



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN ÖNEMİ VE
PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi
Dr. Nuray ABDURAHMANOVA

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN

MALATYA-2025



T.C

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**ENDOMETRİYUM KANSERİNDE İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN ÖNEMİ VE
PROGNOZLA İLİŞKİSİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Nuray ABDURAHMANOVA

ORCID ID: 0000-0002-8422-2051

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN

MALATYA-2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Epidemiyoloji	3
2.2 Patogenetik Sınıflama	3
2.3 Histolojik Sınıflandırma	4
2.4 Moleküler Sınıflandırma	8
2.5 Risk Faktörleri	11
2.5.1 Karşılanmamış östrojen	11
2.5.2 Tamoksifen tedavisi	12
2.5.3 Kronik anovulasyon varlığı	12
2.5.4 Erken menarş ve Geç menopoz	13
2.5.5 Hipertansiyon	13
2.5.6 Obezite	13
2.5.7 Diabetes Mellitus	13
2.5.8 Nulliparite ve İnfertilite	14
2.5.9 Östrojen salgılayan tümörler	14
2.5.10 Kalıtsal faktörler	14
2.6 Endometriyum Kanserinden Koruyucu Faktörler	15
2.6.1 Hormonal kontrasepsiyon kullanımı	15
2.6.2 Artan gravidite ve parite	15
2.6.3 Sigara içmek	15
2.6.4 Fiziksel aktivite ve beslenme	15
2.6.5 Emzirme	16
2.6.6 İleri yaşta doğum yapmak	16
2.7. Klinik Özellikler	16

2.8. Tanısal Yöntemler	17
2.9 Görüntüleme Yöntemleri	17
2.9.1 Ultrasonografi	17
2.9.2 Histerosonografi.....	17
2.9.3 Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	18
2.9.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)	18
2.10. Yayılım.....	19
2.11. Prognostik Faktörler	20
2.12 Evreleme	21
2.13. Tedavi	23
2.13.1 Cerrahi Tedavi.....	23
2.13.2 Adjuvan Tedavi	24
2.14 Endometriyum Kanserinde Tedavi Sonrası Takip.....	27
2.15 Endometriyum Kanserinde Nüks.....	28
2.16 Kanser ve İnflamasyon İlişkisi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	53
7.KAYNAKLAR.....	54

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, eğitimime katkı sağlayan, donanımlı bir hekim olarak yetişmemi sağlayan başta Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ercan YILMAZ'a

Tez çalışması süresince sahip olduğu bilgi ve birikimini benimle paylaşan değerli tez hocam Doç. Dr. Ebru İNCİ COŞKUN'a

Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan değerli hocalarım Prof. Dr. Abdullah KARAER, Prof. Dr. Rauf MELEKOĞLU, Prof. Dr. Görkem TUNCAY ve Doç. Dr. Senem ARDA DÜZ'e

Asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım tüm çalışma arkadaşlarıma ve Anabilim Dalı çalışanlarımıza,

Bu günlere ulaşmamı sağlayan, bana maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen, verdiğim her kararda yanımda olan sevgili babama, anneme, ablama ve kardeşime sonsuz sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Nuray ABDURAHMANOVA

Malatya, 2025

ÖZET

ENDOMETRİYUM KANSERİNDE İNFLAMASYON İNDEKSLERİNİN ÖNEMİ VE PROGNOZLA İLİŞKİSİ

Amaç: Trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanan inflamasyon indekslerinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda kanserli hastalarda prognostik bir gösterge olarak dikkat çekmektedir. Bu çalışmanın amacı, endometriyum kanserinde sistemik inflamasyon indekslerinin prognostik önemini ortaya koymaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Jinekolojik Onkoloji Kliniği'nde, Ocak 2014 ile Aralık 2023 tarihleri arasında 35-75 yaş aralığında endometriyum kanseri tanısı ile ameliyat olan 166 hastayı kapsamaktadır. Hastaların genel bilgileri, dosyaları ve preoperatif olarak istenen periferik kan değerleri incelenmiş ve SII ve PIV değerleri hesaplanmıştır. İstatistiksel analizlerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS 25.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Bulgular: Preoperatif alınan, periferik kan örneklerinden hesaplanan SII ve PIV değerlerinin nüks, lenf nodu metastazı, evre, progresyonsuz sağkalım ve 5 yıllık sağkalım süreci üzerinde etkisine bakılmış olup istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulunmamıştır. Sadece Grade II için bakılan SII ($p=0.024$) ve PIV ($p=0.045$) üzerinde anlamlı değişiklik bulunmuştur.

Sonuç: Çalışmamızda incelenen inflamasyon indekslerinden yalnızca Grade II için, SII ve PIV değerlerinde anlamlı değişiklikler bulunmuştur. Çalışmaya dâhil olan hastaların %73.5'ini Evre 1 (122 hasta) hastalar oluşturduğundan, ileri evre hasta grubuna yönelik daha detaylı çalışmaların yapılması ve incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometriyum kanseri, prognoz, inflamasyon, sağkalım

ABSTRACT

THE IMPORTANCE OF INFLAMMATION INDICES AND THEIR RELATIONSHIP WITH PROGNOSIS IN ENDOMETRIUM CANCER

Objective: In recent studies, inflammation indices calculated using platelet, neutrophil, and lymphocyte counts have emerged as prognostic indicators in cancer patients. The aim of this study is to explore the prognostic significance of systemic inflammation indices in endometrial cancer.

Materials and Methods: This study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Gynecologic Oncology Clinic, Turgut Özal Medical Center, İnönü University, and included 166 patients who underwent surgery for a diagnosis of endometrial cancer between January 2014 and December 2023. The patients were aged between 35 and 75 years. General patient information, medical records, and preoperative peripheral blood values were reviewed, and SII and PIV values were calculated. Statistical analyses were performed using IBM SPSS version 25.0, with a p-value of <0.05 considered statistically significant.

Results: The impact of preoperative peripheral blood-derived SII and PIV values on recurrence, lymph node metastasis, stage, progression-free survival, and 5-year overall survival was examined; however, no statistically significant associations were found. Significant changes were observed only for the SII ($p=0.024$) and PIV ($p=0.045$) in Grade II patients.

Conclusion: In our study, significant changes were found only in the SII and PIV values for Grade II patients. Since 73.5% of the patients included in the study were Stage 1 (122 patients), it is suggested that further detailed studies should be conducted and examined in patients with advanced stages of endometrial cancer.

Keywords: Endometrial cancer, prognosis, inflammation, survival

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
BRCA	: Breast Cancer Susceptibility Gene
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA-125	: Kanser Antijeni 125
D&C	: Dilatasyon-Küretaj
DM	: Diyabetes Mellitus
EH	: Endometriyal Hiperplazi
EIN	: Endometriyal İntraepitelial Neoplazi
EK	: Endometriyum Kanseri
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)
G-CSF	:Granülosit Koloni Stimülan Faktör
GM-CSF	:Granülosit-Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
HER 2	:Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
HNPCC	:Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri
HT	:Hipertansiyon
IGF-1	:İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
JAK	:Janus Kinase
KT	:Kemoterapi
LND	:Lenf Nodu Diseksiyonu
LVSI	:Lenfovasküler Alan İnvazyonu
MLR	:Monosit-Lenfosit Oranı
MMP	:Matriks Metalloproteinazlar
MMR	:Mismatch Repair: DNA Tamir Proteinleri
MPV	:Ortalama Trombosit Hacmi
MRG	:Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSI	:Mikrosatellit İnstabilite
NLR	:Nötrofil-Lenfosit Oranı
OKS	:Oral Kontraseptif
PET-BT	:Pozitron Emisyon Tomografisi – Bilgisayarlı Tomografi
PIV	:Pan-İmmün Enflamasyon Değeri

	(Pan-Immune-Inflammation Value)
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PLR	: Platelet-Lenfosit Oranı
PPLND	: Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homologu.
RT	: Radyoterapi
SGO	: The Society Of Gynecologic Oncology (Jinekolojik Onkoloji Derneği)
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
SII	: Sistemik İmmün-İnflamatuar İndeks (Systemic Immune-Inflammation Index)
SNRI	: Serotonin- Noradrenalin Geri Alım İnhibitörleri
SSRI	: Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörleri
STAT 3	: Transkripsiyon Faktörü 3
SİS	: Salin İnfüzyon Sonografi
TAH-BSO	: Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi
TAH	: Total Abdominal Histerektomi
TCGA	: The Cancer Genome Atlas
TNM	: Tümör Lenf Nodu Metastaz
TV-USG	: Transvaginal Ultrasonografi
VBT	: Vajinal Brakiyoterapi
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Endometriyal kanserli hastada ultrason görüntüsü.....	19
Şekil 2.2: Endometrium kanser Evrelemesi.....	21
Şekil 4.1: PLR, NLR, SII VE PIV'nin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi.....	43
Şekil 4.2: PLR, NLR, SII VE PIV'nin 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisi.....	45



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: Endometriyum Kanserinin Klinik Alt tipleri	4
Tablo 2.2: Endometrial Karsinomların Sınıflandırılması (WHO-2020).....	5
Tablo 2.3: Endometrioid Adenokarsinomlarda Histolojik Değerlendirme.....	7
Tablo 2.4: Endometriyum Kanseri Moleküler Sınıflaması (WHO-2020).....	9
Tablo 2.5: Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler.....	20
Tablo 2.6: Endometriyum Kanseri FIGO 2023 Cerrahi Evreleme Sistemi	21
Tablo 2.7: Evreleme (Moleküler Sınıflamaya göre).....	23
Tablo 4.1: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri.....	35
Tablo 4.2: Çalışmaya katılan hastaların tedavi şekli.....	36
Tablo 4.3: Çalışmaya katılan hastaların patolojik özellikleri	37
Tablo 4.4: Çalışmaya katılan hastaların evrelere göre dağılımı.....	39
Tablo 4.5: Endometriyum kanseri hastalarında preoperatif PLR, NLR, SII ve PIV değerleri.	39
Tablo 4.6: Çalışmaya katılan hastaların preoperatif kan değerlerinin (PLR, NLR, SII ve PIV) evrelere göre dağılımı.....	41
Tablo 4.7: PLR, NLR, SII VE PIV değerlerinin nüks tutulumu pozitif olan, lenf nodu metastazı olan, evre, Grade üzerinde etkisi	42
Tablo 4.8: PLR, NLR, SII VE PID değerlerinin progresyonsuz sağkalım süreci üzerinde etkisi gösterilmiştir	43
Tablo 4.9: PLR, NLR, SII VE PID değerlerinin 5 yıllık sağkalım süreci üzerinde etkisi gösterilmiştir	44

1.GİRİŞ

Endometriyum kanseri (EK) gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserler içerisinde ilk sırada yer alır. Kadınlarda görülen en sık dördüncü kanser olarak bilinir. Karşılanmayan östrojen tedavisi, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, tamoksifen tedavisi ve polikistik over sendromu dâhil olmak üzere endometriyumun progesteron olmaksızın aşırı östrojene maruz kalması, en önemli risk faktörleri ve bunların ardındaki patofizyolojik mekanizma olarak bilinmektedir (1).

Endometriyum kanseri en sık 65-75 yaşları arasında görülür. Erken tanı konulabilen hastalarda, perimenopoz veya anovulatuvar premenopozal dönemlerde uzun süreli yoğun veya düzensiz vajinal kanama görülebilir. Ayrıca, menopoz sonrasında da vajinal kanama sorunu devam edebilir. Menopoz sonrası anormal vajinal kanamalar EK'nın en sık görülen belirtisidir (3). EK şüphesi olan her hastaya tanı koymak için dilatasyon ve küretaj ile (D&C) ya da ince kanülle (Pipelle ile) endometrial örnekleme yapılmaktadır. Materyalin incelenmesi histopatolojik olarak yapılmaktadır (1). Bu histopatolojik tanı, endometriyum kanserinde tedavi sürecinin ilk adımıdır. Tedavi genellikle cerrahi olarak yapılır.

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evrelemesi, histolojik derece, histolojik tür, miyometriyal invazyon, lenf nodu metastazları, pozitif peritoneal sitoloji ve lenfovasküler invazyon, opere edilen hastaların klinik takibinde rekürensının risk faktörleri arasında yer almaktadır; ancak bu faktörlerin hiçbiri prognozu etkin bir şekilde belirleyemez (2). Hastalığın risk faktörleri dikkate alınarak belirli hastalarda ve erken evre tanısı konmuş hastalarda prognoz tahmininin önemi her geçen yıl artmaktadır (3). Bu durum, prognozla ilgili belirteçler üzerine yapılan araştırmaları hızlandırmıştır.

Sistemik immün-inflamasyonu (SII) ile ilgili yapılan çalışmalarda tümör oluşumu, büyümesi ve metastaz oluşturmadaki rolünü gösterilmiştir. Operasyon öncesi bakılan sistemik inflamatuvar yanıt göstergelerinin özofagus skuamoz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri, mesane kanseri, serviks kanseri ve endometriyum kanseri gibi birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, endometriyum kanseri ile ilişkili olarak operasyon öncesi PLR ve NLR üzerine odaklanırken, SII ve PIV ile ilgili çalışmalar daha azdır. SII ve PIV, trombosit, lenfosit ve nötrofil sayılarını içeren yeni bir inflamatuvar belirteçtir (3).

Araştırmamızın amacı, SII ve PIV'in endometriyum kanseri prognozunu öngörebilme yeteneğini incelemektir. Endometriyum kanseri, genç ve ileri yaş grubundaki hastalar için

yaşam beklentisi ve morbidite açısından önemli farklılıklar gösterebilir. Sonuç olarak, endometriyum kanseri tedavisinde hastanın yaşına göre özelleştirilmiş yaklaşımlar gereklidir. Genç hastalarda fertilitenin korunması ve yaşam kalitesinin optimize edilmesi büyük önem taşırken, ileri yaşta teşhis konulan hastalarda komplikasyon riskleri ve tedavi seçenekleri daha dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 Epidemiyoloji

Dünyada ve Türkiye’de kansere bağlı ölüm oranları gittikçe artmaktadır. Global Cancer Observatory (Küresel Kanser Gözlemevi) (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre Türkiye’de yeni kanser tanısı alan 101.218 kadın bulunmaktadır. Bu verilere göre 5918 kadına endometriyum kanseri tanısı konulmuş ve endometriyum kanserinden hayatını kaybeden hasta sayısı 1589 olarak rapor edilmiştir. Endometriyum kanseri Amerika Birleşik Devletleri’nde (ABD) meme kanseri, kolorektal kanser ve akciğer kanserinden sonra dördüncü sırada yer almaktadır (4). Endometriyum kanseri gelişmiş ülkelerde en yaygın, gelişmekte olan ülkelerde ve dünya genelinde ise serviks kanserinden sonra ikinci en sık görülen jinekolojik kanserdir (5).

Endometriyum kanserine yakalanma oranı ABD’de yılda %1 ile %2.5 oranında artmaktadır. Artan obeziteye bağlı olarak prevalansı giderek artmaktadır. Endometriyum kanserinin yaklaşık %5 ‘i 40 yaşın altındaki hastalarda, %25 ‘i de menopozdan önce görülür. Endometriyum kanseri genellikle postmenopozal kadınlarda görülür; vakaların çoğu 55 yaş ve üzerindedir ve en sık 60-70 yaş arasında ortaya çıkar. Yaş ilerledikçe endometriyum kanseri görülme sıklığı artar (6). Erken yaşta, yani 50 yaş altında görülen endometrial kanser vakalarında genellikle kronik oligo-anovulasyon ve/veya obezite gibi östrojen maruziyetini artıran risk faktörleri bulunmaktadır (7).

2.2 Patogenetik Sınıflama

Endometriyum kanseri uterusun endometriyum tabakasından gelişir. EK’nin %80 ‘ni oluşturan adenokanserler endometrial tabakadan, daha kötü prognoza sahip olan sarkomlar ise myometrium tabakasından kaynaklanır (8).

1983 yılında Bokhman tarafından yapılan sınıflandırmaya göre, endometrial kanserler metabolik ve endokrin etkilere, patolojik özelliklere ve prognoza göre tip 1 ve tip 2 olmak üzere iki ana klinik patolojik alt gruba ayrılmıştır (9).

Tip 1 tümörler endometriyum kanserlerinin %80-90’nı oluşturur ve Grade 1 ve 2 endometrioid tip kanserleri içerir. Tip 1 tümörler iyi prognozu olan, erken evre tanılı, östrojen duyarlı, iyi diferansiye olabilen, tanı anında uterus korpusunda sınırlı olabilen ve bir intraepitelyal neoplazm (atipik ve/veya kompleks endometriyal hiperplazi) zemininden gelişebilen tümörlerdir. Tip 1 endometriyum kanseri genellikle hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), obezite gibi komorbid hastalıkları olan menopoz öncesi daha genç kadınlarda görülür

(10). Tip 1 endometriyum kanserlerinde Fosfotaz ve Tensin Homolog (PTEN) genindeki mutasyonlar veya delesyonlar sık görülür. Östrojenin uzun süreli stimülasyonu sonucu gelişen endometrial hiperplazi gibi premalign lezyonların ilerlemesinde rol oynayabilir (11). K-ras ve β -katenin endometriyum kanserinde izlenebilen diğer gen mutasyonlarıdır (12).

Endometriyum kanserlerinin geriye kalan %10-20'ni Tip 2 tümörler oluşturur. Tip 2 tümörler daha çok p53 ile ilişkilidir ve atrofik endometriyum zemininden gelişir. Kötü prognozlu, östrojen bağımsız, yüksek gradeli olan bu tümörler postmenopozal dönemdeki zayıf kadınlarda gözüktür. Genellikle non-endometrioid histolojideki tümörler bu grupta görülebilir (13).

Tablo 2.1: Endometriyum Kanserin Klinik Alt Tipleri.

Özellikler	Tip 1 Endometriyum Kanseri	Tip 2 Endometriyum Kanseri
Sıklık	%80	%20
Histoloji	Endometrioid tiptedir	Non-endometrioid tiptedir
Yaş Grubu	Genç yaşta görülür	İleri yaşta görülür
Gelişim Zemin	Endometrial hiperplazi zemininde gelişir	Atrofik endometriyum zemininde gelişir
Hormonal İlişki	Östrojen ile ilişkilidir	Östrojen ile ilişkisiz
Diferansiyasyon	Daha iyi diferansiye tümörlerdir	Daha az diferansiye tümörlerdir
Parite	Nulliparlarda sıktır	Multiparlarda sıktır
Genetik Mutasyonlar	Mikrosatellit instabilite, PTEN, PIK3CA, KRAS ve α -katenin mutasyonları sıktır	p53 mutasyon ve mikrosatellit instabilite sıktır
Tamoksifen Kullanımı	Riski artırır	Riski artırmaz
Prognoz	Genellikle daha iyi	Genellikle daha kötü
Myometrium invazyonu	Yok	Var
Obezite	Yok	Var

2.3 Histolojik Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2020 yılında, endometriyum kanseri histolojik alt tiplerini aşağıdaki tabloda gösterildiği gibi sınıflandırmıştır.

Tablo 2.2: Endometrial Karsinomların Sınıflandırılması (WHO-2020)

Epitel Tümörleri ve Öncüleri
Atipisiz endometrial hiperplazi
Endometrial atipili hiperplazi/Endometrioid intraepitelyal neoplazi

Histolojik Alt Tip	Görülme sıklığı
Endometrioid	%75-80
Seröz	< %10
Müsinöz	< %10
Berrak Hücreli	< %5
Skvamöz Hücreli	< %1
Miks	< %1
Transizyonel Hücreli	< %1
Küçük Hücreli	< %1
Andifferensiye	< %1

Epitel Tümörleri

Endometrial hiperplazi, endometriyumda glandüler hücrelerin aşırı çoğalması ve bunun sonucunda gland/stroma oranında artış ile karakterize olan bir durumdur. Klinik olarak genellikle anormal uterin kanama ile kendini gösterir ve bu durum özellikle menopoz sonrası dönemde sık görülür. Görülme sıklığı ve yaşa bağlı olarak değişkenlik gösterir. 30 yaşın altında daha az görülürken, 50-54 yaş arasında daha sıklıkta görülmektedir. Obezite, anovulasyon, tamoksifen kullanımı, progesteron içermeyen hormon replasman tedavileri, seks hormon üreten

over tümörleri gibi karşılanmamış östrojen maruziyetine yol açan durumlar etiyolojik sebepler içinde yer almaktadır (14).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2014 yılında önerilen sınıflandırmaya göre, endometrial hiperplaziyi iki ana gruba ayırmaktadır: atipisiz endometrial hiperplazi ve atipik endometrial hiperplazi (EIN- Endometrial İntraepitelyal Neoplazi) (15).

Atipisiz Endometrial Hiperplazi

Atipisiz endometrial hiperplazide gland/stroma oranı genellikle > 2 olarak artmıştır. Glandların hacmi büyümüş ve dağınık bir şekilde yerleşmiş olabilirler, hatta lümen içine doğru çıkıntı yapabilirler (16). Bu tür hiperplazilerde atipi bulunmaz. Endometrial kansere ilerleme riski konusundaki veriler sınırlı olmakla birlikte, uzun yıllar yapılan çalışmalarda bu riskin genellikle %10' dan az olduğu gözlemlenmiştir (17).

Atipili Endometrial Hiperplazi (EIN - Endometrial İntraepitelyal Neoplazi)

Histolojik olarak, endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) veya atipik endometrial hiperplazi, stroma üzerinde endometrial bezlerin baskın olarak klonal çoğalması ile karakterizedir. Bu durum, gland/stroma oranının atipisiz endometrial hiperplaziye göre daha fazla arttığını gösterir. Glandüler epitel hücrelerinde belirgin nükleol ve nükleer tabakalaşma ile genişleme görülebilir. EIN veya atipik endometrial hiperplazinin kansere ilerleme riski yüksektir, bazen %60' a kadar çıkabilir. Bu nedenle, genellikle histerektomi gibi cerrahi yöntemler önerilir. Bu tedavi yaklaşımı, hastalığın ilerlemesini durdurmayı ve kanser gelişim riskini azaltmayı amaçlar (18).

Endometrioid adenokarsinom

Endometriyum kanserlerinin %75-80' ini oluşturan, en sık görülen histolojik tiptir. Bu tümörler normal endometriyal bezlere benzeyen, kolumnar hücreleri içeren bezlerden oluşmuştur. Kolumnar hücreler orta veya yüksek derecede nükleer atipiyeye sahip olabilirler. Endometrioid adenokarsinom atipili endometrial hiperplaziden stromal invazyonu ile ayırt edilir. Bu tip kanserler genellikle eş zamanlı hiperplastik endometriyum ile ilişkilidir ve düşük derecelidir; myometrial invazyonu nadiren görülür. İyi prognoza sahip tümörlerdir (19). Skuamöz diferansiyasyon %15-25, villoglandüler diferansiyasyon %2 ve sekretuar diferansiyasyon %1 olarak izlenebilen çeşitli diferansiyasyon tipleri mevcuttur (20).

Endometrioid adenokarsinomların yapısal ve nükleer olarak derecelendirildiği bir sınıflandırma sistemi mevcuttur. Bu sınıflandırma Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Cemiyeti (FIGO) tarafından önerilen üç derecelik sisteme dayanır. Histolojik temelli bu sınıflandırma

sadece endometrioid adenokarsinomlar için kullanılır. Bu derecelendirme genellikle şu şekildedir (21).

Tablo 2.3: Endometrioid Adenokarsinomlarda Histolojik Değerlendirme.

		Yapısal Grade	Nükleer Grade
Grade 1	İyi diferansiye	Solid patern, tümörde %5'in altında	Küçük veya belirgin olmayan oval/yuvarlak nükleus içerir. Kromatin dağılımı düzgündür.
Grade 2	Orta diferansiye	Solid patern, tümörde %5-10	Nükleus oval, ora ve düzensiz görünümünde, kümelenmiş kromatin içerir.
Grade 3	Kötü diferansiye	Solid patern, tümörde %50'nin üzerinde	Nükleus düzensiz ve iri pleomorfik görünümde, kromatin kaba ve çok sayıda mitoz içerir.

Seröz Adenokarsinom

Endometriyal karsinomların ikinci en sık görülen ve vakaların %10'nu oluşturan tipidir. Histolojik tanısı çok sayıda pleomorfik tümöral hücreyle kaplı olan yoğun mitoz ve nekrotik hücrelerin görülmesi ile konulur. Tanı sırasında vasküler ve myometrial invazyonun mevcut olması aynı zamanda uterin yayılım da görülmesi nedeniyle kötü prognoza sahip tiptir. Pertioneal yüzeylerde görülmesi nedeni ile over karsinomuna benzemektedir (22, 23).

Müsinöz Karsinom

Genellikle iyi prognozlu, düşük dereceli, K-Ras mutasyonuna sahip olan bu tümörlerin büyük çoğunluğu müsinöz yapıya sahiptir. Müsinöz karsinom düşük mitotik aktivite ve myometrial invazyon eğilimi minimal olan tümörlerdir (24). Bu tipin izlendiği hastalarda servikal adenokanserden ayırım yapmak için Vimentin ile boyama yapılır. Aynı zamanda preoperatif dönemde klinik değerlendirme ve MRG (Magnetik Rezonans Görüntüleme) yapılması önemlidir (25).

Berrak Hücreli Adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom, endometriyal kanserlerin nadir görülen bir alt tipidir ve genellikle kötü prognozlu olarak kabul edilir. Mikroskopide solid, kistik, tübüler veya papiller

yapılardan oluşan görünüm izlenir. Yüksek Grade ve invazif tümörler olması nedeni ile seröz adenokarsinoma benzerlik gösterebilir (26).

Skumöz hücreli karsinom

Genellikle postmenopozal hastalarda görülen, birçok derecelerde skumöz farklılaşma gösterebilen karsinomdur. Servikal stenoz ve pyometra ile birlikte sık görülmektedir (27). Nadir görülebilen bir tümör olduğundan dolayı servikal karsinomun endometriyum yayılımına ayırıcı tanıda dikkat edilmelidir (28).

Mikst Hücreli Adenokarsinom

Birçok histolojik tipin bir arada bulunmasıdır. Berrak ve seröz veya endometrial ve seröz gibi alt tipler bir arada birleşmesi ile oluşur. Tümörün minimum %5'ini minör birleşen oluşturmaktadır. Prognozu belirleyen tümör komponentlerinin oranıdır (29).

Transizyonel Hücreli

Ürotelyal farklılaşma gösteren endometriyal karsinom, nadir bir alt tip olarak dikkat çeker. Bu tümör, üriner sistemin transizyonel hücreli karsinomuna benzer özellikler taşır ve ince fibrovasküler yapılarla dolu yoğun papiller yapılar içerir. Transizyonel hücreli karsinom, endometriyal karsinomun farklı bir varyantı olup, kendine özgü histolojik ve immünofenotipik özellikler sergiler. Bu tür tümörler genellikle orta veya düşük dereceli diferansiye hücrelerle karakterizedir ve genellikle kötü bir prognoza sahiptir. Nadir olarak gözlemlenmektedir (30).

Andifferansiye karsinom

Diferansiyasyon göstermeyen, nadir görülen ve belirgin nükleer atipi gösteren büyük hücrelerden oluşan bu tümörler, genellikle kötü bir prognoza sahiptir ve ileri evrede tanı alırlar. Tanı aldıktan kısa bir süre sonra hastaların yaklaşık %40'ı kaybedilmektedir (31).

2.4 Moleküler Sınıflandırma

Dünya Sağlık Örgütü' nün 2020 yılında Kadın Genital Yolu Tümörleri Sınıflandırmasının 5. baskısı, endometriyal kanserler için yeni bir moleküler sınıflamayı içermekte ve geleneksel histomorfolojik sınıflama ile ilişkisini göstermektedir. Bu yeni sınıflama sistemi, kanserin moleküler özelliklerine dayanarak kanserin daha iyi anlaşılmasını ve tedavi planlamasının kişiselleştirilmesini sağlamayı amaçlamaktadır (32). Moleküler sınıflama sistemi tek başına yeterli olmamakla birlikte, hastalığın klinik seyri ve prognozuyla ilgili değerlendirme yapmamıza katkıda bulunabilir. Bu sistem, kanserin genetik ve biyolojik özelliklerini anlamamıza ve tedaviye verilen yanıtı tahmin etmemize yardımcı olur.

Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından 2013 yılında gerçekleştirilen çeşitli moleküler çalışmalarla, endometriyum kanseri hastaları moleküler düzeyde sınıflandırılmış ve farklı klinik, patolojik ve prognostik özelliklere sahip dört gruba ayrılmıştır. Daha sonra bu dört moleküler alt tipin çalışılabilmesi için parafin blok ve formalin ile çalışılabilen yeni bir sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu yeni sınıflandırma hem tanı amacıyla yapılan biyopsilerde hem de cerrahi işlem sonucu elde edilen patolojik incelemelerde kullanılabilmektedir. Yapılan çalışmalar, biyopsi ve nihai patoloji sonuçları arasında anlamlı farklılıklar olmadığını göstermiştir, bu da yeni sınıflandırmanın güvenilirliğini ve uygulanabilirliğini desteklemektedir (33). Kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) alan endometriyum kanseri hastaları üzerinde yapılan birçok çalışma, moleküler sınıflamaların adjuvan tedavi alan hastalarla uyumlu olduğunu göstermiştir (34).

Tablo 2.4: Endometriyum Kanseri Moleküler Sınıflaması (WHO-2020) (35).

Özellik	Düşük Kopya Sayılı	Yüksek Kopya Sayılı	MSI (Hypermutated)	POLE (Ultramutated)
Moleküler Sınıflama	P53abn	P53 wild tip / NSMP	MMRd	POLE mut
Mutasyon Hızı	Düşük	Düşük	Yüksek	Çok Yüksek
Sıklıkla Saptanan mutant genler	PTEN CTNNB1 PIC3CA PIC3RI ARID1A	TP53 PPP2R1A PIC3CA	PTEN RPL22 Ki-ras PIC3CA PIC3RI ARID 1A	POLE PTEN PIC3CA PIC3RI FBXW7 ARID 1A KRAS ARID 5B
Grade	1,2	3	Mikst (1, 2, 3)	Mikst (1, 2, 3)
Histolojik Sınıflama	Endometrioid	Seröz, Endometrioid ve Mikst (Seröz + Endometrioid)	Endometrioid	Endometrioid
Prognoz	Orta	Kötü	Orta	İyi

P53abn:abnormal, **p53 wild tip /NSMP:** non-specific morphologic pattern, **MMRd:** Mismatch Repair Deficiency, **POLE mut:** POLE gen mutasyonu, **PTEN:** Phosphatase and tensin homolog (Fosfotaz ve tensin homoloğu), **CTNNB1:** Catenin beta-1 (Katentin beta-1),**PIK3CA:** Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alt birimi alfa) **PIK3RI:**

Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1 (Fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birimi 1) ARID1A: AT-rich interactive domain-containing protein 1A (AT-zengin etkileşimli alan içeren protein 1A), TP53: P53 geni: (tümör baskılayıcı gen) PPP2R1A: Protein fosfataz 2A, düzenleyici alt birim A alpha, PIK3CA: Fosfatidilinositol-4,5-bisfosfat 3-kinaz katalitik alt birimi alfa PTEN: Fosfotaz ve tensin homolog, RPL22: Ribozomal protein L22, Ki-ras: Kirsten rat sarkom virüsü onkogen homolog, PIK3R1: Fosfoinositid-3-kinaz düzenleyici alt birimi 1, ARID1A: AT-zengin etkileşimli alan içeren protein 1A, POLE: DNA polimeraz epsilon katalitik alt birimi, FBXW7: F-box ve WD-40 tekrarları içeren protein 7, ARID5B: AT-zengin etkileşimli alan içeren protein 5B.

Düşük Kopya Sayılı

Genomik olarak stabil olan bu tipte, DNA onarım mekanizmaları (MMR) düzgün çalışır ve orta düzeyde mutasyon yükü bulunur. Genellikle PI3K/Akt ve Wnt/katenin beta 1 (CTNNB1) sinyal yollarına sahiptirler. Bu tür tümörlerde p53 geninde mutasyon görülmez, p53 wild tip (p53wt) olarak adlandırılan normal tip mevcuttur. Çoğunlukla östrojen ve progesteron reseptörlerine (ER ve PR) pozitif olarak belirlenirler ve hormonal tedaviye yüksek oranda yanıt veren endometrioid tümörlerdir (36).

Yüksek Kopya Sayılı

Yüksek somatik kopya sayısı ve mutasyon içeriğine sahip olan bu tipte, endometrial kanserin karakteristik mutasyonu tümör protein 53 (TP53) mutasyonlarıdır. Anormal p53 (p53abn) varlığı kötü prognoza işaret eder ve endometrial kanserden kaynaklanan ölümlerin %50-70'ini oluşturur. Kopya sayısı yüksek endometrial kanserlerin %20-25'inde insan epidermal büyüme faktörü reseptörü (HER2) amplifikasyonu görülürken, bu kanserlerin %40'ından fazlasında RAD51 odakları oluşumuna bağlı homolog rekombinasyon eksikliği (HRD) tespit edilmiştir (37-39). Anormal p53 (p53abn) mutasyonları Grade 3 endometrioid karsinomların %22'sinde ve Grade 1 veya 2 endometrioid karsinomların %5'inde, seröz karsinomların %93'ünde, karsinosarkomların %85'inde, şeffaf hücreli karsinomların %38'inde bulunmaktadır (40). PORTEC-3 çalışmasından elde edilen verilere göre, p53 anormallikleri olan endometriyum kanseri hastalarına sadece RT yerine KT ve RT kombinasyonu uygulamanın daha başarılı sonuçlar doğurabileceği görülmüştür (34). BRCA 1 VE BRCA 2 genlerini taşıyan bireyler, p53 genindeki anormallikler nedeniyle endometriyum kanseri açısından önemli bir risk altındadır; özellikle bu risk, BRCA 1 taşıyıcıları için daha belirgindir (37).

MSI – Hypermuted

Mikrosatellit instabilitesi (MSI) gösteren bu grup endometriyum kanserlerinde, somatik kopya sayısı düşük olmasına rağmen, işlevsiz DNA tamir proteinleri (MMR - Mismatch Repair) nedeniyle mutasyon yükü ve tümör infiltratif lenfositlerinde belirgin artış gözlenir. Bu tür kanserlerde MLH1, PMS2, MSH2, MSH6 gibi tamir proteinlerinden MLH1'in epigenetik olarak susturulması, tümörlerin çoğunluğunda görülen bir mekanizmadır (41). Bu grup endometriyum kanserlerinde, reseptör tirozin kinaz (RTK/RAS/beta katenin yolağı) ve PTEN/PI3K (fosfataz ve tensin homoloğu / fosfoinositid 3-kinaz) sinyal yolları yüksek oranda aktiftir (42). MSI durumu ve klinik sonuçlarıyla ilgili yapılan endometriyum kanseri çalışmalarında bazı uyumsuz sonuçlar ortaya çıksa da retrospektif veriler, MMR eksikliği durumunda RT'nin duyarlılığının arttığını desteklemektedir (43).

POLE Mutasyonu – Ultramutated

POLE (Polimeraz epsilon), DNA onarımı ve replikasyonunda önemli rol oynayan bir gen olarak bilinir ve bu grup endometriyum kanserlerinde POLE'nin ekzonükleaz bölgesinde tekrar eden mutasyonlar sıkça gözlenir (44). Diğer tümörlerle karşılaştırıldığında daha sık ve daha fazla sayıda mutasyon içeren bu tümörler genellikle endometrioid histolojik tipindedir. Genellikle genç ve zayıf olan hastaların çoğunda yüksek derece ve lenfovasküler invazyon görülebilir; ancak yapılan çalışmalarda prognoz genellikle iyimser olduğu bulunmuştur (45).

Pozitif test sonuçlarının tüm karsinomları için %5'de görülebildiğinden, bu moleküler sınıflamayı kullanabilmek için tek bir test yeterli olmayıp, tüm testlerin yapılması gerekmektedir (46). Yüksek dereceli veya yüksek riskli hastalık durumunda, bu yeni moleküler sınıflandırma hasta yönetimini etkileyebilir. Yeterli kaynak bulunamadığında tüm vakalara değil yüksek risk grubundaki hastalara öncelik verilmelidir (47). Düşük riskli endometrioid karsinomlarda moleküler sınıflandırma genellikle gereksiz olduğundan kullanılmayabilir (48).

2.5 Risk Faktörleri

2.5.1 Karşılanmamış östrojen

Uzun süre vücudun progesteron olmaksızın sadece östrojene maruz kalması özellikle Tıp 1 endometriyum kanseri için risk oluşturur. Endojen ve ekzojen olmak üzere iki şekilde östrojene maruzu yeti olur. Hormon replasman tedavisi, oral veya vajinal halka gibi ekzojen östrojen maruziyetini içerirken, obezite, kronik anovulasyon veya östrojen salgılayan tümörler gibi durumlar endojen östrojen kullanımıyla ilişkilidir (1).

Adrenal bezden salgılanan progesteron düzeyi postmenopozal dönemde kadınlarda düşük oranda bulunur. Progesteron olmaksızın hastanın sistemik bir şekilde kullandığı östrojen replasmanı endometrium kanseri riskini arttırmaktadır (49).

Rendimize yapılan çalışmaların meta analiz verilerine göre menopozla birlikte kadınların progesteron olmaksızın düşük, orta ve yüksek doz östrojen kullanması EK gelişimde rölatif artış olduğu gösterilmiştir. Düşük doz östrojen kullanımına bağlı olarak 2.4 kat, orta ve yüksek doz kullanımına bağlı olarak 8.4 ve 10.7 kat artış olmuştur. Postmenopozal kadınlarda, yine aynı şekilde sadece östrojen kullanılması 1.5-10 kat endometrium kanser riskini artırdığını gösterilmiştir (50). Yapılan bazı çalışmalar tedaviye östrojen ile progesteronun eklenmesinin endometrium kanseri riskini azalttığını gösterilmiştir (51).

2.5.2 Tamoksifen tedavisi

Tamoksifen, etki mekanizmasına bağlı hedef organda hem antagonist hem agonist etkiye sahiptir. Yani bir selektif östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Tamoksifen meme kanseri tedavisinde kullanılır. Menopoz öncesi dönemde yüksek doz östrojen etkisine bağlı antagonist etki ederek rekürren meme kanser riskini azaltır. Kemik ve endometrium üzerinde agonist etkiye sahiptir. Postmenopozal dönemde kadınlarda östrojen seviyesi daha düşük dozlarda seyretmektedir. Kullanım dozu ve süresine bağlı olarak endometrium kanseri riskini artırır. Agonistik etki yapar (52). Meme kanseri tanılı Tamoksifen kullanan hastalarda rutin endometrium kanseri için tarama önerilmez, yıllık jinekolojik muayene önerilir. Bakılan ultrasonografide endometrium kanseri veya endometrial hiperplaziye dikkat edilir. Yapılan çalışmalar, postmenopozal dönemde tamoksifen kullanan kadınların, aynı yaş grubundaki kadınlara kıyasla endometrium kanser riskinin iki ila üç kat arttığını göstermiştir (53, 54)

2.5.3 Kronik anovulasyon varlığı

Seks steroid hormonları kronik anovulasyonlu hastalarda siklik olarak üretilmez. Ovulasyon zamanı östrojen üretilmeye devam eder, fakat östrojeni karşılayacak progesteron üretilmez. Bunun sonucunda normal endometrial siklik değişim gerçekleşemez. Polikistik Over Sendromu (PKOS) ve premenopozal geçiş dönemi klinik olarak kronik anovulasyonun en sık görülen iki nedenidir. Sonuç olarak proliferatif fazda kalan endometrium zemininden endometrial hiperplazi ve EK gelişim riski artar (55).

2.5.4 Erken menarş ve Geç menopoz

Erken menarş ve geç menopoz için altta yatan mekanizma uzun süre östrojene maruz kalma ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalar, 12 yaşından önce menarş olan ve 52 yaşından sonra geç menopoza giren kadınların endometrium kanseri riskinin arttığını göstermiştir (56).

2.5.5 Hipertansiyon

Postmenopozal dönemde endometrium kanserine yakalanan bazı hastaların hipertansiyon öyküsü mevcuttur. Endometrium kanseri için hipertansiyon şüpheli risk olarak değerlendirilir.

2.5.6 Obezite

Obez hastalarda östrojen seviyesi artar. Bunun sebebi androjenlerin östrodiol aromatisasyonundaki artışı, periferik yağ dokularında androstenedionun östrona dönüşümündeki artıştır. Seks hormon bağlayıcı globülin azalmış (SHBG) olarak bulunur. Endometrium kanseri vakalarında serum SHBG seviyeleri genellikle çok düşüktür. Bu düşük SHBG düzeyleri, proteine bağlı olmayan östradiolün endojen üretiminde artışla ilişkilidir. Östrojenin aşırı miktarda üretimi ve progesteronla dengelenememesi kanserojen olarak değerlendirilmektedir (57). Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ), 45 yaş altı olan genç hastalarda endometrium kanseri gelişme riski ile ilişkilidir. Yapılan araştırmalar, obezite derecesinin artmasıyla birlikte, hastaların daha az agresif alt tiplerde kansere yakalandığını göstermektedir. Örneğin, VKİ $\geq 40,0$ kg/m² olan obez endometrium kanserli hastalar, VKİ < 40 kg/m² olan obez endometrium kanserli hastalara göre daha az agresif kanser alt tiplerine sahip olma eğilimindedirler.

Ancak, hastaların sağkalım oranlarına bakıldığında, obezite derecesinin artmasıyla birlikte sağkalımın önemli ölçüde azaldığı gözlenmektedir. Bu durumun nedeni, obezitenin eşlik ettiği komorbid hastalıkların artışı olabileceği gibi, ayrıca kronik endojen östrojen simülasyonuna bağlı olarak kanserin uzak organlara yayılma riskinin de artması da etkili olabilir (58).

2.5.7 Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) endometrium kanseri hastalarında oldukça yaygın görülmektedir. Yapılan çalışmalar DM 'un obeziteden bağımsız olarak bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir (59, 60). İnsülin reseptörü ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) insülin ile olan ilişkisi, karsinojenik süreçleri tetikleyebilir. İnsülin PI3K/Akt ve

Ras/MAPK sistemlerini uyarır ve hücre proliferasyonunu artırır bunun sonucu olarak hücre ölümünü engelleyebilir (61-63).

2.5.8 Nulliparite ve İnfertilite

Endometriyum kanseri riskinin nullipar kadınların doğurmuş kadınlara göre 2-3 kat daha yüksek olduğunu, infertil kadınlarda ise bu riskin 3-8 kat daha fazla olduğunu gösteren birçok araştırma bulunmaktadır. Yüksek serum androstenedion seviyeleri ve artmış serbest östrojen düzeyleri kronik anovulasyonda önemli rol oynamaktadır. Yüksek östrojen seviyelerinin progesteronla karşılanmamış olması endometriyumu kontrolsüz şekilde uyarır. Sonuç olarak endometriyum kanseri riskini artırır (64).

2.5.9 Östrojen salgılayan tümörler

Granüloza hücreli over tümörleri, endometriyal hiperplazi ve endometrioid karsinom ile ilişkili olma olasılığı en yüksek olan over tümör tipidir. Granüloza hücreli over tümörleri olan hastalarda endometriyal hiperplazi sıklığı %25-50 arasında değişmektedir. Ayrıca, bu tümörlerin bazı vakalarında endometrioid karsinom (%5-10 oranında) da gelişebilir. Genellikle iyi prognoza sahip ve erken aşamada tanı alabilen tümörlerdir (65).

2.5.10 Kalıtsal faktörler

Endometriyum kanserinde herediter faktörler ve aile öyküsü önemli rol oynar. Lynch sendromu olarak bilinen Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC), otozomal dominant kalıtımla geçen bir sendromdur. Tüm kolorektal kanserlerin %1-5'inde görülür. Bu sendromda, yaşam boyu kolon kanseri riski %39 ile %54 arasında değişirken, endometriyum kanseri riski %30 ila %61 arasında ve over kanseri riski %9 ila %12 arasında değişir (66, 67). Lynch sendromu Tip II (Familial Adenokarsinoma Sendromu) olan hastaların endometriyum kanseri açısından düzenli olarak taranması önerilir. Bu hastalarda özellikle anormal vajinal kanama gibi belirtiler varsa vakit geçirmeden değerlendirme yapılması gerekmektedir (68).

Cowden sendromu, nadir görülen otozomal dominant geçişli bir hastalıktır ve PTEN tümör supresör genindeki mutasyonlarla ilişkilidir. Bu sendromda endometriyum kanseri riski önemli ölçüde artar. Hayat boyu endometriyum kanseri görülme riski %13 ila %19 arasında değişebilir. Ayrıca, Cowden sendromlu hastalarda meme, tiroid, renal ve kolorektal kanser riskinde de artış gözlemlenmiştir (69).

Aile öyküsü mevcut, endometriyum kanseri tanısı konmuş birinci derece akrabası olan kadınların, endometriyum kanseri rölatif riski yaklaşık 1.82 kat artmıştır. Bu kadınların yaşam boyu endometriyum kanseri riski %3.1 olarak belirlenmiştir (70).

BRCA geni, özellikle BRCA1 gen mutasyonu taşıyan hastalarda endometriyum kanseri riskinde artış olup olmadığı konusunda belirsizlik vardır. Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen kullanımı ise endometriyum kanseri riskini artırabilir (71).

2.6 Endometriyum Kanserinden Koruyucu Faktörler

2.6.1 Hormonal kontrasepsiyon kullanımı

Yapılan epidemiyolojik çalışmada oral kontraseptif (OKS)'lerin yani östrojen ile progestinlerin kombine kullanımı endometriyum kanserine yakalanma riskini %30-40 oranında azalttığı ve OKS kullanımından sonra dahi uzun yıllar boyu risk azalmasının devam ettiği büyük epidemiyolojik çalışmalarda kanıtlanmıştır. Fertilite isteği olan erken evre (FIGO evre 1), Grade 1 ve 2 endometrioid adenokanserli hastalarda, endometrial hiperplazi tedavisinde progesteron içeren preparatların kullanılması endometrial proliferasyon üzerinde güçlü antagonistik etki sağlar. Endometrial koruma için PKOS 'lu hastalarda birinci basamak tedavi olarak KOK'lar kullanılır. Aynı zaman da KOK veya progesteron içeren kontraseptif yöntemler Lynch ve Cowden Sendromlarında, önerilebilir ve %50-60 endometriyum kanser riskini azalmaktadır; risk azaltıcı histerektomi fertilitasını tamamlayan hastalar için önerilmektedir (72).

2.6.2 Artan gravidite ve parite

Gravida ve parite endometriyum kanseri ile ters orantılıdır. Gebelikler ve doğumlar, özellikle progesteron hormonunun etkisiyle endometriyum hücrelerinin normal büyümesini ve proliferasyonunu destekler. Progesteronun bu koruyucu etkisi nedeniyle, gebelik sayısının artması ve gebelik boyunca progesteron aktivitesinin artması endometriyum kanseri riskini azaltabilir (73).

2.6.3 Sigara içmek

Sigara kullanımının hepatik östrojen metabolizmasını arttırdığı ve premenopozal kadınları etkilemediği fakat postmenopozal kadınlarda endometriyum kanser riskini azalttığı gösterilmiştir (74).

2.6.4 Fiziksel aktivite ve beslenme

Fiziksel aktivite, yapılan meta-analiz çalışmalarında santral yağlanmayı ve obeziteyi azalttığı gibi, endometriyum kanseri riskini de azaltarak immün sistemi güçlendirir, büyüme faktörü düzeylerini düzenler ve endojen seks ile metabolik hormon düzeylerini etkileyebilir (75, 76).

2.6.5 Emzirme

Doğum sonrası emziren kadınlarla emzirmeyen kadınlar arasında yapılan çalışmalarda endometriyum kanseri riskinin %11 azaldığını göstermiştir. Emzirme süresinin endometriyum kanseri riskini azaltabilmesi için en az 3 ay sürmesi gerektiği belirtilmektedir. Ancak, 6-9 aydan sonra riskin daha fazla azalmadığı görülmektedir (77).

2.6.6 İleri yaşta doğum yapmak

Bir meta-analiz çalışmasında, 8000'den fazla vakayı kapsayarak, parite ve diğer faktörlerden bağımsız olarak daha ileri yaşta doğum yapmanın endometriyum kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Yaşlandıkça gebelik sırasındaki yüksek progesteron düzeylerinin önemli bir koruyucu faktör olabileceği düşünülmektedir (78).

2.7. Klinik Özellikler

Endometriyum kanseri tanımlı hastaların %90'ında postmenopozal kanama veya anormal uterin kanama şikâyeti görülmektedir. Postmenopozal dönemde endometriyum kanseri vakalarının %75'inde, premenopozal dönemde ise %25'inde teşhis edilir. Endometriyum kanserinin mortalitesini azaltabilecek standart bir tarama testi mevcut değildir. Tanıda Pap smear testi, transvajinal ultrasonografi (TV-USG), salin infüzyon sonografi (SİS), histeroskopi ve endometrial örnekleme gibi yöntemler kullanılır.

Pap smear testinde atipik glandüler hücreler, endometriyal hücreler veya adenokarsinom (hem endometriyal hem de endoservikal olabilir) gibi anormal sitolojik bulgular saptanması endometriyum kanseri için şüphe uyandırmalıdır. Menopozdaki kadınlarda servikal smearlerde endometrial hücrelerin görülmesi, endometriyumla ilgili bir patoloji olabileceğini düşündürür. Ancak Pap smear testi endometriyum kanseri için yeterince duyarlı bir yöntem değildir. Yüksek dereceli tümörler veya Evre 2-4 endometriyum kanserleri için anormal Pap smear sonuçları ile anlamlı ilişki gösterilmiştir (79).

Uterus ve endometriyumun değerlendirilmesinde en yaygın non-invaziv yöntem TV-USG kullanılır. Endometriyum kalınlığı değerlendirilirken, premenopozal dönemde 12 mm, postmenopozal dönemde ise 4 mm olarak kabul edilir. TV-USG ile bakıldığında endometrial kalınlık yaklaşık olarak 20 mm ve üzerinde ise endometrial kanser riski artabilir.

Ancak, endometrial kalınlık artışının premenopozal hastalarda tanısal bir değeri yoktur ve endometriyum kanseri riskini öngörmekte kullanılamaz. Bu nedenle, endometrial kalınlığın yüksek olması sadece endometrial hiperplazi (EH) için risk faktörü olarak değerlendirilir ve mutlaka diğer invaziv yöntemlerle (örneğin, endometrial biyopsi) doğrulanması gereklidir.

2.8. Tanısal Yöntemler

İlk tanısal işlem olarak endometriyal biyopsi yeterli olur, ancak %50'den fazla etkilenen endometriyum için güvenilirdir. Sensitivitesi %90'dır. VKİ 35 kg/m²'den büyük olan, kolorektal kanser öyküsü olan, endometriyal polip zemininde gelişen kanserler yanlış negatif sonuçlar verebilir (80). Sensitivitesi endometrial biyopsiye göre daha yüksek olan histeroskopinin fokal lezyonları saptamakta avantajlı gibi olsa da maliyetinin fazla olması, klinisyen deneyimi gerektirmesi ve invaziv olması gibi olumsuzlukları mevcuttur. Ofis biyopsisini tolere edemeyen veya ofis prosedürünün tanı için yetersiz olduğu vakalarda veya yoğun vajinal kanaması olan ve endometriyum kanseri açısından yüksek risk bulunanlarda hem tanısal hem de terapötik amaçlı D&C kullanılır. Kesin tanı için histeroskopi ile veya tek başına tercih edilir (81). Servikal stenozu olan hastalarda endometriyal biyopsi yapmak başarısız sonuçlar verebilir. Bu durumda, ultrasonografi eşliğinde yapılan endometriyal biyopsi daha etkin bir seçenek olabilir çünkü ultrasonografi ile endometrial alanın görüntülenmesi ve biyopsi için uygun alanın belirlenmesi kolaylaşabilir. İnatçı veya tekrarlayan anormal uterin kanaması olan hastalarda, özellikle endometriyal örnekleme sonucu benign çıksa bile endometriyum kanseri düşünülmelidir. Bu durumda, kanama için başka bir etiyoloji belirlenmemişse kanser için ileri değerlendirme gerekebilir.

Transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi ve/veya tanısal histeroskopi gibi yöntemler, leiomyomlar ve endometriyal polipler gibi yapısal lezyonları ekarte etmek için kullanılabilir. Bu yöntemler, endometrial biyopsiye göre lezyonların lokalizasyonu ve doğası hakkında daha fazla bilgi sağlayabilir, böylece daha doğru tanı konulabilir.

2.9 Görüntüleme Yöntemleri

2.9.1 Ultrasonografi

Rutin olarak endometrial patoloji riski olan kadınların araştırılmasında kolay uygulanabilir, non-invaziv bir yöntem olması nedeniyle kullanılmaktadır. Uterusun komşu organlarla olan ilişkisi ve adneksiyal kitlelerle olan ilişkisi açısından transabdominal sonografi, uterin kavite hakkında, lezyon boyutunun tespiti, endometriyal kalınlığın ölçülmesi, myometrial invazyonun belirlenmesi hakkında ise TVS-USG daha doğru bilgi verir (82).

2.9.2 Histerosonografi

Uterus kavitesi içine salınan solüsyonu verilmesi ile yapılan bir görüntüleme yöntemi olmuş olup, bu sayede uterus içindeki polipler, fibroidler, adezyonlar veya diğer patolojik oluşumlar gibi intrakaviter lezyonlar detaylı bir şekilde incelenebilir.

2.9.3 Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Avantaj olarak USG ile karşılaştırıldığı zaman daha iyi çözünürlük sağlamalarına rağmen rutin jinekolojik uygulamada maliyetleri nedeniyle kullanılmamaktadırlar. Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) az diferansiye tümörlerin lokal ve uzak yayılımlarının belirlenmesinde, nüks eden hastalıkta ve lenf nodlarının değerlendirilmesinde değerli yöntem olarak kullanılır (83, 84). MRI, jinekolojik kanserlerin değerlendirilmesinde özellikle serviks, myometrium ve parametrium yayılımının saptanması için son derece değerli bir görüntüleme yöntemidir. MRI'nın sunduğu yüksek çözünürlük ve kontrast, özellikle evre 1 ve evre 2 ayırımını yapmada ultrasonografiye göre daha doğru sonuçlar vermesini sağlar (80). Endometriyal kavitede sıvı birikimi ve genişleme tümöre bağlı olarak görülen en yaygın MRI bulgusudur.

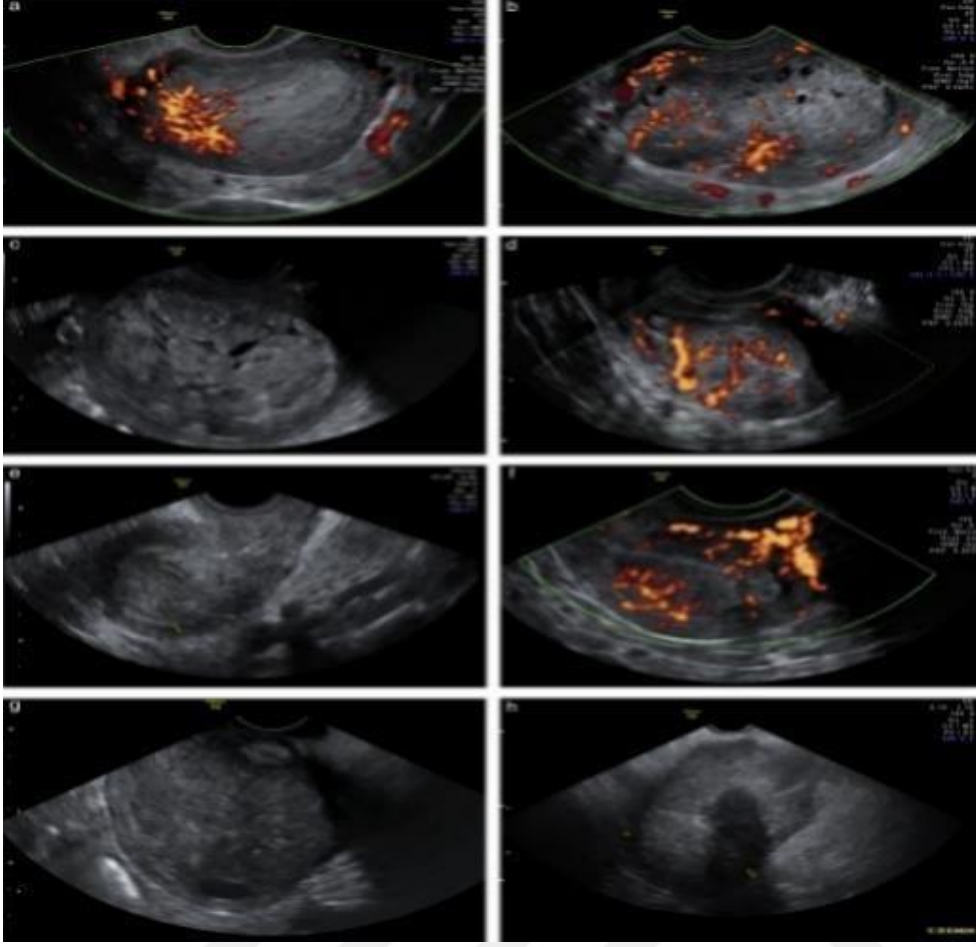
2.9.4 Pozitron Emisyon Tomografisi (PET/BT)

Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla preoperatif lenf nodu saptamada %67, %94 iken, primer tümörde duyarlılığı %84 olarak gösterilmiştir (85).

Duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla preoperatif lenf nodu saptamada %67, %94 iken, primer tümörde duyarlılığı %84 olarak gösterilmiştir (85).

2.9.5 Renkli Doppler Ultrasonografi

Kanser tanısında kullanılan ve kan akışının hızı ve yönünü değerlendiren bir görüntüleme tekniğidir. Verilen bilgilere göre, Renkli Doppler ultrasonografisinin kanser tanısındaki doğruluk oranı yaklaşık %60-70 aralığında olduğu belirtilmiş olup tarama yöntemi olarak gelecekte kullanılabileceği ileri sürülmektedir (82). Malign tümörlerde artan neovaskülarizasyon sonucunda oluşan tunica media tabakasının oluşumundaki defektlere bağlı veya damarlarda kas tabakasının bulunmaması durumuna bağlı olarak damar direncinin azaldığı ortaya konulmuştur. Doppler indeks değerleri azalmakta iken, arteriyel diastolik kan akım hızı belirgin olarak artmakta olduğu gösterilmiştir (86, 87).



Şekil 2.1: Endometriyal kanserli hastada ultrason görüntüsü (88).

2.10. Yayılım

Endometriyal kanseri 4 farklı yolla yayılım yapar. Direkt yayılım, lenfatik metastaz, hematojen ve peritonel yayılım yolları bulunmaktadır (89).

Direkt yayılma, endometrial kanserin en yaygın metastatik yoludur. Tümörün myometriuma ve ardından seroza invazyonuyla ortaya çıkar. Tümör ilk olarak servikse, fallop tüplerine ve sonrasında vajina ve parametriuma doğru yayılır. Korpusun üst kısmından gelişen tümörler, seroza veya tubaya yayılmadan önce serviksi invaze eder. Uterusun alt segmentinden kaynaklanan tümörler ise genellikle önce serviksi etkiler (89).

Lenfatik yayılım, servikal stromal invazyonla sıkı bir ilişki gösterir. Pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodları da etkilenebilir. Servikal bölgeye ulaştığında, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatik drenaj yoluyla eksternal/internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılabilir. Lenfatik vasküler invazyonun (LVSI) varlığı özellikle evre 1 endometrial kanser hastalarında vajinal nüks riskini önemli ölçüde artırabilir (90, 91).

Hematojen yayılma genellikle akciğerlere, daha az sıklıkla ise karaciğer, kemik, beyin gibi uzak organlara görülebilir (92).

Peritoneal yayılma, endometrial kanser hücrelerinin tuba uterinalar yoluyla geriye doğru peritona ekilmesi veya tümörün serozal membranın perforasyonu ile oluşabilir (93). Evre 2-3 arası hastalıkta, pozitif peritoneal sitoloji, pozitif lenf nodu tutulumu, non-endometrioid histoloji veya servikal invazyon gibi bulgular peritoneal yayılımın göstergeleri olarak kabul edilir. Ek olarak, eşlik eden adneksiyal tutulum veya seröz histoloji gibi yüksek risk faktörleri varsa, endometriyal kanser yaygın intraabdominal hastalığa yol açabilir. Ancak çoğu endometriyal kanser tipi peritonda hızla kaybolur ve düşük malignite potansiyeline sahiptir (94).

2.11. Prognostik Faktörler

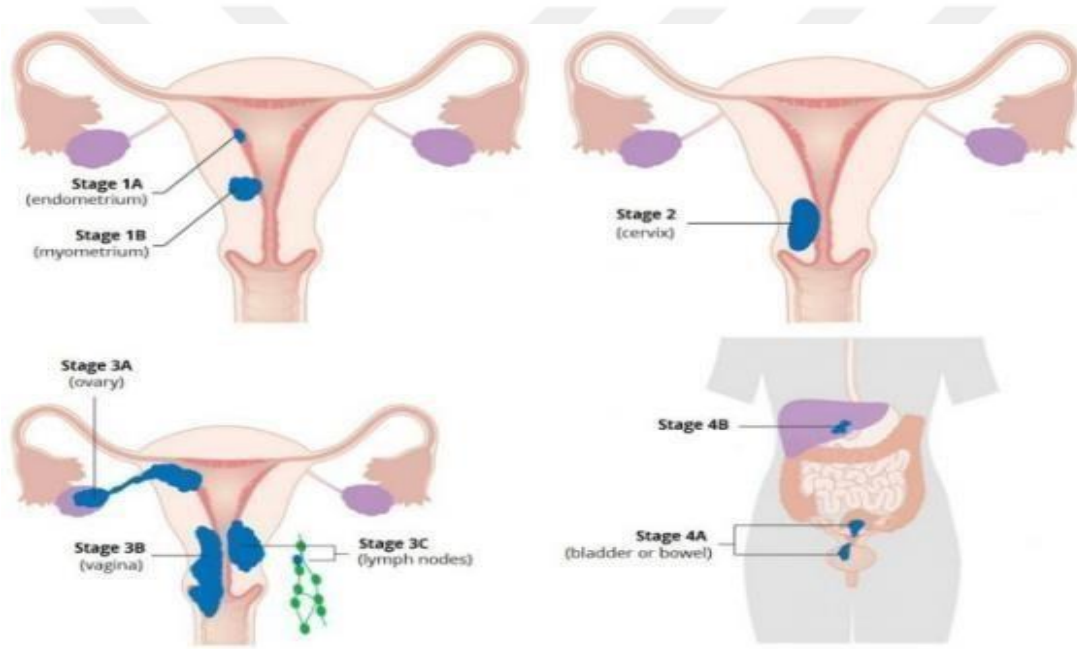
Endometriyum kanserinde sağ kalımı etkileyen en önemli faktör evre olmakla birlikte, tümör derecesi (Grade), histopatolojik özellikler, miyometriyal invazyon derinliği, hastanın yaşı, hastalığın ekstrauterin yayılma durumu, nüks riski gibi klinik ve patolojik faktörler de önemli rol oynar. Tablo 2.5 'te prognostik faktörler gösterilmiştir.

Tablo 2.5: Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler

Yaş	Histolojik tip
Adneksiyel tutulum	DNA ploidi/ proliferatif indeks
Hormon reseptör sayısı	Isthmus-serviks yayılımı
Myometrial invazyon	Peritoneal sitoloji Lenf nodu metastazı
Intraperitoneal tümör	Lenfovasküler invazyon

2.12 Evreleme

Endometriyum kanserinde yüksek riskli hastaları belirleyebilmek ve tedavilerini planlayabilmek amacıyla International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 2009 cerrahi evleme sistemi kullanılmaktadır (95). Evrelendirme genellikle cerrahi ve patolojik bulgulara dayanır. FIGO tarafından belirlenen kriterler, endometriyum kanserinin evelemesinde kullanılan standart bir yöntemdir. 1988 yılında belirlenen ilk yapılan FIGO evrelendirme sistemi, 2009'da ve 2023'te yenilenmiştir. 2023 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün, kanserin moleküler özelliklerine dayanarak kanserin daha iyi anlaşılmasını ve tedavi planlamasının kişiselleştirilmesini sağlamayı amaçlayan yeni bir sınıflandırma geliştirmiştir. (Tablo 2.6). Bu evrelendirme sistemi aşağıdaki kriterlere dayanır (96).



Şekil 2.2: Endometriyum kanser Evrelemesi (97).

Tablo 2.6: Endometriyum Kanseri FIGO 2023 Cerrahi Evreleme Sistemi.

Evre I: Uterus Korpusu ile Sınırlı.

Evre IA: Endometriyuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometriyal invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık

A1 Endometrial polibe sınırlı hastalık, ya da endometriyuma sınırlı hastalık

A2 Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda iç myometriyal invazyon

A3 Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar

Evre IB: Agresif olmayan histotiplerde LVSI olmayan ya da fokal olan olgularda $\geq$ %50 myometriyal invazyon

Evre II: Servikal Stromal İnvazyon (Ekstrauterin Yayılım Olmadan), ya da LVSI olan, ya da Myometrial İnvazyonu Olan Agresif Histopatolojik Tipler.

II A	Servikal stromal invazyon
II B	LVSI
II C	Myometriyal invazyonu olan agresif histopatolojik tipler

Evre III: Lokal veya Rasyonel Tümör Yayılımı

III A Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direk invazyon ya da metastaz
III A1 Over ya da fallop tüpü yayılımı (Evre IA3 dışında kalan olgular)
III A2 Uterin subseroza tutulumu, ya da uterin seroza aşımı
III B Vajina ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu
III B1 Vajina ve/veya parametriuma direk invazyon ya da metastaz
III B2 Pelvik periton tutulumu
III C Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı
III C1 Pelvik lenf nodu metastazı
III C2 i Mikrometastaz
III C2 ii Makrometastaz
III C2 Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı
III C2 i Mikrometastaz
III C2 ii Makrometastaz

Evre IV: Mesane ve/veya Barsak Mukozası Tutulumu ve/veya Uzak Metastaz

IV A Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IV B abdomene peritoneal metastaz, pelvis dışı intraperitoneal karsinomatosis
IV C Uzak metastaz, inguinal lenf nodu, akciğer, karaciğer, kemik.

Moleküler Sınıflama Biliniyorsa;

- FIGO Evre I ve II: Cerrahi, anatomik ve histolojik bulgular eşliğinde evre I ve II olan olgularda, moleküler sınıflama evreye alt karakter olarak “m” harfi eklenerek yazılmalıdır.
- FIGO Evre III: Moleküler sınıflamaya göre modifikasyon yapılmaz, ancak p53 anormallliği, Evre IIIm-p53abn şeklinde belirtilir.
- FIGO Evre IV: Moleküler sınıflamaya göre modifikasyon yapılmaz.

Tablo 2.7: Evreleme (Moleküler Sınıflamaya göre) (97).

Moleküler Sonuç	Evre
POLE mut endometriyum karsinomu, uterin korpusta sınırlı ya da servikal tutulum mevcut, LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız	Evre IAm-POLE mut
P53abn endometriyum karsinomu, uterin korpusta sınırlı, herhangi bir myometrial invazyon, ± servikal invazyon, LVSI derecesi ve histolojik tipten bağımsız	Evre IICm-p53abn

2.13. Tedavi

2.13.1 Cerrahi Tedavi

Formun ÜstüFormun AltıErken evre endometriyal kanserde yapılan cerrahinin başlıca hedefleri gözle görülebilir tümörü çıkarmak, mikroskopik metastazları değerlendirmek ve adjuvan tedavi gereksinimini belirlemek için tümörü evelemektir. Tümörün histolojik özellikleri, büyüklüğü, miyometriyal invazyonu, derecesi ve ekstrauterin hastalık varlığına göre, lenf nodu çıkarma ihtiyacı değerlendirilebilir. Özellikle tümör boyutu küçük (2 cm) ve miyometriyal invazyon derinliği düşük olan (%50’den az) vakalarda lenf nodu çıkarma gereksinimi sorgulanabilir. Ameliyat sonrası dönemde kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin kullanılması kararı ise, cerrahi ve patolojik sonuçlara göre belirlenir. Erken evre endometriyal kanser tedavisinde cerrahinin bu hedefleri, hastanın sağ kalımını artırmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için kritik öneme sahiptir (98).

Endometriyum kanserinde bilateral salpingo-ooferektomi ile birlikte histerektomi yapılması standart cerrahi tedavi şeklidir. Ancak, FIGO’ya göre evre IA Grade 1 için premenopoz dönemdeki hastaların overlerin korunması düşünülebilir. BRCA mutasyonu veya Lynch sendromu olan genetik olarak over kanser riski taşıyan hastalarda overlerin korunması

önerilmez. Seröz tip veya karsinosarkom olan endometriyal kanserde evreleme için omentektomi düşünülmelidir. Lenf nodu metastaz riski, tümörün Grade'ine, histolojisine ve miyometriyal invazyon derinliğine göre <%5 ile %40 arasında değişiklik gösterir. Endometrioid histolojiye sahip olmayan FIGO IB veya Grade 3 hastalarda lenf nodu durumunun değerlendirilmesi önerilir çünkü lenf nodu metastazının adjuvan tedavi üzerinde etkisi olabilir. Ancak, endometrioid histolojiye sahip FIGO IA Grade 1-2 hastalarda lenf nodu metastaz riski çok düşük olduğundan (<%5), lenf nodu değerlendirmesi yapılmayabilir (99).

Sentinel lenfadenektomi, tüm evre 1 kanserli hastalarda kullanılabilir ve genellikle indosiyanın yeşil boyası ile servikal bölgeye enjekte edilerek ve floresan görüntüleme yöntemiyle gerçekleştirilir. Bu yöntem, lenf nodu metastazlarının varlığını belirlemekte oldukça etkilidir. Bir çalışmada, sentinel lenfadenektominin %97.2 sensitivite (duyarlılık) ve %99.6 negatif prediktif değere (negatif tahmin edici değer) sahip olduğu bulunmuştur. Bu yüksek değerler, sentinel lenfadenektominin lenf nodu metastazlarını tespit etmede güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir (100).

2.13.2 Adjuvan Tedavi.

Düşük Risk Grubunda Tedavi

Histolojik olarak Grade 1 veya 2 olan, sadece endometriyum ile sınırlı veya lenfovasküler alan invazyonu olmaksızın miyometriyumun yarısından daha azını invaze eden ve yüksek riskli histolojik tiplere sahip olmayan; örneğin, berrak hücreli, seröz veya karsinosarkom gibi tipler düşük riskli endometriyum kanseri olarak bilinir. Bu hastalar için standart tedavi cerrahidir ve genellikle iyi prognoza sahiptir. Adjuvan tedavi genellikle bu hastalıklarda önerilmez (101). Bu özellikler, hastalığın genel seyrini ve tedavi yaklaşımını belirlemede önemli kriterlerdir.

Ameliyat sonrası düşük riskli endometriyal kanserli hastalarda birincil risk, lokal nükslerdir (örneğin, vajinal cuff gibi). Ancak bu risk genellikle %5'in altındadır (102-104). Bu nedenle, patolojik olarak düşük riskli endometriyal kanser teşhisi konmuş hastaların tamamının cerrahiden sonra izlenmesi önerilmektedir (101).

2012 yılında yapılan bir meta-analiz, düşük riskli evre I endometriyal kanserli kadınlarda RT kullanımının, sadece gözlem yapılan hasta gruplarıyla karşılaştırıldığında endometriyal kansere bağlı ölüm riskini artırabileceğini öne sürmüştü. Bu bulgu, tedavi

seçeneklerinin kararlaştırılmasında radyoterapinin riskleri ve yararları konusunda dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (105).

Orta Risk Grubunda Tedavi

Yüksek riskli bir histolojik tip olmayan (rn. berrak hücreli, seröz veya karsinosarkom), histolojik Grade 1 veya 2 ve miyometriyumun yarısından daha azını invaze eden fakat lenfovasküler invazyon görülen, histolojik Grade 1 veya 2 ve miyometriyumun yarısından fazlasını invaze eden veya gizli servikal stromal invazyon gösteren, histolojik Grade 3 ve myometriyumun yarısından daha azını invaze eden tümörler orta risk grubu olarak bilinir (106).

Orta riskli endometriyal kanser hastaları için adjuvan tedavi seçenekleri, hastalığın düşük-orta veya yüksek-orta riskli olarak değerlendirilmesine bağlı olarak gözlem veya radyasyon tedavisini içerir. Belirli patolojik kriterlere göre, kadınların bir alt kümesinin yüksek orta riskli hastalığa sahip olduğu kabul edilir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) kriterleri, yaşa ve aşağıdaki üç patolojik faktöre dayalı olarak yüksek orta riski tanımlar (104).

- Histolojik Grade 2 veya 3 olması.
- Miyometriyumun derinliğinin %50 veya daha fazla olması.
- Endometrial kapsülde invazyonun bulunması.

Bu kriterlere göre, hastalar yüksek orta riskli olarak sınıflandırılır ve bu durumda adjuvan radyasyon tedavisi düşünülebilir.

- 70 yaş ve üzeri ise en az bir risk faktörü,
- 50 ila 69 yaş arası ise en az iki risk faktörü,
- 18 yaş ve üzeri ise en az üç risk faktörü

Grade III tümör ve derin invaziv endometrioid tip olan hastalar genellikle yüksek riskli endometriyal kanser olarak kabul edilir. Bu tanım, hastanın yaşına veya diğer klinik özelliklerine bakılmaksızın geçerlidir. Yüksek-orta risk kriterlerinin bulunmaması durumunda, diğer faktörlerin tümüne sahip hastalar düşük orta riskli endometriyal kanser olarak kabul edilir. Bu hasta grubu genellikle daha iyi bir prognoza sahiptir ve tedavi planlaması gözetim altında yapılır (106).

Düşük-orta riskli hastalığı olan hastalar için cerrahi tedavi sonrası genellikle olumlu bir seyir beklenmektedir. Bu nedenle, adjuvan radyoterapi veya kemoterapinin eklenmesinin sağlayacağı fayda oldukça sınırlıdır. Bu hastalar için sadece gözlem stratejisi uygulaması

önerilmektedir, çünkü ek tedavilerin riskleri ve yan etkileri göz önüne alındığında yeterli fayda sağlamamaktadır (106).

Yüksek-orta riskli hastalığı olan hastalar için, ameliyat sonrası adjuvan RT önerilir. Bu tedavi, genel sağkalımı iyileştirmekte belirgin bir etki göstermese de, hastaların kanserin geri dönme riskini azaltabilir. Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun 99 numaralı çalışmasında (GOG-99), adjuvan RT'nin bu tip hastalarda rekürrens riskini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, yüksek-orta riskli hastalığı olan hastalar için ameliyat sonrası adjuvan RT'nin uygulanması önerilmektedir, çünkü bu tedavi ile hastaların uzun dönemdeki sağlık sonuçları olumlu yönde etkilenebilir (104). Yüksek orta riskli endometriyal kanserli çoğu kadın için vajinal brakiterapi, pelvik radyasyon tedavisine tercih edilir. Vajinal brakiterapi ve pelvik radyasyon tedavisi, lokal nüks riskini azaltabilir. Ancak, pelvik radyasyon tedavisi, özellikle uzun süreli idrar ve bağırsak semptomları gibi daha fazla yan etkiye neden olabilir. Bu nedenle, yüksek orta riskli endometriyal kanserli kadınlar için vajinal brakiterapi daha az toksisiteye sahip bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir, çünkü lokal nüks riskini azaltır (107-109).

Yüksek orta riskli endometriyal karsinomu olan çoğu hasta için, adjuvan kemoterapi tek başına veya radyoterapi ile kombinasyon halinde genellikle önerilmez (110-113).

Yüksek Risk Grubunda Tedavi

Yüksek riskli endometriyum kanseri olarak sınıflandırılan durumlar şunlardır:

- Seröz adenokarsinom (herhangi bir evre)
- Berrak hücreli adenokarsinom (herhangi bir aşamada)
- Grade 3 derin invaziv endometrioid karsinom
- Patolojik evre III/IV hastalık, herhangi bir histoloji

Yüksek riskli endometriyal kanserli hastaların tedavisine yönelik tek tip bir yaklaşım bulunmaz. Cerrahi ve patolojik olarak tanımlanmış yüksek riskli endometriyum kanseri olan kadınlar için, tedavi planlamasında hastalığın uterusla sınırlı olup olmadığı (evre I/II) veya hastalığın uterus dışına yayıldığı (evre III veya IV) önemli bir rol oynar. Yüksek riskli hastalarda nüks ve uzak organ metastaz riski arttığı için RT ve KT birlikte verilebilmektedir (114).

Yüksek riskli hastalık üç evrede incelenir. Yüksek risk Evre 1 gruba giren hastalar, lokal nüksü önlemek için eksternal pelvik RT, vajinal nüksü azaltmak için VBT önerilir.

Eğer hastaya cerrahi evreleme sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılmamışsa ve yüksek riskli endometriyal kanser varsa, nüksü önlemek ve sağkalımı artırmak amacıyla eksternal pelvik RT ve adjuvan KT verilebilmektedir. Bazı çalışmalar kombine eksternal pelvik RT ve KT verilen hastalarda daha iyi prognoz sağlandığını göstermiştir.

Evre 2 hastalıkta, LVSI negatif Grade 1-2 ise VBT önerilir. LVSI pozitifliği veya Grade 3 varsa bu hastalara eksternal pelvik RT önerilir. Bazen bu tedaviye vajinal brakiterapi (VBT) de eklenebilir. Hastaya cerrahi sırasında lenf nodu diseksiyonu yapılmamışsa, eksternal pelvik RT önerilir, VBT de eklenir. Bu hastalarda KT düşünülmelidir. Pelvik nüksü önlemek için Evre 3 hastalıkta surveyi uzatmak için eksternal pelvik RT önerilir. Adjuvan KT hastalıksız sağkalımı arttırdığı için önerilir. Çalışmalar eksternal pelvik RT ile KT'nin kombine kullanıldığı zaman iyi sonuç verdiğini göstermiştir.

Seröz ve şeffaf hücreli non-endometrioid kanserlerde KT önerilir. Hastanın LVSI negatif ve evre 1A ise istisna olarak VBT önerilebilir. Evre 1B ve üzeri hastalık için KT'ye ilaveten eksternal pelvik RT de düşünülebilir. Undiferansiye ve karsinosarkom gibi yüksek riskli kanserlerde öncelikle kimyasal tedavi önerilir, eksternal pelvik RT de düşünülebilir.

İleri evre hastalıkta KT yansira, KT'ye VBT veya pelvik RT de eklenebilir. Hormon tedavisi ileri evre endometrioid tip hastalarda kullanılabilir. Progesteronlar olmak üzere, tamoksifen, aromataz inhibitörleri gibi diğer hormon ilaçları da kullanılabilir. Metastatik kanserlerde KT önerilir, bu tedaviye eksternal pelvik RT ve VBT eklenmesi düşünülebilir (115).

2.14 Endometriyum Kanserinde Tedavi Sonrası Takip

Endometriyum kanserinde tedavi sonrası takip, hastalığın nüks etmesi durumunda erken tanı ve tedaviye olanak sağlamayı amaçlar. Bu kontroller sırasında hastanın semptomlarının takibi ve fizik muayenesinin yapılması planlanır. CA 125 endometriyum kanserine spesifik olmasa da daha önce bakılan zaman yüksek bulunmuşsa takibinin yapılması önerilir. Aynı zamanda hastada nüksten şüpheleniliyorsa takibi görüntüleme yöntemlerinin kullanılması uygundur. Semptomu olmayan takipli hastalarda radyasyona bağlı sekonder malignite riskinden kaçınmak için, BT dikkatli kullanılması lazım. BT Semptomu olan hastalardan akciğer grafisi, BT, MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir (116). Pozitron emisyon tomografisi (PET) endometriyum kanseri nüks takibinde güvenle kullanılabilmektedir. Endometriyum kanserinde PET 'in duyarlılığı (%95) ve özgüllüğü (%93) yüksektir (117).

Endometriyum kanseri tedavi sonrası takibi için belirli bir standart algoritma olmasa da, genellikle klinik uygulamalarda ve rehberlerde belirli prensipler önerilmektedir. Özellikle Jinekolojik Onkoloji Derneği (SGO) kılavuzunda tüm hastaların en az iki yıl boyunca 3-6 ay, ilk 3 yıllık takiplerinin 6 ay ile 1 yıl aralıklarla yapılması önerilmiştir (115). Lynch sendromunu veya diğer herediter sendromları gibi genetik geçişli durumlardan şüpheleniliyorsa genetik danışmanlık için yönlendirilmeleri gerekir.

Vazomotor semptomları olan orta şiddette veya şiddetli hastalara tedavi olarak progesteron verilebilir (118). Progesteron hormon tedavisi dışında, non-hormonal tedavi olarak selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI), serotonin- noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI), klonidin, anti-epileptikler, gibi ilaçlar da kullanılabilir (119). Bu ilaçlar, endometriyum kanseri tedavisinde hormonal tedavi seçenekleri uygun olmayan veya tercih edilmeyen durumlarda alternatif olarak düşünülebilir. Tedavi seçimi her hasta için özelleştirilmiş olmalıdır ve hastanın semptomları, genel sağlık durumu ve diğer tedavi seçenekleri ile uyumlu olarak belirlenmelidir. Bu nedenle, tedavi planı multidisipliner bir yaklaşımla belirlenmeli ve hastanın iyiliği göz önünde bulundurulmalıdır.

2.15 Endometriyum Kanseri Nüks

Endometriyum kanserinde nüksler genellikle tedavi sonrası ilk üç yıl içinde olur(120). Erken evrelerde nüks %15, ileri evrelerde ise %50'lerdedir (121). Nüksler genellikle vajina, pelvik bölge veya akciğerdedir. Cerrahi alanlarda lokal nüksler görülürken, adjuvan tedavi alanlarda uzak organlarda nüksler olabilir (122).

Yapılan çalışmalara göre nüks gelişen hastaların %70'i semptom göstermektedir. Bu semptomlar arasında kilo kaybı, pelvik ağrı, vajinal kanama, öksürük gibi belirtiler yer almaktadır ancak ilginç bir şekilde, asemptomatik ve semptomatik nüks vakaları arasında yapılan takiplerde belirgin bir fark bulunmamıştır (123). Nüks hastalıkta, tedavi şekline yani cerrahi, RT, KT veya hormon tedavisi yerleşim yerine göre karar verilir.

Erken evre endometriyum kanserinde genellikle nüks, pelvik bölgeden veya vajinal kubbeden görülmektedir. Bu durumda, öncelikle hastaların uzak organ metastazı açısından değerlendirilmesi için görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (124). İzole bir nüks durumunda, yani kanserin sınırlı bir alanda tekrarladığı durumlarda, hastaya cerrahi tedavi uygulanırken, abdominal nüks varlığında ise, debulking cerrahisi yapılabilmektedir (125).

Daha önce pelvik RT veya VBT almamış hastalarda izole vajinal nüks varlığında, önce görüntüleme yöntemleri ile uzak organ metastazı ekarte edilir. Ardından, bu hastalara önce

eksternal pelvik RT, daha sonra VBT verilerek komplet remisyon sağlanabilir. Bu tedavinin başarı oranı genellikle %40 ila %80 arasında değişmektedir (126).

Eğer endometriyum kanserinde nüks nedeniyle hastaya KT verilmesi gerekiyorsa, genellikle ileri evre hastalıkta olduğu gibi paklitaksel ve karboplatin kombinasyon protokolü tercih edilir. Bu kombinasyon, endometriyum kanserinde sık kullanılan etkili bir kemoterapi rejimidir. Eğer sadece tek bir ajan kullanılacaksa, paklitaksel tercih edilen ilaçtır. Paklitaksel, endometriyum kanserinde tek başına veya kombinasyon halinde kullanılan etkili bir kemoterapi ilacıdır ve nüks tedavisinde yaygın olarak tercih edilir.

Semptomları olmayan nüks hastalarında, hormon tedavisi olarak özellikle hormon reseptör pozitifliği gösteren ve düşük dereceli hastalık durumunda tercih edilebilir. Bu tedavi genellikle progesteron türevleri ile yapılır, örneğin medroksiprogesteron asetat veya megestrol asetat gibi ilaçlar kullanılır. Tedavi süresi en az 3 ay olmalıdır ve yanıt oranı genellikle %15 ila %25 arasındadır. Progesteron tedavisinin uygun olmadığı durumlarda ise tamoksifen veya aromataz inhibitörleri gibi diğer hormon ilaçları da kullanılabilir. Bu ilaçlar, hormon reseptörlerine bağlı olarak kanser hücrelerinin büyümesini engellemeye yöneliktir. Hormon tedavisinin başarısı, hastanın genel sağlık durumu, kanserin özellikleri ve tedaviye verdiği yanıtla bağlı olarak değişebilir. Bu nedenle tedavi seçimi, hastanın özelliklerine göre bireysel olarak belirlenmelidir (127).

2.16 Kanser ve İnflamasyon İlişkisi

Tümör çevresindeki lökosit varlığı ilk olarak Virchow tarafından tanımlanmıştır. Virchow'un teorisi, kronik inflamatuvar süreçlerin kanser gelişimindeki rolünü vurgulayan önemli bir hipotezdir. İlk olarak 19. yüzyılda ortaya atılmış olan bu teori, günümüzde de kanser biyolojisinin anlaşılmasında etkili olmuştur. Virchow'un teorisi, özellikle inflamasyon sonucu oluşan doku hasarı, hücresel büyüme sinyallerinin değişmesi ve bağışıklık hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla kanser hücrelerinin büyümesine ve yayılmasına katkıda bulunabileceğini öne sürmektedir. Lökositler, bağışıklık sisteminin önemli bileşenleridir ve birçok kanser türünde tümör çevresinde artmış lökosit yoğunluğu gözlemlenebilir (128). İnflamasyon, vücudun endojen veya ekzojen uyarılara verdiği tepki sonucunda oluşan biyolojik değişimlerdir, gelen uyarılara karşılık vererek doku fizyolojisini düzenler. Kan dolaşımında bozulma olan dokularda, makrofajlar ve mast hücreleri proinflamatuvar sitokinleri, histamini, kemokinleri ve serbest oksijen radikallerini aktive ederek inflamasyon sürecini başlatır. Bu durum, dokuda lökositlerin göçüne neden olur. Eğer bu aktivasyon uzun süre devam ederse, kronik inflamasyon gelişir. Kronik inflamasyon, kanser de dahil olmak üzere çeşitli

hastalıkların oluşumunda rol oynar. Birçok araştırma, kronik inflamasyon ile kanser arasındaki güçlü ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Günümüzde inflamasyonun tümör oluşumundaki kritik rolünü anlamak için araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmalar, inflamatuvar sürecin tümör oluşumuna neden olabileceğini öne sürmektedir. Güncel araştırmalar, malign hastalıklarda lökosit artışının varlığına işaret etmektedir. Bu durum, tümörlerin çevresindeki sistemik inflamasyon süreçleriyle ilişkilidir. Tümörlerin vücutta oluşturduğu inflamasyon yanıtı çeşitli belirtilerle kendini gösterebilir, bunlar arasında trombositoz, nötrofil ve lenfositopeni gibi durumlar yer alır (129).

Diğer kanser türlerinde olduğu gibi, endometriyum kanserinde de inflamatuvar sürecin önemi dikkate alınmış ve bu sürecin olası mekanizmaları pek çok risk faktörü üzerinde araştırılmıştır. Endometriyum kanseri durumunda, tümör bölgesinde nötrofil, T ve B lenfositlerin ve makrofajların normal endometriyum dokusuna kıyasla artmış infiltrasyon gösterdiği belirtilmektedir. Bu durum, kanser dokusunda oluşan inflamatuvar yanıtın bir göstergesidir (130).

Artmış NLR oranı, PLR oranı ve mutlak monosit sayısı gibi sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinin, çeşitli malignitelerde kanser hastalarının klinik yönetimine rehberlik etme potansiyeline sahip olduğu gösterilmiştir (129).

Lenfositler, konağın tümör hücrelerine karşı immün cevabın önemli bir parçasıdır. Ancak bazı malign tümörlerde görülen sistemik inflamatuvar cevap, lenfopeniye neden olabilir. Öte yandan, bazı kanser tiplerinde tümör stromasında artmış lenfosit infiltrasyonu, daha iyi bir sağkalım ile ilişkilendirilir. Bu durum, hastanın tümör büyümesine erken dönemde güçlü bir immün cevap verdiğini gösterebilir (131).

Endometriyum kanseri açısından öne çıkan bazı risk faktörleri arasında aşırı östrojen kullanımı, anormal uterin kanama, anovulasyon, erken menarş ve geç menopoza bulunmaktadır. Bu durumlar endometriyumun inflamatuvar sürece daha fazla maruz kalmasına neden olur. Ayrıca, proinflamatuvar mekanizmaları harekete geçiren obezite ve diyabet gibi risk faktörleri de bulunur. Diğer yandan, gebelik durumu menstrüel döngü sayısını azalttığı için menopoza kadar devam eden inflamatuvar sürecin toplam etkisini azaltabilir ve bu nedenle endometriyum kanseri riskini düşürebilir. Menstrüel döngü, kronik inflamasyon ile ilişkilidir (131,133). Interlökin-6 (IL-6) adlı sitokin proteini, inflamasyon, otoimmün hastalıklar ve kanser gibi üç önemli biyolojik süreçte kritik bir rol oynar. IL-6, bağışıklık sisteminin ve inflamatuvar yanıtların düzenlenmesinde merkezi bir işlev üstlenir (132).

Endometriium kanseri gibi birçok kanser türünde trombosit artışı, venöz tromboembolik olaylar için bir risk faktörü olarak bilinmektedir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler gibi antikoagülan ilaçların, kanserli hastalarda venöz tromboembolik olayları önlemede etkili olduğu gözlemlenmiştir (134).



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2014 ve Aralık 2023 yılları arasında opere olmuş ve nihai patolojik tanısı endometriyum kanseri olan, 35-75 yaşı olan 166 hasta (n=166) çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları etik kurul ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak tarandı. Bu çalışma için İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Kurulu'ndan onam alındı. (06.02.2024 tarih ve 2024/5537 karar sayısı).

Çalışma Tasarımı

Histerektomi operasyonu geçiren histopatolojik incelemeleri İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tarafından endometriyum kanseri tanısı alan 35 ile 75 yaş arasındaki kadın hastalar araştırmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma için en önemli şart periferik kan örneklerinin ve histopatolojik değerlendirmelerinin İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde gerçekleşmiş olmasıdır. 35 yaşın altı ve 75 yaşının üzeri olan 11 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Operasyon tarihinden 1 gün önce periferik kan örneklerinden elde edilmiş hematolojik markerleri, bilinen endometriyum dışında malignitesi olan, immünsupresif veya antiinflamatuvar ilaç kullananlar, steroid tedavisi alan hastalar çalışmaya dâhil edilmemiştir. Endometriyum kanseri hastalarının, patolojik Grade, hastalığın evresi, hastanın aldığı ek tedaviler (kemoterapi, radyoterapi, BRT), metastaz varlığı, nüks varlığı, sekonder cerrahi veya diğer tedavilerin gerekip gerekmediği, sağkalım süresi de çalışmaya dahil edilmiştir.

Bu çalışma endometriyum kanseri tanısı ile operasyon planlanan hastaların preoperatif alınan periferik kan örneklerinden, trombosit, nötrofil ve lenfosit sayıları kullanılarak hesaplanmıştır. Sistemik immün-inflamasyon indeksi hesaplama formülü şu şekildedir: SII (nötrofil x platelet/lenfosit), PIV (nötrofil x platelet x monosit /lenfosit hesaplanmaktadır. Bu değerler doğrultusunda SII, PIV, endometriyum kanseri prognozunu öngörmeye yeri olup olmadığı ele alınacaktır.

İstatistiksel Analiz: Çalışmada kullanılan verilerden sayısal olanlar ortalama (standart sapma) ve medyan (minimum-maksimum) ile özetlenmişken kategorik türde olan değişkenler sayı (yüzde) ile özetlenmiştir. Verilerin normal dağılıma uyup uymadığını değerlendirmek amacıyla Kolmogorov-Smirnov testi uygulanmıştır. Bu test, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemekte yardımcı olur ve dağılımın normalden sapıp saptığını ölçer. İstatistiksel analizlerde hastalar ve kontrol grubu arasındaki farklılıkları gözlemlemek için

Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sağkalım analizlerinde, uygun yerlerde Kaplan-Meier testi ve Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Kaplan-Meier testi, sağkalım sürelerini ve olayların zamanını analiz etmek için kullanılırken, Cox regresyon analizi sağkalım verileri ile ilişkili değişkenlerin etkilerini değerlendirmeye yönelik olarak uygulanmıştır. Bu iki yöntem, sağkalım analizlerinde verilerin detaylı bir şekilde incelenmesine olanak tanır. İstatistiksel analizlerde $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir. Analizler IBM SPSS 25.0 kullanılarak yapılmıştır.



4. BULGULAR

Bu çalışma toplam 166 (n=166) endometriyum kanser tanılı hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya katılan 166 hastanın karakteristik özellikleri incelendiğinde; 15 hasta (%9.04) hiç doğum yapmamış, 151 hasta ise (%90.96) doğum yapmıştır. 44 hasta (%26.51) premenopozal dönemde, 122 hasta (%73.49) menopozal dönemde tanı almıştır. Tespit edilen ek hastalıklara bakıldığında diyabet 122 hastada (%73.49), hipertansiyon 84 hastada (%50.60) gözlenmiştir. Takipleri sırasında 31 hasta (%18.67) vefat etmiş, 17 hasta (%58,62) malignite'ye bağlı sebeplere, 14 hasta ise (%41.38) malignite dışı sebeplere bağlı vefat etmiştir. 135 hasta (%76.5) takiplerine devam etmektedir. Hastaların 22'inde (%13.25) primer tedavi sonrası rekürrens saptanırken 144 (%86.75) hastada rekürrens saptanmamıştır. Hastaların 159'unda (%95.78) ikinci bir operasyona ihtiyaç duyulmazken, 7 hastada (%4.22) ikinci operasyon yapılmıştır. **Tablo 4.1'de** çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri özetlenmiştir.

Tablo 4.1: Çalışmaya katılan hastaların karakteristik özellikleri.

Değişken	Sayı (yüzde %)	Ortalama (SD)
Yaş (min:35, maks:75)		57,542±9,372
<57	69	
>57	97	
Nulliparite	15	(%9.04)
Multigravida	151	(%90.96)
HT		
Evet	84	%50.60
Hayır	82	%49.40
DM		
Evet	122	%73.49
Hayır	44	%26.51
Menopoz durumu		
Evet	122	%73.49
Hayır	44	%26.51
Nüks Durumu		
Evet	22	%13.25
Hayır	144	%86.75
Sekonder Operasyon		
Evet	7	%4.22
Hayır	159	%95.78
Yaşam Durumu		
Hayatta	135	%81.33
Hayatta değil	31	%18.67
Ölüm Nedeni		
Malignite	17	%58.62
Malignite dışı	14	%41.38

Endometriyum kanseri tanılı hastaların tedavi şekli Tablo 4.2’de özetlenmiştir. Bu tabloya göre Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi (TAH-BSO) ameliyatını geçirenlerin oranı %42.78 iken (71 hasta), Total Abdominal Histerektomi + Bilateral salpingooferektomi+ Pelvik-Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu

(TAH+BSO+PPLND) ameliyatını geçirenlerin oranı %76.51 (127 hasta), TAH-BSO-Omentektomi ameliyatını geçirenlerin oranı %33.73 (56 hasta)'dır. Adjuvan Kemoterapi tedavisi alan hastaların oranı %34.94 (58 hasta), tedavi almayan hastaların %65.06 (108 hasta), Radyoterapi tedavisi alan hastaların oranı %33.13 (55 hasta), tedavi almayan hastaların %66.87 (111 hasta), Brakiterapi alan hastaların oranı %25.30 (42 hasta), tedavi almayan hastaların oranı %74.7 (124 hasta)'dır.

Tablo 4.2: Çalışmaya katılan hastaların tedavi şekli.

Tedavi şekli	Sayı (yüzde)
Cerrahi tedavi:	
TAH+BSO	71 (%42.78)
TAH-BSO-PPLND	39 (%23.49)
TAH-BSO-PPLND-OMENTEKTOMİ	56 (%33.73)
Adjuvan Kemoterapi	
Evet	58 (%34.94)
Hayır	108 (%65.06)
Radyoterapi	
Evet	55 (%33.13)
Hayır	111 (%66.87)
Brakiterapi	
Evet	42 (%25.30)
Hayır	124 (%74.70)

Tablo 4.3'te çalışmaya katılan hastaların patolojik özelliklerini gösterilmiştir. Tabloya göre çalışmaya katılan katılımcıların %59.64'ü (99 hasta) Evre 1A, %13.86'sı (23 hasta) Evre 1B, %4.22'si (7 hasta) Evre 2A, %9.64'ü (16 hasta) Evre 2B, %7.23'ü (12 hasta) Evre 2C ve %5.42'si (7 hasta) Evre 3A'dır. %40.36'sında (67 hasta) Grade I tümör, %37.95'inde (63 hasta) Grade II tümör ve %21.08'inde (35 hasta) Grade III tümör bulunmaktadır. Tümör çapı 2 cm'den büyük olanlar %70.48 (117 hasta), küçük olanlar ise %29.52' (49 hasta)'dır. Myometriyum invazyonu 1/2 az olanlar %69.88 (116 hasta) çok olanlar ise %30.12' (50 hasta)'dır. Lenfatik yayılım %6.02 (10 hasta) oranında bulunurken, %93.98 (156 hasta) oranında bulunmamaktadır.

Lenfovasküler invazyon %27.71 (46 hasta) oranında bulunurken, %72.29 (127 hasta) oranında bulunmamaktadır. Katılımcıların Histolojik tiplerine bakıldığı zaman Tip 1 tanılı %86.75 (144 hasta) oranında bulunurken, Tip II tanılı %13.25 (22 hasta) oranında bulunmaktadır. Histopatolojik tanı olarak Non-Endometrioid tiplere bakıldığı zaman, Yüksek dereceli adenokarsinom %0.60 oranında (1 hasta), Karsinosarkom %1.81 oranında (8 hasta), Seröz karsinom %4.82 oranında (3 hasta), Leiomyosarkom %1.20 (2 hasta), Undifferansiye uterin sarkom %1.20 oranında (2 hasta), Yüksek derece seröz papiller karsinom %1.20 oranında (2 hasta), Clear cell karsinom %1.20 oranında (2 hasta), Berrak hücreli karsinom %1.20 oranında (2 hasta) bulunmaktadır.

Tablo 4.3: Çalışmaya katılan hastaların patolojik özellikleri.

Değişkenler	Sayı	Yüzde
Evre I		
1 A	99	%59.64
1 B	23	%13.86
Evre II		
2 A	7	%4.22
2 B	16	%9.64
2 C	12	%7.23
Evre III		
3 A	9	%5.42
Tümör Grade		
Grade I	67	%40.36
Grade II	63	%37.95
Grade III	35	%21.08
Tümörün çapı		
Çap <2cm	49	%29.52
Çap ≥ 2cm	117	%70.48
Myometriyum İnvazyonu		
İnvazyon <1/2	116	%69.88
İnvazyon ≥ 1/2	50	%30.12

Lenfatik Yayılım		
Evet	10	%6.02
Hayır	156	%93.98
LVSİ		
Evet	46	%27.71
Hayır	120	%72.29
Histolojik Tip		
Tıp I	144	%86.75
Tıp II	22	%13.25
Histopatolojik Tanı		
Endometrioid	144	%86.75
Non-Endometrioid	22	%13.25
Yüksek Dereceli Adenokarsinoma	1	%0.60
Karsinosarkom	3	%1.81
Seröz karsinom	8	%4.82
Leiomyosarkom	2	%1.20
Undifferensiye	2	%1.20
Yüksek Derece Seröz Papilyar karsinom	2	%1.20
Clear Cell Karsinom	2	%1.20
Berrak Hücreli Karsinom	2	%1.20

Tablo 4.4'te çalışmaya katılan hastaların FİGO evrelerinin Grade I, II, III üzerindeki dağılımını göstermektedir. Grade I tanısı alan 44 hasta Evre 1A, 17 hasta Evre 1B, 6 hasta Evre 2A, 12 hasta Evre 2B, 11 hasta Evre 2C 9 hasta Evre 3A olarak bulunmuştur.

Grade II tanısı 62 hasta Evre 1A, 12 hasta Evre 1B, 3 hasta Evre 2A, 4 hasta Evre 2B, 1 hasta Evre 2C, bulunmuşken, Evre 3A'da hasta bulunmamıştır.

Grade III tanısı alan 7 hasta Evre 1A, 6 hasta Evre 1B, 1 hasta Evre 2A, 8 hasta Evre 2B, 6 hasta Evre 2C, 7 hasta Evre 3A olarak bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hasta grubu (n=166) içerisinde Evre IV hasta grubu içermiyor.

Tablo 4.4: Çalışmaya katılan hastaların evrelere göre dağılımı.

Değişkenler Kategoriler		Figo Evre (Sayı (yüzde))					
		1A	1B	2A	2B	2C	3A
		Sayı (Yüzde)					
Grade I	Hayır	44 (%44.44)	17 (%73.91)	6 (%85.71)	12 (%75.00)	11 (%91.67)	9 (%100.00)
	Evet	55 (%55.56)	6 (%26.09)	1 (%14.29)	4 (%25.00)	1 (%8.33)	0 (%0.00)
Grade II	Hayır	62 (%62.63)	12 (%52.17)	3 (%42.86)	12 (%75.00)	7 (%58.33)	7 (%77.78)
	Evet	37 (%37.37)	11 (%47.83)	4 (%57.14)	4 (%25.00)	5 (%41.67)	2 (%22.22)
Grade III	Hayır	92 (%92.93)	17 (%73.91)	6 (%85.71)	8 (%50.00)	6 (%50.00)	2 (%22.22)
	Evet	7 (%7.07)	6 (%26.09)	1 (%14.29)	8 (%50.00)	6 (%50.00)	7 (%77.78)

Çalışmaya katılan hastaların periferik kan örneklerinden hesaplanan PLR, NLR, SII ve PIV değerleri **Tablo 4.5'te** gösterilmiştir. PLR ortalama 10.513 iken, standart sapma 3.728'dir. NLR ortalama 2.279 ve standart sapma 0.969'dur. SII 657.19 olup, bu değer in standart sapması 301.628'dir. PIV ise ortalama 382.152 ve standart sapma 305.847'dir.

Bu değerler, çalışmaya katılan bireylerin preoperatif dönemdeki kan değerlerinin ortalamalarını ve bu değerlerin ne kadar değişiklik gösterdiğini anlamak için önemlidir.

Tablo 4.5: Endometriyum kanseri hastalarında preoperatif PLR, NLR, SII ve PIV değerleri.

Değişkenler	Aritmetik ortalama±Standart Sapma
PLR	10,513±3,728
NLR	2,279±0,969
SII	657,19±301,628
PIV	382,152±305,847

Çalışmaya katılan bireylerin farklı evrelerdeki (1A, 1B, 2A, 2B, 2C, 3A) çeşitli demografik ve klinik özelliklerinin ortalamaları ve standart sapmaları **Tablo 4.6'ta** yer almaktadır.

Evre 1A'da katılımcıların yaş ortalaması 55.98 ± 9.815 yıl, PRE-PLR 10.508 ± 3.512 , PRE-NLR 2.271 ± 0.988 , PRE-SII 658.329 ± 291.935 ve PRE-PIV 376.535 ± 319.865 olarak kaydedilmiştir.

Evre 1B'deki katılımcıların yaş ortalaması 61.391 ± 6.672 yıl, PRE-PLR 10.752 ± 4.545 , PRE-NLR 2.782 ± 1.146 , PRE-SII 712.459 ± 364.191 ve PRE-PIV 407.103 ± 317.498 olarak belirlenmiştir.

Evre 2A'da yaş ortalaması 54.429 ± 7.185 yıl, PRE-PLR 10.899 ± 3.556 , PRE-NLR 1.935 ± 0.747 , PRE-SII 631.277 ± 298.604 ve PRE-PIV 400.612 ± 230.115 olarak kaydedilmiştir.

Evre 2B'de yaş ortalaması 58.938 ± 9.93 yıl, PRE-PLR 10.809 ± 4.148 , PRE-NLR 2.009 ± 0.489 , PRE-SII 654.928 ± 296.35 ve PRE-PIV 401.604 ± 345.934 olarak belirlenmiştir.

Evre 2 C'de yaş ortalaması 58.75 ± 7.545 yıl, PRE-PLR 10.171 ± 4.589 , PRE-NLR 2.126 ± 1.068 , PRE-SII 620.085 ± 360.244 ve PRE-PIV 351.546 ± 225.888 olarak kaydedilmiştir.

Evre 3A'da yaş ortalaması 63.222 ± 9.148 yıl, PRE-PLR 9.594 ± 2.548 , PRE-NLR 2.038 ± 0.55 , PRE-SII 577.075 ± 197.538 ve PRE-PIV 372.047 ± 244.42 olarak kaydedilmiştir.

İstatiksel anlamlı olarak bulunmamıştır.

Tablo 4.6: Çalışmaya katılan hastaların preoperatif kan değerlerinin (PLR, NLR, SII ve PIV) evrelere göre dağılımı.

Değişkenler	Evre					
	1A	1B	2A	2B	2C	3A
	Ortalama±Standart Sapma					
Yaş	55.98±9.815	61.391±6.672	54.429±7.185	58.938±9.93	58.75±7.545	63.222±9.148
PLR	10.508±3.512	10.752±4.545	10.899±3.556	10.809±4.148	10.171±4.589	9.594±2.548
NLR	2.271±0.988	2.782±1.146	1.935±0.747	2.009±0.489	2.126±1.068	2.038±0.55
SII	658.329±291.935	712.459±364.191	631.277±298.604	654.928±296.35	620.085±360.244	577.075±197.538
PIV	376.535±319.865	407.103±317.498	400.612±230.115	401.604±345.934	351.546±225.888	372.047±244.42

Tablo 4.7’de çalışmaya katılan hastaların (n=166) Mann-Whitney ve Kruskal-Wallis testleri kullanılarak PLR, NLR, SII ve PIV değerlerinin nüks tutlumu pozitif olan, lenf nodu metastazı pozitif olan, evre ve grade üzerindeki etkilerinin P değeri hesaplanmıştır. Yapılan çalışmada istatistiksel olarak p değeri; $p < 0.05$ anlamlı bulunmuştur. Veriler, PLR, NLR, SII ve PIV'nin nüks tutulumu ve lenf nodu metastazı, evre ile anlamlı bir ilişkisi olmadığını, ancak grade ile belirli anlamlı ilişkiler gösterdiğini ortaya koymaktadır. Grade II için bakılan PLR ($p=0.011$), SII ($p=0.024$) ve PIV ($p=0.045$) değerlerinde anlamlı değişiklik bulunmuştur. Ancak yine Grade II için NLR değerlerinde anlamlı değişiklik bulunmamıştır.

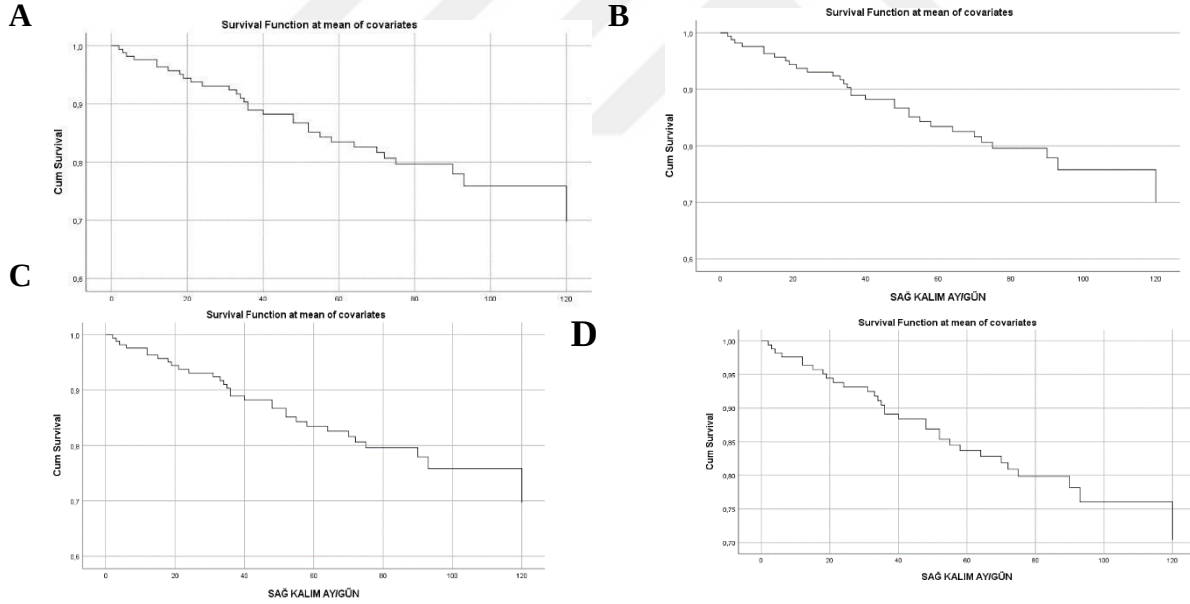
Tablo 4.7: PLR, NLR, SII VE PIV değerlerinin nüks tutulumu pozitif olan, lenf nodu metastazı olan, evre, Grade üzerinde etkisi gösterilmiştir.

Değişkenler	P-değer			
	PLR	NLR	SII	PIV
Nüks varlığında	0.348	0.167	0.327	0.981
Lenf nodu metastazı varlığında	0.367	0.230	0.408	0.222
Evre	0.977	0.158	0.860	0.997
Grade I	0.265	0.687	0.535	0.680
Grade II	0.011	0.172	0.024	0.045
Grade III	0.144	0.051	0.082	0.085

Preoperatif PLR, NLR, SII ve PIV bağımlı değişkenlerinin progresyonsuz sağkalım ve 5 yıllık sağkalım süreci üzerindeki etkilerini incelemek amacıyla Cox analizi gerçekleştirilmiştir. Progresyonsuz sağkalımın analiz sonuçları, Tablo 4.8'ta sunulmuştur. Bu tabloda, PLR, NLR, SII ve PIV için p değerleri ve %95 güven aralığında risk oranları (HR) yer almaktadır. PLR için $p=0.0448$, $HR=0.963$ (0.872-1.062); NLR için $p=0.937$, $HR=1.015$ (0.706-1.458); SII için $p=0.513$, $HR=1.000$ (0.998-1.001); ve PIV için $p=0.213$, $HR=1.000$ (1.000-1.001) olarak raporlanmıştır. Bu sonuçlar, PLR'nin p değeri 0.05'in altında olduğu için anlamlı bir ilişki gösterse de HR'nin 1'den düşük olması ve güven aralığının 1'i içermesi, bu ilişkinin belirsiz olduğunu göstermektedir. Diğer değişkenler için ise p değerleri 0.05'ten büyük olduğundan, NLR, SII ve PIV'nin progresyonsuz sağkalımla anlamlı bir ilişkisi olmadığı sonucuna varılmaktadır. **şekil 4.1'te** progresyonsuz sağkalım olasılığının cox eğrileri gösterilmiştir. Genel olarak, analiz sonuçları, bu bağımlı değişkenlerin progresyonsuz sağkalım üzerindeki etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermektedir.

Tablo 4.8: PLR, NLR, SII VE PID değerlerinin progresyonsuz sağkalım süreci üzerinde etkisi gösterilmiştir.

	Progresyonsuz sağkalım	
	HR (95 %CI)	p-değer
PLR	0.963 (0.872-1.062)	0.448
NLR	1.015 (0.706-1.458)	0.937
SII	1.000 (0.998-1.001)	0.513
PIV	1.000 (1.000-1.001)	0.213



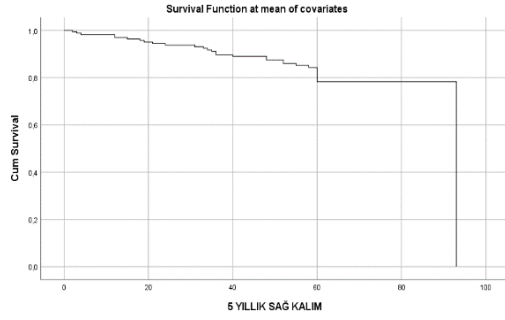
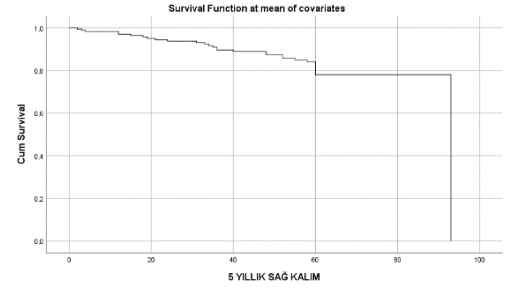
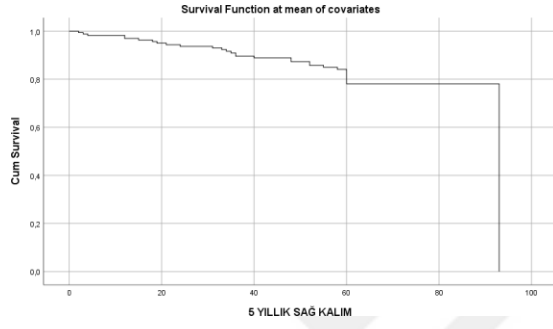
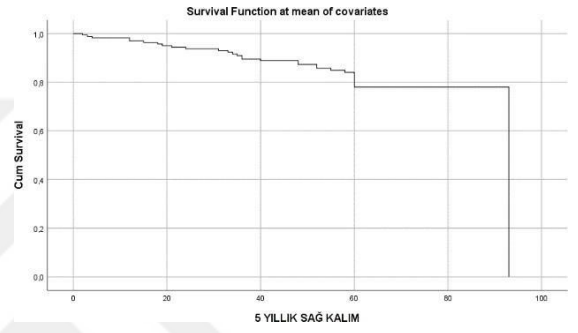
Şekil 4.1: PLR, NLR, SII VE PIV'nin progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi.

5 yıllık sağkalım analizi sonuçları, **Tablo 4.9** da sunulmuştur. Bu tabloda, PLR, NLR, SII ve PIV için p değerleri ve %95 güven aralığında risk oranları (HR) yer almaktadır. PLR için $p=0.523$ $HR=0.968$ (0.875-1.070); NLR için $p=0.781$, $HR=1.051$ (0.741-1.490); SII için $p=0.605$, $HR=1.000$ (0.998-1.001); ve PIV için $p=0.221$, $HR=1.000$ (1.000-1.001) olarak raporlanmıştır. Tüm bağımlı değişkenler (PLR, NLR, SII, PIV) için p değerleri 0.05'ten büyük

olduğundan, bu değişkenlerin 5 yıllık sağkalım üzerindeki etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca, HR değerlerinin çoğu 1'e yakın ve güven aralıkları 1'i içerdiğinden, bu değişkenlerin sağkalım üzerindeki etkileri belirsizdir. Sonuç olarak, bu veriler ışığında preoperatif PLR, NLR, SII ve PIV'nin 5 yıllık sağkalım ile anlamlı bir ilişkisi olduğu söylenemez. **Şekil 4.2**'te 5 yıllık sağkalım olasılığının cox eğrileri gösterilmiştir.

Tablo 4.9: PLR, NLR, SII VE PID değerlerinin 5 yıllık sağkalım süreci üzerinde etkisi gösterilmiştir.

	5 yıllık sağkalım	
	HR (95 %CI)	p-değer
PLR	0.968 (0.875-1.070)	0.523
NLR	1.051 (0.741-1.490)	0.781
SII	1.000 (0.998-1.001)	0.605
PIV	1.000 (1.000-1.001)	0.221

A**B****C****D**

Şekil 4.2: PLR, NLR, SII VE PIV'nin 5 yıllık sağkalım üzerinde etkisi.

5. TARTIŞMA

Endometriyum kanseri, en sık görülen jinekolojik malignitedir ve yaşamları boyunca kadınların endometriyum kanserine yakalanma riski %2-3'tür. Postmenopozal dönemde, en sık 65-75 yaşları arasında görülür (1). Hastaların büyük kısmı erken dönemde tanı alabilir. Türkiye'de yılda yaklaşık 3850 yeni vaka bildirilmektedir ve bu vakaların yaklaşık 520'si endometriyum kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Erken evrede tanı alan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %95 civarındayken, tanı anında uzak metastazı olan ileri evre hastalarda sağkalım oranları %17'ye düşmektedir. Endometriyum kanseri için birçok prognostik faktör tanımlanmış olsada, en önemli prognostik faktör hastalığın evresidir. Bu nedenle, endometriyum kanserinin tedavisi için erken tanı toplum sağlığı açısından büyük önem taşımaktadır (135). Son dönemde yapılan çalışmalarda birçok kanserin erken dönemde tanısı ve prognozu hakkında bilgi verebildiği öne sürülen sistemik inflamasyon indeks değerleri araştırılmıştır. Operasyon öncesi bakılan sistemik inflamatuvar yanıt göstergeleri olarak bilinen PLR, NLR ve SII; özofagus skuamoz hücreli karsinom, hepatoselüler karsinom, pankreas kanseri, mesane kanseri, serviks kanseri ve endometriyum kanseri gibi birçok kanser türünde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (3).

Kanser ve inflamasyon ilişkisi, birçok kanserde olduğu gibi, endometriyum kanserinde de geçerlidir; bu durum, çoğu kanıtlanmış risk faktörünün vücutta yarattığı inflamatuvar ortamla bağlantılıdır. Bu inflamatuvar cevaba vücudun verdiği sistemik yanıt, IL-1, IL-6, TNF-alfa, granülosit-koloni stimülan faktör (G-CSF) ve granülosit-makrofaj koloni stimülan faktör (GM-CSF) gibi miyeloid büyüme faktörleri aracılığıyla birçok hematolojik parametreyi etkiler (136). G-CSF ve GM-CSF faktörleri, Janus Kinase (JAK) ve transkripsiyon faktörü 3 (STAT3) yollarının aktivasyonuna neden olarak nötrofillerin çoğalmasını ve hareketliliğini artırır. Bunun sonucu olarak nötrofiller tarafından salınan matriks metalloproteinazlar (MMP) ve vasküler endotelial büyüme faktörleri (VEGF), tümör hücrelerinin anjiyogenezini, büyümesini ve metastazını destekler (137).

Anjiyogenez, toksik ara ürünlerin ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar, aynı zamanda tümör hücrelerine oksijen ve besin sağlayarak ve böylece tümör hücrelerinin mikro çevresini şekillendirir (138). Önceki çalışmalar, plateletlerin tümör hücrelerinin mikro çevresine katkıda bulunduğunu göstermiştir. Tümör hücreleri, trombin sentezleyerek ve doku faktörleri salgılayarak trombosit hücrelerini aktive eder. Aktive olan trombositler, fiziksel bir bariyer oluşturarak tümör hücrelerinin doğal öldürücü (NK) hücrelerinden gizlenmelerine yardımcı olur (138,139).

Monositler, immün sistemde çok önemli roller oynayan beyaz kan hücreleridir ve makrofajlar ile dendritik hücrelerin öncüleridir. Tümör mikroçevresindeki etkileri, tümörlerin gelişimi ve ilerlemesi üzerinde önemli etkiler yaratabilir. Bu etkileşimler, tümörlerin hem büyümesi hem de yayılması üzerinde doğrudan ve dolaylı etkiler yaratabilir (140). Tümör mikroçevresinde monosit infiltrasyonunun oranı arttıkça genellikle prognozun kötüleştiği gözlemlenmektedir. Bu durum, monositlerin ve dönüşmüş halleri olan makrofajların tümör gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki etkileriyle ilişkilidir (141,142)

Ortalama Trombosit Hacmi (MPV) trombositlerin aktivasyon düzeylerini gösteren önemli bir biyomarkerdir ve çeşitli tümörlerde prognostik bir belirleyici olarak kullanılabilir. MPV, trombositlerin ortalama hacmini ölçen bir parametredir ve genellikle trombositlerin büyüklüğü ile trombosit aktivasyonunun dolaylı bir göstergesidir (143). MPV düzeyi ile kanser prognozu arasındaki ilişkinin net olmaması, literatürdeki çeşitli çalışmaların farklı sonuçlar göstermesinden kaynaklanmaktadır.

Son yıllarda, NLR ve PLR değerlerinin çeşitli kanser türlerinde prognostik faktörler olarak değerlendirilmesi konusunda birçok araştırma yapılmıştır. Bu değerler, kanserin teşhisi, prognozu ve tedavi sonuçları ile ilişkili olarak incelenmiştir. Yüksek NLR değerleri: Çeşitli kanser türlerinde, tedavi öncesi genellikle kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Kolorektal, akciğer, over ve özofagus kanseri gibi organ malignitelerinde NLR değerlerinin yüksek olması, hastalığın ileri evrede olduğunu ve daha kısa sağkalım süresi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Jinekolojik malignitelerde, yüksek NLR değerlerinin kötü prognoz, ileri evre hastalık ve kısa sağkalım süresi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmalarında, servikal yayılım gösteren endometriyum kanseri hastalarında NLR değerinin anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ayrıca, lenf nodu tutulumu gösteren ileri evre endometriyum kanseri hastalarında PLR değerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, PLR değerinin özellikle endometriyum kanserinde hastalığın evresi ve prognozu hakkında bilgi verebileceğini göstermektedir (144). Cong ve arkadaşlarının endometriyum kanser tanılı, cerrahi tedavi uygulanan 1111 hasta ile gerçekleştirdikleri çalışmada, hastalardan alınan preoperatif kan sonuçlarına göre hesaplanan NLR, PLR, MLR (monosit/lenfosit oranı) değerlerinin yüksek olmasının sağkalım üzerinde olumsuz etkiler yarattığı belirlenmiştir (145).

Başka bir çalışmada Cummings ve arkadaşlarının 733 endometriyum kanser tanılı, cerrahi tedavi gören hastanın preoperatif NLR, PLR ve MLR değerlerini prognoz ile ilişkilendirdikleri çalışmalarında, kötü sağkalım ve ileri evre hastalık ile yüksek NLR ve PLR değerlerinin güçlü bir ilişki gösterdiği belirlenmiştir (146). Paramanathan ve arkadaşlarının

gerçekleştirdiği bir başka çalışmada, solid tümörleri bulunan hastaların yer aldığı 49 çalışmayı içeren bir meta-analizde, artmış NLR'nin hem genel sağkalım hem de hastalıksız sağkalımla ilişkilendirildiği gösterilmiştir (147). Haruma ve ekibinin 2002-2012 yılları arasında gerçekleştirdiği araştırmada, 320 endometriyum kanseri hastasının tedavi öncesi PLR, NLR ve CA 125 değerleri incelenmiş ve bu parametrelerin hastaların toplam sağkalım olasılığı ile rekürrens durumu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Araştırmanın bulgularına göre, yüksek NLR ve CA 125 seviyelerine sahip hastaların hem toplam hem de hastalıksız sağkalım oranları, düşük seviyelerdeki hastalardan daha kötü bulunmuştur. Çalışmanın sonunda NLR'nin, prognozu tahmin etmede bağımsız bir faktör olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca, yüksek PLR'ye sahip hastaların toplam sağkalım olasılığının, düşük PLR'ye sahip hastalardan daha az olduğu, ancak hastalıksız sağkalımda anlamlı bir farkın bulunmadığı belirtilmiştir. FIGO evresinin PLR, NLR ve CA 125 ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (148). Kliniğimizde 2017 yılında E. Yılmaz ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, 66 hastadan oluşan malign over tümörlerinde MPV ve NLR değerleri incelenmiştir. Bu çalışma, hematolojik parametrelerin klinik uygulamalarda tanı sürecine katkı sağlayabileceğini önermektedir. (149). Bizim çalışmamızda NLR ve PLR değerleri, incelenen çoğu çalışmanın aksine hastalıksız sağkalım ve 5 yıllık sağkalım açısından anlamlı derecede farklı bulunmamıştır. Sadece Grade II hasta grubunda PLR ($p=0.011$), SII ($p=0.024$) ve PIV ($p=0.045$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Sistemik İnflamatuvar İndeksi 2016 yılında ilk olarak Qi ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İnflamasyon ile ilişkili yeni bir belirteç olarak geliştirilmiştir. Bu belirteç, inflamatuvar süreçleri değerlendirmek için üç ana kan parametresini kullanır. SII değeri, mutlak nötrofil sayısı ile mutlak monosit sayısının çarpımının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanır (150). Lei ve arkadaşlarının 2013-2019 yılları arasında gerçekleştirdiği 392 endometriyum kanseri tanısı konmuş ve cerrahi tedavi gören hastaların, tedavi öncesinde ölçülen SII değerleri incelenmiştir. Bu çalışmada, yüksek bulunan SII değerlerinin endometriyum kanseri hastalarında lenf nodu metastazı ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu bulmuştur. Yüksek SII seviyeleri, lenf nodu metastazı riskiyle korelasyon göstermiştir ve bu, hastaların prognostik değerlendirmelerinde önemli bir faktör olarak ortaya çıkmıştır (151). Qi ve arkadaşlarının çalışmasında ise, ileri evre pankreas kanseri tanısı almış ve kemoterapi uygulanan 177 hastanın sağkalımını tahmin etmede ve hastaların lokal ile sistemik immün yanıtlarını izlemede SII'nin etkili bir belirteç olabileceği belirtilmiştir (152). Bu bulguların ardından, SII'nin kanser hastalarının prognozunu tahmin etme potansiyeli büyük ilgi

uyandırmıştır. Yapılan çeşitli çalışmalar, SII'nin farklı tümörlerin klinik ve patolojik özellikleri ile prognozlarının bağlantılı olduğunu göstermiştir. 2008-2018 yılları arasında, 442 endometriyum kanseri hastasını kapsayan, Matsubara ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada preoperatif SII, NLR ve PLR değerlerinin toplam sağkalımla ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmanın bulgularına göre, yüksek bulunan preoperatif SII değerine sahip hastaların toplam sağkalım oranı, düşük SII değerine sahip hastalardan daha düşük bulunmuştur. Ayrıca, SII'nin NLR ve PLR ile karşılaştırıldığı zaman toplam sağkalımla daha güçlü bir ilişkiye sahip olduğu belirlenmiştir. Preoperatif SII değeri hem toplam hem de hastaliksız sağkalımda bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır (153). Zheng ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan çalışmasında, üst üriner sistem ürotelyal karsinomunda SII ve PLR kombinasyonu yeni bir prognostik belirteç olarak değerlendirilmiştir. Araştırma, radikal nefrektomi ve üreterektomi sonrası hastalarda bu iki parametrenin prognostik değerini incelemiştir. Ayrıca, SII ve PLR'nin prognoz belirlemede ve sağkalım süresini tahmin etmede diğer inflamatuvar parametreler (NLR, MLR) ile kıyaslandığında daha etkili olduğu rapor edilmiştir (154). Chen ve arkadaşlarının 2019 yılında yapılan çalışmalarında, renal hücreli kanserli hastalarda klinik verileri analiz ederek yüksek ve düşük SII değerlerine sahip grupları karşılaştırmıştır. Yüksek SII değerlerinin daha derin invazyon, büyük tümör boyutu, lenf nodu metastazı ve daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (155). Geng ve arkadaşları, özofagus skuamöz hücreli karsinomu olan ve radikal özofajektomi geçiren hastalarda postoperatif SII değerlerini incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre, SII'nin sağkalımı tahmin etmede tümör lenf nodu metastaz (TNM) evrelemesinden dahi daha başarılı olduğu belirtilmiştir. Düşük SII değerlerine sahip hastaların, yüksek SII değerlerine sahip hastalardan daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu bulunmuştur (156). Yuan Chen ve arkadaşlarının 2019 yılında yayımlanan çalışmasında, nazofarengeal karsinomlu hastalarda SII'nin prognozu öngörmedeki başarısı değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre, SII'nin sağkalım tahmininde TNM evrelemesinden ve NLR, PLR değerlerinden daha anlamlı bir belirteç olduğu belirtilmiştir (157). Valero ve arkadaşlarının 2020 yılında yayımlanan çalışmasında, baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlu (HNSCC) hastalarda SII'nin prognostik kapasitesi değerlendirilmiştir. SII'nin etkili bir prognostik belirteç olduğunu ortaya koymuştur. Yüksek SII değerleri, hastalığın ilerlemiş evreleriyle ve daha kısa sağkalım süreleriyle ilişkilendirilmiştir (158). Xu ve arkadaşları hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarında SII'nin prognoz tahminindeki rolünü yani, tedavilerini takiben sağkalımı öngörme değerini incelemiştir. Araştırma, SII'nin HCC hastalarının sağkalım süresini tahmin etmede anlamlı bir belirteç olduğunu göstermiştir. Özellikle, SII değeri eşik değerin altında olan hastalarda sağkalım süresinin daha uzun olduğu

bulunmuştur. Bu bulgular, SII'nin klinik uygulamalarda, özellikle HCC'nin yönetiminde prognostik değerini vurgulayan önemli bir katkı sağlamıştır (159). Li ve arkadaşları, mide kanseri hastalarında SII değerlerinin prognostik önemini araştırmış ve benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Çalışmaları, yüksek SII değerlerinin mide kanseri hastalarında kötü prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SII'nin mide kanserinin prognozunu tahmin etmede etkili bir biyomarker olabileceğini ve hastaların sağlık yönetiminde değerli bir araç olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir (160).

2020 yılında Fuca ve arkadaşları, metastatik kolorektal kanser için sistemik inflamasyonu değerlendirmede kullanılan bir prognostik biyobelirteç PIV indeksini geliştirdiler. PIV, yaygın olarak kullanılan periferik kan sayımı parametrelerine dayanarak hesaplanmaktadır [(nötrofil $\times$ monosit $\times$ trombosit) / lenfosit]. Geliştirilmesinden bu yana, PIV, çeşitli kanser türlerinin prognozunu değerlendirmek için düşük maliyetli, kolay erişilebilir ve güvenilir bir endeks olarak geniş çapta kullanılmaktadır (161). Yang ve arkadaşları, 1793 hastayı içeren çalışmada birleştirilmiş analizle, PIV indeksinin kolorektal kanserli hastalarda genel sağkalım üzerindeki bağımsız prognostik faktör olarak rolü incelenmiştir. Araştırma, ülke, çalışma tasarımı, örneklem büyüklüğü ve tümör evresine göre yapılan alt grup analizlerinin sonuçların tutarlılığını ve güvenilirliğini desteklediğini göstermiştir. Ayrıca, yüksek PIV değerleri ile azalmış genel sağkalım arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu belirlenmiştir ve duyarlılık analizi, bu ilişki üzerinde önemli bir değişiklik olmadığını göstermiştir (162). Baba Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PIV indeksinin özofagus kanser hastalarında prognozun değerlendirilmesi yapılmıştır. Araştırma, yüksek PIV değerlerinin kötü prognoz ve azalmış sağkalım oranları ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, PIV'nin klinik uygulamalarda özofagus kanseri hastalarının prognozunu tahmin etmede etkili bir araç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir (163). Yapılan başka bir çalışmada, neoadjuvan kemoterapi uygulanan meme kanseri hastalarında immün inflamatuvar biyobelirteçlerin prognostik değerini araştırmıştır. Araştırmada, çeşitli biyobelirteçlerin tedaviye yanıt ve hastalık prognozunu tahmin etmedeki etkinliği değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, bazı biyobelirteçlerin, özellikle PIV gibi, prognoz değerlendirmesi ve tedavi stratejilerinin belirlenmesinde faydalı olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, immün inflamatuvar biyobelirteçlerin klinik pratiğe entegrasyonuna dair önemli bilgiler sunmaktadır (164). Tutan ve Doğan'ın yaptığı çalışma, PIV değerinin romatoid artrit hastalarının prognozunu ve teşhisindeki rolünü araştırmıştır. Araştırmada, PIV'nin romatoid artrit hastalarının hastalık ilerlemesini ve teşhisini tahmin etme potansiyeli değerlendirilmiştir.

Sonuçlar, PIV'in romatoid artrit in yönetiminde etkili bir biyomarker olarak kullanılabileceğini ve hastalığın ilerleyişi ile teşhisinde faydalı olabileceğini ortaya koymuştur (165). 2024 yılında Zanag ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada nazofaringeal karsinom (NPC) tanılı 377 hasta incelenmiştir. Hastalarında PIV değerinin prognoz tahminindeki rolü araştırılmıştır. Yüksek PIV değerlerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, sağkalım tahmininde etkili bir belirteç olabileceğini ortaya koymuştur (166). Literatürde jinekolojik kanserlerde sistemik inflamatuvar indekslerin kullanımı oldukça ilgi çekici bir konu olarak çalışmalarda karşımıza çıkmaktadır.

Chao ve arkadaşları, serviks kanseri nedeniyle ameliyat edilen 441 hastayı inceledikleri çalışmalarında SII değerinin prognoz öngörmedeki başarısını araştırmışlardır. Postoperatif 4-8 hafta arasındaki SII değerlerinin preoperatif değerlere göre %75 veya daha fazla artış gösterdiği grup, en kötü prognoza sahip olarak değerlendirilmiştir. Bunun aksine, SII değerlerinde %75 veya daha fazla azalma gözlemlenen grup ise en iyi prognoza sahip bulunmuştur. Bu bulgular, serviks kanseri nedeniyle operasyon geçiren hastalarda SII'nin prognoz öngörmede etkili bir parametre olabileceğini ortaya koymuştur (167). Njoku ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 522 endometriyum kanseri hastasında C-Reaktif Protein (CRP), NLR, PLR, SII gibi inflamatuvar parametrelerin toplam ve hastalıksız sağkalım ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma, yüksek SII değerlerinin FIGO evresi, histolojik tip, Grade, lenfovasküler alan invazyonu ve myometriuma invazyon derinliği ile anlamlı bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, yüksek SII değerine sahip hastaların mortalite oranlarının, düşük SII değerine sahip olanlara kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (168). Genel olarak yapılan çalışmalar, SII değerinin prognostik olarak önemli bir veri olduğu konusunda geniş bir fikir birliği sağlanmıştır. SII'nin çeşitli malignitelerde, tedavi yanıtlarını ve hastalık prognozunu tahmin etmede etkili bir biyomarker olduğu bulunmuştur. Bu, SII'nin kanser hastalarının prognozunu değerlendirmede ve sağlık yönetiminde değerli bir araç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Literatürde yapılan çalışmalardan farklı olarak çalışmamızda inflamasyon indekslerinin Endometriyum kanseri üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları da irdelendiğinde, hasta gruplarında hastalığın evresine göre bu indekslerin anlamlılık düzeylerinin değişebildiği-etkilenebildiği görülmüştür. Bizim çalışmamızda hastaların %73.5'i (122 hasta) Evre 1 hastalar oluştururken, %5.42 (9 hasta) Evre 3 hasta bulunurken, evre 4 hasta sayısı hiç yoktur. Bu yüzden ileri evre hasta sayısı az olduğundan çalışma sonuçlarımızın literatürden farklı bulunmasına neden olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızın sınırlayıcı faktörlerinden biri olarak bu husus bizi daha kapsamlı, ileri evre hastalık için başka başvuru merkezleriyle ortaklaşa çalışma gerektiğini düşündürmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Pek çok jinekolojik kanser türü dışında, diğer kanserlerde hematolojik faktörlerin prognoz üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Literatürde, çeşitli sistem ve organ kanserlerinde NLR, PLR, SII ve PIV değerleri arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda, endometriyum kanserinde preoperatif kan parametreleri olan SII ve PIV ile prognoz arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu amaçla, üniversite kliniğinde gerçekleştirilen endometriyum kanseri vakaları retrospektif olarak analiz edilmiştir. Preoperatif kan parametre değerleri hesaplanmış ve bunların hastalığın prognozu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada incelenen NLR, PLR, SII ve PIV değerlerinin progresyonsuz sağkalım ve 5 yıllık sağkalım ile ilişkisi değerlendirildiğinde, anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Kaplan-Meier analizleri sonucunda, NLR, PLR, SII ve PIV ile hastalıksız sağkalım ve 5 yıllık sağkalım arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak SII ($p=0.024$), PLR ($p=0.001$) ve PIV ($p=0.045$) değerleri sadece Grade II tümörlerde anlamlı düzeyde tespit edilmiştir. Bu durum, söz konusu biyomarkerlerin hastalığın Grade ile ilişkili olabileceğini ve özellikle Grade II hastalarda daha fazla dikkate alınmaları gerektiğini göstermektedir. Ayrıca, SII, PLR, NLR ve PIV değerleri nüks, evre, lenf nodu metastazı ve lenf nodu tutulumu açısından anlamlı bir fark göstermemiştir. Sonuç olarak, daha detaylı ve daha fazla hasta içeren, çoğunlukla ileri evre hasta grubunu kapsayan çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7.KAYNAKLAR

1. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *Am Fam Physician*. 2016 Mar 15;93(6):468-74. PMID: 26.977.831.
2. Takahashi K, Yunokawa M, Sasada S, Takehara Y, Miyasaka N, Kato T, et al. A novel prediction score for predicting the baseline risk of recurrence of stage I-II endometrial carcinoma. *J Gynecol Oncol*. 2019 Jan 1;30(1).
3. Huang Y, Chen Y, Zhu Y, Wu Q, Yao C, Xia H, et al. Postoperative Systemic ImmuneInflammation Index (SII): A Superior Prognostic Factor of Endometrial Cancer. *Front Surg*. 2021 Oct 22;8.
4. GLOBOCAN. Cancer Incidence and Mortality Worldwide Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. ; 2020
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
6. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6 Pt 2):1859-64.
7. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, Sun CC, Slomovitz BM, Gershenson DM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):575–80.
8. Passarello K, Kurian S, Villanueva V. Endometrial Cancer: An Overview of Pathophysiology, Management, and Care. Vol. 35, *Seminars in Oncology Nursing*. W.B. Saunders; 2019. p. 157– 65.
9. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, Bowser R, Chivukula M, Edwards RP, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(11):1851-6.
10. Bian X, Gao J, Luo F, Rui C, Zheng T, Wang D, et al. PTEN deficiency sensitizes endometrioid endometrial cancer to compound PARP-PI3K inhibition but not PARP inhibition as monotherapy. *Oncogene*. 2018;37(3):341-51.
11. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma clFassification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv*. 2018;472(6):885-96.

12. Robbins, K.V. Cotran Pathologic basis of Disease 9th edition/Kumar V. Abbas AK, Aster JC-Canada. 2015, Elsevier Saunders
13. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.
14. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours, 5th ed, IARC, 2020. Vol 4.
15. Emons G, Beckmann MW, Schmidt D, et al. New WHO Classification of Endometrial Hyperplasias. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75:135.
16. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403
17. Terakawa N, Kigawa J, Taketani Y, et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res* 1997; 23:223.
18. Sanam, M. & Majid, M. M. (2015). Comparison the Diagnostic Value of Dilatation and Curettage Versus Endometrial Biopsy by Pipelle--a Clinical Trial. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 16(12), 4971– 4975.
19. Kurman, R.J. and H.J. Norris, Endometrial hyperplasia and related cellular changes, in Blaustein's pathology of the female genital tract. 1994, Springer. P. 411- 437.
20. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer; 2011.
21. Amant F, Mirza MR, Koskas M, et al. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131,96-104.
22. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 797–806.
23. Abeler VM, Kjorstad KE: Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 39: pp. 266-271
24. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
25. Sung, J. Y. Jung, Y. Y. & Kim, H. S. (2018). Clinicopathological Characteristics and KRAS Mutation Status of Endometrial Mucinous Metaplasia and Carcinoma. *Anticancer research*, 38(5), 2779–2786.

26. Hamilton, C. et al. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *British journal of cancer*, 2006. 94(5): p. 642-646.
27. Eble JN, Tavassoli FA, Devilee P. *Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs*: Iarc; 2003.
28. Peison B, Benisch B, Fox H. Invasive keratinizing squamous cell carcinoma of the endometrium as extension of invasive cervical squamous cell carcinoma. *International Journal of Surgical Pathology*. 1996;4(3):189-92.
29. Quddus, M. R. Sung, C. J. Zhang, C. & Lawrence, W. D. (2010). Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. *Reproductive sciences* (Thousand Oaks, Calif.), 17(7), 673–678
30. Marino-Enriquez A, Gonzalez-Rocha T, Burgos E, Stolnicu S, Mendiola M, Nogales FF, et al. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation: a clinicopathologic study of 5 cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 2008 Nov;39(11):1606–13.
31. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Modern Pathology*. 2010;23(6):781-9.
32. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.
33. Talhouk A, Hoang LN, McConechy MK, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Earlier prognostic information to guide treatment. *Gynecol Oncol*. 2016;143(1):46-53.
34. Leon-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al. Molecular Classification of the PORTEC-3 Trial for High-Risk Endometrial Cancer: Impact on Prognosis and Benefit From Adjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38(29):3388-97.
35. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2022; 399:1412.
36. https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-andclassification?search=endometrium%20cancer&source=search_result&selectedTitle=6~150&usage_type=default&display_rank=6

37. De Jonge MM, Auguste A, van Wijk LM, et al. Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas Homologous Recombination Deficiency in Endometrial Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(3):1087- 97.
38. Ashley CW, Paula ADC, Kumar R, et al. Analysis of mutational signatures in primary and metastatic endometrial cancer reveals distinct patterns of DNA repair defects and shifts during tumor progression. *Gynecologic oncology*. 2019;152(1):11-9
39. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, et al. HER2 status in high-risk endometrial cancers (PORTEC-3): relationship with histotype, molecular classification, and clinical outcomes. *Cancers*. 2020;13(1):44.
40. Jamieson A, Thompson EF, Huvila J, et al. p53abn Endometrial Cancer: understanding the most aggressive endometrial cancers in the era of molecular classification. *Int J Gynecol Cancer* 2021; 31:907
41. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2015; 137:306.
42. Rudd ML, Price JC, Fogoros S, et al. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations within primary endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 2011; 17,1331.
43. Reijnen C, Küsters-Vandeveld HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2019; 154:124.
44. Shevelev IV, Hübscher U. The 3' 5' exonucleases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2002; 3:364
45. Wu Q, Zhang N, Xie X. The clinicopathological characteristics of POLEmutated/ultramutated endometrial carcinoma and prognostic value of POLE status: a meta-analysis based on 49 articles incorporating 12,120 patients. *BMC Cancer*. 2022 Nov 10;22(1):1157.
46. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of ‘multiple-classifier’endometrial carcinomas. *The Journal of pathology*. 2020;250(3):312-22.
47. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39.

48. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *The Journal of pathology*. 2018;244(5):538-49
49. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005;365(9470):1543-51. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama*. 2003;290(13):1739-48.
50. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A, Hickey M, Farquhar C. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (2):CD000402. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol*. 2014;123(6):1394-7.
51. Nees LK, Heublein S, Steinmacher S, Juhasz-Böss I, Brucker S, Tempfer CB, Wallwiener M. Endometrial hyperplasia as a risk factor of endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Aug;306(2):407-421
52. Committee opinion no. 601: Tamoxifen and uterine cancer,” *Obstetrics and Gynecology*, vol. 123, no. 6. Lippincott Williams and Wilkins, pp. 1394–1397, 2014.
53. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, Zalel Y, Figer A, Yigael D, Beyth Y. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996, 15(2):152-7.
54. Machado F, Rodríguez JR, León JP, Rodríguez JR, Parrilla JJ, Abad L. Tamoxifen and endometrial cancer. Is screening necessary? A review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005, 26(3):257-65
55. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellemkjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecol Oncol* 2015, 136(1):99-103
56. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976-2004. *Int J Cancer* 2010, 126(1):208-16
57. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes Mellitus and Risk of Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Diabetologia*. 2007;50(7):1365–74.

58. Zhang Z-H, Su P-Y, Hao J-H, Sun Y-H. The Role of Preexisting Diabetes Mellitus on Incidence and Mortality of Endometrial Cancer: A Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2013 Feb;23(2):294–303.
59. Neubauer NL, Havrilesky LJ, Calingaert B, Bulusu A, Bernardini MQ, Fleming ND, et al. The Role of Lymphadenectomy in The Management of Preoperative Grade 1 Endometrial Carcinoma. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2009 Mar;112(3):511–6.
60. Lathi RB, Hess AP, Tulac S, Nayak NR, Conti M, Giudice LC. Dose-Dependent Insulin Regulation of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-1 in Human Endometrial Stromal Cells Is Mediated by Distinct Signaling Pathways. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Mar;90(3):1599–606.
61. Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens LCHW, et al. Improved Risk Assessment of Endometrial Cancer by Combined Analysis of MSI, PI3K-AKT, Wnt/ β -Catenin and P53 Pathway Activation. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2012 Sep;126(3):466– 73.
62. Siegel, R. et al. Cancer statistics. *CA Cancer. J. Clin*, 2014. 64: p. 9-29. 11. Woodruff, J.D. J.H. Pickar, and M.S. Group, Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994. 170(5): p. 1213-1223.
63. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *International journal of cancer*, 1999. 81(2): p. 214-218.
64. Hemminki, K.J.L. Bermejo, and C. Granström, Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. *European journal of cancer*, 2005. 41(14): p. 2155-215
65. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004, 25(4):431-8.
66. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial Cancer. *Lancet* [Internet]. 2016 Mar;387(10023):1094–108.
67. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, Fisher JL, Prior TW. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet*. 2011;48(8):505-12.
68. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015, 125(1):89-98

69. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010, 8(1):6
70. Win AK, Reece JC, Ryan S. Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015, 125(1):89-98
71. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, Nathanson KL, Konner JA, Arnold AG, Bogomolnii F, Dao F, Olvera N, Bancroft EK, Goldfrank DJ, Stadler ZK, Robson ME, Brown CL, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Aghajanian CA, Blum JL, Neuhausen SL, Garber JE, Daly MB, Isaacs C, Eeles RA, Ganz PA, Barakat RR, Offit K, Domchek SM, Rebbeck TR, Kauff ND. Uterine Cancer After RiskReducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol* 2016, 2(11):1434-40
72. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):501-508.e3
73. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur J Epidemiol* 2015, 30(5):397-412
74. Moore SC, Gierach GL, Schatzkin A, Matthews CE. Physical activity, sedentary behaviours, and the prevention of endometrial cancer. *Br J Cancer* 2010, 103(7):9338.
75. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, Wise LA, Adami HO, Brinton LA, Chen C, Cook LS, Dal Maso L, De Vivo I, Freudenheim JL, Friedenreich CM, La Vecchia C, McCann SE, Moysich KB, Lu L, Olson SH, Palmer JR, Petruzella S, Pike MC, Rebbeck TR, Ricceri F, Risch HA, Sacerdote C, Setiawan VW, Sponholtz TR, Shu XO, Spurdle AB, Weiderpass E, Wentzensen N, Yang HP, Yu H, Webb PM. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk: An Analysis From the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Obstet Gynecol* 2017, 129(6):1059-67
76. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, Brinton LA, Cai H, Cerhan JR, Cozen W, Chen C, Doherty J, Freudenheim JL, Goodman MT, Hankinson SE, Lacey JV Jr, Liang X, Lissowska J, Lu L, Lurie G, Mack T, Matsuno RK, McCann S, Moysich KB, Olson SH, Rastogi R, Rebbeck TR, Risch H, Robien K, Schairer C, Shu XO, Spurdle AB, Strom BL, Thompson PJ, Ursin G, Webb PM, Weiss NS, Wentzensen N, Xiang YB, Yang HP, Yu H, Horn-Ross PL, De Vivo I; Australian National Endometrial Cancer Study Group. Age at last birth in relation to

- risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol* 2012, 176(4):269-78.
77. Clark T.J. Voit D. Gupta J.K. Hyde C. Song F. and Khan K.S. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review. *JAMA* 2002;288(13):1610-21.
78. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, Uccella S, Famuyide AO, Cliby WA, vd. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. *Obstet Gynecol*. Kasım 2012;120(5):998-1004.
79. Deckardt R, Lueken RP, Gallinat A, Möller CP, Busche D, Nugent W, vd. Comparison of transvaginal ultrasound, hysteroscopy, and dilatation and curettage in the diagnosis of abnormal vaginal bleeding and intrauterine pathology in perimenopausal and postmenopausal women. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. Ağustos 2002;9(3):277-82.
80. Numan F. Jinekolojik onkolojide görüntüleme yöntemleri, Jinekolojik Onkoloji Atasü-Aydınlı. 1. baskı. Logos Yayıncılık.1996; 199-130.
81. DiSaia Bourne TH, Campbell S, Ster CV. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis. *Gynecol Oncol* 1991; 40:253.
82. Hamper UM, Sheth S, Abbas FM, et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Differences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. 1993; 160:1225-8
83. Hricak H. Use of gadolinium in MRI of the pelvis. In: Goodng CA (ed.) Diagnostic radiology 1990. San Fransisco: Radiology Research and Education Foundation UCSF
84. Kösebay D, Arvas M. Endometriyum Karsinomu. Atasü T, Aydınllı K (eds.) Jinekolojik Onkoloji, ikinci baskı, İstanbul: Logos Yayıncılık, 346-365, 1999
85. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006, 36: 93-104
86. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM et al. Screening for early familial ovarian cancer withtransvaginal USG and colour blood flow imaging. *Br Med J* 1993; 306:1025-9
87. Krampl E, Bourne T, Hurlen-Solbakken H, Istre O. Transvaginal ultrasonography sonohysterography and operative hysteroscopy for the evaluation of abnormal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Temmuz 2001;80(7):616-22.
88. Epstein E, Fischerova D, Valentin L, Testa AC, Franchi D, Sladkevicius P, Frühauf F, Lindqvist PG, Mascilini F, Fruscio R, Haak LA, Opolskiene G, Pascual MA, Alcazar

- JL, Chiappa V, Guerriero S, Carlson JW, Van Holsbeke C, Leone FPG, De Moor B, Bourne T, van Calster B, Installé A, Timmerman D, Verbakel JY, Van den Bosch T. Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumor Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51(6):818-28
89. Neville F. Hacker JSB. Berek & Hacker's Gynecologic Oncology, 7th Edition | Doody's Collection Development Monthly. 2020..
 90. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2002 Mar 1;84(3):437–42.
 91. Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, Haddock MG, Lesnick TG, Podratz KC. Predictors of vaginal relapse in stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2005 Jun 1 [cited 2022 May 7];97(3):820–7.
 92. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Calori G, Podratz KC. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 Feb 1 [cited 2022 May 7];80(2):233–8.
 93. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan 1;40(1):55–65.
 94. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, Hasumi K. Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5):725–8.
 95. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. 2009
 96. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, Lindemann K, Mutch D, Concin N; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet*. 2023 Aug;162(2):383-394.
 97. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009, 105, 103–104
 98. Mariani, S. C. Dowdy, G. L. Keeney, H. J. Long, T. G. Lesnick, and K. C. Podratz. “High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy.” In: *Gynecologic oncology* 95,1 (2004), pp. 120–126.
 99. Oaknin, T. Bosse, C. Creutzberg, G. Giordelli, P. Harter, F. Joly, D. Lorusso, C. Marth, V. Makker, M. Mirza, et al. “Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice

- Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.” In: *Annals of oncology* 33,9 (2022), pp. 860–877.
100. W. A. Peters III, W. A. Andersen, W. N. Thornton Jr, and G. W. Morley. “The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium.” In: *American journal of obstetrics and gynecology* 146,3 (1983), pp. 285–291.
 101. Plaxe S, Mundt A. Treatment of low-risk endometrial cancer [updated 04.06.2021].
 102. Hendrickson M, Ross J, Eifel PJ, Cox RS, Martinez A, Kempson R. Adenocarcinoma of the endometrium: Analysis of 256 cases with carcinoma limited to the uterine corpus: Pathology review and analysis of prognostic variables. *Gynecologic oncology*. 1982;13(3):373-92.
 103. Straughn Jr JM, Huh WK, Kelly FJ, Leath III CA, Kleinberg MJ, Hyde Jr J, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecologic oncology*. 2002;84(2):194-200
 104. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic oncology*. 2004;92(3):744-51.
 105. Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(21):1625-34.
 106. Gray HJ. Adjuvant treatment of intermediate-risk endometrial cancer [updated 20.06.2022]
 107. Nout R, Smit V, Putter H, Juergenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Lutgens L, et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet*. 2010;375(9717):816-23.
 108. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2005;62(1):111-7.
 109. Jolly S, Vargas C, Kumar T, Weiner S, Brabbins D, Chen P, et al. Vaginal brachytherapy alone: an alternative to adjuvant whole pelvis radiation for early stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2005;97(3):887-92

110. Klopp AH, Jhingran A, Ramondetta L, Lu K, Gershenson DM, Eifel PJ. Node-positive adenocarcinoma of the endometrium: outcome and patterns of recurrence with and without external beam irradiation. *Gynecologic oncology*. 2009;115(1):6-11.
111. Secord AA, Havrilesky LJ, Bae-Jump V, Chin J, Calingaert B, Bland A, et al. The role of multimodality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2007;107(2):285-91.
112. Frigerio L, Mangili G, Aletti G, Carnelli M, Garavaglia E, Beatrice S, et al. Concomitant radiotherapy and paclitaxel for high-risk endometrial cancer: first feasibility study. *Gynecologic oncology*. 2001;81(1):53-7.
113. Lupe K, D'Souza DP, Kwon JS, Radwan JS, Harle IA, Hammond JA, et al. Adjuvant carboplatin and paclitaxel chemotherapy interposed with involved field radiation for advanced endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 2009;114(1):94
114. Fleming GF, DiSilvestro PA. Adjuvant treatment of high-risk endometrial cancers [updated 18.05.2021].
115. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
116. Salani R, Khanna N, Frimer M, Bristow RE, Chen LM. An update on posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology (SGO) recommendations. *Gynecol Oncol*. 2017;146(1):3-10
117. Kadkhodayan S, Shahriari S, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Accuracy of 18-FFDG PET imaging in the follow up of endometrial cancer patients: systematic review and meta-analysis of the literature. *Gynecol Oncol*. 2013;128(2):397-404.
118. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms- -a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2012;19(8):886-93
119. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Slack R, Iyengar M, Diekmann B, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2009;27(17):2831-7.
120. Ben Arie A, Lavie O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Schneider D, et al. Temporal pattern of recurrence of stage I endometrial cancer in relation to histological risk factors. *Eur J Surg Oncol*. 2012;38(2):166-9.

121. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, Deutsch I, Burke WM, Sun X, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. *Obstet Gynecol.* 2010;116(5):1141-9.
122. Creutzberg CL, van Stiphout RG, Nout RA, Lutgens LC, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. Nomograms for prediction of outcome with or without adjuvant radiation therapy for patients with endometrial cancer: a pooled analysis of PORTEC-1 and PORTEC-2 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):530- 9.
123. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2006;101(3):520-9.
124. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
125. Domenici L, Nixon K, Sorbi F, Kyrgiou M, Yazbek J, Hall M, et al. Surgery for Recurrent Uterine Cancer: Surgical Outcomes and Implications for Survival-A Case Series. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(4):759-67
126. Lin LL, Grigsby PW, Powell MA, Mutch DG. Definitive radiotherapy in the management of isolated vaginal recurrences of endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(2):500-4.
127. Bradford LS, Rauh-Hain JA, Schorge J, Birrer MJ, Dizon DS. Advances in the management of recurrent endometrial cancer. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(2):206- 12.
128. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet.* 2001 Feb 17;357(9255):539-45.
129. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, et al. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer.* 2015 Jul 14;113(2):311–20.
130. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PTK, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. Vol. 206, *Journal of Endocrinology.* 2010. p. 141–57. 51.
131. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. Vol. 420, *Nature.* 2002. p. 860–7. 52.
132. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 01 Mart 2021;33(3):127-48. 95.
133. Zhang AMY, Wellberg EA, Kopp JL, Johnson JD. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J.* Mayıs 2021;45(3):285-311.

134. Matsuo K, Yessaian AA, Lin YG, Pham HQ, Muderspach LI, Liebman HA, et al. Predictive model of venous thromboembolism in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013 Mar;128(3):544–51. 53.
135. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, vd. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 01 Ocak 2016;27(1):16-41.
136. De Palma M, Biziato D, Petrova T v. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis. Vol. 17, *Nature Reviews Cancer.* Nature Publishing Group; 2017. p. 457–74.
137. Abu-Shawer O, Abu-Shawer M, Hirmas N, Alhourri A, Massad A, Alsibai B, et al. Hematologic markers of distant metastases and poor prognosis in gynecological cancers. *BMC Cancer.* 2019 Feb 12;19(1).
138. Lambert AW, Pattabiraman DR, Weinberg RA. Emerging Biological Principles of Metastasis. Vol. 168, *Cell.* Cell Press; 2017. p. 670–91.
139. Taniguchi K, Karin M. NF- κ B, inflammation, immunity and cancer: Coming of age. Vol. 18, *Nature Reviews Immunology.* Nature Publishing Group; 2018. p. 309–24.
140. Hanna RN, Cekic C, Sag D, Tacke R, Thomas GD, Nowyhed H, vd. Patrolling Monocytes Control Tumor Metastasis to the Lung. *Science.* 20 Kasım 2015;350(6263):985-90.
141. Lin G-N, Peng J-W, Xiao J, Liu D-Y, Xia Z-J. Prognostic impact of circulating monocytes and lymphocyte-to-monocyte ratio on previously untreated metastatic non-small cell lung cancer patients receiving platinum-based doublet. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* Temmuz 2014;31(7):70.
142. Feng F, Zheng G, Wang Q, Liu S, Liu Z, Xu G, vd. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 11 Ekim 2018;18:148.
143. Chen X, Li J, Zhang X, Liu Y, Wu J, Li Y, vd. Prognostic and clinicopathological significance of pretreatment mean platelet volume in cancer: a meta-analysis. *BMJ Open.* 27 Ekim 2020;10(10):e037614. 115. Inagaki N, Kibata K, Tamaki T, Shimizu T
144. Yavuzcan A, Çağlar M, Erdem H, Oktay M, Üstün Y, Dilbaz S, vd. Comparison of Hematological Parameters in Patients with Abnormal Uterine Bleeding Having a Diagnosis of Endometrial Cancer and Benign Endometrial Pathology. *Van Med J.* 2014;21(3):148-53.

145. Cong R, Kong F, Ma J, Li Q, Wu Q, Ma X. Combination of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio: a superior prognostic factor of endometrial cancer. *BMC Cancer*. 24 Mayıs 2020;20(1):464.
146. Cummings M, Merone L, Keeble C, Burland L, Grzelinski M, Sutton K, vd. Preoperative neutrophil: lymphocyte and platelet: lymphocyte ratios predict endometrial cancer survival. *Br J Cancer*. Temmuz 2015;113(2):311-20
147. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. Vol. 23, *Surgical Oncology*. Elsevier BV; 2014. p. 31–9.
148. Haruma T, Nakamura K, Nishida T, Ogawa C, Kusumoto T, Seki N, Hiramatsu Y. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is a predictor of prognosis in endometrial cancer. *Anticancer Res*. 2015 Jan;35(1):337-43. PMID: 25550569.
149. Yilmaz E, Coskun EI, Sahin N, Ciplak B, Ekici K. MPV, NLR, and platelet count: new hematologic markers in diagnosis of malignant ovarian tumor. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2017;38(3):346-349. PMID: 29693870.
150. Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers*. 31 Ağustos 2020;2020:e8854267.
151. Lei H, Xu S, Mao X, Chen X, Chen Y, Sun X, Sun P. Systemic Immune-Inflammatory Index as a Predictor of Lymph Node Metastasis in Endometrial Cancer. *J Inflamm Res*. 2021 Dec 21;14:7131-7142.
152. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 15 Temmuz 2016;122(14):2158-67.
153. Matsubara S, Mabuchi S, Takeda Y, Kawahara N, Kobayashi H. Prognostic value of pretreatment systemic immune-inflammation index in patients with endometrial cancer. *PLoS One*. 2021 May 1;16(5 May)
154. Zheng Y, Chen Y, Chen J, Chen W, Pan Y, Bao L, vd. Combination of Systemic Inflammation Response Index and Platelet-to-Lymphocyte Ratio as a Novel Prognostic Marker of Upper Tract Urothelial Carcinoma After Radical Nephroureterectomy. *Front Oncol* [Internet]. 2019 [a.yer 04 Şubat 2022];9.

155. Chen Z, Wang K, Lu H, Xue D, Fan M, Zhuang Q, vd. Systemic inflammation response index predicts prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Cancer Manag Res.* 18 Ocak 2019;11:909-19.
156. Geng Y, Zhu D, Wu C, Wu J, Wang Q, Li R, vd. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting postoperative survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Int Immunopharmacol.* 01 Aralık 2018;65:503-10.
157. Chen Y, Jiang W, Xi D, Chen J, Xu G, Yin W, vd. Development and validation of nomogram based on SIRI for predicting the clinical outcome in patients with nasopharyngeal carcinomas. *J Investig Med.* 01 Mart 2019;67(3):691-8. 128.
158. Valero C, Pardo L, Sansa A, Garcia Lorenzo J, López M, Quer M, vd. Prognostic capacity of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2020;42(2):336-43.
159. Xu L, Yu S, Zhuang L, Wang P, Shen Y, Lin J, vd. Systemic inflammation response index (SIRI) predicts prognosis in hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 05 Nisan 2017;8(21):34954-60. 131.
160. Li S, Lan X, Gao H, Li Z, Chen L, Wang W, vd. Systemic Inflammation Response Index (SIRI), cancer stem cells and survival of localised gastric adenocarcinoma after curative resection. *J Cancer Res Clin Oncol.* 01 Aralık 54 2017;143(12):2455-68. 132.
161. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, et al.. The pan-Immune-Inflammation value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: Results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* (2020) 123(3):403–9.
162. Yang XC, Liu H, Liu DC, Tong C, Liang XW, Chen RH. Prognostic value of pan-immune-inflammation value in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022 Dec 22;12:1036890.
163. Baba Y, Nakagawa S, Toihata T, Harada K, Iwatsuki M, Hayashi H, Miyamoto Y, Yoshida N, Baba H. Pan-immune-inflammation Value and Prognosis in Patients With Esophageal Cancer. *Ann Surg Open.* 2021 Dec 22;3(1):e113.
164. Prognostic potential of immune inflammatory biomarkers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. Truffi M, Sottotetti F, Gafni N, et al. *Cancers (Basel)* 2022;14
165. Tutan D, Doğan AG. Pan-Immune-Inflammation Index as a Biomarker for Rheumatoid Arthritis Progression and Diagnosis. *Cureus.* 2023 Oct 6;15(10):e46609.

166. Zhang N, Hou T, Zhang S, Ling J, Jiang S, Xie Y, Liu X, Hu C, Feng Y. Prognostic significance of pan-immune-inflammation value (PIV) in nasopharyngeal carcinoma patients. *Heliyon*. 2024 Jan 19;10(2):e24804.
167. Chao B, Ju X, Zhang L, Xu X, Zhao Y. A Novel Prognostic Marker Systemic Inflammation Response Index (SIRI) for Operable Cervical Cancer Patients. *Front Oncol* [Internet]. 2020 [a.yer 07 Şubat 2022];10.
168. Njoku K, Ramchander NC, Wan YL, Barr CE, Crosbie EJ. Pre-treatment inflammatory parameters predict survival from endometrial cancer: A prospective database analysis. *Gynecol Oncol*. 2022 Jan 1;164(1):146–53.

