Kütle İndeksi<br>*Ortalama ± Standart Sapma* | 32.42±7.20 | 31.58±7.80 | .692[1] |
| Gebelik Sayısı<br>*Ortanca (Min.-Maks.)* | 4 (0-10) | 4 (0-11) | .986[2] |
| Doğum Sayısı<br>*Ortanca (Min.-Maks.)* | 3 (0-9) | 4 (0-10) | .739[2] |
| Evre *n (%)* | | | |
| IA | 14 (38.9) | 9 (47.4) | .353[3] |
| IB | 8 (22.2) | 1 (5.3) | |
| II | 1 (2.8) | 2 (10.5) | |
| IIB | 1 (2.8) | 1 (5.3) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| IIIA | 0 (0.0) | 1 (5.3) | |
| $IIIC_1$ | 3 (8.3) | 1 (5.3) | |
| $IIIC_2$ | 5 (13.9) | 1 (5.3) | |
| IVB | 4 (11.1) | 3 (15.8) | |
| Grade *n (%)* | | | |
| İyi Diferansiye | 1 (2.8) | 0 (0.0) | |
| Orta Derecede Diferansiye | 3 (8.3) | 2 (10.5) | .634[3] |
| Kötü Diferansiye | 32 (88.9) | 17 (89.5) | |
| Menopoz *n (%)* | | | |
| Var | 35 (97.2) | 18 (94.7) | 1.000[3] |
| Yok | 1 (2.8) | 1 (5.3) | |
| Menopoz Yaşı (n=53) *Ortanca (Min.-Maks.)* | | | .478[2] |
| Lenf Nodu Tutulumu *n (%)* | | | |
| Var | 10 (29.4) | 3 (17.6) | .502[3] |
| Yok | 24 (70.6) | 14 (82.4) | |
| Lenfovasküler Tutulum *n (%)* | | | |
| Var | 18 (50.0) | 5 (26.3) | .090[4] |
| Yok | 18 (50.0) | 14 (73.7) | |
| Adneks Tutulumu *n (%)* | | | |
| Var | 5 (13.9) | 6 (31.6) | .161[3] |
| Yok | 31 (86.1) | 13 (68.4) | |
| Serviks Tutulumu *n (%)* | | | |
| Var | 8 (22.2) | 6 (31.6) | .522[3] |
| Yok | 28 (77.8) | 13 (68.4) | |
| Seroza Tutulumu *n (%)* | | | |
| Var | 3 (8.3) | 3 (15.8) | .405[3] |
| Yok | 33 (91.7) | 16 (84.2) | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Omentum Tutulumu *n (%)* | | | |
| Var | 4 (14.3) | 4 (23.5) | .452[3] |
| Yok | 24 (85.7) | 13 (76.5) | |
| Myometrial İnvazyonu *n (%)* | | | |
| %50'nin Üzerinde | 18 (50.0) | 6 (31.6) | |
| %50'nin Altında | 15 (41.7) | 12 (63.2) | .314[3] |
| Yok | 3 (8.3) | 1 (5.3) | |
| Batın Sıvısı Malign Hücre *n (%)* | | | |
| Var | 5 (14.7) | 1 (8.3) | 1.000[3] |
| Yok | 29 (85.3) | 11 (91.7) | |
| Kemoterapi *n (%)* | | | |
| Var | 27 (75.0) | 18 (94.7) | .139[3] |
| Yok | 9 (25.0) | 1 (5.3) | |
| Radyoterapi *n (%)* | | | |
| Var | 29 (80.6) | 10 (52.6) | **.030**[4] |
| Yok | 7 (19.4) | 9 (47.4) | |
| Nüks *n (%)* | | | |
| Var | 6 (5.9) | 3 (15.8) | 1.000[3] |
| Yok | 30 (83.3) | 16 (84.2) | |
| Patoloji *n (%)* | | | |
| Berrak Hücreli Karsinom | 5 (13.9) | 1 (5.3) | |
| Karsinosarkom | 6 (16.7) | 5 (26.3) | |
| Mikst Endometrial Karsinom | 3 (8.3) | 4 (21.1) | .489[3] |
| Seröz İntraepitelyal Karsinom | 1 (2.8) | 0 (0.0) | |
| Seröz Karsinom | 17 (47.2) | 8 (42.1) | |
| Undiferansiye Karsinom | 4 (11.1) | 1 (5.3) | |

*SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks*

*[1]Bağımsız gruplar t testi, [2]Mann Whitney U testi, [3]Fisher exact testi, [4]Ki-kare testi*

NLO ile yaş, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, doğum sayısı ve menopoz yaşı arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.215, p=.995, p=.296, p=.228, p=.993). NLO ile evre, grade, menopoz arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.595, p=.440, p=1.000,).

NLO ile lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, serviks tutulumu, seroza tutulumu, omentum tutulumu ve batın sıvısı malign hücre arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.818, p=.178, p=.821, p=.394, p=.443, p=1.000). NLO ≤2.43 olan hastaların adneks tutulumu varlığı (%10), NLO >2.43 olan hastalardan (%32) anlamlı olarak düşüktü (p=.042). NLO ≤2.43 olan hastaların myometrial invazyonunun %50'nin altında olma durumu (%60), NLO >2.43 olan hastalardan (%36) anlamlı olarak yüksekti (p=.017).

NLO ile kemoterapi, nüks ve patoloji arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.158, p=.160, p=.324). NLO ≤2.43 olan hastaların radyoterapi almaları (%90), NLO >2.43 olan hastalardan (%48) anlamlı olarak yüksekti (p=.001).

TLO ile yaş, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, doğum sayısı, menopoz yaşı, menopoz durumu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.549, p=.106, p=.197, p=.426, p=.321, p=.511).

TLO ile evre, grade, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, adneks tutulumu, serviks tutulumu, seroza tutulumu, omentum tutulumu, myometrial invazyonu ve batın sıvısı malign hücre arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.394, p=.239, p=.502, p=.911, p=.094, p=.705, p=.204, p=.226, p=.603, p=1.000). TLO ile kemoterapi, radyoterapi, nüks ve patoloji arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=1.000, p=.115, p=.289, p=.284).

LMO ile yaş, vücut kitle indeksi, gebelik sayısı, doğum sayısı, menopoz yaşı, menopoz durumu arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.539, p=.456, p=.463, p=.601, p=.837, p=1.000).

LMO ile evre, grade, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, adneks tutulumu, serviks tutulumu, seroza tutulumu, omentum tutulumu, myometrial invazyonu ve batın sıvısı malign hücre arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.528, p=.452, p=.472, p=.139, p=.106, p=.937, p=.669, p=.269, p=.991, p=.680). LMO ile kemoterapi, radyoterapi, nüks ve patoloji arasında anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=.177, p=.090, p=1.000, p=.870) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların Klinik Özelliklerinin NLO, TLO ve LMO Değerlerine Göre Karşılaştırılması

| **Kategoriler** | **NLO (n)** | | **p** | **TLO (n)** | | **p** | **LMO (n)** | | **p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **≤2.43 (30)** | **>2.43 (25)** | | **≤137.04 (33)** | **>137.04 (22)** | | **≤4.44 (28)** | **>4.44 (27)** | |
| Yaş *Ortalama ± Standart Sapma* | 63.33±9.67 | 66.64±9.81 | .215[1] | 64.18±11.41 | 65.82±6.81 | .549[1] | 65.64±9.81 | 64.00±9.88 | .539[1] |
| Vücut Kütle İndeksi *Ortalama ± Standart Sapma* | 32.13±7.58 | 32.12±7.23 | .995[1] | 30.82±6.25 | 34.09±8.53 | .106[1] | 31.39±8.16 | 32.89±6.48 | .456[1] |
| Gebelik Sayısı *Ortanca (Min.-Maks.)* | 4 (0-10) | 4 (0-11) | .296[2] | 4 (0-10) | 4 (0-11) | .197[2] | 4 (0-11) | 4 (0-10) | .463[2] |
| Doğum Sayısı *Ortanca (Min.-Maks.)* | 3 (0-9) | 4 (0-10) | .228[2] | 3 (0-9) | 4 (0-10) | .426[2] | 3.5 (0-10) | 4 (0-9) | .601[2] |
| Evre *n (%)* | | | | | | | | | |
| IA | 14 (46.7) | 9 (36.0) | | 16 (48.5) | 7 (31.8) | | 11 (39.3) | 12 (44.4) | |
| IB | 4 (13.3) | 5 (20.0) | | 5 (15.2) | 4 (18.2) | | 5 (17.9) | 4 (14.8) | |
| II | 1 (3.3) | 2 (8.0) | .595[3] | 1 (3.0) | 2 (9.1) | .394[3] | 2 (7.1) | 1 (3.7) | .528[3] |
| IIB | 1 (3.3) | 1 (4.0) | | 1 (3.0) | 1 (4.5) | | 1 (3.6) | 1 (3.7) | |
| IIIA | 0 (0.0) | 1 (4.0) | | 0 (0.0) | 1 (4.5) | | 1 (3.6) | 0 (0.0) | |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $IIIC_1$ | 2 (6.7) | 2 (8.0) | | 1 (3.0) | 3 (13.6) | | 2 (7.1) | 2 (7.4) | |
| $IIIC_2$ | 5 (16.7) | 1 (4.0) | | 5 (15.2) | 1 (4.5) | | 1 (3.6) | 5 (18.5) | |
| IVB | 3 (10.0) | 4 (16.0) | | 4 (12.1) | 3 (13.6) | | 5 (17.9) | 2 (7.4) | |
| Grade *n (%)* | | | | | | | | | |
| İyi Diferansiye | 0 (0.0) | 1 (4.0) | | 0 (0.0) | 1 (4.5) | | 1 (3.6) | 0 (0.0) | |
| Orta Derecede Diferansiye | 3 (10.0) | 2 (8.0) | .440[3] | 2 (6.1) | 3 (13.6) | .239[3] | 3 (10.7) | 2 (7.4) | .452[3] |
| Kötü Diferansiye | 27 (90.0) | 22 (88.0) | | 31 (93.9) | 18 (81.8) | | 24 (85.7) | 25 (92.6) | |
| Menopoz *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 29 (96.7) | 24 (96.0) | 1.000[3] | 31 (93.9) | 22 (100.0) | .511[3] | 27 (96.4) | 26 (96.3) | 1.000[3] |
| Yok | 1 (3.3) | 1 (4.0) | | 2 (6.1) | 0 (0.0) | | 1 (3.6) | 1 (3.7) | |
| Menopoz Yaşı (n=53) *Ortanca (Min.-Maks.)* | 50 (42-58) | 50.50 (35-68) | .993[2] | 50 (44-68) | 50 (35-55) | .321[2] | 50 (38-68) | 50.50 (35-58) | .837[2] |
| Lenf Nodu Tutulumu *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 8 (26.7) | 5 (23.8) | .818[4] | 7 (21.2) | 6 (33.3) | .502[3] | 5 (20.8) | 8 (29.6) | .472[4] |
| Yok | 22 (73.3) | 16 (76.2) | | 26 (78.8) | 12 (66.7) | | 19 (79.2) | 19 (70.4) | |
| Lenfovasküler Tutulum *n (%)* | | | | | | | | | |

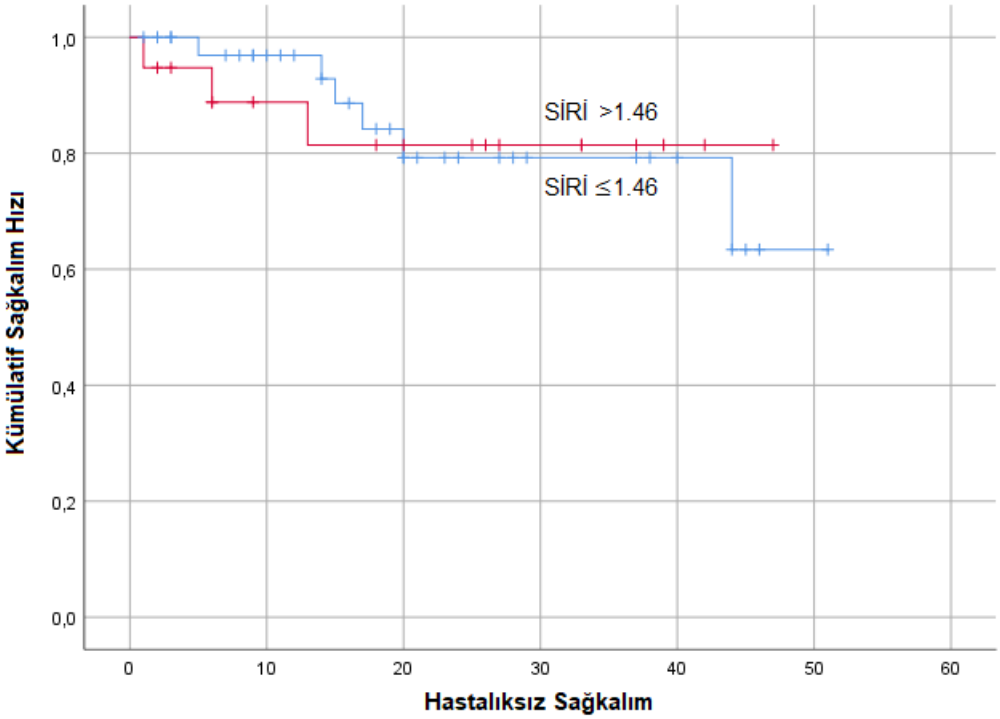
| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Var | 15 (50.0) | 8 (32.0) | .178[4] | 14 (42.4) | 9 (40.9) | .911[4] | 9 (32.1) | 14 (51.9) | .139[4] |
| Yok | 15 (50.0) | 17 (68.0) | | 19 (57.6) | 13 (59.1) | | 19 (67.9) | 13 (48.1) | |
| Adneks Tutulumu *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 3 (10.0) | 8 (32.0) | **.042**[4] | 4 (12.1) | 7 (31.8) | .094[3] | 8 (28.6) | 3 (11.1) | .106[4] |
| Yok | 27 (90.0) | 17 (68.0) | | 29 (87.9) | 15 (68.2) | | 20 (71.4) | 24 (88.9) | |
| Serviks Tutulumu *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 8 (26.7) | 6 (24.0) | .821[4] | 9 (27.3) | 5 (22.7) | .705[4] | 7 (25.0) | 7 (74.1) | .937[4] |
| Yok | 22 (73.3) | 19 (76.0) | | 24 (72.7) | 17 (77.3) | | 21 (75.0) | 20 (25.9) | |
| Seroza Tutulumu *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 2 (6.7) | 4 (16.0) | .394[3] | 2 (6.1) | 4 (18.2) | .204[3] | 4 (14.3) | 2 (7.4) | .669[3] |
| Yok | 28 (93.3) | 21 (84.0) | | 31 (93.9) | 18 (81.8) | | 24 (85.7) | 25 (92.6) | |
| Omentum Tutulumu *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 3 (12.5) | 5 (23.8) | .443[3] | 3 (10.7) | 5 (29.4) | .226[3] | 6 (24.0) | 2 (10.0) | .269[3] |
| Yok | 21 (87.5) | 16 (76.2) | | 25 (89.3) | 12 (70.6) | | 19 (76.0) | 18 (90.0) | |
| Myometrial İnvazyonu *n (%)* | | | | | | | | | |
| %50'nin Üzerinde | 12 (40.0) | 12 (48.0) | **.017**[3] | 13 (39.4) | 11 (50.0) | .603[3] | 12 (42.9) | 12 (44.4) | .991[3] |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| %50'nin Altında | 18 (60.0) | 9 (36.0) | | 18 (54.5) | 9 (40.9) | | 14 (50.0) | 13 (48.1) | |
| Yok | 0 (0.0) | 4 (16.0) | | 2 (6.1) | 2 (9.1) | | 2 (7.1) | 2 (7.4) | |
| Batın Sıvısı Malign Hücre *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 4 (14.8) | 2 (10.5) | 1.000[3] | 4 (14.3) | 2 (11.1) | 1.000[3] | 3 (15.8) | 3 (11.1) | .680[3] |
| Yok | 23 (85.2) | 17 (89.5) | | 24 (85.7) | 16 (88.9) | | 16 (84.2) | 24 (88.9) | |
| Kemoterapi *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 27 (90.0) | 18 (72.0) | .158[3] | 27 (81.8) | 18 (81.8) | 1.000[3] | 25 (89.3) | 20 (74.1) | .177[3] |
| Yok | 3 (10.0) | 7 (28.0) | | 6 (18.2) | 4 (18.2) | | 3 (10.7) | 7 (25.9) | |
| Radyoterapi *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 27 (90.0) | 12 (48.0) | **.001**[4] | 26 (78.8) | 13 (59.1) | .115[4] | 17 (60.7) | 22 (81.5) | .090[4] |
| Yok | 3 (10.0) | 13 (52.0) | | 7 (21.2) | 9 (40.9) | | 11 (39.3) | 5 (18.5) | |
| Nüks *n (%)* | | | | | | | | | |
| Var | 7 (23.3) | 2 (8.0) | .160[3] | 7 (21.2) | 2 (9.1) | .289[3] | 5 (17.9) | 4 (14.8) | 1.000[3] |
| Yok | 23 (76.7) | 23 (92.0) | | 26 (78.8) | 20 (90.9) | | 23 (82.1) | 23 (85.2) | |
| Patoloji *n (%)* | | | | | | | | | |
| Berrak Hücreli Karsinom | 5 (16.7) | 1 (4.0) | .324[3] | 5 (15.2) | 1 (4.5) | .284[3] | 3 (10.7) | 3 (11.1) | .870[3] |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Karsinosarkom | 6 (20.0) | 5 (20.0) | | 5 (15.2) | 6 (27.3) | 6 (21.4) | 5 (18.5) |
| Mikst Endometrial Karsinom | 2 (6.7) | 5 (20.0) | | 3 (9.1) | 4 (18.2) | 4 (14.3) | 3 (11.1) |
| Seröz İntraepitelyal Karsinom | 0 (0.0) | 1 (4.0) | | 0 (0.0) | 1 (4.5) | 0 (0.0) | 1 (3.7) |
| Seröz Karsinom | 14 (46.7) | 11 (44.0) | | 16 (48.5) | 9 (40.9) | 13 (46.4) | 12 (44.4) |
| Undiferansiye Karsinom | 3 (10.0) | 2 (8.0) | | 4 (12.1) | 1 (4.5) | 2 (7.1) | 3 (11.1) |

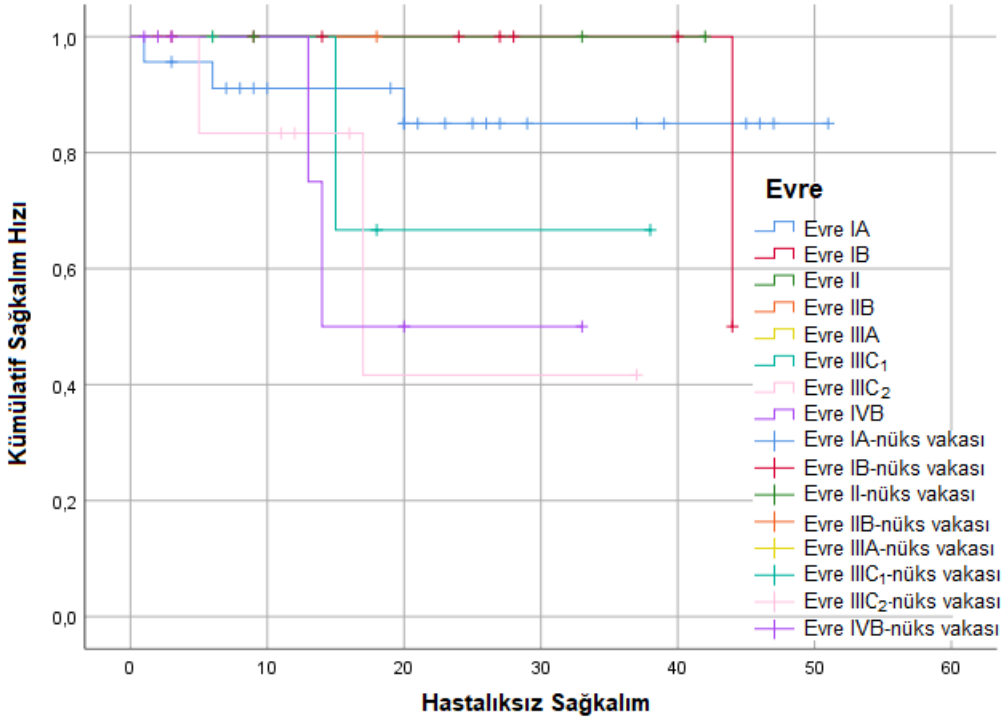
*[1]Bağımsız gruplar t testi, [2]Mann Whitney U testi, [3]Fisher exact testi, [4]Ki-kare testi*

Dokuz hastada nüks görüldü, %83.6'sı (n=46) hastalıksız kalmıştı. Nüks oluşmayan hastaların hastalıksız sağkalım ortalaması 21.9 aydı. SIRI 1.46 ve altında olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalımı 21.2 ay, SIRI >1.46 olanların 23.3 aydı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=.938) (Grafik 5, Tablo 10).




**Grafik 5.** SIRI Değerlerine göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

Evre II, IIB ve IIIA olanların hiçbirinde nüks görülmedi. Evre IA olan hastaların hastalıksız sağkalım ortalaması 25.6 ay, evre IB olanların 23.6 ay, evre $IIIC_1$ olanların 20.7 ay, evre $IIIC_2$ olanların 19 ay ve IVB olanların ise 11.8 aydı. Sekiz grubun hastalıksız sağkalımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p=.433) (Grafik 6, Tablo 10).




**Grafik 6.** Evrelere göre Kaplan Meier Hastalıksız Sağkalım Eğrisi

**Tablo 10.** Hastalıksız Sağkalım Analizi

| **Kategoriler (n)** | **Hastalıksız Sağkalım (%)** | **Ortalama Hastalıksız Sağkalım (Ay)** | **p[1]** |
|---|---|---|---|
| Toplam Hastalıksız Sağkalım | 83.6 | 21.9 | |
| SIRI Değeri | | | |
| ≤1.46 (30) | 83.3 | 21.2 | .938 |
| >1.46 (16) | 84.2 | 23.3 | |
| Evre | | | |
| IA (20) | 87.0 | 25.6 | |
| IB (8) | 88.9 | 23.6 | |
| II (3) | 100.0 | 28.0 | .433 |
| IIB (2) | 100.0 | 10.0 | |
| IIIA (1) | 100.0 | 6.0 | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| $IIIC_1$ (3) | 75.0 | 20.7 | |
| $IIIC_2$ (4) | 66.7 | 19.0 | |
| IVB (5) | 71.4 | 11.8 | |

*SIRI: Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeks, [1]Log rank test*

# 11. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanser iken, dünya çapında en yaygın ikinci jinekolojik kanserdir[1]. Sağlık Bakanlığı'nın hazırladığı Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ise kadınlarda en sık görülen 5. kanser türüdür. Türkiye'de kanser nedeniyle ölümlerin ise 7. en sık nedenidir.

Karsinogenez, histopatolojik özellik ve prognozlarına göre iki alt gruba ayrılan endometrium kanserlerinde tümörün davranış biçimi, prognozu ve sağkalımları bu iki tip arasında önemli farklılıklar oluşturmaktadır. Nonendometrioid endometrium kanserlerinin ekserisini oluşturduğu tip 2 endometrium kanserlerinde nüks sıktır, tümör çok daha agresiftir, endometrium kanseri için tanımlanmış bazı risk faktörleriyle uyumsuzdur. Tip 2 endometrium kanserleri tüm endometrium kanserlerin yüzde 10 ila 20'sini oluşturmasına rağmen, endometrium kanserlerine bağlı ölümlerin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturmakta ve tedavide daha agresif cerrahi ve adjuvan terapilere ihtiyaç duyulmaktadır[5]. Erken evre hastalıkta bile yüksek nüks oranı ve mortalite mevcut olduğundan nüks için risk faktörlerinin belirlenmesi tedaviyi optimize etmek ve sağkalımı iyileştirmek için çok önemlidir.

Endometrium kanserlerinde başta tümörün evresi olmak üzere birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Bütün prognostik faktörlere rağmen sağkalım süresi ve nüks oranı hastalarda beklenmedik şekilde gelişebilmektedir. Bu durum yeni prognostik parametre arayışına yöneltmiştir. Bütün hastalardan preoperatif olarak alınan periferik kan örneğinden nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit değerlerine bakılması prognostik faktör olarak değerlendirmek için oldukça elverişli bir seçenek olarak görülmüştür. Kronik inflamasyonun kanser oluşumuna çeşitli sitokinler, kemokinler ve hücre içi mekanizmalarla sebep olması, sonrasında tümörün periferik kan hücrelerinin sayı ve niteliklerinde değişiklik yapması nedeniyle Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-lenfosit oranı (MLO) gibi oranların prognozla ilişkisi araştırılmaktadır[70]. Nötrofiller × monositler/lenfositler olarak hesaplanan sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) de 2016 yılında bu belirteçlere eklenmiş bir parametredir[14]. Çalışmamızda daha önce birçok kanser türünde çalışılmış ve prognozla ilişkili bulunmuş [67] fakat agresif bir alt tip olan non-

endometrioid tip endometrium kanseri hastalarında nadiren çalışılmış bu parametrelerin diğer prognostik faktörler, nüks ve sağkalımla ilişkisini araştırdık.

Araştırmaya katılan 55 hastanın verileri incelendiğinde demografik ve klinik özellikler bakımından literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

SEER program verilerine göre endometrioid kanserler için yaş ortalaması 63, non-endometrioid kanserler için 68'dir[20]. Çalışmamızda literatürle benzer bir sonuç elde edilmiş, katılımcıların yaşlarının ortalaması 64, medyan yaş 66 bulunmuştur. Obezite endometrium kanserleri için iyi tanımlanmış bir risk faktörü olup çalışmamızda da hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması 32 $kg/m^2$ bulunmuştur. Obezite yüksek endojen östrojen seviyeleri, insülin direnci ve dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globülin, insülin benzeri büyüme faktörü ve bağlayıcı proteinlerin konsantrasyonunda değişiklikler ile risk oluşturmaktadır[71]. Nulliparite non-endometrioid endometrium kanseri için bir risk faktörü değildir[22]. Çalışmamızda da bununla uyumlu olarak hastalardaki gebelik sayısı ortalaması 4.1, doğum sayısı ortalaması 3.7 bulundu. Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak [72] hastalarımızın %27 sinde (n=15) hipertansiyon mevcutken %21'inde (n=12) diyabet mevcuttu. Diyabetin etki mekanizması olarak insülin direnci, kronik inflamasyon ve yüksek ovaryan steroid hormon seviyeleri değerlendirilmektedir[41]. Hipertansiyon için ise endometriyum kanseri ile aralarındaki ilişki mekanizması net değildir.

Çalışmamızda temel amacımız Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI) ve Nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (PLO) ve monosit-lenfosit oranı (MLO) parametrelerinin non-endometrioid endometrium kanserinde yeni bir prognostik faktör olarak ve sağkalım öngörüsünde kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

SIRI ilk kez Qi ve arkadaşlarının pankreas kanserli hastalarda yürüttüğü çalışmada tanımlanmış ve prognoz için anlamlı olarak ifade edilmiştir[14]. 574 hastanın yer aldığı bu çalışmada, 177 hasta çalışma grubu, 321 ve 76 hasta ise iki farklı kontrol grubu olarak ayrılmıştır. Retrospektif olarak planlanmış bu çalışmada kemoterapi sonrası pankreas kanserli hastalarının sağkalımını belirlemek için yeni bir indeks olan SIRI tanımlanmış ve eşik değeri 1,8 kabul edilmiştir. Çalışma grubunda değerlendirilen olgularda yüksek SIRI değerine sahip hastaların daha kısa genel sağkalıma (379 güne karşı 156 gün $p < 0,001$) ve daha kısa progresyonsuz sağkalıma

(medyan 158 güne karşı 68 gün p <0.001) sahip olduğu görüldü. Ek olarak 8 hafta sonra bakılan SIRI değerinde artış, daha düşük genel sağkalım ve daha düşük progresyonsuz sağkalım ile korelasyon gösterdi. Yüksek SIRI değerleri ile kanserin evresi ve yüksek CA 19-9 seviyeleri arasında anlamlı ilişki izlendi. SIRI pankreas kanserli hastalarda kemoterapi sonrası sağkalımı öngörmek, prognozu belirlemek ve tanı sonrası agresif tedaviler açısından hastaları değerlendirmede kullanılabilecek bir parametre olarak değerlendirildi.

Qian Zu ve arkadaşlarının yakın dönemde 38 kohortu inceleyerek yaptıkları bir metaanalizde [69] ise pankreas kanseri, baş boyun skuamöz hücreli karsinom, hepatobiliyer kanser, özofagus kanseri, akciğer kanseri, ürolojik neoplazmlar, meme kanseri, serviks kanseri, mide kanseri, glioblastoma multiforme ve yumuşak doku sarkomu gibi birçok kanser türü dahil edildi. Bu metaanalizde SIRI' nin cinsiyet, tümör boyutu, lenfovasküler invazyon ve TNM evresi dahil olmak üzere kanser evresi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bulundu. Benzer bir metaanaliz Lishuang Wei ve arkadaşları tarafından 2016-2020 yıllarındaki verilerin taranmasıyla[73] gerçekleştirildi. Bu çalışmada da berrak hücreli renal hücreli karsinom, pankreatik duktal adenokarsinom, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, üst trakt ürotelyal karsinomu, metastatik pankreas kanseri, meme kanseri, ve rezektabl mide kanseri gibi birçok kanser türü yer almakta idi. Her iki analizde de genel sağkalım, hastalıksız sağkalım, metastaz olmaksızın sağkalım veya progresyonsuz sağkalım oranları da yüksek SIRI ile anlamlı şekilde ilişkili izlendi. Bizim çalışmamızda ise SIRI, ortalama değeri olan 1.46'ya göre iki gruba ayrılıp hastaların özellikleri ile karşılaştırıldı. SIRI ≤1.46 olan hastaların %5.9'unda, SIRI>1.46 olan hastaların %15.8'inde nüks gelişmişti. SIRI ile nüks gelişme arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. SIRI 1.46 ve altında olan hastaların ortalama hastalıksız sağkalımı 21.2 ay, SIRI >1.46 olanların 23.3 aydı ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu sonucun çalışmamızda hasta sayısının az ve takip sürelerinin kısa olmasıyla ilişkili olduğunu düşünüyoruz.

SIRI birçok jinekolojik malignitede de çalışılmış bir parametredir. Chao ve arkadaşlarının yürüttüğü 441 opere edilen servikal kanserli hastanın dahil edildiği retrospektif çalışmada[74] hastaların yaşları, tümör boyutları, tümörün invazyon derinliği gibi parametrelere bakılmıştır. SIRI eşik değeri 1,25 değerlendirilmiş ve SIRI

seviyesi lenfovasküler invazyon değeri ile ilişkili bulunmuştur. Diğer faktörlerle anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda lenfovasküler invazyonla SIRI değeri arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Yuan Tu ve arkadaşları ise radikal cerrahi tedavi uygulanan toplam 586 endometriyal kanser hastasını retrospektif olarak incelemiş, bu hastalarda SIRI değeri ve prognostik parametrelerin ilişkisini araştırmıştır[75]. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek SIRI değeri, ilerlemiş FIGO evresi, daha kötü histotip, lenfovasküler invazyon, yaygın servikal stromal invazyon, daha derin myometrial invazyon ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada nonendometrioid hastalarla ilgili bir ayrıma gidilmemiştir. Çalışmamızda ise SİRİ ≤1.46 olan hastaların radyoterapi almaları, SİRİ >1.46 olan hastalardan anlamlı olarak yüksek olarak saptanmış, diğer parametrelerle anlamlı ilişki görülmemiştir.

Sistemik inflamatuar yanıt parametrelerinden nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı ise çalışmalarda kendine daha çok yer bulmuştur. Cong R ve arkadaşlarının 1111 endometrium kanseri hastasıyla yaptığı retrospektif çalışmada bu oranların 64 yaşından büyük hastalar, Evre III ila IV veya grade 2 ila 3 olan hastalar, lenfovasküler tutulumu olan hastalar ve genel sağkalımla anlamlı ilişkisi olduğu belirtildi. Fakat bu çalışmanın da kısıtlılığı nonendometrioid histolojideki tümörlerin yüzdesinin az olmasıydı.

Song H ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptığı çalışmada ise yalnızca non-endometrioid endometrium kanseri hastalarına yer verildi[76]. Çalışmada yüksek monosit/lenfosit oranı FIGO evresi, LVSI ve LN metastazı, daha fazla nüks (%60,3'e karşı %15,6) ve kansere bağlı ölümler (%46,6'ya karşı %13,3) ile ilişkili bulundu. Bizim çalışmamızda ise nötrofil/lenfosit oranı ile adneks tutulumu, myometrial invazyon derinliği ve radyoterapi alma durumu ile anlamlı ilişki saptadık. NLO ≤2.43 olan hastaların adneks tutulumu varlığı (%10), NLO>2.43 olan hastalardan (%32) anlamlı olarak düşüktü. NLO ≤2.43 olan hastaların myometrial invazyonunun %50'nin altında olma durumu (%60), NLO>2.43 olan hastalardan (%36) anlamlı olarak yüksekti.

NLO ≤2.43 olan hastaların radyoterapi almaları (%90), NLO >2.43 olan hastalardan (%48) anlamlı olarak yüksekti. Diğer parametrelerle anlamlı ilişki saptanmadı.

Adneks tutulumu ve myometrial invazyon tümörün evresi ile ilişkilidir. Radyoterapi uygulaması ise nüks beklentisi ve daha agresif seyredeceği öngörülen hastalara uygulanmaktadır. Nonendometrioid endometrium kanseri hastalarında en önemli prognostik faktörün evre olduğu göz önüne alındığında çalışmamız bu yönleri ile literatürle uyumludur.

# 12. SONUÇ

Çalışmamızda nonendometrioid endometrium kanseri hastalarında SIRI değeri ile prognostik faktörler, nüks ve sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızın retrospektif, tek merkezli bir çalışma olması, hastaların kısa takip süresi ve hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. Sistemik İnflamatuar Yanıt İndeksi (SIRI) ve nötrofil/lenfosit oranı, trombosit/lenfosit oranı, lenfosit/monosit oranı gibi kolay ulaşılabilir, ucuz, her hastadan operasyon öncesi istenen tetkiklerin nonendometrioid endometrium kanserinde prognostik faktör olarak kullanımının; prognoz ve sağ kalımı öngörmede, operasyon öncesi ve sonrası tedavi planı yapmada, takip sıklığını ve süresini değerlendirmede faydalı olacağını düşünmekteyiz. İlerleyen zamanlarda daha büyük örneklemli, çok merkezli, prospektif, randomize kontrollü klinik çalışmaların yapılmasıyla SIRI değeri ve diğer sistemik inflamatuvar yanıt parametreleri ile nonendometrioid tip endometrium kanserleri arasındaki ilişki hakkında daha net bilgiler ortaya çıkaracağını düşünüyoruz.

# 13. KAYNAKLAR


[1] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries," *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.

[2] T. Kimura, S. Kamiura, T. Yamamoto, H. Seino-Noda, H. Ohira, and F. Saji, "Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer," *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, vol. 85, no. 2, pp. 145–150, 2004, doi: 10.1016/j.ijgo.2003.12.001.

[3] Y. Sugiyama *et al.*, "Two Distinct Tumorigenic Processes in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma.," *Am J Pathol*, vol. 190, no. 1, pp. 234–251, Jan. 2020, doi: 10.1016/j.ajpath.2019.09.022.

[4] W.-J. Koh *et al.*, "Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology," *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, vol. 16, no. 2, pp. 170–199, Feb. 2018, doi: 10.6004/jnccn.2018.0006.

[5] A. S. Felix *et al.*, "Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer.," *Cancer Causes Control*, vol. 21, no. 11, pp. 1851–6, Nov. 2010, doi: 10.1007/s10552-010-9612-8.

[6] M. A. Clarke, S. S. Devesa, S. v Harvey, and N. Wentzensen, "Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Incidence Trends and Differences in Relative Survival Reveal Racial Disparities and Rising Rates of Nonendometrioid Cancers.," *J Clin Oncol*, vol. 37, no. 22, pp. 1895–1908, Aug. 2019, doi: 10.1200/JCO.19.00151.

[7] P. S. Craighead *et al.*, "Management of Aggressive Histologic Variants of Endometrial Carcinoma at the Tom Baker Cancer Centre between 1984 and 1994," *Gynecol Oncol*, vol. 77, no. 2, pp. 248–253, May 2000, doi: 10.1006/gyno.2000.5746.

[8] P. Morice, A. Leary, C. Creutzberg, N. Abu-Rustum, and E. Darai, "Endometrial cancer.," *Lancet*, vol. 387, no. 10023, pp. 1094–1108, Mar. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0.

[9] S. F. Lax, "Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification," *Virchows Archiv*, vol. 444, no. 3, pp. 213–223, Mar. 2004, doi: 10.1007/s00428-003-0947-3.

[10] F. Modugno, R. B. Ness, C. Chen, and N. S. Weiss, "Inflammation and Endometrial Cancer: A Hypothesis," *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 14, no. 12, pp. 2840–2847, Dec. 2005, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0493.

[11] G. J. K. Guthrie, K. A. Charles, C. S. D. Roxburgh, P. G. Horgan, D. C. McMillan, and S. J. Clarke, "The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer.," *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 88, no. 1, pp. 218–30, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.03.010.

[12] D. Hanahan and R. A. Weinberg, "Hallmarks of Cancer: The Next Generation," *Cell*, vol. 144, no. 5, pp. 646–674, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.

[13] F. R. Balkwill and A. Mantovani, "Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities.," *Semin Cancer Biol*, vol. 22, no. 1, pp. 33–40, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.semcancer.2011.12.005.

[14] Q. Qi *et al.*, "A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy.," *Cancer*, vol. 122, no. 14, pp. 2158–67, Jul. 2016, doi: 10.1002/cncr.30057.

[15] Y. Ohno, "Role of systemic inflammatory response markers in urological malignancy," *International Journal of Urology*, vol. 26, no. 1, pp. 31–47, Jan. 2019, doi: 10.1111/iju.13801.

[16] M. J. Jeong, J. H. Park, S. Y. Hur, C. J. Kim, H. S. Nam, and Y. S. Lee, "Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Uterine Sarcoma," *J Clin Med*, vol. 9, no. 9, p. 2898, Sep. 2020, doi: 10.3390/jcm9092898.

[17] R. Takahashi *et al.*, "Prognostic significance of systemic neutrophil and leukocyte alterations in surgically treated endometrial cancer patients: a monoinstitutional study.," *Gynecol Oncol*, vol. 137, no. 1, pp. 112–8, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.ygyno.2015.02.006.

[18] R. L. Siegel, K. D. Miller, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2020.," *CA Cancer J Clin*, vol. 70, no. 1, pp. 7–30, Jan. 2020, doi: 10.3322/caac.21590.

[19] "American Cancer Society | Information and Resources about for Cancer: Breast, Colon, Lung, Prostate, Skin [İnternet]. [a.yer 03 Şubat 2022]. Erişim adresi: https://www.cancer.org."

[20] "SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html [Internet]. [cited 2022 May 4]. Available from: https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html."
[21] J. v Bokhman, "Two pathogenetic types of endometrial carcinoma.," *Gynecol Oncol*, vol. 15, no. 1, pp. 10–7, Feb. 1983, doi: 10.1016/0090-8258(83)90111-7.
[22] "Özgül N, Akgör U. Non-endometrioid endometrial kanserlere yaklaşım. Sancı M, editör. Jinekolojik Onkolojide Tartışmalı Konular. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.103-9."
[23] J. Prat, A. Gallardo, M. Cuatrecasas, and L. Catasús, "Endometrial carcinoma: pathology and genetics.," *Pathology*, vol. 39, no. 1, pp. 72–87, Feb. 2007, doi: 10.1080/00313020601136153.
[24] *Hacker NF, Friedlander ML. Uterine Cancer. In: Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 7th ed, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2020. p.371.*
[25] S. Furness, H. Roberts, J. Marjoribanks, A. Lethaby, M. Hickey, and C. Farquhar, "Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia.," *Cochrane Database Syst Rev*, no. 2, p. CD000402, Apr. 2009, doi: 10.1002/14651858.CD000402.pub3.
[26] B. E. Henderson, "The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 161, no. 6 Pt 2, pp. 1859–64, Dec. 1989, doi: 10.1016/s0002-9378(89)80007-9.
[27] "https://www.uptodate.com/contents/genitourinary-syndrome-of-menopause-vulvovaginal-atrophy-treatment?sectionName=Use%20of%20an%20opposing%20progestin&search=endometriyal%20kanser&topicRef=3249&anchor=H323915&source=see_link#H323915."
[28] B. G. Chittenden, G. Fullerton, A. Maheshwari, and S. Bhattacharya, "Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review.," *Reprod Biomed Online*, vol. 19, no. 3, pp. 398–405, Sep. 2009, doi: 10.1016/s1472-6483(10)60175-7.
[29] "https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-epidemiology-risk-factors-and-prevention?search=endometriyal%20kanser&topicRef=16917&source=see_link."
[30] S. Karageorgi, S. E. Hankinson, P. Kraft, and I. de Vivo, "Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004.," *Int J Cancer*, vol. 126, no. 1, pp. 208–16, Jan. 2010, doi: 10.1002/ijc.24672.
[31] S. A. Romero, K. Young, M. Hickey, and H. I. Su, "Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen.," *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 12, no. 12, p. CD007245, Dec. 2020, doi: 10.1002/14651858.CD007245.pub4.
[32] G. P. Pellerin and M. A. Finan, "Endometrial cancer in women 45 years of age or younger: a clinicopathological analysis.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 193, no. 5, pp. 1640–4, Nov. 2005, doi: 10.1016/j.ajog.2005.05.003.
[33] S. Abu-Abid, A. Szold, and J. Klausner, "Obesity and cancer.," *J Med*, vol. 33, no. 1–4, pp. 73–86, 2002.
[34] "Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 7th ed, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, 2020.,"
[35] S. Kumar *et al.*, "Radiation-Associated Endometrial Cancer," *Obstetrics & Gynecology*, vol. 113, no. 2, Part 1, pp. 319–325, Feb. 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181954c5b.
[36] "NCCN. Cancer risks in Lynch syndrome by gene compared to the general population. version 3.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf (Accessed on January 13, 2020).".
[37] E. Lucenteforte *et al.*, "Family history of cancer and the risk of endometrial cancer.," *Eur J Cancer Prev*, vol. 18, no. 2, pp. 95–9, Apr. 2009, doi: 10.1097/CEJ.0b013e328305a0c9.
[38] "ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. Obstet Gynecol. 47 Kasım 2014;124(5):1042-54. ".
[39] R. Pilarski, J. A. Stephens, R. Noss, J. L. Fisher, and T. W. Prior, "Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features.," *J Med Genet*, vol. 48, no. 8, pp. 505–12, Aug. 2011, doi: 10.1136/jmg.2011.088807.

[40] A. K. Win, J. C. Reece, and S. Ryan, “Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 125, no. 1, pp. 89–98, Jan. 2015, doi: 10.1097/AOG.0000000000000563.
[41] E. Anastasi, T. Filardi, S. Tartaglione, A. Lenzi, A. Angeloni, and S. Morano, “Linking type 2 diabetes and gynecological cancer: an introductory overview.,” *Clin Chem Lab Med*, vol. 56, no. 9, pp. 1413–1425, Aug. 2018, doi: 10.1515/cclm-2017-0982.
[42] L. Iversen, S. Sivasubramaniam, A. J. Lee, S. Fielding, and P. C. Hannaford, “Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners’ Oral Contraception Study.,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 216, no. 6, pp. 580.e1-580.e9, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
[43] A. M. Kaunitz, “Depot medroxyprogesterone acetate contraception and the risk of breast and gynecologic cancer.,” *J Reprod Med*, vol. 41, no. 5 Suppl, pp. 419–27, May 1996.
[44] S. J. Jordan *et al.*, “Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium.,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 129, no. 6, pp. 1059–1067, Jun. 2017, doi: 10.1097/AOG.0000000000002057.
[45] A. Husby, J. Wohlfahrt, and M. Melbye, “Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study.,” *BMJ*, vol. 366, p. l4693, Aug. 2019, doi: 10.1136/bmj.l4693.
[46] B. Zhou *et al.*, “Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis.,” *Am J Med*, vol. 121, no. 6, pp. 501-508.e3, Jun. 2008, doi: 10.1016/j.amjmed.2008.01.044.
[47] D. Schmid, G. Behrens, M. Keimling, C. Jochem, C. Ricci, and M. Leitzmann, “A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk.,” *Eur J Epidemiol*, vol. 30, no. 5, pp. 397–412, May 2015, doi: 10.1007/s10654-015-0017-6.
[48] L. M. Butler and A. H. Wu, “Green and black tea in relation to gynecologic cancers.,” *Mol Nutr Food Res*, vol. 55, no. 6, pp. 931–40, Jun. 2011, doi: 10.1002/mnfr.201100058.
[49] F. Bravi *et al.*, “Coffee drinking and endometrial cancer risk: a metaanalysis of observational studies.,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 200, no. 2, pp. 130–5, Feb. 2009, doi: 10.1016/j.ajog.2008.10.032.
[50] B.-L. L. Seagle, A. L. Alexander, T. Lantsman, and S. Shahabi, “Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database.,” *Am J Obstet Gynecol*, vol. 218, no. 3, pp. 329.e1-329.e15, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.601.
[51] Y. Watanabe *et al.*, “Evaluation of Parametrial Spread in Endometrial Carcinoma,” *Obstetrics & Gynecology*, vol. 116, no. 5, pp. 1027–1034, Nov. 2010, doi: 10.1097/AOG.0b013e3181f80a49.
[52] L. E. Weinberg, C. A. Kunos, and K. M. Zanotti, “Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer.,” *Int J Gynecol Cancer*, vol. 23, no. 8, pp. 1438–45, Oct. 2013, doi: 10.1097/IGC.0b013e3182a16c93.
[53] R. J. Zaino, R. J. Kurman, K. L. Diana, and C. P. Morrow, “Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study.,” *Cancer*, vol. 77, no. 6, pp. 1115–21, Mar. 1996.
[54] *Corpus Uteri. In: American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.403.*
[55] N. Takeshima, H. Nishida, T. Tabata, Y. Hirai, and K. Hasumi, “Positive Peritoneal Cytology in Endometrial Cancer: Enhancement of Other Prognostic Indicators,” *Gynecol Oncol*, vol. 82, no. 3, pp. 470–473, Sep. 2001, doi: 10.1006/gyno.2001.6301.
[56] B. S. Liao, L. B. Twiggs, B. S. Leung, W. C. Yu, R. A. Potish, and K. A. Prem, “Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma.,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 67, no. 4, pp. 463–7, Apr. 1986.
[57] N. K. Lee *et al.*, “Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women.,” *Obstetrics and gynecology*, vol. 109, no. 3, pp. 655–62, Mar. 2007, doi: 10.1097/01.AOG.0000255980.88205.15.
[58] A. J. Mundt, S. Waggoner, D. Yamada, J. Rotmensch, and P. P. Connell, “Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma.,” *Gynecol Oncol*, vol. 79, no. 1, pp. 79–85, Oct. 2000, doi: 10.1006/gyno.2000.5917.
[59] K. R. Geisinger, H. D. Homesley, T. M. Morgan, T. E. Kute, and R. B. Marshall, “Endometrial adenocarcinoma. A multiparameter clinicopathologic analysis including the

DNA profile and the sex steroid hormone receptors.," *Cancer*, vol. 58, no. 7, pp. 1518–25, Oct. 1986, doi: 10.1002/1097-0142(19861001)58:7<1518::aid-cncr2820580723>3.0.co;2-x.
[60] S. Yanazume *et al.*, "Reassessment of the utility of frozen sections in endometrial cancer surgery using tumor diameter as an additional factor.," *Am J Obstet Gynecol*, vol. 204, no. 6, pp. 531.e1–7, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.ajog.2011.01.066.
[61] V. L. Schimp *et al.*, "The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level?," *Gynecol Oncol*, vol. 102, no. 3, pp. 440–6, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.ygyno.2006.01.041.
[62] M. M. Zhang *et al.*, "Improved survival of Asians with corpus cancer compared with whites: an analysis of underlying factors.," *Obstetrics and gynecology*, vol. 107, no. 2 Pt 1, pp. 329–35, Feb. 2006, doi: 10.1097/01.AOG.0000195062.75199.7d.
[63] C. C. Nitschmann *et al.*, "Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care.," *Gynecol Oncol*, vol. 145, no. 3, pp. 555–561, Jun. 2017, doi: 10.1016/j.ygyno.2017.03.002.
[64] S. M. de Boer *et al.*, "Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial.," *Lancet Oncol*, vol. 19, no. 3, pp. 295–309, Mar. 2018, doi: 10.1016/S1470-2045(18)30079-2.
[65] A. M. Y. Zhang, E. A. Wellberg, J. L. Kopp, and J. D. Johnson, "Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer.," *Diabetes Metab J*, vol. 45, no. 3, pp. 285–311, May 2021, doi: 10.4093/dmj.2020.0250.
[66] T. Hirano, "IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer.," *Int Immunol*, vol. 33, no. 3, pp. 127–148, Mar. 2021, doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
[67] B. Chao, X. Ju, L. Zhang, X. Xu, and Y. Zhao, "A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients," *Front Oncol*, vol. 10, May 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00766.
[68] Z. Xin-Ji, L. Yong-Gang, S. Xiao-Jun, C. Xiao-Wu, Z. Dong, and Z. Da-Jian, "The prognostic role of neutrophils to lymphocytes ratio and platelet count in gastric cancer: A meta-analysis.," *Int J Surg*, vol. 21, pp. 84–91, Sep. 2015, doi: 10.1016/j.ijsu.2015.07.681.
[69] Q. Zhou, S. Su, W. You, T. Wang, T. Ren, and L. Zhu, "Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts," *Dose-Response*, vol. 19, no. 4, p. 155932582110647, Oct. 2021, doi: 10.1177/15593258211064744.
[70] T. Haruma *et al.*, "Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in endometrial cancer.," *Anticancer Res*, vol. 35, no. 1, pp. 337–43, Jan. 2015.
[71] A. TURHAN ÇAKIR and S. SUCU, "Obezite ve Tipinin Endometrial Kalınlık ve Endometrial Patolojiler ile İlişkisinin Değerlendirilmesi," *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, vol. 4, no. 3, pp. 253–259, Dec. 2020, doi: 10.25048/tudod.771481.
[72] A.-S. Furberg and I. Thune, "Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort.," *Int J Cancer*, vol. 104, no. 6, pp. 669–76, May 2003, doi: 10.1002/ijc.10974.
[73] L. Wei, H. Xie, and P. Yan, "Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy: A meta-analysis.," *Medicine*, vol. 99, no. 50, p. e23486, Dec. 2020, doi: 10.1097/MD.0000000000023486.
[74] B. Chao, X. Ju, L. Zhang, X. Xu, and Y. Zhao, "A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients.," *Front Oncol*, vol. 10, p. 766, 2020, doi: 10.3389/fonc.2020.00766.
[75] "Yuan Tu, Peng Jiang, Jinyu Wang et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with endometrial cancer, 30 November 2022, PREPRINT (Version 1) available at Research Square [https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-2316634/v1]."
[76] H. Song *et al.*, "Preoperative neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in non-endometrioid endometrial cancer," *Int J Med Sci*, vol. 18, no. 16, pp. 3712–3717, 2021, doi: 10.7150/ijms.64658.