

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**ENDOMETRİUM KANSERİ OLAN HASTALARDA**  
**SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kübra GÜNGÖR**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**2021**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**



**ENDOMETRİUM KANSERİ OLAN HASTALARDA**  
**SERUM VİSFATİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kübra GÜNGÖR**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. İzzet YÜCESOY**

**Anabilim Dalı Başkanı**

**Prof. Dr. İzzet YÜCESOY**

**2021**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir.<sup>1,2</sup> Gelişmekte olan ülkelerde ise serviks kanseri daha sık görülmektedir.<sup>3,4</sup>

Endometrioid tip endometrial karsinom östrojene duyarlıdır ve bu hastalık için ana risk faktörü, progesterin tarafından yeterli bir şekilde karşılanmadan uzun süre aşırı endojen veya eksojen östrojene maruz kalmaktır.<sup>5,6</sup> Diğer risk faktörleri ise obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyondur.

Endometrial karsinomlar geniş ölçüde klinikopatolojik özelliklere dayanan iki ana tipe sınıflandırılır: Tip1 ve Tip 2 endometrium kanserleri. Tip I karsinom için geleneksel olarak belirtilen risk faktörleri; obezite, östrojen replasman tedavisi, nulliparite, östrojen salgılayan over tümörleri ve polikistik over sendromu gibi yüksek östrojen seviyeleri ile sonuçlanan tıbbi durumlardır.<sup>7</sup>

Obez kadınların ayrıca başka endokrin anormallikleri olabilir. Dolaşımdaki daha düşük seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri (artan steroid hormon aktivitesine yol açar), insülin benzeri büyüme faktörü ve bunun bağlanma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklikler bu kadınlarda endometrial kanser riskinin artmasına katkıda bulunabilmektedirler.<sup>6,8</sup>

Son zamanlarda yapılan birtakım çalışmalara göre yeni keşfedilen bir adipositokin olan Visfatin'in metabolik sendromla ilişkili kanserlerin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu çalışmada, hastanemizde endometrium kanseri nedeniyle opere olan hastaların serum visfatin düzeyleri kontrol grubu hastalarının değerleri ile karşılaştırılmıştır. Bu hastaların prospektif olarak klinik ve demografik verileri elde edilerek endometrial kanserli hastalarda serum visfatin düzeylerinin klinik öneminin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Endometrium Kanseri

#### 2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir; 74 yaşından büyük kadınlarda insidans 100.000'de 14,7 ve ölüm oranı 100.000'de 2,3'tür. <sup>1</sup> Az gelişmiş ülkelerde, ikinci en sık görülen jinekolojik malignitedir (serviks kanseri daha yaygındır); 74 yaşından büyük kadınlarda insidans 100.000'de 5,5 ve ölüm oranı 100.000'de 1,5'tir. <sup>1</sup>

Amerika Birleşik Devletleri'nde endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik malignitedir ve gelişmiş ülkeler için ortalamanın üzerinde görülme sıklığına sahiptir. Bu, Birleşik Devletler nüfusunda artmış obezite veya diğer risk faktörleriyle ilişkilendirilebilir. Her yıl 60.000'in üzerinde vaka ve 10.000'den fazla ölüm vakası vardır. <sup>2</sup>

Endometrial karsinomlar arasında insidans, östrojenlere yanıt ve prognoz açısından farklılık gösteren iki histolojik kategori vardır <sup>3,4</sup>:

*Tip I tümörler*, 1. veya 2. derece endometrioid histoloji tümörlerini içerir; bunlar endometrial karsinomların yaklaşık yüzde 80'ini oluşturur. Bu tümörler tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir ve östrojene duyarlıdır. Atipik veya kompleks endometrial hiperplazi gibi intraepitelyal neoplazmdan gelişebilir.

*Tip II tümörler*, endometrial karsinomların yüzde 10 ila 20'sini oluşturur. Grade 3 endometrioid tümörleri ve endometrioid olmayan histolojinin tümörlerini içerir: seröz, berrak hücreli, müsinöz, skuamöz, transizyonel hücreli, mezonefrik ve farklılaşmamış. Bu tümörler genellikle yüksek derecededir, prognozu kötüdür ve östrojen uyarısı ile açıkça ilişkili değildir. Bir öncül lezyon nadiren tanımlanır.

Endometrioid tip endometrial karsinom östrojene duyarlıdır ve bu hastalık için ana risk faktörü, progesterin tarafından yeterli bir şekilde karşılanmadan uzun süre aşırı endojen veya eksojen östrojene maruz kalmaktır. <sup>5,6</sup> Diğer risk faktörleri obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyondur. Endometrium kanserinin risk faktörleri Tablo-1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri**

İleri yaş
Karşılanmamış östrojen tedavisi
Tamoksifen tedavisi
Erken menarş
Geç menopoz (55 yaş sonrası)
Nulliparite
Polikistik over sendromu (kronik anovulasyon)
Obezite
Diabetes mellitus
Östrojen salgılayan tümörler
Lynch Sendromu (herediter nonpolipozis kolorektal kanser)
Cowden Sendromu
Ailede endometrial, ovaryan, meme, kolon kanseri öyküsü olması

#### **2.1.1.1. Aşırı östrojen maruziyeti**

Eksojen östrojen maruziyeti; postmenopozal östrojen tedavisi ve tamoksifen tedavisini içerir, endojen östrojen maruziyeti ise obezite, anovulatuvar menstrüel siklus veya östrojen salgılayan tümörlerden kaynaklanabilir.

#### **Eksojen Östrojenler**

*Karşılanmamış östrojen tedavisi* - Bir kadında karşılayacak bir progestin olmadan sistemik (oral, yama, vajinal halka) östrojen tedavisi verildiğinde, endometrial hiperplazi veya karsinoma riski belirgin olarak artmaktadır.

Bir progesteron olmadan sistemik östrojen tedavisi alan kadınların yüzde 20 ile 50'sinde bir yıl sonra endometrial hiperplazi tespit edilmiştir. <sup>7,8</sup> Birçok vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmalar, göreceli risk 1.1 ile 15 arasında değişen endometrial karsinom insidansının arttığını göstermiştir. <sup>9,10</sup> Risk hem östrojen dozu hem de kullanım süresi ile ilgilidir. <sup>11</sup>

*Östrojen-progestin postmenopozal hormon tedavisi* - Endometrial hiperplazide kullanılan östrojen tedavisi, tedaviye progesteron eklenmesiyle endometrial karsinom gelişme riskini önemli ölçüde azaltılabilir. <sup>12,13</sup>

*Tamoksifen* - Tamoksifen kullanımı, menopoz sonrası kadınlarda endometrial karsinom riskini arttırmaktadır.<sup>14,15</sup> Tamoksifen kullanan premenopozal kadınlarda endometrial kanser riski saptanmamıştır.

Tamoksifen, bireysel hedef organa ve dolaşımdaki serum östrojen seviyelerine bağlı olarak hem agonist hem de antagonist özelliklere sahip seçici bir östrojen reseptörü modülatörüdür.<sup>16,17</sup> Meme dokusunda östrojen uyarısını bloke eder ve önleme ve tedavi için kullanılır.

Endometrial karsinom gelişen standart tamoksifen dozu (20 mg / gün) alan kadınlar, endometrial karsinomlu diğer kadınlardan evre ve histoloji açısından farklı değildir.<sup>18,19</sup>

Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Derneği, tamoksifenli kadınlarda endometrial karsinom için rutin taramayı önermemektedir, ancak kadınların tamoksifen ile ilişkili riskler konusunda bilgilendirilmelerini, endometrial hiperplazi veya karsinoma semptomları açısından yakından izlenmelerini ve endometrial hiperplazi veya karsinom semptomları olması durumunda değerlendirmeye alınmalarını önermektedir.<sup>20</sup>

*Fitoöstrojenler* - Fitoöstrojenlerin endometrial karsinom riski üzerine etkisi tartışmalıdır.<sup>21</sup> Fitoöstrojenler, birçok bitkide, meyvede ve sebze doğal olarak oluşan ve hem östrojenik hem de anti-östrojenik özelliklere sahip nonsteroidal bileşiklerdir. Randomize çalışmalar dahil olmak üzere çoğu çalışmada, endometrial hiperplazi veya fitoöstrojen takviyeleri ile kanser riski artışı bulunmamıştır hatta bazı çalışmalarda riskin azaldığı bulunmuştur.<sup>22</sup>

## **Endojen Östrojenler**

Aşırı endojen östrojenin yaygın nedenleri, kronik anovulasyon veya obez kadınlarda adipoz hücreler tarafından adrenal öncüllerin estron ve estradiole aşırı endojen dönüşümüdür.<sup>23</sup> Birçok çalışma postmenopozal bir kadının endometrial karsinom gelişme riskinin, dolaşımdaki yüksek östrojen ve androjen seviyeleri ve düşük seks hormonu bağlayıcı globulin (artan steroid hormon aktivitesine yol açan) seviyeleri ile korele olduğunu göstermiştir.<sup>24</sup> Östrojen salgılayan tümörler nadirdir, ancak endometrial karsinom ile sonuçlanabilir.

*Kronik anovulasyon* - Anovulatuvar kadınlarda, seks steroid hormonları üretilir, ancak döngüsel olarak üretilmez ve düzensiz uterin kanamaya neden olur. Özellikle, yeterli progesteron üretimi ile kaplanmayan kronik östrojen üretimi, endometriumun

proliferasyonunun devam etmesini sağlar. Bu durum endometrial hiperplazi veya karsinomaya yol açabilir.

*Obezite* – Östrojenin endojen olarak aşırı üretiminin en sık nedenidir. Aşırı yağ dokusu, androstenedionun östrona periferik aromatisasyonunu artırır.<sup>25</sup> Premenopozal kadınlarda, artmış östron düzeyleri hipotalamus-hipofiz-over aksında anormal geri beslemeyi tetikler. Klinik sonuç, oligomenore ya da amenoredir. Ovulasyon yokluğunda endometrium, izleyen progesteron etkisi ve menstrüel geri çekilme kanaması olmaksızın neredeyse sürekli östrojen uyarısına maruz kalır.<sup>26</sup>

Obez kadınların ayrıca başka endokrin anormallikleri olabilir. Dolaşımdaki daha düşük seks hormonu bağlayıcı globülin seviyeleri (artan steroid hormon aktivitesine yol açar), insülin benzeri büyüme faktörü ve bunun bağlanma proteinlerinin konsantrasyonundaki değişiklikler bu kadınlarda endometrial kanser riskin artmasına katkıda bulunabilmektedirler.<sup>27</sup>

Endometrial kanser gelişen ciddi obez kadınların ( $\geq 40$  kg / m<sup>2</sup>) BMI  $< 30$  kg / m<sup>2</sup> olan kadınlara göre daha az agresif histolojik alt tipe sahip olma olasılığı daha yüksektir (endometrioid: seröz veya berrak hücreye karşı, % 87: % 75).<sup>28</sup> Bu, daha yüksek dolaşımdaki östrojen seviyesi olan kadınlarda östrojene duyarlı tümör geliştirme ihtimalinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Buna göre, ağır obez kadınların evre I hastalığı veya düşük dereceli histoloji ile ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir.

Paradoksal olarak, endometrial karsinomu olan kadınlar arasında, şiddetli obezite, ölüm riskinin artması ile de ilişkilidir.<sup>29</sup> Bunun patofizyolojisi belirsizdir, ancak endojen östrojen tarafından metastatik hücrelerin sürekli uyarılmasından kaynaklanabilir veya diyabet veya kardiyovasküler hastalıklar gibi obezite ile ilişkili koşullardan kaynaklanabilir.<sup>30</sup>

*Erken menarş ve geç menopoz* – Anovuluar döngülere bağlı olarak endometrium kanserinde artmış risk ile ilişkilidir.

*Östrojen salgılayan tümörler* - Bazı over tümörleri östrojen üretir ve endometrial karsinom ile sonuçlanabilir. Granülosa hücreli tümörlerin, endometrial neoplazi ile ilişkilendirilme olasılığı en fazladır. Granülosa-stromal hücre tümörleri ile ilişkili endometrial adenokarsinomlar genellikle erken evrelidir ve iyi bir şekilde ayırt edilirler.<sup>31</sup>

### 2.1.1.2. Aile öyküsü

*Lynch sendromu* – Bu otozomal dominant sendrom, esas olarak MLH1 ve MLH2 hata onarım genlerindeki germline mutasyonlardan kaynaklanır.<sup>32</sup> Bu genlerin herhangi birindeki mutasyon sıklıkla DNA replikasyonu sırasında üretilen bazı yanlış eşleştirmelerin onarımını engeller. Bu DNA eşleştirme onarım sisteminin inaktivasyonu karsinogeneze zemin hazırlayan mutasyonlara yol açabilir. Mutasyon taşıyıcıları %40 ile 60 oranları arasında değişen endometrium kanseri gelişme riskine sahiptirler. Kadınlar arasında, gerçekte endometrium kanseri riski, kolorektal kanser riskinden daha fazladır.<sup>33</sup> Ancak endometrium kanserlerinin %5'inden daha azı, herediter nonpolipozis kolorektal kansere (HNPCC) dayandırılabilir.

*BRCA1 ve BRCA2* – Bu mutasyonlar, çoğunlukla endometrium kanserine değil, meme ve over kanserine yatkınlık kazandırır. BRCA mutasyon taşıyıcıları sıklıkla geçirilmiş meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen nedeniyle hafif artmış endometrial kanser riskine sahiptirler.<sup>35</sup>

### 2.1.1.3. Yaş

Endometrial karsinom genellikle menopoz sonrası kadınlarda görülür.<sup>35</sup> Genel olarak tanıların %80'i, 55 yaşından büyük postmenopozal kadınlara konulmaktadır. Endometrium kanserlerinin %5'inden daha az bir kısmı, 40 yaş altındaki hastalarda gelişmektedir. Bu hastalar da sıklıkla obezite veya kronik anovulasyon gibi risk faktörlerine sahiptir.

### 2.1.1.4. Diyet

Endometrial karsinom riskini artıran spesifik yiyecek veya içecek yoktur. Çalışmalar, yüksek glisemik yük diyeti ile gelişen endometrial karsinom arasında bir ilişki bulmuştur, ancak bu çoğunlukla obeziteye bağlıdır.<sup>36</sup>

## 2.1.2. Koruyucu Faktörler

*Hormonal kontraseptifler* - Östrojen-progestin oral kontraseptiflerin (OK) kullanımı, endometrial karsinom riskini yüzde 30 veya daha fazla azalttığı gösterilmiştir.<sup>37</sup>



Hormonal kontraseptiflerin yararı, endometrial proliferasyonu baskılayan progestin bileşeninden kaynaklanmaktadır. Çalışmalar, sadece progestin kontraseptiflerinin (örneğin depo medroksiprogesteron asetat, progestin implantları, progestin salgılayan intrauterin cihazları), endometrial neoplazinin gelişmesine karşı endometrial koruma sağladığını bulmuştur.<sup>38</sup>

*Artmış gravida ve parite* – Yapılan bir çalışmada, ilk gebeliğin endometrium kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gözlemlenmiştir. Ek olarak, takip eden her bir hamilelik riskteki ilave azalmalar ile ilişkilendirilmiştir.<sup>39</sup>

*Emzirme* – Emzirme, endometrial karsinom riskindeki bir azalma ile ilişkili gösterilmiştir.

*Sigara kullanımı* – Sigara içenler düşük bir endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir. Mekanizma çok faktörlüdür, fakat kısmen kilo kaybı nedeniyle dolaşımdaki östrojen düzeylerindeki azalma, erken menopoz yaşı ile ilgilidir. Hem devam eden sigara kullanımı, hem de sigara öyküsü kalıcı bir etkiye sahiptir.<sup>40</sup>

*Diyet ve egzersiz* – Artmış fiziksel aktivite, kahve ve çay tüketiminin endometrium kanser riskinde azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

### 2.1.3. Klinik Özellikler

*Anormal Uterin Kanama* - Endometrium kanserinin erken tanısı, hemen hemen tamamıyla düzensiz vajinal kanamanın hızla tanınması ve değerlendirilmesine dayanır. Anormal uterin kanaması olan hastalarda yaş ve diğer risk faktörleri hastalığın olasılığını etkiler.

Premenopozal kadınlarda, uzamış ağır menstruasyon ya da ara kanamaları öyküsü nedeniyle şüphelenilmelidir, ancak diğer benign hastalıkların birçoğu da benzer semptomlar verir. Postmenopozal hastalarda vajinal kanama, %5 ile 10 endometrium kanseri olasılığı nedeniyle özellikle kaygı vericidir.<sup>41</sup>

*Anormal Servikal Sitoloji* - Endometrial kanserli kadınlar rahim ağzı kanseri taramasında anormal sitolojik bulgular gösterebilir. Bu bulgular endometrial hücreleri ( $\geq 40$  yaş kadınlarda sonuçlarda rapor edilmiştir), atipik glandüler hücreleri veya adenokarsinomu (endoservikal veya endometrial olabilen) içerebilir. Konvansiyonel Pap

smear'in endometrial karsinom için duyarlılığı yüzde 40 ila 55'tir; sıvı bazlı preparatların duyarlılığı yüzde 60 ila 65 arasındadır.<sup>42</sup>

*Görüntüleme Rastlantısal Bulgu* – Endometrial kalınlık artışı bazen ultrasonda, bilgisayarlı tomografide veya başka bir endikasyon için yapılan manyetik rezonans görüntüleme rastlantısal olarak bulunabilir.

*Histerektomi sonrası veya abdominopelvik cerrahi sırasında tesadüfi bulgu* - Histerektomi benign hastalık için yapıldığında bazen endometrial karsinom tesadüfen keşfedilir. Bu oluşumu en aza indirmek ve yapılan cerrahi işlemi optimize etmek için, histerektomi yapılan anormal uterin kanamalı tüm kadınlara endometrial örnekleme yapılması ve sonuçların ameliyattan önce mevcut olması gerekmektedir.

Abdominopelvik metastazlara intraoperatif olarak rastlanırsa, tedavi cerrahın deneyimine bağlıdır. Bir jinekolojik onkoloğun intraoperatif konsültasyonu istenmelidir. Bir jinekolojik onkolog bulunmuyorsa ve cerrahın tecrübesi yoksa, ameliyat sonlandırılmalı ve ikinci bir prosedürü planlamak için bir uzmanla hızlı bir şekilde ameliyat sonrası konsültasyon ayarlanmalıdır.<sup>43</sup>

#### **2.1.4. Tarama**

Ortalama ya da artmış riski olan kadınlarda rutin endometrium kanseri taramasının yeri yoktur. Tarama yerine, menopoz başlangıcında, kadınlar endometrium kanserinin riskleri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Herhangi bir beklenmeyen kanama ya da lekelenme durumunda sağlık hizmeti verenlere bildirmeleri için güçlü bir şekilde özendirilmelidirler.<sup>44,45</sup>

Ancak, HNPCC nedeni ile endometrial kanser için yüksek risk taşıyan kadınlara, 35 yaşından sonra endometrial örnekleme ile yıllık tarama başlatılmalıdır.<sup>45</sup> Bu potansiyel gen mutasyonunu taşıyanların taranması için kullanılan kriterler, kolorektal veya diğer Lynch sendromu ile ilişkili kanserlerin üç tane birinci derece akrabasında en azından birbirini takip eden iki nesilde ve 50 yaş altı bir kişide meydana gelmesini içerir. Lynch sendromu, kolon, endometrium, ince barsak, renal pelvis, üreter ve over kanserlerini içerir. Genetik konsültasyon önerilmelidir. Endometrium kanseri, en sık “haberci kanser” olduğu için,

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanı HNPCC'lu kadınların saptanmasında çok önemli rol oynar.<sup>41</sup>

HNPCC'lu kadınlar yaşam boyu yüksek endometrium kanseri gelişme riskine (%40-60) sahip oldukları için profilaktik histerektomi diğer seçenektir. Genel olarak, bu kadınlarda yaşam boyu over kanseri riskinin %10-12 olması nedeniyle bilateral salpingo-ooforektomi (BSO) de uygulanmalıdır.

### 2.1.5. Tanı

*Transvajinal ultrason muayenesi* – ofis biyopsisini tolere edemeyen postmenopozal kadınlarda ve uterus patolojisi (örneğin polip, leiomyom) veya over için değerlendirmenin gerektiği kadınlarda endometrial örnekleme alternatif olarak kabul edilebilir bir ilk değerlendirmedir.<sup>49,50</sup> Endometrial kanser, ince ( $\leq 4$  mm), homojen endometriumlu postmenopozal kadınlarda ultrason tarafından makul şekilde dışlanabilir. Endometrial kavite 4mm'den daha kalın ise, endometrium diffüz veya fokal artmış ekojenite gösteriyorsa (heterojenite), sonografide endometrium yeterince görselleştirilememişse ya da kadının sürekli kanaması var ise endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Kalıcı kanama, endometrial kalınlık 4 ila 5 mm'nin altında olsa bile endometrial kanserin bir işareti olabilir, zira ince veya belirsiz bir endometrial kalınlık, tip 2 endometrial kanseri güvenilir şekilde dışlamaz.<sup>51</sup> Bu nedenle, sürekli kanaması olan kadınlar daha detaylı değerlendirilmelidir.

*Histopatoloji için doku örnekleme* - Endometrial karsinom, endometrial biyopsi, histeroskopi, küretaj veya histerektomi numunesindeki karakteristik bulgulara dayanan histolojik bir tanıdır.

Kör endometrial biyopsi, ilk tanı prosedürü olarak genellikle yeterlidir, ancak endometriumun en az yüzde 50'si hastalıktan etkilendiğinde en güveniliridir. Endometrial örnekleme için duyarlılık yüzde 90 veya daha yüksektir. Hedeflenen biyopsi ile yapılan histeroskopinin, kör biyopsi tarafından kaçırılan fokal lezyonları saptaması muhtemeldir, ancak daha fazla beceri gerektirir ve daha maliyetlidir. Histeroskopi, bölgesel endometrial lezyon tanısı için daha duyarlıdır ve bu nedenle hiperplazi tanısında daha az yarar sağlamaktadır. Ayrıca, anormal kanamayı değerlendirmek için histeroskopi yapılan ve

sonuçta kanser tanısı alanlarda, daha sonraki cerrahi evreleme sırasında artmış bir pozitif peritoneal sitoloji sıklığı belirlenmiştir. Kanser hücrelerinin histeroskopiye bağlı peritoneal kontaminasyon riski olabilese de, hastaların genel prognozunu kötüleştirdiği görülmektedir.<sup>46</sup>

Dilatasyon ve kürtaj (D&C), histeroskopi olsun veya olmasın, bazı kadınlarda, bir ofis biyopsisine tolerans gösteremeyen veya ofis işleminin başarısız olduğu, ağır kanaması olanlar (D&C, hem teşhis hem de terapötik prosedür) ve endometrial kanser riski çok yüksek olanlarda (örneğin, Lynch sendromlu kadınlar) uygulanabilir.

*Diagnostik olmayan histopatolojisi olan hastalara yaklaşım* - Endometrial karsinomdan şüphelenilen ancak kör endometrial biyopside tanı için yetersiz endometrial hücrelerin bulunduğu gösterilen hastalarda, ofis biyopsisini tekrarlayabiliriz, ancak bir sonraki adımda sıklıkla histeroskopi ve D&C'ye geçebiliriz. Başarısız bir biyopsinin ortak bir nedeni olan servikal stenoz, önceden hazırlanmış servikal preparat veya dilatasyon ile yönetilebilir. Ultrason rehberliği, endometrial örnekleme yardımcı olmak için de faydalı olabilir.

*İyi huylu histopatolojisi olan seçilmiş hastalara yaklaşım* - Persistan veya tekrarlayan anormal uterin kanaması olan kadınlarda endometrial karsinomdan şüphelenilerek yapılan endometrial örnekleme ile benign sonuçlar elde edilmesine rağmen, malignite açısından daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir. Bu vakaların üç ile altı ay sonra yeniden değerlendirilmesi gerekir. Yapısal lezyonları (leiomyom, endometrial polip) dışlamak için transvajinal ultrasonografi, sonohisterografi veya diagnostik histeroskopi yapılmalıdır.

*Ca-125* – Endometrium kanserinin yönetiminde klinik olarak yararlı tek belirteç, serum Ca-125 değerinin ölçümüdür. Operasyon öncesi yükselmiş bir titre, oldukça ilerlemiş hastalık olasılığını gösterir. Tedaviye yanıtın izlemine ya da tedavi sonrası izlem süresini değerlendirmek için, ileri evre hastalığı veya seröz alt tipi olan kadınlarda oldukça yararlıdır.<sup>47</sup>

*Papanicolaou Testi* – Pap smear, endometrium kanseri tanısı için duyarlılığa sahip bir araç değildir ve endometrium kanseri olan kadınların %50'sinde normal bulgular mevcuttur. Sıvı-bazlı sitoloji, glandüler anormalliklerin saptanmasında etkilidir, ancak klinik uygulamayı değiştirmek için yeterli değildir.

Benign endometrial hücreler bazen 40 yaş ve üzeri kadınlarda rutin Pap smearleri sırasında kaydedilmektedir. Premenopozal kadınlarda, smear özellikle menstruasyonu izleyen günlerde alındığında sıklıkla sınırlı önemi olan bir bulgudur. Ancak, benzer bulguların bulunduğu postmenopozal kadınlarda yaklaşık %3-5 endometrium kanseri riski vardır.<sup>48</sup>

Pap-smear taramasında atipik glandüler hücrelerin bulunması ise, altta yatan servikal veya endometrial kanser için yüksek risk taşır. Bu nedenle, glandüler anormallikleri değerlendirme kolposkopi ve endoservikal küretaj işlemi içerir.<sup>41</sup>

*Görüntüleme Çalışmaları* - İyi farklılaşmış tip-1 endometrioid tümörü olan kadınlarda gerekli olan preoperatif görüntüleme, yalnızca akciğer grafisidir. Bilgisayarlı Tomografi (BT) taraması ya da Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme genellikle gerekli değildir. Ancak MR görüntüleme bazen servikse uzanan bir endometrium kanserinin, primer endoservikal adenokanserden ayırt edilmesine yardım edebilir.<sup>41</sup>

### **2.1.6. Histopatoloji**

Endometriumda ortaya çıkan malign neoplazmalar karsinomlardır (epitelyal malign neoplazmalar). Endometrial karsinomlar geniş ölçüde klinikopatolojik özelliklere dayanan iki ana tipte sınıflandırılır: Tip1 ve Tip 2 endometrium kanserleri.

Yaygın olarak endometrioid tip olarak adlandırılan Tip I endometrium kanseri, tüm sporadik endometrial kanserlerin % 80-90'ını oluşturur.<sup>52</sup> Histolojik olarak, bu tümörler skuamöz farklılaşması olan veya olmayan adenokarsinom olabilir ve sıklıkla iyi farklılaşırlar.<sup>53</sup> Ayrıca, epidemiyolojik kanıtlar Tip I endometrial tümörlerin çok aşamalı karsinojenik sürecinin basit endometrial hiperplazi ile başladığını, kompleks atipi hiperplazisine ilerlediğini ve sonra prekürsör lezyona, endometrial intraepitelyal neoplaziye (EIN) dönüştüğünü göstermektedir.<sup>54,55</sup> Tip II endometrium kanseri veya endometrioid olmayan tümörler, sporadik endometrial tümörlerin kalan % 10-20'sini kapsar.<sup>52</sup> Bu alt tipin iki histolojisi uterin papiller seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinomdur. Her iki kanser de atrofik bir endometriumdan prekürsör lezyona, endometrial glandüler displaziye ilerliyor gibi görünmektedir.<sup>56,57</sup>

Histolojideki farklılıklara ek olarak, bu iki alt tiple ilgili etiyoloji ve sağkalım oldukça farklıdır. Tip I tümörler prototipik östrojen bağımlı tümörlerdir; kadınların dolaşımdaki östrojen seviyelerine maruz kalmasını artıran risk faktörleri, Tip I endometrium kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir. Benzer şekilde, progesteron azaltan faktörler Tip I endometrium kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Tip I karsinom için geleneksel olarak belirtilen risk faktörleri; obezite, östrojen replasman tedavisi, nulliparite, östrojen salgılayan over tümörleri ve polikistik over sendromu gibi yüksek östrojen seviyeleri ile sonuçlanan tıbbi durumlardır. Ek olarak, Tip I tümörler, menopoz öncesi ve perimenopozal kadınlarda Tip II tümörlerinden daha yaygındır.<sup>52</sup>

Tip II tümörlerin epidemiyolojisi ve biyolojisi iyi tanımlanmamıştır, ancak birkaç çalışmada Tip II vakalarının Tip I vakalarına göre daha yaşlı, normal kilolu, multipar ve Afrika kökenli Amerikalı olma olasılığı daha yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>58</sup> Normal kilolu ve doğum yapmış kadınların, obez ve nullipar kadınlara kıyasla östrojen maruziyetinin az olması nedeniyle Tip II endometrium kanserinin tümörogenezinde östrojenin etkisi olmadığı düşünülmektedir.<sup>59</sup>

### 2.1.6.1. Histolojik Grade

Endometrium kanseri için en yaygın kullanılan derecelendirme (grade) sistemi, üç basamaklı Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemidir. Grade değerlendirmesi Tablo-2’de açıklanmıştır.

**Tablo 2. Grade’in Değerlendirilmesi İçin Histopatolojik Kriterler**

Grade	Differansiasyon	Tanım
1	İyi differansiye	Nonskuamöz ya da nonmorular solid büyüme paterni < % 5
2	Orta differansiye	Nonskuamöz ya da nonmorular solid büyüme paterni % 6 - 50
3	Kötü differansiye	Nonskuamöz ya da nonmorular solid büyüme paterni > % 50

Grade 1 lezyonlar, tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir. Grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptir. Grade 3 kanserler, sıklıkla kötü bir prognoza sahiptir ve miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

Histolojik grade saptanmasında, öncelikle tümörün yapısal büyüme paterni, mikroskopik olarak belirlenmelidir. Ancak, birkaç özel durumda grade belirlenmesi için en uygun yöntem oldukça tartışmalıdır. Uygunsuz ilerlemiş nükleer atipi, grade 1 veya 2 tümörü bir düzey yükseltir.

#### **2.1.6.2. Histolojik Tip**

Endometrium kanserinin histolojik tiplerine göre sınıflandırması Tablo-3'te görüldüğü gibi Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılmıştır. Ayrıca her histolojik tipin birbirine göre görülme sıklığı Tablo-4'te verilmiştir.

**Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü Sistemine göre Endometrial Kanser Histolojik Tip Sınıflandırması**

<b>Endometrial Kanserler</b>
Endometrioid Adenokanser <ul style="list-style-type: none"><li>• Skuamöz farklılaşmalı tip</li><li>• Villoglandüler tip</li><li>• Sekretuar tip</li></ul>
Müsinöz Kanser
Seröz Endometrial İntraepitelyal Kanser
Seröz Kanser
Berrak Hücreli Kanser
Nöroendokrin tümörler <ul style="list-style-type: none"><li>• Düşük-grade'li nöroendokrin tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Karsinoid tümör</li></ul></li><li>• Yüksek-grade'li nöroendokrin tümörler<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</li><li>▪ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</li></ul></li></ul>
Mikst hücreli Adenokarsinom
Farklılaşmamış Kanser
Diğerleri

**Tablo 4. Endometrial Kanser Histolojik Tiplerinin Göreceli Oranları**

<b>Histoloji</b>	<b>Yüzde</b>
Endometrioid	77
Müsinöz	1
Seröz	7
Berrak hücreli	2
Mikst hücreli	8
Karsinosarkom	3
Diğer	1



## Endometrioid Adenokanser

Endometrioid tip adenokarsinom, endometrial karsinomların yaklaşık %80'ini oluşturur. Bu tümörler normal endometrial bezlere benzeyen bezlerden oluşur. Tümörler daha az farklılaştıkça daha solid alanlar, daha az glandüler formasyon ve daha fazla sitolojik atipi içerirler. İyi farklılaşmış lezyonların atipik hiperplaziden ayrılması zor olabilir.

İnvazyon varlığını gösteren ve karsinomu teşhis etmek için kullanılan kriterler; desmoplastik stroma, stromaya müdahale etmeden sırt sırta veren bezler, geniş papiller patern ve skuamöz epitelizasyondur.<sup>60,61</sup>

Grade olarak ifade edilen bir karsinomun farklılaşması, büyüme paterni ve nükleer özelliklerle belirlenir. 1989'da önerilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) derecelendirme sisteminde, tümörler üç dereceye ayrılır: grade 1, %5 veya daha azı solid bir büyüme paterni gösterir; grade 2, %6 ile %50'sinde solid bir büyüme paterni gösterir; ve grade 3, tümörün % 50'sinden fazlası solid bir büyüme şekli gösterir.

Endometrioid karsinomların yaklaşık %15 ile %25'i skuamöz farklılaşma alanlarına sahiptir.<sup>62</sup> Skuamöz farklılaşması olan adenokarsinomlar, glandüler bileşenin nükleer derecesine göre derecelendirilir. Bu FIGO sistemi, varyantları dahil olmak üzere tüm endometrioid karsinoma ve müsinöz karsinoma uygulanabilir. Seröz ve berrak hücreli karsinomlarda nükleer derecelendirme öncelik taşır. Bununla birlikte, araştırmacıların çoğu, bu iki karsinomun her zaman yüksek dereceli lezyonlar olarak görülmesi gerektiğine inanmaktadır, bu da derecelendirmeyi gereksiz kılmaktadır.

Bir villoglandular konfigürasyon endometrioid karsinomların yaklaşık % 2'sinde bulunur.<sup>63</sup> Bu tümörlerde, hücreler, papiller bir görünüm veren ancak endometrioid hücrelerin özelliklerini koruyan, fibrovasküler sapsar boyunca düzenlenir. Endometrioid karsinomların villoglandüler varyantları her zaman düzenli endometrioid karsinomlar gibi davranan iyi farklılaşmış lezyonlardır ve seröz karsinomlardan ayırt edilmelidirler.

Salgılayıcı karsinom, nadir bir endometrioid karsinom varyantı olup, vakaların yaklaşık %1'ini oluşturur.<sup>64</sup> Çoğunlukla kadınlarda erken postmenopozal dönemlerde görülür. Tümörler, intrasitoplazmik vakuollere sahip iyi farklılaşmış bezlerden oluşur. Bu tümörler iyi farklılaşmış endometrioid karsinomlar gibi davranır ve mükemmel bir prognoza sahiptir. Salgılayıcı karsinom, progestasyonel değişiklikler gösteren bir endometrioid karsinom olabilir, ancak progestasyonel tedavi öyküsü nadiren ortaya çıkar.<sup>65</sup>

### **Müsinöz Kanser**

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %1-2'sini oluşturur. Tümörün yarısından fazlasını kapsayan müsinöz bir görünüme sahiptir.<sup>66</sup> Bu tümörlerin çoğu, iyi ayrılmış bir glandüler yapıya sahiptir; davranışları yaygın endometrioid karsinomlara benzer ve prognoz iyidir.<sup>65</sup> Hemen hemen hepsi, iyi prognozu olan evre 1, grade 1 lezyonlardır. Endoservikal epitel, alt uterin segmentle birleştiği için temel tanısal ikilem, bu tümörün primer servikal adenokanserinden ayrımıdır. Bu durumda, immün boyama yardımcı olabilir, fakat preoperatif MR görüntüleme olası başlangıç yerini daha iyi saptamak için gerekebilir.

### **Seröz Kanser**

Endometrial adenokanserlerin yaklaşık %5 ile 10'unu oluşturan seröz kanserler, yaşlı kadınların atrofik endometriumlarından kaynaklanan, oldukça agresif tip2 tümörleri simgeler.<sup>67</sup> Birçok seröz endometrial karsinom, tanı anında sıklıkla klinik olarak gizli ektrauterin hastalık olduğundan, daha kötü bir prognoza sahiptir.<sup>68</sup> Tümör, over karsinomuna benzer peritoneal yüzeylerde bulunabilir. Minimal myometrial invazyonu olan ve cerrahi evrelemeden sonra uzak bir hastalığı olmayan endometriumla (veya bir poliple) sınırlı seröz karsinomun iyi bir prognozu vardır.

Tipik olarak, belirgin nükleer atipi gösteren hücreleri olan kompleks bir papiller büyüme şekli vardır. Sıklıkla, *uterin papiller seröz kanser* (UPSK) olarak da bilinir, histolojik görünümü epitelyal over kanserini anımsatır ve hastaların %30'unda psammoma cisimcikleri görülür.<sup>69</sup>

Makroskopik olarak, tümör küçük, atrofik bir uterustan köken alan papiller görünüşlü ekzofitik bir oluşumdur. Bu tümörler, bazen bir polip içinde sınırlanabilir. Ancak UPSK'un, miyometrial ve lenfatik invazyon için bilinen bir yatkınlığı vardır. Tipik endometrioid adenokanserde nadir olan omentum tutulumu (omental kek) gibi periton içi yayılım yaygındır. Sonuç olarak, cerrahi sırasında UPSK'u epitelyal over kanserinden ayırmak olanaksız olabilir. Over kanserine benzer olarak, bu tümörler genellikle CA125 salgılar. Seri serum ölçümleri operasyon sonrası izlemde yararlı bir belirteçtir.<sup>70</sup>

### **Berrak Hücreli (Clear Cell) Kanser**

Berrak hücreli karsinom, tüm endometrial karsinomların %5'inden azını oluşturur.<sup>71</sup> Berrak hücreli karsinom genellikle papiller, tübülokistik, glandüler ve solid tipler dahil

karma bir histolojik yapıya sahiptir. Hücreler yüksek derecede atipik çekirdeklere sahiptir ve berrak veya eozinofilik sitoplazmaya bol miktarda sahiptir. Çoğunlukla, hücreler, hyalinize edilmiş saplarla papilla içinde düzenlenmiş bir kabarcıklı konfigürasyona sahiptir. Berrak hücreli karsinom karakteristik olarak yaşlı kadınlarda görülür ve seröz karsinomun kötü prognostik faktörü olduğu kabul edilir. Klinik evre I berrak hücreli karsinomlu hastaların %52'sinde metastatik hastalık olduğundan tam cerrahi evreleme önemlidir. Tamamen sitoredüksiyon uygulanan hastaların ameliyat sonrası rezidüel hastalık bırakmış olan kadınlara kıyasla progresyonsuz ve genel sağkalımlarında iyileşme olduğu görülmektedir.<sup>72</sup> Postoperatif ileri hastalığı olan hastalarda tedavi platin bazlıdır.<sup>73</sup>

### **Mikst Kanser**

Bir endometrium kanseri, iki veya daha fazla saf tipin bileşimini gösterebilir. Mikst bir kanser olarak sınıflandırmak için, bir bileşen tümörün %10'undan fazlasını oluşturmalıdır. Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında, diğer tiplerin birleşiminin genellikle klinik önemi yoktur. Sonuç olarak, mikst kanser, genellikle tip 1 (endometrioid adenokanser ve çeşitleri) ve tip 2 kanserin bir karışımıdır.

### **Farklılaşmamış (Andiferansiye) Kanser**

Endometrium kanserlerinin %1 ile %2'sinde glandüler, sarkomatöz ya da skuamöz farklılaşmaya ait kanıt yoktur. Bu farklılaşmamış tümörler, belirli bir paterni olmayan solid tabakada tek düze büyüyen epitel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterizedir. Sonuçta prognoz, kötü farklılaşmış endometrioid adenokanserden daha kötüdür.<sup>41</sup>

### **Skuamöz Karsinom**

Endometriumun skuamöz karsinomu nadirdir. Bazı tümörler saf, fakat çoğunda birkaç bez vardır. Endometriumda primer orijin oluşturmak için servikal skuamöz epitel ile hiçbir bağlantısı veya yayılması olmamalıdır. Skuamöz karsinom sıklıkla tanı sırasında servikal stenoz, kronik inflamasyon ve pyometra ile ilişkilidir. Bu tümörün klinik evre I hastalığı olan hastalarda tahmini sağkalım oranı %36 ve prognozu kötüdür.<sup>74</sup>

### 2.1.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme

Endometrium kanseri tanısı konulduktan sonra bir sonraki adım, hastalığın tedavisine en iyi ve en güvenli yaklaşımı belirlemek için hastayı iyice değerlendirmektir. Tam bir öykü ve fizik muayene çok önemlidir. Endometrium kanseri olan hastalar genellikle yaşlıdır ve obezdir. Ayrıca, diabetes mellitus ve hipertansiyon gibi cerrahi tedaviyi zorlaştıran çeşitli ek hastalıkları mevcuttur. Mesane veya bağırsak semptomları gibi herhangi bir anormal semptom değerlendirilmelidir.

Fizik muayenede, inguinal bölge, karın kitleleri ve pelvis içine yayılmış olası kanser bölgeleri de dahil olmak üzere genişletilmiş veya şüpheli lenf bezlerine dikkat edilmelidir. Pelviste uzak metastaz veya lokal olarak ilerlemiş hastalık kanıtları, örneğin, büyük servikal tutulum veya parametrial yayılım, tedavi yaklaşımını değiştirebilir.

Akciğer metastazını dışlamak ve hastanın kardiyorespiratuar durumunu değerlendirmek için göğüs radyografisi yapılmalıdır. Ayrıca, preoperatif dönemde elektrokardiyografi, tam kan sayımı ve kan grubu tayini rutin olarak yapılmalıdır. Sistoskopi, kolonoskopi, intravenöz pyelografi ve baryum lavmanı gibi çalışmalar hasta semptomları, fiziksel bulgular veya diğer laboratuvar testleri tarafından belirtilmedikçe endike değildir.<sup>75</sup>

Minimal invaziv cerrahinin uygun olup olmadığını belirlemek için tip II uterin kanserli hastalarda alt ve üst batın BT taraması düşünülebilir. Evre IV hastalık genellikle hastanın semptomlarına ve klinik muayenesine dayanarak klinik olarak belirgindir. Ameliyat öncesi myometrial invazyonu değerlendirmek için ultrasonografi ve MRG oldukça yüksek bir doğruluk derecesi ile kullanılabilir.<sup>76,77</sup> Bu bilgi, lenf nodu örneklemesinin yapılması gerekip gerekmediğine ilişkin cerrahi prosedürün planlanmasında yararlı olabilir.

İleri epitelial over kanserli hastaların %80'inde kanda yükselen bir antijen olan serum CA125, ileri veya metastatik endometrial kanserli hastaların çoğunda yükselir. Serum CA125'in preoperatif ölçümü tedaviye yanıtı değerlendirmede bir tümör belirteç olarak faydalı olabilir.<sup>78,79</sup>

### 2.1.8. Yayılım

Endometrium kanserlerinin uterusun dışına yayılım için birçok farklı yayılım yolları vardır.<sup>80</sup> Tip 1 endometrioid tümörler ve varyantları çoğunlukla, sırasıyla; doğrudan yayılım, lenfatik metastaz, hematojen yayılım ve intraperitoneal dökülme ile yayılır. Tip 2 seröz ve berrak hücreli kanserler, uterus dışı hastalık için overin epitel kökenli kanserlerine çok benzeyen özel bir şekle sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, çeşitli yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişirler.

Endometrial stromanın invazyonu ve uterus kavitesi içine ekzofitik büyüme, erken bir kanserin başlangıç büyümesini izler. Zamanla, tümör miyometriumu invaze eder ve sonunda serozayı perfore edebilir. Alt uterin segmente yerleşen tümörler erkenden serviksi tutma eğilimindeyken, korpusun üst kısmındaki tümörler, fallop tüpleri ve serozaya yayılma eğilimindedir. İlerlemiş bölgesel büyüme, mesane, kalın barsak, vajina ve broad ligamenti içeren, komşu pelvik yapılara doğrudan yayılıma neden olabilir.

Lenfatik kanal invazyonu ve pelvik-paraaortik lenf düğümlerine metastaz, miyometriuma tümör invazyonunu izleyebilir. Uterusu drene eden lenfatik ağ, karmaşık bir yapıya sahiptir.<sup>81</sup> Lenfatik yayılım şekli genellikle pelvisten para-aortik ve skalen lenf nodu gruplarına kademeli ilerleyen serviks kanserinden farklıdır.

Hematojen yayılım çoğunlukla akciğer ve daha nadir olarak karaciğer, beyin, kemik ve diğer bölgelere metastazla sonuçlanır. Derin miyometrial invazyon, yayılımın bu şeklinin güçlü bir belirteçidir.<sup>82</sup>

Endometrial kanser hücrelerinin periton kavitesine ulaşma mekanizmalarından biri malign hücrelerin retrograd trans-tubal taşınmasıdır. Tümörün serozal perforasyonu diğer olası yoldur. Periton kavitesine yayılan endometrium kanseri tiplerinin çoğu düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve kısa bir sürede geriler.<sup>83</sup> Alternatif olarak, adneksial metastaz ya da seröz histoloji gibi diğer yüksek riskli özelliklerin varlığında, yaygın intraabdominal hastalıkla sonuçlanabilir.

## 2.1.9. Evreleme

### Klinik Evreleme

1971 FIGO sistemine göre klinik evreleme, yalnızca kötü tıbbi durumları veya hastalık yayılma dereceleri nedeniyle cerrahi aday olmadığı düşünülen hastalarda yapılmalıdır.<sup>84</sup> Mevcut FIGO evrelemesi, eski klinik sistemi tamamlayan cerrahidir. Preoperatif ve postoperatif bakım, anestezi uygulaması ve cerrahi tekniklerdeki gelişmelerle hemen hemen tüm hastalar cerrahi tedavi için uygundur. Gross servikal tutulum, parametrial yayılım, mesane veya rektum invazyonu veya uzak metastaz nedeniyle hastaların küçük bir yüzdesi cerrahi evreleme için aday olmayacaktır.

### Cerrahi Evreleme

Endometrial kanserin yaygın kabul gören yönetimi histerektomi, kalan adneksial yapıların çıkarılması ve ekstreuterin hastalık riski altında olduğu düşünülen hastalarda uygun cerrahi evrelemeden oluşur.<sup>85,86</sup> 1988'den beri endometrial kanser hastalarında cerrahi evreleme önerilmektedir.<sup>86</sup> Bu genel tavsiyeye rağmen, tüm hastalara sistematik pelvik ve para-aortik lenfadenektomi uygulanması evrensel olarak kabul edilmemektedir.<sup>87,88</sup> Endometrium kanserinin FIGO cerrahi evreleme sistemi Tablo-5'te verilmiştir ve Şekil-1'de özetlenmiştir.

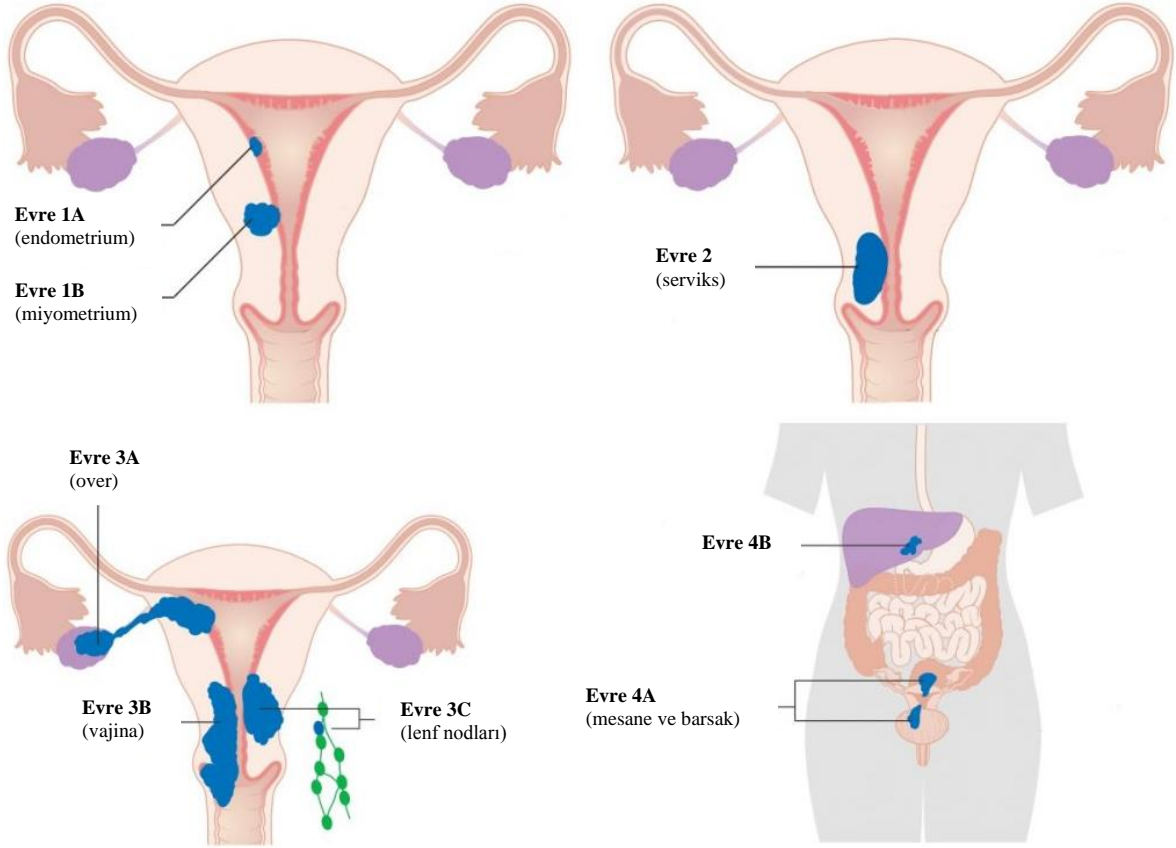
Özetle, cerrahi evrelemenin amacı;

- Yüksek nüks riski taşıyan yaygın tutulumu olan hastaları tanımlamak;
- Postoperatif tedavi planı yapmak;
- Potansiyel olarak ameliyat sonrası tedavi gerektiren hasta sayısını azaltmak (morbidite riskinden kaçınmak);
- Muhtemel lenfatik hastalığı ortadan kaldırmaktır.

**Tablo 5. Endometrium Kanseri için FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi**

Evre	Evre gruplaması	FIGO Evresi	Evre Tanımı*
<b>I</b>	T1 N0 M0	<b>I</b>	Tümör uterus içinde sınırlı. Ayrıca serviksin bezlerine doğru yayılım olabilir, ancak servikal stromaya (T1) doğru büyüyemez. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IA</b>	T1a N0 M0	<b>IA</b>	Tümör endometriumdadır ve miyometrial invazyon (T1a) yok veya ½'den daha az olabilir. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IB</b>	T1b N0 M0	<b>IB</b>	Miyometrial invazyon ½ veya daha fazladır fakat uterus dışına yayılım yoktur (T1b). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>II</b>	T2 N0 M0	<b>II</b>	Tümör servikal stromayı invaze etmiş (T2) ancak uterus dışına yayılmamıştır. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>III</b>	T3 N0 M0	<b>III</b>	Tümör uterusun dışına yayılmıştır, ancak rektum veya mesane (T3) mukozasına yayılmamıştır. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IIIA</b>	T3a N0 M0	<b>IIIA</b>	Tümör korpus uterinin serozasına ve/veya fallop tüplerine ve/veya overlere (T3a) yayılmıştır. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IIIB</b>	T3b N0 M0	<b>IIIB</b>	Tümör vajına ve/veya parametriuma yayılmıştır (T3b). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IIIC1</b>	T1-T3 N1 veya N1a M0	<b>IIIC1</b>	Tümör uterus yakındaki bazı dokulara yayılmış olabilir, ancak mesanenin veya rektumun içine doğru büyüme olmaz. Ayrıca pelvik lenf düğümlerine (N1, N1mi veya N1a) yayılım mevcut, ancak aort veya uzak bölgelerdeki (M0) lenf düğümlerine yayılım yoktur.
<b>IIIC2</b>	T1-T3 N2 veya N2a M0	<b>IIIC2</b>	Tümör uterus yakındaki bazı dokulara yayılmış olabilir, ancak mesanenin veya rektumun içine doğru büyüme olmaz (T1 ila T3). Ayrıca para-aortik lenf düğümlerine (N2, N2mi veya N2a) yayılım mevcut, ancak uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IVA</b>	T4 Herhangi bir N M0	<b>IVA</b>	Tümör rektum veya mesane mukozasına yayılmıştır (T4). Yakındaki lenf düğümlerine (Herhangi Bir N) yayılmış olabilir veya olmayabilir ancak uzak bölgelere (M0) yayılım yoktur.
<b>IVB</b>	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	<b>IVB</b>	Tümör inguinal lenf düğümleri, omentum, akciğerler, karaciğer veya kemikler (M1) gibi uterustan uzak organlara yayılmıştır. Tümör herhangi bir boyutta olabilir (Herhangi bir T) ve diğer lenf düğümlerine (Herhangi Bir N) yayılmış olabilir veya olmayabilir.

**Şekil 1. FIGO Evreleme Sistemi**



FIGO, endometrial kanser için güncellenmiş cerrahi evreleme sistemini yayınlamıştır.<sup>89</sup> 1988'deki önerilere kıyasla, yeni sistem aşağıdaki değişiklikleri getirmektedir: (a) eski IA ve IB aşamaları birleştirilmiştir; (b) eski evre IIA ortadan kaldırılmıştır, böylece sadece servikal stroma tutulumunun varlığı evre II hastalık olarak kabul edilir; (c) endometrial kanser için pozitif olan peritoneal sitolojik bulgular artık bir evreleme kriteri değildir (ancak FIGO, diğer zayıf prognoz faktörleri ile kombine edildiğinde pozitif sitolojik bulguların prediktif değerini tanıyarak periton yıkamasının toplanmasını tavsiye etmektedir); (d) evre IIIC, pozitif para-aortik lenf nodlarının yokluğuna veya mevcudiyetine göre IIIC1 ve IIIC2'ye bölünmüştür. Parametrial hastalığın varlığı artık resmi olarak evre IIIB hastalığı olarak kabul edilmektedir.



### 2.1.10. Prognostik Faktörler

Hastalık evresi sağkalımı etkileyen en önemli değişken olmasına rağmen, tümör derecesi, histopatoloji, miyometrial invazyon derinliği, hasta yaşı ve ekstrauterin hastalık yayılımının cerrahi-patolojik kanıtı dahil olmak üzere hastalık nüksü veya sağkalımı için bir dizi başka prognostik faktör bilinmektedir. Tümör boyutu, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, flow sitometri analizleri ve onkogen pertürbasyonları gibi diğer faktörlerin prognostik önemi olduğu gösterilmiştir. Endometrium kanserinin prognostik faktörleri Tablo-6’da verilmiştir.

**Tablo 6. Endometrial Kanserde Prognostik Faktörler**

Yaş
Histolojik tip
Histolojik grade
Miyometrial invazyon
Lenfovasküler alan invazyonu
İstmus – serviks uzanımı
Adenksial tutulum
Lenf nodu metastazı
İntraperitoneal tümör
Tümör boyutu
Peritoneal sitoloji
Hormon reseptör durumu
DNA ploidi ve proliferatif indeksi
Genetik/ moleküler tümör belirteçleri

### Yaş

Genel olarak, endometrial kanseri olan genç kadınların prognozu yaşlı kadınlardan daha iyidir. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG-Gynecologic Oncology Group), 5 yıllık sağkalım oranlarını; 50 yaş ve altındaki hastalar için %96,3; 51 ila 60 yaş arası hastalar için %87,3;

61-70 yaş arası hastalar için %78; 71 ila 80 yaş arası hastalar için %70,7; 80 yaşından büyük hastalar için %53.6 olarak bildirmiştir.<sup>90</sup> Yaşlı hastalarda rekürrens riski arttıkça grade 3 tümör veya kötü prognozlu histolojik alt tiplerin görülme sıklığı artmıştır. Ancak, yaş bağımsız bir prognostik değişken gibi görünmektedir. Artan hasta yaşı, endometrial kanserde hastalık nüksü ile bağımsız olarak ilişkili görünmektedir.<sup>91,92</sup>

### **Histolojik Tip**

Endometrioid olmayan histolojik alt tipler endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve rekürrens ile uzak yayılım için artmış bir risk taşır.<sup>93,94</sup> Yapılan bir çalışmada endometrioid tümörü olan hastalarda sağkalım oranı %92 iken, daha agresif alt tiplerden birine sahip olan hastalar için genel sağkalım sadece %33 olarak bildirilmiştir. Cerrahi evreleme sırasında, histolojik alt tipi olumsuz olan hastaların %62'sinde ekstrauterin hastalık yayılımı izlenmiştir.<sup>93</sup>

### **Histolojik Grade**

Endometrial tümörün histolojik derecesi prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir.<sup>95</sup> Yapılan çalışmalarda grade arttıkça rekürrens arttığı ve sağkalımın azaldığı gösterilmiştir. Artan tümör anaplazisi derin miyometrial invazyon, servikal genişleme, lenf nodu metastazı ve hem lokal nüks hem de uzak metastaz ile ilişkilidir.

### **Tümör Boyutu**

Tümör boyutu, endometrial kanserli hastalarda lenf nodu metastazı ve sağkalım için önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu, 2cm veya daha küçük olduğu durumlarda lenf nodu metastazı riski daha az, beş yıllık sağkalım oranı daha fazla; 2cm'den daha büyük olduğu durumlarda ise lenf nodu metastazı riski daha fazla, sağkalım oranı daha az olarak tespit edilmiştir.<sup>96</sup>

### **Hormon Reseptör Durumu**

Östrojen reseptörü ve progesteron reseptör seviyeleri, çeşitli çalışmalarda dereceden bağımsız olarak endometrial kanser için prognostik göstergelerdir.<sup>97</sup> Tümörleri bir veya her iki reseptör için pozitif olan hastaların hayatta kalma süreleri, reseptörleri olmayan hastalara göre daha uzundur.<sup>98</sup> Progesteron reseptör seviyeleri, östrojen reseptör

seviyelerinden daha güçlü bir sağkalım belirleyicisi gibi görünmektedir. Reseptör seviyesi ne kadar yüksekse, hastalığın prognozu o kadar iyi seyretmektedir.

### **DNA Ploidi ve Proliferatif İndeksi**

Endometrial adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisi, flow sitometri analiziyle belirlenen bir diploid DNA içeriğine sahiptir. Diploid olmayan tümörlerin oranı evre, tümör farklılaşması eksikliği ve miyometriyal invazyon derinliği ile artar. Bazı çalışmalarda, DNA içeriği hastalığın klinik seyri ile ilişkili bulunmuş, tümörleri anöploid hücre popülasyonları içeren kadınlarda ölüm oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Proliferatif indeks prognozla ilişkilidir.<sup>99</sup>

### **Miyometrial İnvazyon**

Kanser miyometriumun dış yarısına girdiği için lenfatik sisteme erişim arttığında, artan invazyon derinliği ekstrauterin yayılma ve nüks olasılığı ile ilişkilidir. Miyometrial invazyon derinliğinin ekstrauterin hastalık ve lenf nodu metastazı ile ilişkisi bildirilmiştir. Kanıtlanabilir miyometrial invazyonu olmayan hastaların sadece %1'inde pelvik lenf nodu metastazı bulunurken, dış üçte birlik miyometrial invazyonu olan hastalarda %25 pelvik ve %17'sinde aortik lenf nodu metastazı bulunmaktadır. Derin miyometrial invazyon (tüm evreler için  $>50$ ; evre I için  $\geq 66$ ) hematojen nüksün en güçlü prediktörüdür.<sup>100</sup> Miyometrial invazyon derinliğinin artmasıyla sağkalım azalır. Miyometrial invazyonun sağkalım üzerindeki etkisinin en hassas göstergesi, tümör-miyometrial kavşaktan uterus serozalarına olan mesafedir. Serozal yüzeyden 5 mm'den daha az tümörü olan hastalar, seroza yüzeyinden 5 mm'den daha fazla tümörü olanlardan daha fazla nüks ve ölüm riski taşırlar.<sup>101</sup>

### **Lenfo-vasküler Alan İnvazyonu**

Lenfo-vasküler alan invazyonu, tüm endometrial kanser türlerinden nüks ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir.<sup>102</sup> Erken endometrial kanserdeki lenfo-vasküler alan invazyonu insidansı yaklaşık %15'tir, ancak artan tümör derecesi ve miyometrial invazyon derinliği ile artar.

## **İsthmus ve Serviks Uzantısı**

Tümörün uterus içindeki yeri önemlidir. Uterin isthmus, serviks veya her ikisinde tümör varlığı; ektrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskini artırır. Servikal stromal invazyon, özellikle pelvik lenf nodları için lenfatik yayılım ve lenfatik nüksün güçlü bir göstergesidir.<sup>103</sup>

## **Periton Sitolojisi**

Birçok çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin rekürrens oranlarını arttırdığı ve sağkalım oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Bu temelde pozitif sitoloji için tedavi önerilmiştir. Pozitif periton sitolojisi; endometrial kanser overe, peritona veya lenf düğümlerine yayılmışsa, tümör uterusla sınırlı değilse, sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>104</sup> Bu düşünceler, FIGO 2009 evreleme kriterlerinde evreyi etkileyen bir faktör olarak sitolojinin çıkarılmasına neden olmuştur.

Pozitif periton sitolojisinin prognostik sonuçları ile ilgili aşağıdaki sonuçlara varılabilir:

1. Pozitif peritoneal sitoloji bilinen diğer kötü prognostik faktörlerle ilişkilidir.
2. Ektrauterin hastalık veya kötü prognostik faktörlerin başka kanıtlarının yokluğunda pozitif periton sitolojisinin rekürrens ve sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi yoktur.
3. Pozitif peritoneal sitoloji, diğer kötü prognostik faktörler veya ektrauterin hastalık ile ilişkili olduğunda, uzak ve karın içi hastalık nüksünü artırır ve sağkalım üzerinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir.
4. Farklı terapötik modalitelerin kullanılması endometrial kanser ve pozitif periton sitolojisi olan hastalara kanıtlanmış herhangi bir yarar sağlamamıştır.<sup>65</sup>

## **Lenf Nodu Metastazı**

Lenf nodu metastazı, klinik erken evre endometrial kanserde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda pelvik, %6'sında para-aortik lenf nodu metastazı olacaktır. Lenf nodu metastazı olan hastalarda, lenf nodu metastazı olmayan hastalara göre nüks eden kanser gelişme olasılığı neredeyse altı kat daha fazladır.<sup>65</sup>

## **İntraperitoneal Metastazlar**

Peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazı hariç ektrauterin metastaz, klinik evre I endometrial kanseri olan hastaların yaklaşık % 4-6'sında görülür. İntraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek derecede ilişkilidir. Peritoneal nüks göstergeleri, servikal invazyon, pozitif peritoneal sitoloji, pozitif lenf düğümleri ve nonendometrioid histoloji gibi risk faktörlerinden iki veya daha fazlasına sahip hastalığı içerir.<sup>105</sup>

### **2.1.11. Tedavi**

Histerektomi ve salpingo-ooforektomi ile yapılan cerrahi tedavi endometrium kanserinin temel dayanağıdır. Endometrium kanseri için cerrahiye yaklaşım zamanla önemli ölçüde gelişmiştir. Geleneksel olarak, hastalara orta hat insizyonu ile eksploratif laparotomi uygulanmıştır. Bugün, erken evre hastalığı olan kadınların çoğunluğu minimal invaziv cerrahi geçirmektedir. Ek olarak, retroperitoneal lenf nodu değerlendirmesine yaklaşımdaki değişiklikler zaman ve kurumlar arasında değişiklik göstermiştir.

Bu yaklaşım, laparoskopik histerektominin laparotomik histerektomiye kıyasla daha düşük morbiditeye sahip olduğu ancak benzer onkolojik sonuçlara sebep olduğu randomize çalışmalardan elde edilen verilerle gösterilmiştir.<sup>106,107</sup>

Cerrahi, hastanın mevcut durumunun ve komorbiditelerinin ameliyat öncesi tıbbi değerlendirmesine göre belirlenir. Başarılı bir minimal invaziv prosedür olasılığı, hastanın cerrahi öyküsü ve uterusun büyüklüğü gibi çeşitli faktörlere dayanmaktadır.<sup>108</sup>

#### **2.1.11.1. Cerrahi Yaklaşım**

##### **Laparoskopi ve robotik cerrahi**

Endoskopik teknolojilerdeki ve güç kaynaklarındaki ilerlemeler, endometrial kanser yönetimine laparoskopik bir yaklaşımın uygulanmasına izin vermiştir. 1992'den itibaren, endometrial kanserli hastaların evrelemesinde; laparoskopik destekli vajinal histerektomi, bilateral salpingo-ooforektomi ve laparoskopik lenfadenektominin uygulanabilirliğini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.<sup>109,110</sup> Bu çalışmalar, laparotomi ile laparoskopi arasında lenf nodu sayısı, tahmini kan kaybı, nüks ve sağkalım oranlarında

hiçbir farklılık göstermemiştir. Ancak azalmış perioperatif morbidite, daha kısa hastanede kalış süresi ve daha erken işe dönüş laparoskopi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>111</sup>

Robotik yardımcı cerrahi endometrial kanser tedavisi için popülerlik kazanmıştır. Geliştirilmiş enstrümantasyon ve görselleştirme, özellikle minimal invaziv cerrahiye aday olmayan obez hastalara uygulanmasını sağlar. Endometrial karsinomlu obez hastalarda yapılan bir çalışmada; robotik yaklaşım laparoskopiye kıyasla daha kısa operasyon süresi, daha az kan kaybı olması, daha iyi lenf nodu disseksiyonu ve daha kısa hastanede kalış süreleri tespit edilmiştir.<sup>112</sup> Obez hastalar ile sınırlı olmadığında, robot yardımcı cerrahi, laparotomiye kıyasla postoperatif morbidite ve iyileşme açısından laparoskopi ile aynı yararları sağlar, ancak daha kısa ameliyat süreleri sunmaktadır.<sup>113</sup>

### **Radikal Histerektomi**

Radikal histerektomi ve bilateral pelvik lenfadenektomi, sadece ekstrasfasyal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi ile karşılaştırıldığında klinik evre I hastalığı olan hastaların sağkalımında farklılık göstermemektedir.<sup>114</sup> Radikal histerektomi; intraoperatif ve postoperatif morbiditeyi arttırmaktadır ve erken evre endometrial kanserin tedavisi için yapılmamalıdır. Servikal invazyon durumunda, modifiye edilmiş bir ekstrasfasyal histerektomi yapılabilir. Bu, özellikle genç hastalarda postoperatif lokal radyasyon planlanmamışsa, sonuçları iyileştirebilir ve lokal nüks riskini azaltabilir.<sup>115</sup>

### **Vajinal Histerektomi**

Endometrial kanser ve çoklu morbiditesi olan hastalar için vajinal histerektomi düşünülebilir. Sadece bilateral salpingo-ooforektomi ile vajinal histerektomi, düşük riskli tümörleri (endometrioid, derece 1 veya 2, <% 50 miyometrial invazyon ve tümör çapı <2 cm) olan hastalar için kabul edilebilir bir tedavi olabilir. Bir çalışmada, vajinal histerektomi ile tedavi edilen ve postoperatif radyoterapi (çoğunlukla brakiterapi) uygulanan klinik evre I endometrial karsinomlu 56 hastada %94 sağkalım oranı saptanmıştır.<sup>116</sup>

## Histerektomi ve ooforektomi prosedürü

Uterusla sınırlı olan endometrium kanserli kadınların standart primer cerrahi tedavisi total histerektomi (TAH) ve bilateral salpingo-ooforektomi (BSO)'dir. Histerektomi ve BSO teknikleri ayrı ayrı tartışılmaktadır. Endometrium kanseri evrelemesi ile ilgili prosedürün temel bileşenleri şunlardır:

- Periton boşluğuna minimal invaziv cerrahi veya laparotomi ile girilir ve karın periton metastazını dışlayacak şekilde araştırılır. Klinik metastaz kanıtı varlığında, sitoreduksiyonun mümkün olup olmadığının belirlenmesi zorunludur. Metastaz yokluğunda periton sitolojisi alınabilir. 2009'dan beri Uluslararası Jinekoloji ve Kadın Hastalıkları Federasyonu evrelemesinden çıkarılmış olsa da, bazıları periton metastazının hastalık sonuçları için prognostik bir faktör olarak kaldığını öne sürerken, diğerleri bu ilişkiyi tanımamıştır.<sup>117</sup> Uygulamalarda, bilgilerin adjuvan tedavi için karar vermeyi etkilemediği göz önüne alındığında, 2009'dan beri rutin peritoneal sitoloji koleksiyonu kesilmiştir. Nadir durumlarda (klinik çalışmalara uygunluk için sitoloji gerektiğinde), periton boşluğuna girildiğinde sıvı toplanır.
- Minimal invaziv cerrahi ile histerektomi sırasında dikkat edilmesi gereken noktalar arasında, bir uterin manipülatörün kullanılıp kullanılmayacağı yer alır. Manipülatör kullanımı erken evre hastalığın yayılma riskini artırmaz gibi görünmektedir.<sup>118</sup> Ayrıca, endometrial neoplazisi olan bir uterus vajinadan sağlam bir şekilde çıkarılmıyorsa, bir güç morcellatörü kullanılmamalıdır, çünkü bu neoplastik hücreleri dağıtabilir. Bu gibi durumlarda, küçük bir laparotomi insizyonunun kullanılması veya uterusun kontrollü vajinal morsellasyonu olan bir torbaya yerleştirilmesi seçeneklerdir.<sup>119</sup>
- Histerektomi sonrası lenf nodu disseksiyonu (LND) uygulaması ile ilgili kararlar almak için hem preoperatif endometrial örnekleme sonuçları hem de intraoperatif bakılan frozen kesiti kullanılır. Frozen kesitinin tanısal etkinliği birçok merkezde yüksek olarak değerlendirilmektedir. Ancak bazı merkezlerde kalıcı kesite kıyasla frozen kesitin, özellikle tümör derecesini belirlemede güvenilir olmadığı düşünülmektedir. Endometrium kanserinin cerrahi tedavisi için frozen kesitin güvenilirliğinin prospektif kör bir çalışmada, endometrium kanserinde histolojik derece ve miyometriyal invazyon derinliği için frozen kesitin nihai patoloji ile zayıf bir korelasyon içinde olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, histerektomi sırasında değerlendirilen tümör çapı ile birlikte preoperatif endometrial

biyopsiden elde edilen derece ve histolojinin kullanımının güvenilir olduğu ve yeterli imkanlara sahip olmayan merkezlerde frozen kesit ihtiyacını ortadan kaldırdığı gösterilmiştir.<sup>43</sup>

- Genel olarak, omental metastazın klinik kanıtı olmadığında, mikroskopik hastalık oranının az olması nedeniyle omental biyopsi yapılmaz.<sup>120</sup> İstisnalar, mikroskopik omental metastaz oranının yüzde 5 kadar yüksek olabildiği endometrioid olmayan histolojik tiplerin varlığıdır.<sup>121</sup>
- Hastalara lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu disseksiyonu yapılacaksa, histerektomi öncesinde servikse enjeksiyon yapılır. Enjeksiyonun zamanlaması, cerrahın tercihinine ve enjeksiyon ile haritalama arasında (sentinel nodlara ulaşması için yeterli süreye izin vermek için) en az 15 dakika izin verme amacına bağlı olarak değişmektedir.
- Ardından total histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi gerçekleştirilir.
- Retroperitoneal lenfadenektomi yapılabilir. Tümör boyutu ve invazyon derinliğinin klinik veya patolojik değerlendirmesi; cerrahın ve kliniğin uygulamalarına göre yapılır. Bir lenf nodu disseksiyonu (LND) olup olmayacağına dair intraoperatif bir karar verilecekse, o zaman endometriumun (invazyon derinliği, tümör çapı ve tümör derecesi için) patolojik değerlendirmesi yapılır.
- Patolojik değerlendirme, endometrium kanserli tüm kadınlarda Lynch sendromu açısından daha fazla teste ihtiyaç duyan hastaları tespit etmek için mikrosatellit instabilite testini içermelidir, çünkü bu kadınlar over, kolon ve diğer kanserler açısından yüksek risk altındadır.<sup>122</sup>

### **2.1.11.2. Lenf Nodu Değerlendirmesi**

Endometrium kanserli kadınlarda lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım bir tartışma konusudur. Uygulama farklı kurumlara veya cerrahlara göre değişir. Genel olarak, retroperitoneal lenf nodu disseksiyonu açısından seçenekler (ağır metastatik hastalık yokluğunda) şunlardır:

- Lenf nodu disseksiyonu (LND) yapılmayabilir.
- Sistemik LND yalnızca lenf nodu metastazı riski yüksekse yapılabilir.
- Lenfatik haritalamanın ardından rutin sentinel LND yapılabilir.
- Tüm hastalarda sistemik LND yapılabilir.



***Komplet pelvik lenfadenektomi*** - Rutin tam bilateral pelvik ve aortik LND, adjuvan tedaviyi planlamak amacıyla malignite derecesi hakkında en fazla bilgi sağlar, ancak evrensel kullanımı ile ilgili temel endişe, alt ekstremiteler lenfödem ve ilişkili selülit morbiditesidir.<sup>123</sup>

Lenf nodu metastazının histolojik olarak doğrulandığı hastalar için genellikle adjuvan kemoterapinin kullanılması tercih edilir. Bununla birlikte, lenf düğümleri negatif olduğunda, yüksek-orta risk hastalığı olan hastalarda, lenf nodlarının disseke edilmediği benzer hastalara göre adjuvan tedavi daha az önerilmektedir.

***Para-aortik lenf nodu disseksiyonu*** – Endometrium kanserinde para-aortik lenf nodlarını disseke etme kararı, izole para-aortik lenf nodu rekürrenslerinin varlığında, para-aortik lenf nodu metastazı riskinin arttığını düşündüren verilere dayanmaktadır ve pelvik LND ile para-aortik LND dahil edildiğinde bu sağkalım düzelir.<sup>124</sup> Para-aortik lenf nodu metastazı riskinin, lenf nodlarını çıkarma prosedüründe oluşabilecek risklerden daha düşük olduğu tahmin edildiğinden dolayı, birçok cerrah para-aortik LND'yi atlamaktadır. Uygulamada, bir lenf nodu disseksiyonu yapılırken, çoğu cerrah pelvik lenf nodu disseksiyonu ve seçici para-aortik lenf nodu disseksiyonu gerçekleştirmektedir.<sup>125</sup>

***Sentinel lenf nodu değerlendirilmesi*** - Lenfatik haritalamayı takiben SLND, endometrium kanserinde retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi için standart bir seçenek haline gelmiştir.

Teknesyum-99m (99mTc) ile lenfatik haritalama, enjekte edilen en yaygın radyoaktif işaretli kolloiddir. Mavi renkli boyalar (% 1 izosülfan mavisi ve % 1 metilen mavisi dahil) ayrıca lenfatik kanalların ve sentinel lenf nodlarının gösterilmesi için kullanılır. Bununla birlikte, tespit için bir kızılötesi yakın kamera varsa, tek bir ajan olarak indosiyanın yeşili (ICG) kullanımı, sentinel lenf nodlarının tespiti için rutin yaklaşım haline gelmiştir. Retrospektif veriler, ICG'nin tek başına mavi boyadan (izosülfan mavisi veya metilen mavisi) sentinel lenf nodlarının saptanmasında üstün olduğunu ve ICG ile mavi boya kombinasyonunun sentinel lenf nodu saptanmasında en yüksek orana sahip olduğunu göstermektedir.

Haritalama maddesinin servikse enjeksiyonunu takiben, boyanın veya ICG'nin optimal tespiti 15 ile 60 dakika arasında gerçekleşir. Bir hemipelvisin başarılı bir şekilde haritalanması, serviksten doğrudan en az bir lenf noduna giden bir kanalın gözlemlenmesiyle tanımlanır. Yaygın iliak veya para-aortik sentinel lenf nodları da varsa

disseke edilir. Tanımlanan sentinel lenf nodları daha sonra alınır ve patolojik değerlendirme için gönderilir. Her iki hemipelvis haritalanmazsa, hasta yönetiminin kişiselleştirilmesi gereklidir.<sup>43</sup>

SLND kullanımını destekleyen veriler, lenf nodu metastazının daha fazla saptanmasını ve sistematik LND'ye kıyasla düşük yanlış negatif oranını gösteren prospektif ve retrospektif çalışmaları içerir.<sup>126</sup> NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) ve SGO (Society of Gynecologic Oncology), endometriyum kanserli kadınların tedavisinde sentinel lenfadenektominin rolünü desteklemektedir. Ancak her iki kuruluş da, retroperitoneal lenf nodlarının değerlendirilmesinde sentinel lenfadenektomiye alternatif stratejilerle karşılaştıran randomize çalışmaların bulunmadığına dikkat çekmektedir.<sup>127</sup>

### **2.1.11.3. İleri Evre Hastalık**

Metastatik hastalığın klinik veya radyografik kanıtı olan hastalarda, tipik olarak kesin tanı koymak, semptomların ve hastalık belirtilerinin hafifletilmesi ve / veya onkolojik sonuçların iyileştirilmesi için cerrahi yapılır.<sup>128</sup> Genel olarak, bu prosedürler bir orta hat insizyonu yoluyla laparotomi ile gerçekleştirilir. Bazı hastalara sitoredüksiyon yapılır.

Endometriyum kanseri için cerrahi sitoredüksiyon tipik olarak ekstrauterin pelvik veya karın içi hastalığı (preoperatif muayene veya görüntüleme de bulunur) bulunan veya ilk cerrahi tedavi sırasında ekstrauterin hastalığın bulunduğu durumlarda yapılır. Bu durum nispeten nadirdir ve endometriyum kanserli yaklaşık yüzde 5 veya daha az kadında beklenir.

Sitoredüksiyonun, pelvik veya abdominal endometriyum kanseri yayılımı olan kadınlara sağkalım avantajı sağladığı görülmektedir. Ancak bununla ilgili çalışmalar yetersizdir ve endometriyum kanserinde uygulanan sitoredüksiyon yönetiminde, over kanseri için uygulanan sitoredüksiyon ile ilgili literatür verilerinden faydalanılmaktadır. Bununla birlikte, sitoredüksiyon uygulanan endometriyum kanserli hastalarda sağkalım, over kanseri için sitoredüksiyon uygulanan kadınlardan daha düşüktür.<sup>129</sup>

#### 2.1.11.4. Özel Klinik Durumlar

**Doğurganlığın korunması** - Düşük riskli endometrial kanseri olan üreme çağındaki kadınlara, doğurganlığı korumak isteyip istemedikleri sorulmalıdır. Doğurganlığın korunması için aday olan kadınlar için en yaygın yaklaşım progestin tedavisi ve çocuk doğurma tamamlanana kadar cerrahi evrelemenin ertelenmesidir (histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi dahil).<sup>43</sup>

Doğurganlığı koruyan tedavi yaklaşımının kullanımı, ileri veya tekrarlayan hastalık riski düşük olan uygun adaylarla sınırlıdır. Hastalar, tekrarlayan veya kalıcı hastalık riskinin histerektomiden daha yüksek olduğu konusunda bilgilendirilmelidir.

Konservatif tedaviye başlamadan önce, kanser derecesini ve miyometrial invazyon derinliğini değerlendirmek için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Bu tıbbi öykü, uterus büyüklüğü ve hareketliliği için fizik muayene ve metastatik hastalık, endometrial örnekleme ve pelvik ve abdominal görüntülemenin kanıtlarından oluşur.

**Opere olamayan hastalar** – Klinik evre I endometrium kanseri olan ve ameliyata girmeye istekli olmayan kadınlar için primer radyasyon tedavisi kabul edilebilir bir tedavi olabilir. Bu kadınlar için 1971'de kabul edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu sistemine göre klinik evreleme yapılmalıdır.<sup>130</sup> Klinik evreleme prosedürü anestezi altında muayeneyi, endoservikal küretaj, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi ve görüntüleme çalışmalarını içerir.

Çalışmaların çoğu, gelişmiş manyetik rezonans görüntülemenin miyometrial invazyonu saptamak için yaklaşık yüzde 80 ila 90 (dağılım 57 ile 100) duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir. Servikal invazyon için duyarlılık bulguları yüzde 56 ile 100 arasında değişmektedir. Dolayısıyla, olumsuz bir çalışma lokal invazyon olmadığına dair bir güvence sağlamaz.<sup>131</sup>

**Senkron over ve endometrial kanser** – Endometrial kanserli kadınların yüzde 5'inde ve over kanseri olan kadınların yüzde 10'unda endometrium ve overin senkron kanserleri bulunur.<sup>132,133</sup> Endometrium kanserli kadınlarda senkron kanser riski, premenopozal kadınlarda daha yüksek gibi görünmektedir; bunların yüzde 5 ile 29'unda eşzamanlı over kanseri mevcuttur.<sup>134</sup>

Evreleme ve cerrahi tedavi, hastanın metastatik hastalığı veya senkron primerleri olup olmadığına bakılmaksızın aynıdır. Hem over hem de endometriumun senkron primer

tümörleri olan vakalarda tedavi, evreye göre her kanser için kombine tedavi önerilerine dayanır.

Endometrium kanserli genç hastaların over korunmasına aday olabileceği düşünüldüğünde, bu popülasyonda senkron over kanseri riskinin tanınması ortak karar almayı kolaylaştıracaktır.<sup>135</sup> Ek olarak, genç hastalar Lynch sendromunun bir sonucu olarak endometrial ve / veya over kanserlerini geliştirdikleri için potansiyel riskleri açısından değerlendirilmelidir, çünkü genetik bir mutasyon ortamında doğurganlığın korunmasının güvenliği bilinmemektedir.

#### **2.1.11.5. Kemoterapi**

Günümüzde yalnızca üç sitotoksik ilacın kesin etkinliği tanımlanmıştır: doksorubisin, sisplatin ve paklitaksel. Diğer ajanların, 5-florourasil, vinkristin, ifosfonamid ve iksabepilon, olası etkinliği toplanan verilere dayanır. Paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin ile kemoterapi, ileri evre endometrium kanseri için seçilecek adjuvan tedavidir.<sup>136</sup>

#### **2.1.11.6. Radyoterapi**

##### **Primer Tedavi**

Primer radyasyon tedavisi, genellikle yalnızca hastanın cerrahi için kötü bir aday olduğu nadir durumlarda düşünülür. Eksternal-beam pelvik radyasyon birlikte ya da tek başına Heyman kapsülleri gibi intrakaviter brakiterapi tipik yöntemdir. Genel olarak sağ kalım oranı, cerrahi tedaviden %10-15 daha azdır. Bu kötü sonuçlar, herhangi bir kadını histerektominin yararlarından yoksun bırakmadan önce, dikkatli bir preoperatif değerlendirme ve uygun bir konsültasyon yapılması gerektiğini göstermektedir.<sup>137</sup>

##### **Adjuvan Tedavi**

Diğer birçok kanserde olduğu gibi, uterin faktörler nedeniyle tekrarlama riski olduğu düşünülen, histerektomi yapılan endometrium kanserli hastalarda veya uterus dışı metastaz varlığında adjuvan tedavi önerilir. Eğer risk altında olan doku hacmi güvenli bir şekilde radyasyon tedavi alanı içinde bulunuyorsa, geleneksel olarak, bu koşuldaki hastalara

radasyon tedavisi önerilir. Eğer bulunmuyorsa, hormonal tedavi veya kemoterapi önerilebilir.<sup>138</sup>

#### **2.1.1.11.7. Hormon Tedavisi**

##### **Primer Tedavi**

Endometrium kanserinin benzersiz özelliklerinden biri, hormona yanıt vermesidir. Nadir olarak, progestin, aşırı yüksek ameliyat riski taşıyan kadınların primer tedavisinde kullanılmaktadır. Bu, birkaç nadir durumda, tek uygulanabilir palyatif seçenek olabilir. Kötü cerrahi adayı olan klinik evre I hastalık ve grade I adenokanserin diğer nadir durumlarında, rahim içi progesteronlu bir araç yararlı olabilir.<sup>139</sup>

##### **Adjuvan Hormon Tedavisi**

İlerlemiş hastalığı olan kadınlarda tek-ajan progestinlerin etkisi gösterilmiştir. Tamoksifen, progesteron reseptörlerinin ekspresyonunu artırır ve böylece progestinin etkinliğini arttırdığı kabul edilmektedir. Klinik olarak, progestin tedavisi ile birlikte kullanılan tamoksifenle yüksek yanıt oranları bildirilmiştir. Genel olarak toksisite çok düşüktür, fakat bu kombinasyon, çoğunlukla nüks hastalıklarda kullanılmaktadır.

##### **Östrojen Replasman Tedavisi**

Endometrium kanserinin gelişiminde aşırı östrojenin kabul edilen rolü nedeni ile tarihsel olarak endometrium kanseri olduğu bilinen kadınlarda östrojen kullanımının nüks ya da ölüm riski olasılığını arttırdığı kaygısı çok fazladır. Ancak, böyle bir etki gözlemlenmemiştir.

## 2.2. BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

### 2.2.1. CA 125

Endometrium kanserinde tümör belirteçlerinin rolü net değildir.<sup>47</sup> Bazı cerrahlar, endometrium kanseri ameliyatından önce rutin olarak tümör belirteci testi yapmamaktadır. Bununla birlikte, serum kanser antijeni 125 (CA 125), operasyon öncesi değeri yüksek seviyede ise, operasyondan sonra hastaların takibinde faydalı olabilir. Bazı cerrahlar ise, tip II endometrial kanserli kadınlarda ve grade 3 endometrial kanserli kadınlarda metastatik hastalıkla bir ilişki olması nedeniyle rutin olarak CA 125 testi yapmaktadır. Histerektomi sonrası biyopsi ile elde edilen histolojik tanı değişirse, nihai patoloji sonucuna göre CA 125 postoperatif olarak da bakılabilir.<sup>78,79</sup>

### 2.2.2. VİSFATİN

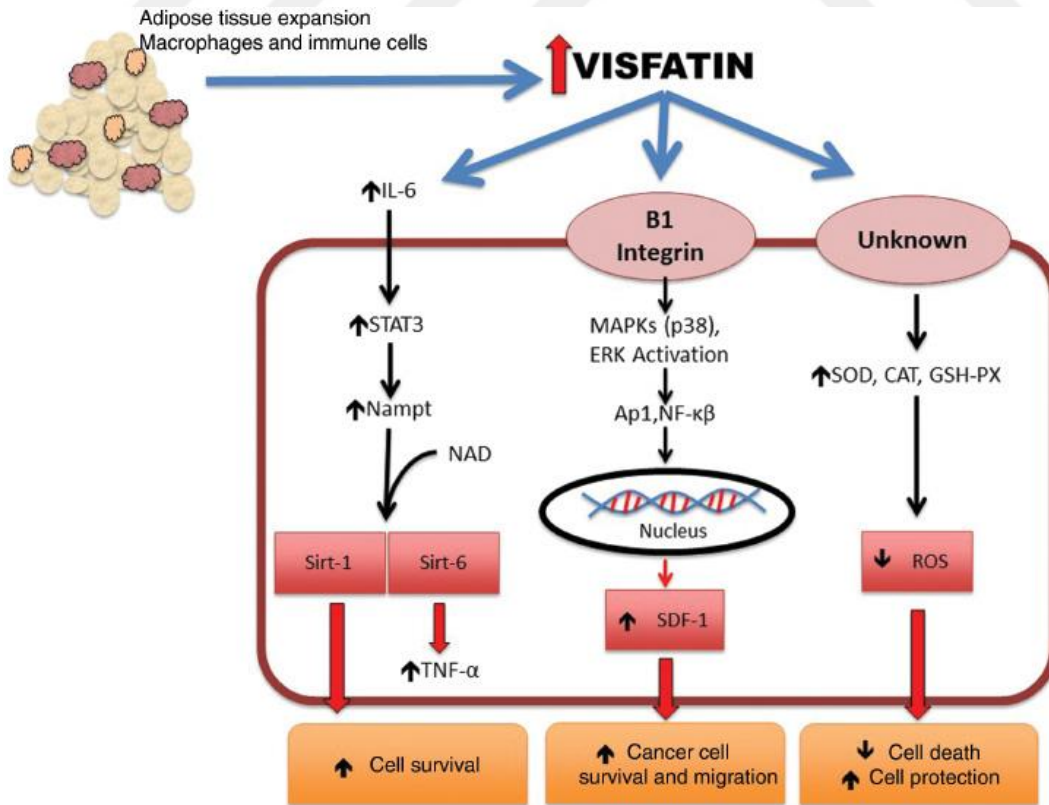
Özellikle gelişmiş ülkelerde son yıllarda yaşam tarzı önemli ölçüde değişmiştir. Fiziksel aktivite eksikliği ve yüksek kalorili yiyeceklere kolay erişim, obez bir popülasyonun ortaya çıkmasına katkıda bulunmuştur. Obezite, kanser dahil birçok hastalığa yol açan iyi bilinen bir faktördür. Yağ dokusu, homojen olmayan bir iç salgı organıdır. Androjenin östrojene aromatisasyonu da dahil olmak üzere, hiperfonksiyonları nedeniyle meme kanseri ve endometrial kanser gibi östrojen ilişkili tümörlerin sıklığını etkileyen birçok fonksiyonu mevcuttur. Yağ dokusu leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü, visfatin, resistin, omentin-1 ve vazpin gibi çeşitli aktif proteinleri boşaltır.<sup>140</sup>

Visfatin, yağ dokusunda yüksek oranda eksprese edildiği gösterilen en yeni proteinlerden biridir. 2009 yılında Ye J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, adipositlerin genişlemesinin bir sonucu olarak adipoz dokuda uzun süreli oksijen eksikliği ile karakterize edilen hastaların, adiponektinin azalan inflamatuvar durumundan etkilendiğini ve sonunda işlev bozukluğuna yol açtığı tespit edilmiştir.<sup>140,141</sup> 2011 yılında He Q. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise HIF-1 alfa ve hipoksiye neden olan ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınmasını sağlayan diğer araçlar tanımlandı.

Serbest yağ asitleri karaciğeri doğrudan etkilemesi nedeniyle insülin direncinin temel faktörüdür.<sup>142,143</sup> Galli F. ve arkadaşlarının ise 2015 yılında yaptığı yeni bir çalışmada, hipoksinin VEGF'nin artan salınımına neden olduğunu ve adipositlerin visfatin geni (3TC-L1) ekspresyonunu arttırdığını; tüm bunların onkogenezi etkilediğini tespit etmiştir.<sup>144</sup>

Visfatin, nikotinamid fosforibosiltransferaz veya pre-B hücresi koloni arttırıcı faktör (PBEF) olarak da bilinmektedir. Adipositler, makrofajlar ve inflamatuvar endotel dokusu tarafından salgılanan bir adipositokindir. Literatür verileri visfatin seviyesi ile obezite ve kanser riski arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Visfatin, kanser hücresi çoğalması, anjiyogenez, metastaz ve ilaç direnci dahil olmak üzere kanser ilerlemesiyle ilgili çeşitli işlemlerin desteklenmesinde kritik roller oynamaktadır. Visfatin reseptörü, The Cancer Genome Atlas'taki transkriptom analiz verilerine dayanarak belirlenmiştir. Ayrıca, sinyalleme ekseninin, spesifik kanser türleri için prognostik gücünü ortaya çıkaran kanser hastalarının sağkalım oranı ile klinik ilişkisini de göstermektedir. Visfatin ile kanser ilişkisindeki mekanizmalar Şekil 2'de gösterilmiştir.<sup>145</sup>

**Şekil 2. Visfatin ile Kanser İlişkisi**



Yapılan bu çalışmalara göre yeni keşfedilen bir adipositokin olan Visfatin'in hem adipoz dokudan salgılanması nedeniyle hem de tümörögenizde kritik rollere sahip olması nedeniyle, metabolik sendromla ilişkili kanserlerin patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir. Ve bu hastalarda serum visfatin düzeyinin yüksek olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda endometrium kanseri olan hastalarda grade arttıkça, miyometrial invazyon derinliği arttıkça, tümör çapı arttıkça, lenfovasküler invazyon pozitifliğinde visfatin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>140</sup> Bu sonuçlara göre yüksek visfatin düzeylerinin endometrium kanserli hastalarda kötü prognozu gösterdiği tespit edilmiştir. Buna göre visfatinin iyi bir marker olabileceği düşünülmüştür. Literatür verilerine dayanarak bir adipositokin olan visfatinin, endometrium kanserli hastaların tanı sürecinde tümör belirteci olarak ve kötü prognoz göstergesi olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle çalışmamızda endometrium kanserli hastalarda visfatin düzeyinin ölçümü ile klinik ilişkisini değerlendirdik.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu tez çalışması Mayıs-Eylül 2019 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran, biyopsi ile kanıtlanmış endometrium kanseri tanısı olan hastalar ve benign nedenlerle histerektomi geçiren kontrol kohortu üzerinde prospektif olarak gerçekleştirilmiştir.

İdari izin ve lokal etik komite onayının ardından (KÜ GOKAEK-2019/105) örneklem büyüklüğünü hesaplamak için güç analizi yapıldı. " $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.95$ " olacak şekilde power analizi yapıldı.<sup>152</sup> Endometrium kanseri nedeniyle opere olan 30 hasta çalışma grubu olarak ve benign nedenlerle histerektomi operasyonu geçiren 30 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan bütün hastalardan aydınlatılmış imzalı onam formu alındı. Çalışma Helsinki bildirgesinin son versiyonuna uygun olarak gerçekleştirildi.

Çalışmaya dahil etme kriterleri: I. Hasta grubu için; biyopsi ile kanıtlanmış endometriod tip endometrium kanseri nedeniyle opere olmak, II. Kontrol grubu için anormal uterin



kanama, endometrial polip, myoma uteri gibi benign nedenlerden dolayı opere olmak olarak belirlendi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri: I. Endometrioid tip endometrium kanseri dışında diğer jinekolojik kanserler nedeniyle opere olmak, II. 18 yaş altında olmak, III. Yazılı onamın kabul edilmemesi olarak belirlendi.

Hastaların dosya analizleri yapılarak yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, parite, menopozal durum, diabetes mellitus, hipertansiyon, operasyon öncesi yapılan ultrasonda ölçülen endometrium kalınlığı gibi klinik bilgileri alındı.

Çalışma grubunda olan endometrium kanseri nedeniyle opere olan 30 hastanın tümör tipi, grade'i, tümör çapı, miyometrial invazyon derinliği, servikal tutulumu, lenfovasküler tutulumları not edildi.

Hastaların operasyon öncesinde yatış esnasında alınan rutin kan panelinden hastanın onamı alınarak arda kalan serum örneğinden çalışma için 2cc serum, eppendorf'a alındı. Örnekler çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

Bütün örnekler toplandıktan sonra Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında toplu bir şekilde +4 dereceye çözdürülüp visfatin elisa kitinde çalıştırıldı. Biyokimyasal analiz, ELİSA cihazı ile spektrofotometrik microelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi. Hasta sonuçları ng/ml cinsinden hesaplandı. Serum örnekleri 1/2 dilüsyonlu çalışıldı, çıkan sonuçlar 2 ile çarpılarak kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme: IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) şeklinde ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlandığında bağımsız örneklem t testi ile, normal dağılım varsayımı sağlanmadığında Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Nümerik değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Ki-kare analizi ile değerlendirildi. İki yönlü hipotezlerin testinde  $p<0.05$  istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 30 hasta ile kontrol grubu olarak benign nedenlerle histerektomi operasyonu yapılan 30 hastanın verileri incelendi.

Endometrium kanserli hastaların ortanca yaşı 59,5 idi. Benign nedenlerle histerektomi yapılan hastaların ortanca yaşı 52,0 idi. Endometrium kanseri hastalarında yaş, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p=0,003$ ). Hastaların paritesine baktığımızda hem hasta grubunda (%86,7) hem de kontrol grubunda (%93,3) multipar sayısı daha fazla tespit edilmiştir. Hastaların 24'ü postmenopozal dönemde endometrium kanseri tanısı alırken, 6'sı premenopozal dönemde tanı almıştır. Menopozal durum karşılaştırıldığında postmenopozal dönemde anlamlı olarak daha fazla endometrium kanseri tanısı koyulmuştur ( $p=0,004$ ).

Kilo farkına baktığımızda, endometrium kanserli hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark tespit edilmedi. Vücut kitle indeksinde (VKİ) de her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (32,7'ye karşılık 30,3). Açlık kan şekeri (AKŞ) de benzer şekilde hasta grubunda [112,00(89,75-131,25)] kontrol grubuna göre [101,00(86,75-116,50)] bilimsel anlamlılık içermeyecek şekilde yüksek bulunmuştur.

Hastaların operasyon öncesi yapılan ultrasonlarında ölçülen endometrium kalınlıklarına baktığımızda endometrium kanseri olan hastaların ultrasonda ölçülen endometrium kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (14mm'ye karşılık 8mm). Endometrium kalınlıkları açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p=0,016$ ).

Diabetes mellitus ve hipertansiyon açısından endometrium kanserli hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hastaların demografik verileri tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7. Demografik Verilerin Karşılaştırılması**

<b>Demografik veriler</b>	<b>Hasta grubu</b>	<b>Kontrol grubu</b>	<b>p değeri</b>
<b>Yaş</b> , medyan (Q1-Q3)	59.5(54-67)	52.00(48-57)	0,003*
<b>Kilo</b> , medyan (Q1-Q3)	85(75-98)	78(67-94)	0,115*
<b>VKİ</b> , medyan (Q1-Q3)	32.75(27-38)	30.35(27-35)	0,258*
<b>AKŞ</b> , medyan (Q1-Q3)	112(89-131)	101(86-116)	0,249*
<b>Endometrial Kalınlık (mm)</b> , medyan (Q1-Q3)	14(8-18)	8(5-11)	0,016*
<b>Parite</b>			
<b>Nullipar</b>	4 (%13,3)	2 (%6,7)	0,671**
<b>Multipar</b>	26 (86,7)	28 (%93,3)	
<b>Menopoz</b>			
<b>Premenopoz</b>	6 (%20,0)	18 (%60,0)	0,004**
<b>Postmenopoz</b>	24 (%80,0)	12 (%40,0)	
<b>Diabetes mellitus</b>			
<b>Yok</b>	17 (%56,7)	24 (%80,0)	0,096**
<b>Var</b>	13 (%43,3)	6 (%20)	
<b>Hipertansiyon</b>			
<b>Yok</b>	13 (%43,3)	19 (%63,3)	0,196**
<b>Var</b>	17 (%56,7)	11 (%36,7)	

Q1-Q3: 25.-75. Persentil

\* Mann-Whitney U testi

\*\*Ki-kare testi

Endometrium kanserli hastaların %40'ı grade 1, %40'ı grade 2, %20'si grade 3 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %60'ında 1/2'den az, %40'ında 1/2 ve daha fazla miyometrial invazyon mevcut idi. Hastaların %83,3'ünde servikal tutulum yoktu, %73,3'ünde lenfovasküler tutulum yoktu. Peritoneal sitolojiye baktığımızda %86,7'sinde negatif olarak tespit edilmiştir. Tümör karakteristikleri tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Tümör Karakteristikleri**

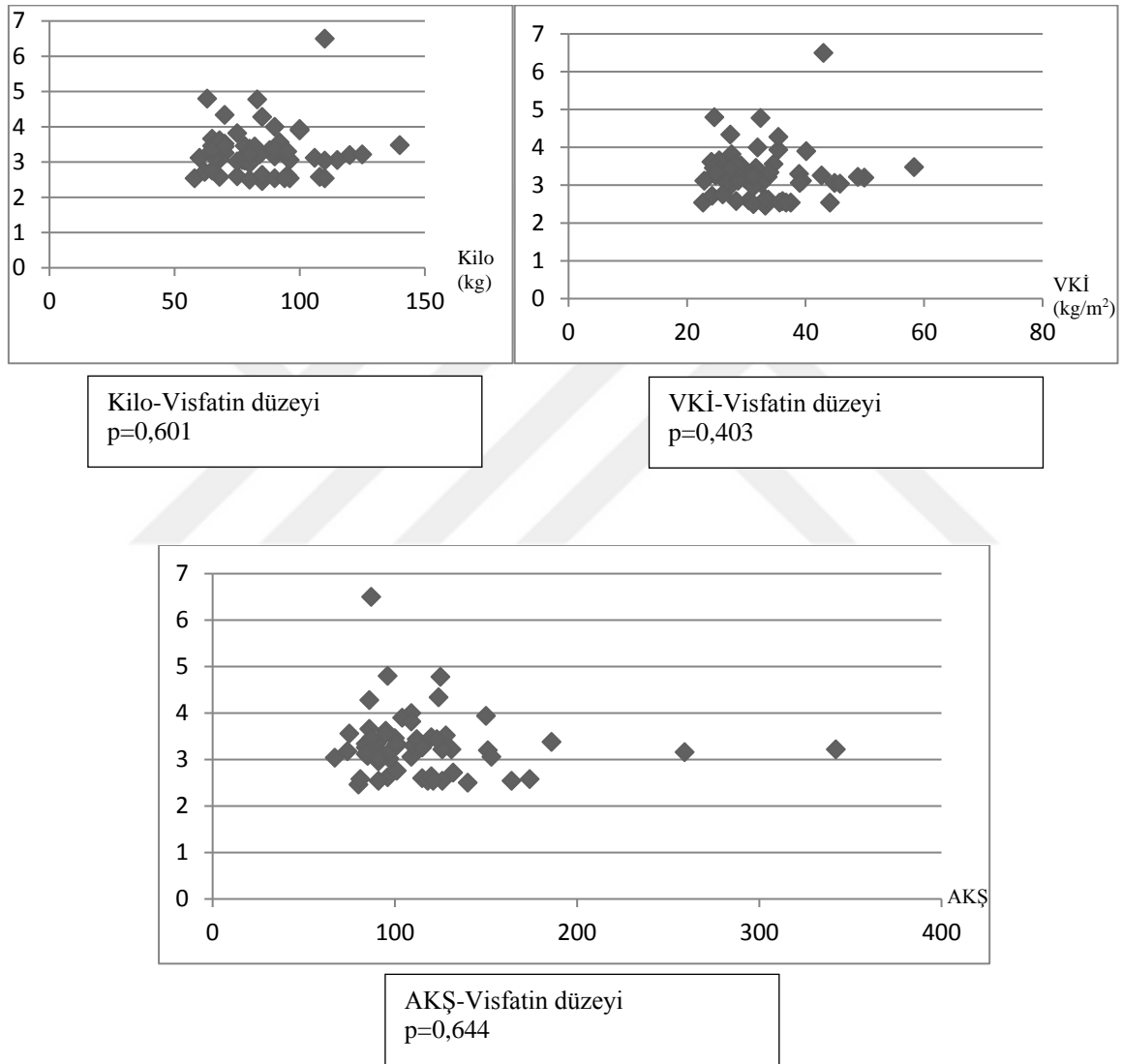
	Sayı (n)	Yüzde (%)
<b>Grade</b>		
1	12	%40
2	12	%40
3	6	%20
<b>Miyometrial invazyon</b>		
Yok	1	%3,3
1/2'den az	17	%56,7
1/2 ve fazlası	12	%40
<b>Servikal tutulum</b>		
Yok	25	%83,3
Var	5	%16,7
<b>Lenfovasküler tutulum</b>		
Yok	22	%73,3
Var	8	%26,7
<b>Peritoneal sitoloji</b>		
Yok	26	%86,7
Var	4	%13,3

Hastaların visfatin düzeylerini incelediğimizde hasta grubunda ortalama 3,16(2,63-3,40) ng/ml, kontrol grubunda ise 3,32(3,04-3,57) ng/ml olarak tespit edilmiştir. İstatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,240).

Hastaların kilo ve vücut kitle indeksleri verileri ile visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadığı belirlendi (p=0,601, p=0,403). Ayrıca hastaların açlık kan şekerleri ile karşılaştırılan visfatin düzeyleri arasında da istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki

saptanmamıştır ( $p=0,644$ ). Şekil-2’de kilo, VKİ ve açlık kan şekerlerinin serum visfatin düzeyleri ile dağılımları karşılaştırılmıştır.

### Şekil 3. Hastaların Kilo, VKİ ve Açlık Kan Şekerleri ile Visfatin Düzeylerinin Dağılımlarının Karşılaştırılması



Visfatin düzeyleri menopozal durum açısından gruplar arasında karşılaştırıldığında kontrol grubunda premenopozal dönemde anlamlı olarak fazla bulunmuştur ( $p=0,037$ ). Ancak hasta grubunda istatistiki açıdan anlamlı bir fark olmasa da postmenopozal

hastalarda [3,19 (2,63-3,51)], premenopozal hastalara göre [3,14 (2,63-3,20)] daha yüksek tespit edilmiştir. Tablo-9’da grupların visfatin düzeylerinin hastaların menopoz durumları ile karşılaştırılması mevcuttur. Ayrıca Tablo-10’da belirtildiği gibi, diabetes mellitus açısından visfatin düzeyleri değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Tablo 9. Visfatin Düzeyinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Menopozal Durum Açısından Karşılaştırılması**

	Visfatin düzeyi		p değeri
	Premenopoz	Postmenopoz	
<b>Hasta grubu, median(Q1-Q3)</b>	3.14 (2.63-3.20)	3.19 (2.63-3.51)	0,527*
<b>Kontrol grubu, ortalama±SS</b>	3.45±0.46	3.09±0.42	0,037**

\*Mann-Whitney U testi

\*\*Bağımsız örneklem t testi

SS: Standart sapma

Q1-Q3: 25.-75. Persentil

**Tablo 10. Visfatin Düzeyinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Diabetes Mellitus Açısından Karşılaştırılması**

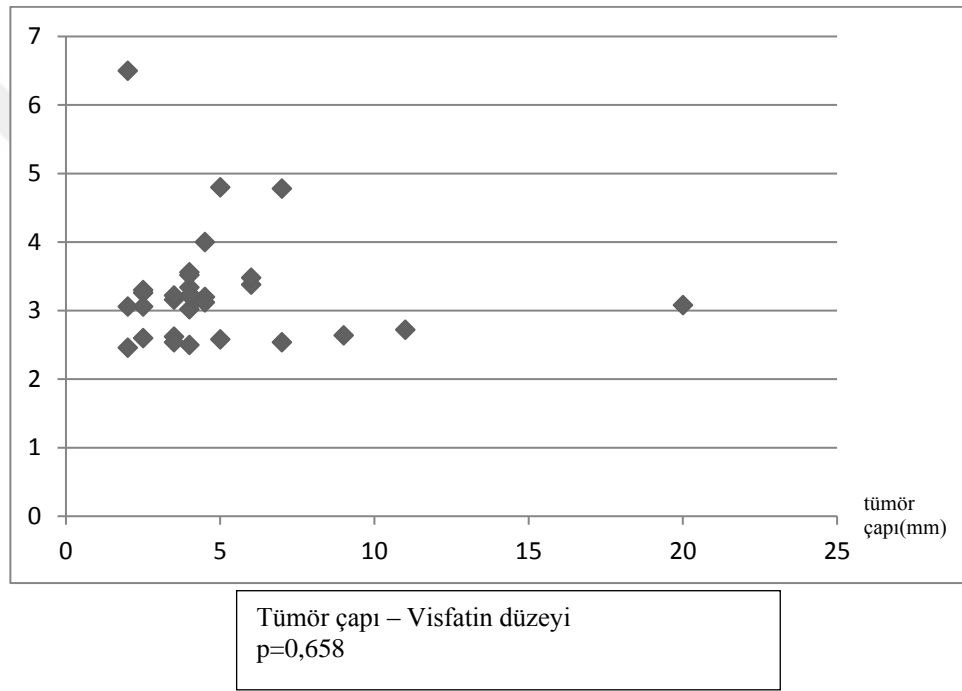
	Visfatin düzeyi		p değeri
	Diabetes mellitus		
	Yok	Var	
<b>Hasta grubu, median(Q1-Q3)</b>	3.16 (2.83-3.41)	3.16 (2.59-3.47)	0,805*
<b>Kontrol grubu, median(Q1-Q3)</b>	3.34 (3.04-3.60)	3.15 (2.54-3.40)	0,191*

\*Mann-Whitney U testi

Q1-Q3: 25.-75. Persentil

Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen hastaların patoloji incelemelerinde belirlenen tümör çapı ile visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilememiştir ( $p=0,658$ ). Şekil-3'te tümör çapı ile visfatin düzeyi dağılım karşılaştırılması yapılmıştır.

#### Şekil 4. Hastaların Tümör Çapı ile Visfatin Düzeylerinin Dağılımlarının Karşılaştırılması



Endometrium kanserli hastaların patolojik özelliklerine göre visfatin düzeyleri değerlendirildiğinde grade 1 hastalarda ortalanca visfatin düzeyi 3,04 ng/ml iken grade 2 ve grade 3'te 3,21 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Miyometrial invazyon 1/2'den az olanlarda ortalanca visfatin düzeyi 3,16 ng/ml iken 1/2 ve daha fazla invazyon olanlarda bu değer 3,24 ng/ml olarak bulunmuştur. Servikal tutulum olan hastalarda ortalanca visfatin düzeyi (3,26 ng/ml) servikal tutulum olmayanlara göre (3,16 ng/ml) daha yüksek tespit edilmiştir. Peritoneal sitoloji pozitif olan hastalarda ortalanca visfatin düzeyi 3,24 ng/ml iken negatif olanlarda 3,14 ng/ml olarak tespit edilmiştir. Bu parametrelerde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte prognozu kötüleştiren durumlarda visfatin düzeylerinin

arttığı gözlenmiştir. Hasta grubunun patolojik özelliklerinin visfatin düzeyi ile karşılaştırılması Tablo-11’de verilmiştir.

**Tablo 11. Hasta Grubunun Patolojik Özelliklerinin Visfatin Düzeyleri ile Karşılaştırılması**

	Sayı (n)	Visfatin düzeyi (ng/ml), median(Q1-Q3)	p değeri
<b>Grade</b>			
<b>1</b>	12	3.04 (2.60-3.54)	0,651*
<b>2</b>	12	3.21 (2.71-3.33)	
<b>3</b>	6	3.21 (2.99-3.41)	
<b>Miyometrial invazyon</b>			
<b>1/2'den az</b>	17	3.16 (2.83-3.32)	0,647*
<b>1/2 ve daha fazla</b>	12	3.24 (2.58-3.88)	
<b>Servikal tutulum</b>			
<b>Yok</b>	25	3.16 (2.61-3.36)	0,327*
<b>Var</b>	5	3.26 (2.90-4.16)	
<b>Lenfovasküler tutulum</b>			
<b>Yok</b>	22	3.10 (2.59-3.37)	0,256*
<b>Var</b>	8	3.23 (3.08- 3.48)	
<b>Peritoneal sitoloji</b>			
<b>Yok</b>	26	3.14 (2.61-3.49)	
<b>Var</b>	4	3.24 (3.11-3.35)	

\*Mann-Whitney U testi  
Q1-Q3: 25.-75. Persentil



## 5. TARTIŞMA

Endometrium kanserlerinin; insidans, östrojenlere yanıt ve prognoz açısından farklılık gösteren iki histolojik kategorisi vardır. Tip I tümörler, endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'ini oluşturur. Östrojene duyarlıdır ve daha iyi prognoza sahiptir. Tip II tümörler ise çoğunlukla grade 3 endometrioid tümörler ile endometrioid olmayan tümörleri içerir ve endometrium kanserlerinin yaklaşık %10-20'sini oluşturur. Genellikle yüksek derecelidir, kötü prognozludur ve östrojen uyarısı ile açıkça ilişkili değildir.<sup>3,4</sup>

Endometrioid tip endometrial karsinomlar için risk faktörlerine bakıldığında ana risk faktörü; progesterin tarafından yeteri kadar karşılanmamış uzun süreli aşırı östrojen maruziyetidir. Bu östrojen maruziyeti endojen veya eksojen kaynaklı olabilir. Diğer risk faktörleri ise obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyondur.<sup>5,6</sup>

Kronik anovulasyon veya obez kadınlarda adipoz hücreler tarafından adrenal öncüllerin östron ve östradiole aşırı endojen dönüşümü, aşırı endojen östrojenin yaygın nedenlerindedir.<sup>23</sup>

Obez kadınlarda aşırı yağ dokusu, androstenedionun östrona periferik aromatisasyonunu artırır.<sup>25</sup> Premenopozal kadınlarda, artmış östron düzeyleri hipotalamus-hipofiz-over aksında anormal geri beslemeyi tetikler. Sonuç olarak, oligomenore veya amenore görülür. Ovulasyon yokluğunda endometrium, neredeyse sürekli östrojen uyarısına maruz kalır.<sup>26</sup>

Dolaşımdaki östrojen seviyesi daha yüksek olan kadınlarda östrojene duyarlı tümör, yani daha iyi prognozlu tip I endometrium kanseri geliştirme ihtimali daha yüksektir. Bu nedenle endometrium kanseri gelişen ileri derecede obez kadınlarda, obez olmayanlara göre daha az agresif histolojik tipe sahip olma olasılığı daha yüksektir. Ancak ağır obez kadınlarda düşük dereceli histolojik tip görülmesine rağmen, ölüm riskinde artış gözlenmektedir. Bu durum tam olarak açıklanamamakla birlikte, endojen östrojen ile metastatik hücrelerin uyarılmasından kaynaklanabileceği veya diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbid durumlarla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.<sup>29,30</sup>

Ortalama ya da artmış riski olan kadınlarda rutin endometrium kanseri taramasının yeri bulunmamaktadır. Tarama yerine, menopoz başlangıcında, kadınlar endometrium kanserinin riskleri ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidirler. Herhangi bir beklenmeyen kanama ya da lekelenme durumunda sağlık kuruluşlarına başvurmaları

konusunda özendirilmelidirler.<sup>44,45</sup> Ancak, HNPCC nedeni ile endometrium kanseri açısından yüksek riskli kadınlara, 35 yaşından sonra endometrial örnekleme ile yıllık tarama yapılmalıdır.

Son yıllarda özellikle gelişmiş ülkelerde fiziksel aktivite eksikliği ve yüksek kalorili yiyeceklere kolay erişim yaşam tarzını önemli derecede etkileyerek toplumdaki obezitenin artmasına katkı sağlamıştır. Aşırı yağ dokusu ile endometrium kanseri arasındaki ilişki göz önünde bulundurularak bu konuda birçok araştırma yapılmaktadır. Yağ dokusundan salınan adipositokinlerden biri olan Visfatin proteini de bu amaçla son zamanlarda çalışmalarda araştırılmaya başlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada, adipositlerin genişlemesinin sonucunda adipoz dokuda uzun süreli oksijen eksikliği gösterilen hastalarda, adiponektinin azalan inflamatuvar durumdan etkilendiği ve sonunda adipositlerde işlev bozukluğuna yol açtığı tespit edilmiştir.<sup>140,141</sup> Daha sonraki yıllarda, HIF-1 alfa ve hipoksiye neden olan ve yağ dokusundan serbest yağ asitlerinin salınmasını sağlayan diğer araçlar tanımlanmıştır.<sup>142,143</sup> Ardından yeni çalışmalarda, hipoksinin VEGF salınımının artışına neden olduğu ve adipositlerdeki visfatin gen ekspresyonunu arttırdığı ve tüm bu olayların onkogenezi etkilediği tespit edilmiştir.<sup>144</sup> Bütün bu çalışmalara göre, yeni keşfedilen bir adipositokin olan Visfatin'in obezite ve metabolik sendromla ilişkili kanserlerin patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu tez çalışmasında endometrium kanseri tanısı ile opere edilen 30 hasta ile benign nedenlerle histerektomi yapılan 30 kontrol grubu hastasının serum visfatin düzeyleri ile hastaların klinik, demografik özellikleri ve patoloji parametreleri karşılaştırılmıştır. Visfatin yeni keşfedilen bir protein olması nedeniyle güncel literatürde endometrium kanserli hastaların serum visfatin düzeyleri ile ilgili çalışmalar kısıtlı sayıdadır.

Çalışmamızda, "Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer" isimli çalışmadan elde edilen istatistiklere dayanılarak yapılan power analiz sonucu hasta ve kontrol grubunda 28'er kişi ile çalışılabileceği belirlenmiştir. Elde edilen verilere göre bazı olguların çalışma dışı bırakılma ihtimalleri göz önünde bulundurularak hasta ve kontrol grubundan 30'ar kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmamızda, prospektif olarak 2019 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı servisinde endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 30 hasta

hasta grubu olarak, benign nedenlerle histerektomi operasyonu yapılan 30 hasta kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

Her iki grupta bulunun bütün hastaların dosya analizleri yapılarak yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi, parite, menopozal durum, diabetes mellitus, hipertansiyon, açlık kan şekeri ve operasyon öncesi yapılan ultrasonda belirlenen endometrium kalınlığı verileri alındı.

Endometrium kanseri nedeniyle opere edilen 30 olgunun bulunduğu hasta grubunun hastanemiz Nucleus sisteminden nihai patoloji sonuçlarına ulaşarak hastaların patolojik tanı, grade, tümör çapı, miyometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenfovasküler tutulum ve peritoneal sitoloji sonuçları gibi verileri alındı.

Hastaların demografik verilerini değerlendirdiğimizde, endometrium kanserli hastaların ortanca yaşının [59,5(54,00-67,50)], kontrol grubundaki hastaların ortanca yaşından [52,0(48,75-57,25)] daha yüksek olduğu tespit edildi. Bu durum istatistiksel açıdan da anlamlı bulunmuştur (p=0,003). Michael M Braun ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptığı çalışmada da belirtildiği gibi artmış yaş endometrium kanserinin risk faktörleri arasındadır. Bizim çalışmamız da literatürü bu açıdan desteklemektedir.

Eileen Shaw ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı bir derlemede endometrium kanseri ile obezite arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmada obezite kriteri olarak vücut kitle indeksi kullanılmıştır. Obezitenin (VKİ>30-35kg/m<sup>2</sup>) endometrium kanseri riskini 2,6 kat, şiddetli obezitenin (VKİ>35kg/m<sup>2</sup>) endometrium kanseri riskini 4,7 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Ayrıca artmış santral adipozitenin endometrium kanseri riskini 1,5-2 kat arttırdığı tespit edilmiştir. Buna bağlı olarak, endometrium kanseri tanısı olan hastaların kilo ve vücut kitle indeksinin normal kişilere göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.<sup>146</sup> Bizim çalışmamızda da endometrium kanserli olguların ortanca kilo değerleri 85,00(75,00-98,50) kg iken, kontrol grubundaki hastaların 78,00(67,75-94,25) kg olarak bulunmuştur. Ayrıca vücut kitle indeksleri de buna bağlı olarak hasta grubunda [32,75(27,50-38,00)] kontrol grubuna göre [30,35(27,00-35,50)] daha yüksek bulunmuştur.

Geoffrey C Kabat ve arkadaşlarının 2018 yılında yayınladığı Randomize kontrollü bir çalışmada serum glukoz ve insülin değerleri ile postmenopozal kadınlarda meme, endometrium ve over kanserlerinin risk ilişkisi incelenmiştir. Bu çalışmada 21.103 kadın ortalama 14,7 yıl takip edilmiş. Kadınların 1186'sı meme kanseri, 156'sı endometrium kanseri, 130'u over kanseri tanısı almıştır. Bu çalışmanın sonucunda yüksek glukoz ve insülin düzeylerinin, endometrium kanseri riskini yaklaşık 2 katına çıkarttığı

gözlenmiştir.<sup>147</sup> Çalışmamızdaki verilere göre de hasta grubunun açlık kan şekeri düzeylerinin [112,00(89,75-131,25)], kontrol grubuna göre [101,00(86,75-116,50)] ortalama olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

2018 yılında yayınlanan çok merkezli bir çalışmada ultrasonografik olarak ölçülen endometrium kalınlığının endometrium kanserinde yüksek ve düşük risk açısından belirleyici olabildiği saptanmıştır.<sup>148</sup> Bu tez çalışmasında endometrium kanseri tanısı ile opere edilen hastaların operasyon öncesi yapılan ultrasonda ölçülen endometrium kalınlığının ortancası 14,00(8,75-18,00)mm olarak tespit edilmiştir. Benign nedenlerle histerektomi yapılan kontrol grubunun operasyon öncesi endometrium kalınlıklarının ortancası ise 8,00(5,4-11,25)mm olarak ölçülmüştür. Bu verilere göre endometrium kanserli hastalarda endometrium kalınlığı, istatistiksel açıdan anlamlı olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (p=0,016).

Endometrium kanserinin menopozal durum ile ilişkisini inceleyen bir derlemede postmenopozal kadınlarda hormon-ilişkili kanserlerin riskinde artış tespit edilmiştir.<sup>149</sup> Yapılan birçok çalışmada postmenopozal kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskinin, dolaşımdaki yüksek östrojen ve androjen seviyeleri ve düşük seks hormon bağlayıcı globulin seviyeleri ile korele olduğu gösterilmiştir.<sup>24</sup> Bizim çalışmamızda da literatür verileri ile uyumlu olacak şekilde endometrium kanseri tanısı olan hastaların %80'i postmenopozal kadınlardan oluşmaktadır. Bu veriler istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur (p=0,004).

Literatürdeki birçok çalışmada, diabetes mellitus ile endometrial kanser insidansı arasında çeşitli biyolojik mekanizmalar aracılığı ile pozitif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Lotfolah Saed ve arkadaşlarının 2019 yılında yayınladığı bir meta-analizde de diabetes mellitusun, kadınlarda endometrial kanser riskini arttırdığı tespit edilmiştir ve bu durumun diabetes mellituslu kadınlar için endometrial kanser önleme planlarının geliştirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir.<sup>150</sup> Yaptığımız çalışmadaki sonuçlara baktığımızda endometrium kanserli hastalarda diabetes mellitus varlığı %43,3 iken, kontrol grubunun sadece %20'sinde diabetes mellitus tanısı mevcuttur. Bu sonuçlar istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte (p=0,096) orantısal açıdan literatür verilerini desteklemektedir.

Zhongmin Wang ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada endometrium kanseri tanısı olan hastalarda serum visfatin değerlerinin klinik özelliklerle

ilişkisi değerlendirilmiştir.<sup>151</sup> Bu çalışmada endometrium kanseri tanısı olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında visfatin düzeyi açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubu ve kontrol grubunun visfatin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır.

2018 yılında Aneta Cymbaluk-Ploska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrium kanseri risk faktörleri ile serum visfatin konsantrasyonları karşılaştırılmıştır.<sup>140</sup> Bu çalışmada vajinal kanaması olan 128 hasta incelenmiştir. Endometrium kanseri tanısı alan 78 hastanın serum visfatin düzeyleri ile açlık kan şekerleri ve vücut kitle indeksleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bu da bir adipositokin olan visfatinin, endometrium kanserli hastaların risk faktörlerine göre beklenen bir sonuçtur. Wenyan Tian ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada ise serum visfatin düzeyleri ile vücut kitle indeksi ve diabetes mellitus arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.<sup>152</sup>

Yapılan çalışmalarda serum visfatin düzeyinin endometrium kanserli hastaların patolojik özellikleri ile karşılaştırılması da yapılmıştır. Aneta Cymbaluk-Ploska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada grade 2 hastalarda grade 1 hastalara göre, grade 3 hastalarda da grade 2 hastalara göre serum visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca miyometrial invazyon derinliği arttıkça serum visfatin düzeylerinde artış olduğu izlenmiştir. Lenfovasküler tutulumu bakıldığında, tutulum olan hastalarda olmayanlara göre serum visfatin düzeylerinde artış tespit edilmiştir.<sup>140</sup> Bu sonuçlar istatistiksel açıdan da anlamlı kabul edilmiştir.

Wenyan Tian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serum visfatin düzeyi ile endometrium kanserli hastaların patolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, grade 2 hastalarda grade 1 hastalara göre serum visfatin düzeyleri daha yüksek bulunmuş ancak grade 2 ve grade 3 arasında fark izlenmemiştir. Miyometrial invazyona bakıldığında, invazyon derinliği 1/2'den fazla olanlarda 1/2 'den az olanlara göre serum visfatin düzeyi daha yüksek tespit edilmiştir. Lenfovasküler tutulum olan hastalarda olmayanlara göre yine aynı şekilde serum visfatin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. 2013 yılında yapılan bu çalışmada endometrium kanseri olan hastaların patolojik özellikleri ile serum visfatin düzeyleri arasında, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edilmemesine rağmen, belirgin bir ilişki izlenmiştir.<sup>152</sup>

Bu tez çalışmasında da serum visfatin düzeyleri ile endometrium kanserli hastaların patolojik özellikleri karşılaştırılmıştır. Grade 2 hastaların serum visfatin düzeyleri grade 1 hastalardan yüksek olmakla beraber grade 3 hastalarla aynı seviyede tespit edilmiştir. Bu sonuçlar 2013 yılındaki çalışma ile uyumlu değerlendirilmiştir. Ayrıca miyometrial invazyon derinliği 1/2'den fazla olanlarda 1/2'den az olanlara göre daha yüksek serum visfatin düzeyleri saptanmıştır. Lenfovasküler tutulumu olan hastaların serum visfatin düzeyleri, olmayanlara göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Bu çalışmanın sonuçları istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı p değerine ulaşılamamakla birlikte orantısız olarak literatür ile benzer veriler elde edilmiştir. Ayrıca çalışmamızda servikal tutulum ve peritoneal sitolojiler de incelenmiştir. Servikal tutulumu ve peritoneal sitolojileri pozitif olan hastaların serum visfatin düzeyleri, negatif olanlara göre daha yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz verileri güncel literatür ile birlikte değerlendirdiğimizde, visfatinin karsinogenezde rol alabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Yağ dokusunda androjenin östrojene aromatisasyonunun gerçekleşmesi ve bu olayın obez hastalarda artması sonucu östrojen ilişkili kanserlerin sıklığının arttığı düşünülmektedir. Yağ dokusunun arttığı obez hastalarda, adipositlerin genişlemesiyle ortaya çıkan hipoksi sonucu VEGF salınımının arttığı ve adipositlerde visfatin gen ekspresyonunu arttırdığı, tüm bu olayların da onkogenezi etkilediği tespit edilmiştir. Yeni keşfedilen bu proteinin onkogeneze olan etkisini ve bir östrojen ilişkili kanser olan endometrioid tip endometrium kanserlerindeki düzeylerini araştıran çalışmalarda açlık kan şekeri, diabetes mellitus ve obezite ile ilişkili sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca çalışmalarda endometrium kanserli hastaların patolojik özellikleri incelendiğinde, grade, miyometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, lenfovasküler tutulum gibi kötü prognostik faktörler ile serum visfatin düzeyleri arasında ilişki tespit edilmiştir. Bu veriler, prognoz kötüleştikçe serum visfatin düzeylerinin arttığını göstermektedir.

Literatür ile birlikte ele alındığında, sonuçlarımız visfatinin endometrium kanseri için yeni ve umut verici bir etiyolojik ve prognostik faktör olabileceğini göstermektedir. Visfatinin endometrium kanserli hücrenin davranışı üzerindeki düzenleyici etkisinin ayrıntılı mekanizmasını belirlemek ve belirteç olarak visfatin kullanılarak yeni teşhis ve tedavi stratejileri oluşturmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Son yıllarda özellikle yaşam tarzı değişiklikleri olması nedeniyle ortaya çıkan obezite, endometrium kanserinin en önemli risk faktörlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu veriler güncel literatürde özellikle endometrioid tip endometrium kanserlerinde obezite ile ilişkili çalışmaların artmasına yol açmıştır. Bu bağlamda son yıllarda keşfedilen yağ dokusundan salınan bir adipositokin olan Visfatin adlı proteinin onkogenezdaki rolü ve klinikopatolojik verilerle ilişkisi araştırılmaya başlanmıştır.

Çalışmamızda bu yeni protein olan Visfatin'in endometrium kanseri tanılı hasta grubu ile kontrol grubundaki serum düzeylerini ölçtük. Hastaların klinikopatolojik özellikleri ile serum Visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirdik.

Çalışmamızda serum visfatin düzeyleri ile açlık kan şekeri, diabetes mellitus, kilo ve vücut kitle indeksi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Ancak hastaların patolojik özellikleri ile serum visfatin düzeylerini karşılaştırdığımızda, grade, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, servikal tutulum, peritoneal sitoloji pozitifliği gibi prognostik faktörler arasında bir ilişki tespit edilmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, kötü prognoz gösteren durumlarda serum visfatin düzeylerinin göreceli olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu da güncel literatür ile uyumluluk göstermiştir.

Böylece preoperatif dönemde serum visfatin düzeylerinin ölçülmesi durumunda endometrium kanseri tanılı hastaların prognozunu öngörmede faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. Ancak visfatin proteini ile endometrium kanseri ilişkisini inceleyen literatür verileri çok az sayıdadır. Bu nedenle endometrium kanseri tanısı olan hastalarda serum visfatin düzeylerinin değerlendirilmesi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından KÜ GOKAEK-2019/105 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklenmiştir.

## 7. ÖZET

**Amaç:** Endometrium kanseri tanısı olan hastaların klinik, demografik ve patolojik özelliklerinin serum visfatin düzeyleri ile ilişkisini değerlendirmek.

**Gereç ve Yöntem:** Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2019 yılında endometrium kanseri nedeniyle opere olan 30 hasta çalışma grubu olarak ve benign nedenlerle histerektomi operasyonu geçiren 30 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Hastaların operasyon öncesinde yatış esnasında alınan rutin kan panelinden hastanın arta kalan serum örneğinden visfatin çalışıldı. Hasta sonuçları ng/ml cinsinden hesaplandı. Çalışma ve kontrol grubundaki hastaların yaş, kilo, VKİ, sistemik hastalık, açlık kan şekeri düzeyi, parite, menopoz gibi klinik verileri ve hasta grubunun Nucleus veri tabanındaki patoloji raporları not edildi. Gruplar arasındaki farklılıklar T test ve Mann-whitney U test ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda serum visfatin düzeyleri ile AKŞ, diabetes mellitus, kilo ve VKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilemedi. Endometrium kanseri tanılı hastaların patolojik özellikleri ile serum visfatin düzeyleri arasında prognoz açısından ilişki saptansa da istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Sonuç:** Hasta grubunun patolojik özellikleri ile serum visfatin düzeylerini karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte, kötü prognoz gösteren durumlarda serum visfatin düzeylerinin göreceli olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Endometrium kanserli hastaların serum visfatin düzeyleri ile ilgili daha fazla hasta sayısını içeren geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** endometrium kanseri, visfatin, biyokimyasal belirteç



## 8. ABSTRACT

**Aim:** Association of serum visfatin levels and clinical, demographic, and pathologic characteristics of patients with endometrial carcinoma.

**Methods:** Among the patients undergoing surgery in Kocaeli University, School of Medicine, Department of Obstetrics, and Gynecology in 2019; 30 subjects who underwent surgery for endometrial carcinoma were enrolled in the study arm, and 30 subjects who underwent hysterectomy for benign reasons were enrolled in the control arm. Visfatin levels were measured from the remaining blood samples of patients for routine blood workup before the surgery. Results were reported in ng/mL. Clinical characteristics such as age, weight, BMI, past medical history, fasting blood sugar level, parity, menapous in both study and control subjects, and pathology reports from Nucleus database for study subjects were recorded. Differences among the groups were analyzed using T-test and Mann-Whitney U test.

**Findings:** We didn't observe a significant association between serum visfatin levels and fasting blood sugar, diabetes mellitus, weight, or BMI in our study. Although there was association of prognosis and serum visfatin levels in patients with endometrium cancer; it wasn't statistically significant.

**Result:** Serum visfatin levels and pathological characteristics in the study group didn't show any statistically significant association; however serum visfatin levels were relatively higher in patients with poor prognosis. Therefore, larger studies are needed for the role of the visfatin levels in endometrial carcinoma.

**Keywords:** Endometrial carcinoma, visfatin, biomarker

## **KAYNAKLAR**

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; 65:87.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66:7.
3. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15:10.
4. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control* 2010; 21:1851.
5. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, et al. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
7. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1213.
8. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, et al. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD000402.
9. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1859.
10. Beral V, Bull D, Reeves G, Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543.
11. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1985; 313:969.
12. Smith DC, Prentice R, Thompson DJ, Herrmann WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293:1164.

13. Voigt LF, Weiss NS, Chu J, et al. Progestagen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338:274.
14. Iqbal J, Ginsburg OM, Wijeratne TD, et al. Endometrial cancer and venous thromboembolism in women under age 50 who take tamoxifen for prevention of breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38:318.
15. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011; 378:771.
16. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348:618.
17. Goldstein SR. The effect of SERMs on the endometrium. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 949:237.
18. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, et al. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527.
19. Barakat RR, Wong G, Curtin JP, et al. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55:164.
20. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123:1394. Reaffirmed 2019.
21. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, et al. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1158.
22. North American Menopause Society. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18:732.
23. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:277.
24. Iliouch-Jacquotte A, Akhmedkhanov A, Kato I, et al. Postmenopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br J Cancer* 2001; 84:975.

25. Gredmark T, Kvint S, Havel G, Mattsson LA. Adipose tissue distribution in postmenopausal women with adenomatous hyperplasia of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1999; 72:138.
26. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrøm-Eng M, Eskild A. Body mass, diabetes and smoking, and endometrial cancer risk: a follow-up study. *Br J Cancer* 2008; 98:1582.
27. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366:491.
28. Everett E, Tamimi H, Greer B, et al. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2003; 90:150.
29. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol* 2009; 114:121.
30. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1635.
31. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180.
32. Bansal N, Yendluri V, Wenham RM: The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. *Cancer Control* 16(1):8, 2009
33. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al: Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 81(2):214, 1999
34. Beiner ME, Finch A, Rosen B, et al: The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol Oncol* 104(1):7, 2007.
35. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (Accessed on June 06, 2016).
36. Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR, Cantwell MM. Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2008; 99:434.
37. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17:R263.
38. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, et al. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186:651.

39. Husby A, Wohlfahrt J, Melbye M. Pregnancy duration and endometrial cancer risk: nationwide cohort study. *BMJ* 2019; 366:l4693.
40. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo I, et al: Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 114(6):996, 2005
41. John O. Schorge, David Scott Miller *Endometrium kanseri*, ed. Barbara L. Hoffman, John O. Schorge, Joseph I. Schaffer, Lisa M. Halvorson, Karen D. Bradshaw, F. Gary Cunningham Williams *Jinekoloji 2. Basım*. Texas, The McGraw-Hill Companies. 2015: 817-838.
42. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol* 2000; 23:260.
43. [https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening?search=endometrial%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/endometrial-carcinoma-clinical-features-diagnosis-prognosis-and-screening?search=endometrial%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
44. American College of Obstetricians and Gynecologists: Tamoxifen and uterine cancer. Committee opinion No:336, June 2006
45. Smith RA, Cokkinides V, Brooks D, et al: Cancer screening in the United States, 2011: a review of current American Cancer Society guidelines and issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 61(1):8, 2011
46. Cicinelli E, Tinelli R, Colafiglio G, et al: Risk of long-term pelvic recurrences after fluid minihysteroscopy in women with endometrial carcinoma: a controlled randomized study. *Menopause* 17(3):511, 2010
47. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al: Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 50(8):585, 2005.
48. Simsir A, Carter W, Elgert P, et al: Reporting endometrial cells in women 40 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 123(4):571, 2005.
49. Sladkevicius P, Opolskiene G, Valentin L. Prospective temporal validation of mathematical models to calculate risk of endometrial malignancy in patients with postmenopausal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 49:649.
50. Capmas P, Pourcelot AG, Giral E, et al. Office hysteroscopy: A report of 2402 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016; 45:445.

51. Chandavarkar U, Kuperman J, Muderspach L, et al. Postmenopausal endometrial cancer: Reevaluating the role of endometrial echo complex. *Gynecol Oncol* 2011; 120:S11.
52. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, et al. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008;108(3–5):221–229.
53. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. *Cell Tissue Res.* 2005;322(1):53–61.
54. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol.* 2008;168(6):563–570. discussion 71–76.
55. Lacey JV, Jr, Mutter GL, Nucci MR, Ronnett BM, Ioffe OB, Rush BB, et al. Risk of subsequent endometrial carcinoma associated with endometrial intraepithelial neoplasia classification of endometrial biopsies. *Cancer.* 2008;113(8):2073–2081.
56. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(12):1531–1543.
57. Yi X, Zheng W. Endometrial glandular dysplasia and endometrial intraepithelial neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(1):20–25.
58. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control.* 2009;16(1):46–52.
59. Ashley S, Felix, Joel L. Weissfeld, Roslyn A. Stone, Robert Bowser, Mamatha Chivukula, Robert P. Edwards, and Faina Linkov. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. *Cancer Causes Control.* 2010 November ; 21(11): 1851–1856.
60. . Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1983;7:819–838.
61. Mittal K, Salem A, Lo A. Diagnostic criteria for distinguishing endometrial adenocarcinoma from complex atypical endometrial hyperplasia. *Hum Pathol* 2014;45(1):98–103. Epub Oct 31, 2013.

62. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293–2302.
63. Sutton GP, Brill L, Michael H, et al. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27:294–304.
64. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:328–335.
65. Sean C. Dowdy, Gretchen E. Glaser, John R. Lurain *Uterine cancer*, ed. Jonathan S. Berek, Deborah L. Berek Berek & Novak's *Gynecology*, 16. Basım. Philedelphia: Wolters Kluwer. 2020:2359-2444.
66. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, et al: Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 7(8):715, 1983.
67. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A: Uterine serous papillary carcinoma: histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 11(4):283,2001.
68. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. *Gynecol Oncol* 2014; 133:221.
69. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, et al: Tumors of the uterine corpus [Epithelial tumors and related lesions]. In Tavassoli FA, Devilce P (eds): *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France, Iarc Press, 2003, p 221.
70. Carcangiu GM, Geye H, Terakedis BE, et al: Outcomes following surgery and adjuvant radiation in stage II endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 113(2):176, 2009.
71. Abeler VM, Vergote IB, Kjorstad KE, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996; 78:1740–1747.
72. Thomas MB, Wright JD, Leiser AL, et al. Clear cell carcinoma of the cervix: A multi-institutional review in the post-DES era. *Gynecol Oncol* 2008;109:335–339.
73. Olawaiye AB, Boruta DM 2nd. Management of women with clear cell endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) review. *Gynecol Oncol* 2009;113:277–283
74. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: Report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990;36:321–326

75. Zerbe MJ, Bristow R, Crumbine FC, et al. Inability of preoperative computed tomography scans to accurately predict the extent of myometrial invasion and extracorporeal spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:67–70.
76. Christensen JW, Dueholm M, Hansen ES, et al. Assessment of myometrial invasion in endometrial cancer using three-dimensional ultrasound and magnetic resonance imaging. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95(1):55–64. Epub Nov 6, 2015.
77. Alcázar JL, Orozco R2, Martinez-Astorquiza Corral T, et al. Transvaginal ultrasound for preoperative assessment of myometrial invasion in patients with endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46(4):405–413.
78. Dotters DJ. Preoperative CA125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1328–1334.
79. Jhang H, Chuang L, Visintainer P, et al. CA125 levels in the preoperative assessment of advanced-stage uterine cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1195– 1197.
80. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al: Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 40(1):55,1991.
81. Burke TW, Levenback C, Tornos C, et al: Intraabdominal lymphatic mapping to direct selective pelvic and paraaortic lymphadenectomy in women with high-risk endometrial cancer: results of a pilot study. *Gynecol Oncol* 62(2):169,1996.
82. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al: Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 80(2):233,2001a.
83. Hirai Y, Takeshima N, Kato T, et al: Malignant potential of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Obstetr Gynecol* 97(5 Pt 1):725,2001.
84. Inter Federation of Obstetrics and Gynecology (FIGO). Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet* 1971;9:172–180.
85. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
86. Amant F, Moerman P, Neven P, et al. Endometrial cancer. *Lancet* 2005;366:491– 505.
87. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. PORTEC Study Group. Postoperative radiation therapy in endometrial carcinoma. Surgery and postoperative radiotherapy



- versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1404–1411.
- 88.** Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Outcome of highrisk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients: The Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma Trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1234–1241.
- 89.** Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet* 2009;105:103–104.
- 90.** Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996;77:1115–1121.
- 91.** Mundt AJ, Waggoner S, Yamada D, et al. Age as a prognostic factor for recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;79:79.
- 92.** Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD, et al. A nomogram for predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: Toward improving individualized cancer care. *Gynecol Oncol* 2010;116:399.
- 93.** Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418–426.
- 94.** Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. (Eds). WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4th edition. World Health Organization 2014;6:126, 150.
- 95.** DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009–1015.
- 96.** Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol* 2014;133:216–220.
- 97.** Singh M, Zaino RJ, Filaci VJ, et al. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2007;106:325–333.
- 98.** Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463–467.

99. Proctor L, Pradhan M, Leung S, et al. Assessment of DNA Ploidy in the ProMisE molecular subgroups of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017;146:596–602.
100. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Hematogenous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol* 2001;80:233–238.
101. Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A Jr, et al. Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83–94.
102. Kurman R, Creasman WT, Heller P, et al. Relationship between surgical pathological risk factors and outcome in clinical stages I and II carcinoma of the endometrium (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol* 1991;40:55–65.
103. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Predictors of lymphatic failure in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;84:437–442.
104. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: Enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:470–473.
105. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Endometrial cancer: Predictors of peritoneal failure. *Gynecol Oncol* 2003;89:236–242.
106. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. *J Clin Oncol* 2012; 30:695.
107. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5337.
108. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317:1224.
109. Childers JM, Brzechffa PR, Hatch K, et al. Laparoscopically-assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:33–38.

110. Malur S, Possover M, Wolfgang M, et al. Laparoscopic-assisted vaginal versus abdominal surgery in patients with endometrial cancer: A prospective randomized trial. *Gynecol Oncol* 2001;80:239–244.
111. Martínez A, Querleu D, Leblanc E, et al. Low incidence of port-site metastases after laparoscopic staging of uterine cancer. *Gynecol Oncol* 2010;118:145–150.
112. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? *Gynecol Oncol* 2008;111: 41–45.
113. Boggess JF, Gehrig PA, Cantrell L, et al. A comparative study of 3 surgical methods for hysterectomy with staging for endometrial cancer: Robotic assistance, laparoscopy, laparotomy. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:360.e1–e9.
114. DeMuelenaere GF. The case against Wertheim’s hysterectomy in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80: 728–734.
115. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, et al. Role of wide/radical hysterectomy and pelvic lymph node dissection in endometrial cancer with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 2001;83:72–80.
116. Peters WA III, Anderson WA, Thornton N Jr, et al. The selective use of vaginal hysterectomy in the management of adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:285–289.
117. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2017; 145:262.
118. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216:592.e1.
119. Favero G, Anton C, Silva e Silva A, et al. Vaginal morcellation: a new strategy for large gynecological malignant tumor extraction: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2012; 126:443.
120. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:3695.
121. Freij MA, Burbos N, Mukhopadhyay R, et al. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging. *Gynecol Surg* 2009; 6:251.

122. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. *Obstet Gynecol* 2014; 124:1042. Reaffirmed 2019.
123. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. *Gynecol Oncol* 2010; 119:60.
124. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. *Gynecol Oncol* 2014; 132:28.
125. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. *Lancet* 2010; 375:1165.
126. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). *Lancet Oncol* 2011; 12:469.
127. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf) (Accessed on February 22, 2018).
128. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2010; 118:14.
129. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112:337.
130. In memoriam William Henry Daines Trubshaw 1908-1971. *S Afr J Surg* 1971; 9:172.
131. Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol* 2012; 126:413.
132. Zaino R, Whitney C, Brady MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2001; 83:355.

133. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol Oncol* 2004; 94:456.
134. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:693.
135. Matsuo K, Machida H, Shoupe D, et al. Ovarian Conservation and Overall Survival in Young Women With Early-Stage Low-Grade Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 128:761.
136. Barrena Medel NI, Bansal S, Miller DS, et al: Pharmacotherapy of endometrial cancer. *Expert Opin Pharmacoter* 10(12):1939, 2009.
137. Chao CK, Grigsby PW, Perez CA, et al: Medically inoperable stage I endometrial carcinoma: a few dilemmas in radiotherapeutic management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34(1):27,1996.
138. Miller DS, Fleming G, Randall ME: Chemo- and radiotherapy in adjuvant management of optimally debulked endometrial cancer. *J Natl Compr Cancer Netw* 7(5):535, 2009.
139. Dhar KK, Needhi Rajan T, Koslowski M, et al: Is levonorgestrel intrauterine system effective for treatment of early endometrial cancer? Report of four cases and review of the literature, *Gynecol Oncol* 97(3):924,2005.
140. Aneta CP, Anita CG, Ewa PS, et al: Circulating serum level of visfatin in patients with endometrial cancer. *BioMed Research International*, vol. 2018, article ID 8576179.
141. J.Ye, "Emerging role of adipose tissue hypoxia in obesity and insulin resistance." *International Journal of Obesity*, vol. 33, no. 1, pp. 54-66, 2009.
142. Q.He, Z. Gao, J.Yin, J.Zhang, et al: Regulation of HIF-1 $\alpha$  activity in adipose tissue by obesity-associated factors: adipogenesis, insulin and hypoxia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 300, no. 5, pp. E877-E885, 2011.
143. C.Jiang, A. Qu, T. Matsubara et al., "Distruption of hypoxia-inducible factor 1 in adipocytes improves insulin sensitivity and decreases adiposity in high-fat diet-fed mice." *Diabetes*, vol. 60, no. 10, pp. 2484-2495, 2011.
144. F. Galli, M. Piroddi, C. Anneti, et al., "Oxidative stress and reactive oxygen species." *Contributions to Nephrology*, vol. 149, pp. 240-260, 2005.

145. Tsung-Chieh Lin. "The role of visfatin in cancer proliferation, angiogenesis, metastasis, drug resistance and clinical prognosis." *Cancer Manag Res.* 2019; 11: 3481-3491.
146. Eileen Shaw, Megan Farris et al: Obesity and endometrial cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:107-136.
147. Geoffrey C Kabat, Mimi Y Kim et al: Serum glucose and insulin and risk of cancers of the breast, endometrium, and ovary in postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev.* 2018 May;27(3):261-268.
148. E Epstein, D Fischerova, L Valentin, et al: Ultrasound characteristics of endometrial cancer as defined by International Endometrial Tumors Analysis (IETA) consensus nomenclature: prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Jun;51 (6): 818-828.
149. Yashvee Dunneram, Darren C Greenwood, Janet E Cade. Diet, menopause and the risk of ovarian, endometrial and breast cancer. *Proc Nutr Soc.* 2019 Aug;78(3): 438-448.
150. Lotfolah Saed, Fatemeh Varse, et al: The effect of diabetes on the risk of endometrial cancer: an updated systematic review and meta-analysis. 2019 May 31; 19(1):527.
151. Zhongmin Wang, Shan Gao, et al: Clinical significance of serum adiponectin and visfatin levels in endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145: 34-39.
152. Wenyan Tian, Yuanxi Zhu, et al: Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 129 (2013) 505-512.

## İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	i-ii
ÖNSÖZ.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLOLAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. ENDOMETRİUM KANSERİ.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri.....	2
2.1.2. Koruyucu Faktörler.....	6
2.1.3. Klinik Özellikler .....	7
2.1.4. Tarama.....	8
2.1.5. Tanı.....	9
2.1.6. Histopatoloji.....	11
2.1.7. Tedavi Öncesi Değerlendirme.....	18
2.1.8. Yayılım.....	19
2.1.9. Evreleme.....	20
2.1.10. Prognostik Faktörler.....	23
2.1.11. Tedavi.....	27
2.2. BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER.....	36

2.2.1. VİSFATİN.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	53
7. TÜRKÇE ÖZET.....	54
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	55
9. KAYNAKLAR.....	56



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğrenimim süresince bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. İzzet Yücesoy'a, Prof. Dr. Aydın Çorakçı'ya, Doç. Dr. Emek Doğer'e, Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Doğan'a ve Dr. Öğretim Üyesi Özge Senem Yücel Çiçek'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca eğitimimin bir döneminde bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Gülseren Yücesoy'a, Prof. Dr. Birol Vural'a ve Doç. Dr. Ahmet Yiğit Çakıroğlu'na en içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin bir kısmında birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tecrübe ve desteğini benden esirgemeyen Uzm. Dr. Şener Gezer'e teşekkürü borç bilirim.

Uzmanlık eğitimi süresinde desteğini ve arkadaşlığını esirgemeyen tüm uzman doktor, asistan doktor ve intern doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezim süresince bana destek olan Prof. Dr. Hale Maral Kır'a ve tüm biyokimya çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin istatistik hesaplamaları esnasında destek veren Dr. Öğretim Üyesi Sibel Balcı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım boyunca sevgi ve desteklerini esirgemeyen, bugünlere gelmemi sağlayan her an yanımda olan annem Rafiye Yılmaz'a, babam Şaban Yılmaz'a, abim Doç. Dr. Emrullah Yılmaz'a; anlayış ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşim Uzm. Dr. Hüseyin Salih Güngör'e ve sevgili kızlarım Mihriban Güngör ve Hümeysra Güngör'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kübra Güngör

## KISALTMALAR DİZİNİ

**HNPCC** : Herediter non-polipozis kolorektal kanser

**OK** : Oral Kontraseptif

**TAH** : Total abdominal histerektomi

**BSO** : Bilateral salpingo-ooforektomi

**D&C** : Dilatasyon-küretaj

**BT** : Bilgisayarlı Tomografi

**MRG** : Manyetik Rezonans Görüntüleme

**EIN** : Endometrial intraepitelyal neoplazi

**FIGO** : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

**UPSK** : Uterin papiller seröz kanser

**GOG** : Gynecologic Oncology Group

**LND** : Lenf nodu disseksiyonu

**SLND** : Sentinel Lenf Nodu Değerlendirmesi

**99mTc** : Teknesyum-99m

**ICG** : İndosiyanın yeşili

**NCCN** : The National Comprehensive Cancer Network

**SGO** : Society of Gynecologic Oncology

**PBEF** : pre-B hücresi koloni arttırıcı faktör

**VEGF** : Vasküler endotelial growth factor

**VKİ** : Vücut kitle indeksi

**AKŞ** : Açlık kan şekeri

## **TABLolar DİZİNİ**

**Tablo 1.** Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

**Tablo 2.** Grade'in Değerlendirilmesi İçin Histopatolojik Kriterler

**Tablo 3.** Dünya Sağlık Örgütü Sistemine göre Endometrial Kanseri Histolojik Tip Sınıflandırması

**Tablo 4.** Endometrial Kanseri Histolojik Tiplerinin Göreceli Oranları

**Tablo 5.** Endometrium Kanseri için FIGO Cerrahi Evreleme Sistemi

**Tablo 6.** Endometrial Kanserde Prognostik Faktörler

**Tablo 7.** Demografik verilerin karşılaştırılması

**Tablo 8.** Tümör Karakteristikleri

**Tablo 9.** Visfatin Düzeyinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Menopozal Durum Açısından Karşılaştırılması

**Tablo 10.** Visfatin Düzeyinin Hasta ve Kontrol Gruplarında Diabet Açısından Karşılaştırılması

**Tablo 11.** Hasta Grubunun Patolojik Özelliklerinin Visfatin Düzeyleri ile Karşılaştırılması

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

**Şekil 1.** FIGO Evreleme Sistemi

**Şekil 2.** Visfatin ile Kanser İlişkisi

**Şekil 3.** Hastaların Kilo, VKİ ve Açlık Kan Şekerleri ile Visfatin Düzeylerinin Dağılımlarının Karşılaştırılması

**Şekil 4.** Hastaların Tümör Çapı ile Visfatin Düzeylerinin Dağılımlarının Karşılaştırılması

