• ISSN: 2148-5372 • e-ISSN: 2980-1443

TÜRK
JİNEKOLOJİK
ONKOLOJİ DERGİSİ

THE TURKISH JOURNAL OF
GYNECOLOGIC ONCOLOGY

2024, Cilt 24, Sayı 3
2024, Volume 24, Number 3

TÜRK
JİNEKOLOJİK
ONKOLOJİ DERGİSİ

The offical publication of Turkish Gynecologic Oncology Society

Baş Editör (Editor in Chief)
U. Fırat Ortaç

Editörler
Tevfik Güvenal
Evrim Erdemoğlu

Yardımcı Editörler (Deputy Editors)
Alparslan Kaban
Derya Kılıç
Ghanim Khatib
Selen Doğan

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi/ The Turkish Journal of Gynecologic Oncology

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin bilimsel yayın organı olup, kadın kanserleri alanındaki klinik ve deneysel çalışmalara dayalı orijinal araştırma yazıları, derlemeler, orijinal olgu sunumları ve editöre mektupları yayınlayan uluslararası bir dergidir.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Jinekolojik onkolojik cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, patoloji, sitoloji, endokrinoloji, genetik, moleküler biyoloji ve epidemiyoloji temelinde Jinekolojik onkoloji ile ilgili tüm branşlar tarafından hazırlanan çalışmalar kabul edilmektedir.

Cilt/Volume: 24 **Sayı/Issue:** 3 **Yıl/Year:** 2024

Başeditör/Editorian Chief: Prof. Dr. U. Fırat Ortaç

Yayın Tarihi/Published Date : 31.12.2024

ISSN: 2148-5372
e-ISSN: 2980-1443

Cetus Publishing Owners and Publishers
Assoc. Prof. Ceyda Sancaklı Usta

Web Coordinator
Eren Özmeral

Publication and Project Coordinator/ Graphic Desing
Msc Rümeysa Çalışkan

Publisher Contact
Address: Balıkesir TEKNOKENT
Çağış Mah. Çağış B.M.Sk.
No:340/16 İç Kapı No:17
Bigadiç/ BALIKESİR,Türkiye
Phone: +90 532 605 56
85/+90 850 380 08 02
E-mail: info@cetuspub.com
Website : cetuspub.com

EDİTÖR KURULU
EDITORIAL BOARD

İmtiyaz Sahibi / Owner

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. U. Fırat Ortaç

Yardımcı Editörler / Associate Editor in Chief

Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU

Editörler Kurulu / Editorial Board

Doç. Dr. Alpaslan KABAN

Doç. Dr. Derya KILIÇ

Doç. Dr. Ghanim KHATİB

Prof. Dr. Selen DOĞAN

İstatistik	Prof. Dr. Murat APİ
Derleme Makale	Prof. Dr. Nurettin BORAN
	Prof. Dr. Hasan YÜKSEL
Over Kanseri	Doç. Dr. Tayfun TOPTAŞ
Endometriyum Kanseri	Doç. Dr. Doğan VATANSEVER
Serviks Kanseri	Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN
	Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK
Nadir Tümörler	Doç. Dr. Işın ÜREYEN
Gest.Trrofoblastik Hastalıklar	Dr. Öğr.Üyesi Şevki Göksun GÖKULU
Cerrahi Teknik	Doç. Dr. Yakup YALÇIN
	Dr. Sevtap SEYFETTİNOĞLU
Olgu Sunumu	Prof. Dr. H.Levent KESKİN
Video Makale	Doç. Dr. Ghanim KHATİB
	Doç. Dr. Nuri YILDIRIM

Uluslararası Editör Kurulu

David Atallah LÜBNAN

Ayşe Ayhan JAPONYA

Neville Hacker AVUSTURALYA

Ali Küçükmetin İNGİLTERE

Andrea Mariani ABD

Farr Nezhat ABD

Denis Querleu FRANSA

Yukio Sonado ABD

AMAÇ ve KAPSAM

Türk Jinekolojik onkoloji dergisi; Jinekolojik Onkoloji alanında ülkemizde ve dünyada yapılan güncel çalışmaları yayınlayarak kadın kanserleri ile uğraşan ulusal ve uluslararası tüm hekimlerin bireysel gelişimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.Türk jinekolojik onkoloji dergisi'nin hedef okuyucu kitlesi, jinekolojik onkoloji uzmanı hekimler, yan dal uzmanlık eğitimi öğrencileri, jinekolojik onkolojiye ilgi duyan tüm Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ve uzmanlık eğitimi öğrencileridir. Aynı zamanda, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji uzmanları, akademisyenler ve uzmanlık eğitimi öğrencilerini de hedeflemekte, bu anlamda dergimiz interdisipliner kapsamda mezuniyet sonrası eğitim, sürekli mesleki gelişim ve araştırma perspektifinin ulusal ve uluslararası düzeyde yaygınlaşmasına katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Sadece yazılı makalelerle değil video makalelerle de okuyucuların cerrahi bilgi, görgü ve tecrübelerini artırabilmeleri hedeflenmiştir.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, kadın kanserleri ile uğraşan tüm disiplinleri içine alan ve kendi alanları ile ilgili Türkçe ve İngilizce yayın yapan bir dergidir. Derginin kısa ismi Turk J Gynecol Oncol' dür. Türk jinekolojik onkoloji dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makalelerin yayımlanması için herhangi bir ücret talep edilmez. Uygun bir hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılan özgün araştırmaları yayınlar. İnterdisipliner özellik gösteren temel ve klinik araştırmalar, toplum tabanlı araştırmalara dergide yer verilmektedir. Güncel gelişmelerleri içeren konularla ilgili derlemeler, nadir rastlanan olgu sunumları, editör görüşleri, video makaleler, alanında uzmanlaşmış hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Dergipark online makale yükleme sistemi üzerinden makaleler kabul edilmektedir. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekmektedir. Dergi önyargısız-çift kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapmaktadır. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki hakemin incelemesinden geçtikten sonra; gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.Yayınlanan makalelerde ifade edilen tüm görüşler, editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini değil, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtır. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı ifade ve görüşler için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez.

AÇIK ERŞİM POLİTİKASI

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, açık erişimli bir dergi olup makalelere ücretsiz olarak erişilebildiği anlamına gelmektedir. Kullanıcılar, yayıncıdan veya yazardan izin almaksızın makalelerin tam metinlerini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, dağıtabilir, yazdırabilir, bağlantı verebilir.

ETIK İLKELER VE YAYIN POLITIKASI

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, yılda üç (3) kez yayımlanan hakemli bir dergidir. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi hem yazarların hem de derginin haklarını korumak amacıyla etik ilkelerin sağlanmasına büyük önem vermektedir. Bu doğrultuda dergiye yazı gönderen yazarların aşağıdaki etik kurallara uymaları istenmektedir.

1. Yazarların Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Dipnot ve Kaynakça'daki eserler listesi eksiksiz olmalıdır.
· İntihal ve sahte veriye yer verilmemelidir.
· Aynı araştırmayı birden fazla dergide yayımlamamalı ve bilimsel araştırma ve yayın etiğine uymalıdır.
· Araştırmaya önemli oranda katkıda bulunan tüm yazarların isimleri yayında yazılmalı
· Araştırmaya katkıda bulunmayan yazarların isimlerine yer verilmemeli.
· Araştırmaya önemli oranda katkıda bulunmayıp bir şekilde katkı sunanlar yazar olarak ismi verilmemeli ilgili araştırmaya sunduğu katkıdan dolayı teşekkür edilmeli.
· Tüm yazarlar editörün düzeltmelerini yapmakla yükümlüdür.

2. Hakemlerin Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Hakemler değerlendirmelerinde tarafsız olmalıdır.
· Hakemler araştırmayla, yazarlarla ve/veya araştırma fon sağlayıcılar ile çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
· Hakemler araştırmayla ilgili yayımlanmış ancak atıfta bulunulmamış eserleri belirtmelidirler.
· Hakemler kontrol ettikleri makaleleri gizli tutmalıdır.

3. Editör/Editörlerin Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Editörler bir makaleyi kabul ya da reddetmek için tüm sorumluluğa ve yetkiye sahiptir.
· Editörler kabul ettiği ya da reddettiği makaleler ile ilgili çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
· Sadece alana katkı sağlayacak makaleler kabul edilmelidir.
· Hatalar bulunduğu zaman düzeltilmesini, yayımlanmasını ya da geri çekilmesini desteklemelidir.
· Hakemlerin ismini saklı tutmalıdır ve intihal/sahte veriye engel olmalıdır.

4. Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler
a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,
c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
ç) Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
d) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
e) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.

5. Makalelerde Yapılan İntihalleri Ortaya Çıkarma
Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi araştırmacıların mağdur olmasını engellemek için özel bir intihal programı vasıtasıyla değerlendirilmek için gönderilen makalelerin daha önceden yayımlanıp yayımlanmadığını ve makale içerisinde intihal olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadır.

YAYIN POLİTİKASI

1.Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi yazarlardan makale değerlendirme ve yayın süreci için herhangi bir ücret talep etmemektedir. Yayınlanan makaleler için telif ücreti ödenmez.
2. Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen yazılar editörün ön incelemesinden sonra Yayın Kurulu tarafından belirlenen konunun uzmanı iki hakeme gönderilir.
Yazının gönderildiği her iki hakemden olumlu cevap gelmesi durumunda yazının yayımlanmasına karar verilir. İki hakemin olumsuz görüş bildirmesi durumunda yazı yayımlanmaz. Bir olumlu, bir olumsuz görüş bildirilmesi durumunda, Yayın Kurulu raporların içeriğini dikkate alarak ya üçüncü bir hakeme gönderme ya da reddetmeye karar verebilir.
Yayımlanmasına karar verilen yazıların hakem raporlarında belirtilen düzeltmelerin yapılması için makale yazarına iade edilir. Düzeltmelere yapıldıktan sonra hakem uyarılarının dikkate alınıp alınmadığı editör tarafından kontrol edilerek yazının yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir. Ön incelemeden itibaren makalenin yayına hazır duruma gelebilmesi için gerekli olan azami süre 2 aydır.

3. Hakeme gönderilmiş makaleler yayın etiği ile ilgili geçerli bir neden olmadığı müddetçe yazar tarafından geri çekilemez.

ORİJİNAL MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

101-110 **The Relationship Of Melf (Microcystic, Elongated And Fragmented) Invasion Pattern With Prognostic Factors In Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma**
Endometrial Endometrioid Adenokarsinomda Mikrokistik, Elonge ve Fragmente(MELF) İnvazyon Paterninin Prognostik Faktörlerle İlişkisi
Metehan Uzundal, Taylan Şenol, Enis Özkaya

111-117 **Uterin sarkomların preoperatif tahmininde sistemik inflamasyon belirteçlerinin rolü**
The role of systemic inflammation markers in the preoperative prediction of uterine sarcomas
Görkem Ülger, Kasım Akay

118-128 **The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer**
Endometrium kanseri hastalarında viseral yağ dokusu-kas oranının prognoza etkisi
Zeynep Aybikem Sağlam, Nur Zilan Yamiş, Özge Pasin, Hatice Kübra Arslan, Sena Ekinci Ermiş, Mehmet Şeker, İsa Aykut Özdemir

129-136 **Lenfadenektomi sonrası lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanılan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşılaştırılması**
Comparison of energy modalities used in the operation and lymphocele symptoms in endometrium cancer patients developing lymphocele after lymphadenectomy
İrem Hatipoğlu, Ganim Khatib, Mehmet Ali Vardar

DERLEME/REVİEW

137-148 **Jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili temel moleküler mekanizmalar**
Basic molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers
Gulden Diniz, Selçuk Erkılınç, Umut Varol

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

149-152 **An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report**
Kısa sürede nükseden overin juvenil tip granüloza hücreli tümörü olan 11 yaşında kız hasta: olgu sunumu
Oğuz Arslan, Burak Giray, Emin Erhan Dönmez, Doğan Vatansever, Çağatay Taşkıran

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 101-110
https://doi.org.10.59215/trsgo.1515743

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

The relationship of MELF (microcystic, elongated and fragmented) invasion pattern with prognostic factors in endometrial endometrioid adenocarcinoma

Endometrial endometrioid adenokarsinomda mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) invazyon paterninin prognostik faktörlerle ilişkisi

Metehan Uzundal[1], Taylan Şenol[2], Enis Özkaya[3]

[1] Keşan Hospital , Department of Obstetrics and Gynecology, Edirne, Türkiye
[2] Istanbul Atlas University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[3] Kirklareli University, Faculty Of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: The aim of the present study was to investigate whether the Microcystic, Elongated And Fragmented (MELF) pattern of myometrial invasion is related to an increased occurrence of lymph node metastasis and could be considered as an additional risk factor for advanced stage disease.

Methods: One hundred and five patients who were operated for endometrial cancer between March 2015 and October 2020 in the Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital, were included in this study. Survival and recurrence rates were evaluated between MELF positive and negative groups.

Results: Disease-free survival (DFS) curves were compared between the MELF(+) and MELF(-) groups. No statistically significant difference was found between groups in terms of disease-free survival. (P=0.310). The 5-year DFS was 88.1% in the MELF(+) group, while the 5-year DFS was 93.2% in the MELF(-) group. There was no significant difference between the overall survival (OS) curves (P=0.894). While the 5-year OS was 90.8% in the MELF(+) group, the 5-year OS was 93.1% in the MELF(-) group.

Conclusion: No significant effect of MELF invasion pattern was observed on disease-free survival and overall survival in endometrioid type endometrial cancer. We found a significantly higher incidence of lymphovascular space invasion (LVSI) in the MELF positive group. The presence of MELF pattern may indirectly affect the prognosis negatively with the increase in LVSI.

Keywords: Endometrial carcinoma, MELF, Lenfovascular invasion

ARTICLE HISTORY
Recieved 13.07.2024
Accepted 09.12.2024

ÖZET

Amaç: Mikrokistik, Elonge ve Fragmente(MELF) myoinvazyon paterninin diğer histopatolojik faktörlerle ilişkili olup olmadığını ve böylece lenf nodu metastazının artmış bir görülme sıklığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktı, dolayısıyla ileri evre hastalık için ek bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir mi?

Yöntem: Mart 2015 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrial kanser için ameliyat edilen 105 hasta bu çalışmaya dahil edildi. MELF pozitif ve negatif gruplar arasında sağkalım ve nüks oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hastalıksız sağkalım eğrileri MELF(+) ve MELF(-) gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,310). 5 yıllık hastalıksız sağkalım MELF(+) grubunda %88,1 iken, MELF(-) grubunda %93,2 idi. Genel sağkalım eğrileri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (P=0,894). 5 yıllık genel sağkalım MELF(+) grubunda %90,8 iken, MELF(-) grubunda %93,1 idi.

Sonuç: Endometrioid tip endometrial kanserde MELF invazyon paterninin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmedi. MELF pozitif grupta anlamlı derecede daha yüksek bir LVSI insidansı bulduk. MELF paterninin varlığı, LVSI'da artışla dolaylı olarak prognozu olumsuz etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium karsinomu, MELF, Lenfovasküler invazyon

Correspondence: Metehan Uzundal, Keşan Hospital , Department of Obstetrics and Gynecology, Edirne, Türkiye.
E-mail: metehan_uzndl@hotmail.com

Cite this Article: Uzundal M, Şenol T, Özkaya E. The Relationship Of Melf (Microcystic, Elongated And Fragmented) Invasion Pattern With Prognostic Factors In Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):101-110. **Journal Websitesi:** https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

There has been an increasing trend in the incidence of endometrial carcinoma. The most commonly encountered histological subtype is endometrioid carcinoma (1). Although the histopathological grade of the tumor is a good indicator for outcome prediction, a better histologic indicator is still required to predict outcomes, ensure careful follow-up, enable early detection of a recurrence, and improve prognosis in patients with low-grade endometrioid carcinoma. Several types of myometrial invasion have been proposed such as infiltrating type, broad front type, adenoma malignum type, adenomyosis-like type, and "microcystic, elongated, and fragmented (MELF)" type (2,3). Depth of invasion has been the most frequently used parameter for predicting outcomes (4). While the standard surgical treatment for endometrioid endometrial adenocarcinoma remains total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, there is controversy regarding the indications for and type of lymphadenectomy that should be performed (5,6). Few studies have focused on the benefits of lymphadenectomy in patients with stage IA [former International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 1B)], grade 1 or 2 endometrial carcinoma. The results of these studies revealed that women in the lymphadenectomy group did not provide any survival benefit (7-9).

In addition, the risk of pelvic recurrence was found to vary between 0% and 2% (10). Lymphadenectomy prolongs operative time and is associated with potential short- and long-term side effects (11). Additional pelvic radiotherapy is recommended for patients with additional risk factors such as deep myometrial invasion or lymphovascular tumor embolism in the hysterectomy material (12). Recently, a distinct pattern of myometrial invasion has been described, referred to as 'MELF' (4). This pattern is characterized by neoplastic glands that separate by sacculating outward, forming microcysts covered with flat epithelium due to a fibromyxoid stromal reaction (Figure 1). The glands often contain dense neutrophilic infiltrates within their lumens, with an accompanying fibromyxoid stroma observed around them. This microcystic, elongated and fragmented (MELF) myometrial invasion pattern was initially reported in a small series of three cases and was associated with a histiocyte-like lymph node metastasis pattern (13).

The aim of this study was to investigate whether the MELF pattern of myometrial invasion is associated with increased lymph node metastasis formation and, therefore, can be considered an additional risk factor for advanced disease.

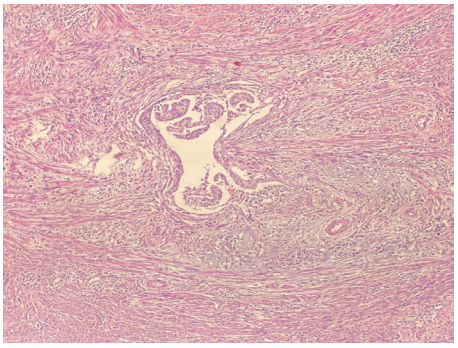


Figure 1. Typical MELF myoinvasion pattern: Microcystic, elongated and fragmented tumor cells associated with extensive fibromyxoid and inflammatory stromal reaction. Hematoxylin and eosin stained preparation

MATERIALS AND METHODS

Patients who underwent surgery for endometrial cancer between March 2015 and October 2020 in the Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bağcılar Training and

Research Hospital, were included in this study. Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of T.C. Ministry of Health Istanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital with protocol code 214, dated 2021.

All patients underwent at least total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, and in some cases, additional procedures such as pelvic lymphadenectomy, paraaortic lymphadenectomy, or infracolic omentectomy were performed. The decision for systematic lymphadenectomy was based on preoperative findings and intraoperative frozen section results. Systematic lymphadenectomy was performed for patients with grade 3 tumors, grade 2 tumors larger than 2 cm, myometrial invasion greater than 50%, or cervical involvement. The FIGO 2009 criteria were used to establish the final pathology diagnosis of endometrial cancer. Patients (n=105) whose final pathology results showed endometrioid carcinoma with myometrial invasion were included in the study, while non-endometrioid endometrial carcinomas and tumors confined to the endometrium were excluded. Patient information, surgical procedures, and pathology results were obtained from the hospital's patient information system. Prognostic information, such as survival and disease recurrence, was gathered from patient files, computer records, and telephone interviews. Informed consent was obtained from the patients at the time of admission. Postoperative adjuvant treatments were determined according to the decisions of the hospital's oncology council. Low-risk patients with grade 1 or 2 tumors smaller than 2 cm in diameter and with myometrial invasion less than 50% did not receive postoperative radiotherapy or chemotherapy. The existing hematoxylin-eosin-stained pathology slides of the patients were re-examined by a pathology specialist for the MELF myoinvasion pattern. Cases were divided into two groups based on the presence or absence of the MELF myoinvasion pattern under microscopy. Among these groups, pathological features such as tumor grade, myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), tumor size, and stage, as well as demographic and clinical features such as age, diabetes, hypertension, and BMI, were compared.

Survival and recurrence rates were evaluated between the MELF positive and negative groups. In addition, DFS and OS were evaluated separately according to stage, grade, LVSI, tumor size, and myometrial invasion using Kaplan-Meier analysis.

Statistical Analysis

SPSS 20.0 (SPPS Inc, Chicago, IL, USA) statistical package program was used for the statistical evaluation of the study data. Normality and homogeneity analyses were performed using the Kolmogorov-Smirnov and Levene's tests. The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used to compare numerical data as descriptive statistics tests, while the Chi-square test was used to compare categorical data. Disease-free survival and overall survival times were evaluated using Kaplan-Meier analysis. Cox regression analysis was performed to examine the effects of different prognostic factors on disease-free survival and overall survival. A 95% confidence interval (P=0.05) was used for the evaluation of all data.

RESULTS

Among the 105 women, 4 (3.8%) were of normal weight, 28 (26.6%) were overweight, and 73 (69.5%) were obese. Considering the surgical FIGO staging of the patients, 83 (79%) were stage 1, 7 (6.66%) were stage 2, and 15

(14.3%) were stage 3. There were no stage 4 patients included in the study.

After examining the pathology slides of the patients, the MELF (microcystic-elongated-fragmented) pattern was found to be positive in 29 (27.62%) patients and negative in 76 (72.38%) patients. The MELF-positive and MELF-negative groups were compared in terms of pathological features and prognostic findings, such as recurrence and survival. Accordingly, while the mean age was 61.66 ± 7.18 years in the MELF(+) group and 60.95 ± 9.48 years in the MELF(-) group, with no significant difference between the groups (P=0.646).

In terms of tumor size, the mean size was 5.17 cm in the MELF(+) group compared to 4.27 cm in the MELF(-) group (P=0.207). In addition, 13 patients had tumors smaller than 2 cm, while 92 patients had tumors 2 cm or larger.

Recurrence was observed in 7 of 105 patients during follow-up. The recurrence rate in patients is 6.6%. MELF(+) in 3(10.34%) of 29 patients; Recurrence was observed in 7 of the 105 patients during follow-up, corresponding to a recurrence rate of 6.6%. Recurrence occurred in 3 (10.34%) of the 29 MELF(+) patients and in 4 (5.26%) of the 76 MELF(-) patients. Although the difference was not statistically significant, the recurrence rate was approximately twice as high in the MELF(+) group (P=0.351). The mean disease-free survival (DFS) was 29.97 months in the MELF(+) group compared to 36 months in the MELF(-) group. While not statistically significant, DFS was lower in the MELF(+) group (P=0.092). During the follow-up period, 7 (6.66%) deaths were observed among the 105 patients, all due to primary tumors. Two deaths occurred in the MELF(+) group, while five occurred in the MELF(-) group, with no significant difference found between the groups (P=0.092).

When the patients were evaluated in terms of grade, it was found that 37 (35.23%) were in grade 1, 49 (46.66%) were in grade 2, and 19 (18.09%) were in grade 3. Among the MELF(+) patients, there were 6 grade 1, 19 grade 2, and 4 grade 3 patients, while the MELF(-) group consisted of 31 grade 1, 30 grade 2, and 15 grade 3 patients. Although the p-value approached 0.05, the relationship between grade and MELF was not statistically significant (P=0.053). Of the included patients, 74 (70.48%) had less than 50% myometrial invasion, while 31 (29.52%) had 50% or more. Among the MELF(+) patients, 13 had ≥ 50% myometrial invasion, compared to 18 in the MELF(-) group. There was no significant difference between the groups (P=0.942). Cervical stromal involvement was present in 4 (13.8%) of the 29 MELF(+) patients and in 10 (13.16%) of the 76 MELF(-) patients, which was not statistically significant (P=0.932).

Adnexal/ovarian metastases were present in 8 (7.6%) of the 105 patients. Among the MELF(+) group, 4 (13.8%) had adnexal/ovarian metastasis, while 4 (5.26%) of the MELF(-) group had metastases (P=0.141).

Considering the surgical staging, there were 83 (79%) stage 1, 7 (6.66%) stage 2, and 15 (14.3%) stage 3 patients. No stage 4 patients were included. Among the 29 MELF(+) patients, 21 (72.4%) were stage 1, 2 (6.9%) were stage 2, and 6 (20.7%) were stage 3. Among the 76 MELF(-) patients, 62 (81.6%) were stage 1, 5 (6.6%) were stage 2, and 9 (11.8%) were stage 3. No significant statistical relationship was found between the groups in terms of stage (P=0.502). Regarding lymphovascular space invasion (LVSI), LVSI was present in 50 (47.6%) of the 105 patients. Among the MELF(+) patients, 19 (65.5%) had LVSI, while 31 (40.8%) of the MELF(-

) patients had LVSI. The relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023). Disease-free survival (DFS) curves were compared between the MELF(+) and MELF(-) groups, but no statistically significant difference was found (P=0.310). The 5-year DFS was 88.1% in the MELF(+) group and 93.2% in the MELF(-) group. No significant difference was found between the overall survival (OS) curves (P=0.894). The 5-year OS was 90.8% in the MELF(+) group and 93.1% in the MELF(-) group.

When the patients were grouped according to stage, a significant difference was found in the DFS curves (P=0.001). Similarly, a significant difference was found between the groups in terms of OS (P=0.001).

When the patients were divided into three groups based on grade, grades did not have a significant effect on DFS.

When the patients were compared in terms of overall survival (OS) across the three grade groups, no significant relationship was found (P=0.066).

No significant disparities emerged between tumor sizes (<2 cm vs. ≥2 cm) regarding disease-free survival (DFS) or overall survival (OS). Among patients with tumors smaller than 2 cm, the 5-year DFS rate was 100%, while it was 90.3% for those with tumors of 2 cm or larger (P=0.316). Similarly, the 5-year OS was 100% for the <2 cm tumor group and 91.6% for the ≥2 cm tumor group, with no significant difference (P=0.329).

Analysis of factors influencing DFS revealed no significant impact of myometrial invasion. The 5-year DFS rates were 94.3% for patients with less than 50% myometrial invasion and 84.3% for those with 50% or more (P=0.460). Likewise, there was no significant difference in OS between these groups, with 5-year OS rates of 89.9% for <50% myometrial invasion and 100% for ≥50% myometrial invasion (P=0.081).

Cox regression analysis identified stage (P=0.021) and diabetes (P=0.016) as significantly associated with disease-free survival. However, no parameter had a statistically significant effect on overall survival in the Cox regression analysis.

DISCUSSION

Determining prognostic factors for risk calculations remains an ongoing area of research. Studies have focused on factors such as lymphovascular space invasion (LVSI), deep myometrial invasion, lymph node involvement, lower uterine segment involvement, and molecular markers. Myometrial invasion can manifest in various forms, including well-circumscribed (pusher), diffuse stromal inflammation, adenomyosis-like, adenoma malignum, and the MELF pattern. The subject of our research is the MELF myoinvasion pattern.

MELF(+) was detected in 29 (27.6%) of 105 endometrioid endometrial cancer cases in our study. The MELF myoinvasion pattern, first described by Murray et al. in 2003, has an incidence ranging from 7% to 48% in various studies. In Murray et al.'s study, MELF(+) was found in 44.3% of 115 cases with myometrial invasion out of 175 endometrial cancer cases examined. In Naki et al.'s study of 83 cases, the rate of MELF(+) was 42.2%, while Altunpulluk et al. reported a 23.1% incidence in a series of 121 cases. The incidence of MELF in our study is consistent with the literature (14,15).

Most of the patients, about 75%, were diagnosed at an early stage, and their final prognosis was relatively favorable. In our study, 79% of the

patients were stage 1, a rate consistent with the literature.

Stage is the foremost prognostic factor in endometrial cancer, with survival rates decreasing as the stage advances. In Choi et al.'s study, 5-year survival rates were 81.8% for stage 1, 62.9% for stage 2, and 37% for stage 3 (16). Similarly, Buldanlı et al. reported survival rates of 91.2%, 75.2%, and 17.4% for stages 1, 2, and 3-4, respectively. Our study revealed significant differences in disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) by stage (P=0.001). Specifically, 5-year OS rates were 95.5% for stage 1, 100% for stage 2, and 73.3% for stage 3. Additionally, Cox regression analysis identified stage as an independent prognostic factor for DFS (P=0.021).

In our study, the incidence of MELF increased with stage progression: 25.3% in stage 1, 28.5% in stage 2, and 40% in stage 3. While the relationship between stage and MELF lacked statistical significance, further research is needed. Altunpulluk et al. found MELF to be associated with advanced stages, with 10 stage 3 patients in the MELF(+) group compared to 4 in the MELF(-) group. Similarly, Kihara et al. reported a significant correlation between MELF positivity and advanced disease, with rates of 29% for stage 3+ in the MELF(+) group compared to 9% in the MELF(-) group (17).

Endometrial cancer typically affects postmenopausal women, with an average onset age of 60, and only 5% of cases occur in women under 40. The mean age of patients in our study was 61 ± 8.9 years, which aligns with this demographic trend. In terms of metabolic and chronic diseases, hypertension, diabetes mellitus (DM), and obesity are known to increase the risk of endometrial cancer. The higher rates of DM (47.6%) and hypertension (56.2%) in our study population support this association. However, there was no significant difference between the MELF-positive and MELF-negative groups regarding DM, hypertension, and obesity (P=0.429, P=0.897, P=0.452, respectively). Chia et al.'s study also highlights the increased risk of death associated with obesity and diabetes following an endometrial cancer diagnosis (18). In our Cox regression analysis, diabetes was significantly associated with disease-free survival (P=0.016).

Limited studies have explored the myometrial invasion pattern in endometrial cancer. Murray et al. investigated the presence and outcomes of the MELF pattern in 115 cases of endometrial cancer with myometrial invasion (4). They found that recurrence and death were more common in cases with a fibromyxoid stromal response involving lymphovascular space invasion (LVSI), often associated with the MELF pattern. However, they concluded that the MELF pattern alone was not an independent prognostic factor. Similarly, our study did not find a significant effect of MELF positivity on disease-free survival or overall survival in the univariate analysis. Although not statistically significant, the recurrence rate was approximately twice as high in MELF(+) patients, and disease-free survival rates were lower. Additionally, the relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023), suggesting that MELF positivity may negatively impact prognosis by increasing the rate of LVSI.

Stewart et al. identified 133 out of 170 patients with endometrioid endometrial cancer, among whom 27 were MELF(+) patients (19). They reported a MELF incidence of 20.3% in their study, compared to 27.6% in ours. They argued that the MELF pattern is exclusive to endometrioid endometrial and low-grade cancers. Additionally, they found focal mucinous

differentiation and LVSI more frequently in MELF-positive patients. The LVSI positivity rate in MELF(+) patients was 63%, which is comparable to the 65.5% rate observed in our study and consistent with the literature.

Cole et al. suggested in their review that the type of myometrial invasion pattern is crucial in assessing the depth of myometrial invasion and can impact prognosis (2). They noted a higher frequency of lymphovascular space invasion in the MELF pattern. Many studies have associated the MELF invasion pattern with the presence of LVSI (3, 4, 14). A recent study of 979 cases reported that the MELF pattern was associated with LVSI (20).

Altunpulluk et al. compared clinicopathological features between MELF-positive and MELF-negative groups (15). They found that low grade, deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, lymphovascular space invasion, lymph node metastasis, and advanced clinical stage were more common in the MELF-positive group. However, in our study, apart from LVSI, no significant differences were observed between the MELF-positive and MELF-negative groups. Due to an insufficient number of lymph node-positive patients in our cohort, we did not compare the groups based on lymph node involvement.

In a study by Özgül et al. (2020), the impact of myometrial invasion patterns on prognosis in patients with low-grade endometrioid endometrial cancer was investigated. They found the MELF pattern in 69 (25%) of 276 cases. Although the presence of the MELF pattern in myometrial invasion was an independent risk factor for lymphatic spread, the rate of lymph node metastasis was higher in patients with this pattern (P<0.001).

In addition, according to the results of the study, a significant decrease in the rate of disease-free survival (DFS) was observed in the presence of the MELF pattern in myometrial invasion (P=0.015). The authors concluded that the MELF myoinvasion pattern is associated with a more aggressive clinical course. However, in our study, no significant difference was found between the DFS curves of the MELF-positive and MELF-negative groups (P=0.310). Although not statistically significant, the recurrence rate in MELF(+) patients was approximately twice as high. While the 5-year DFS was found to be 88.1% in the MELF(+) group, it was 93.2% in the MELF(-) group. Although these rates were not statistically significant, DFS rates were lower in MELF(+) patients, indicating the need for studies with higher patient numbers.

In the study by Pavlakis et al., endometrioid endometrial carcinomas were divided into two groups: patients who underwent only hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, and patients who had additional lymph node sampling (21). Of the 99 patients who underwent lymph node sampling, MELF was positive in 13 and negative in 86. Lymph node involvement was observed in 7 (53.8%) of the MELF-positive patients, while lymph node involvement was observed in 6 (7%) of the MELF-negative patients. MELF positivity was found to be significantly associated with lymph node involvement (P=0.00014). However, no recurrence or death was observed in any of the patients with MELF invasion in this study. This finding agrees with Murray et al., who reported that the MELF invasion pattern alone was not associated with a negative outcome. In our study, there was no statistically significant effect of MELF positivity on disease-free survival or overall survival. However, the presence of lymphovascular space invasion (LVSI) is an important pathological finding that

affects recurrence and survival in endometrial cancer. Studies have shown that LVSI positivity in endometrial cancer is an independent prognostic factor for lymph node involvement. In the study conducted by De Gois et al., patients with and without recurrence were divided into two groups over a 5-year period to compare the prognostic values of histological grade, myometrial invasion, and LVSI. They reported that LVSI was more frequent in the recurrence-positive group and that it was a reliable parameter for worse prognosis. In the same study, they found that LVSI was always accompanied by myometrial invasion (22). Similarly, Gemer et al. reported that patients with positive LVSI had more advanced disease, a higher recurrence rate, and worse 5-year survival (23). In our study, LVSI was observed in 65.5% of MELF(+) patients. The relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023), suggesting that MELF positivity may indirectly increase lymph node involvement by increasing LVSI.

In Kihara et al.'s study, the MELF pattern was present in 11% of low-grade endometrioid carcinoma cases but absent in high-grade cases. It was associated with larger tumor size, >50% myometrial invasion, advanced stage, LVSI, and lymph node metastasis (17). Similarly, Naki et al. found the MELF pattern significantly linked to lymphovascular invasion in 83 cases of endometrioid endometrial carcinoma (14). However, unlike our study, they found MELF positivity associated with high-grade tumors and deep myometrial invasion.

Sancı et al. examined 27 endometrioid endometrial carcinoma patients with grade 1-2 and lymph node involvement, compared to 28 grade 1-2 patients without lymph node involvement (24). They identified MELF invasion and LVSI as predictors for lymph node involvement. However, similar to our findings, they found no statistically significant effect of MELF invasion on disease-free survival.

Quick et al., in their study of 98 patients with low-grade myoinvasive endometrioid endometrial carcinoma, showed that lymphovascular invasion was more common in MELF-positive patients, but lymph node involvement was not frequent (25).

To further elucidate the role of MELF invasion in prognosis and survival, a systematic review was published, including articles written until May 2018. This review consisted of 14 studies and 588 patients. All included patients were evaluated for the presence of the MELF myometrial invasion pattern. Accordingly, MELF-positive patients were found to have a higher probability of larger tumor size, high-grade tumors, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, and >50% myometrial invasion. However, no difference was reported in disease-free survival, overall survival, or vaginal recurrence rates (26).

CONCLUSION

Studies since Murray et al.'s 2013 research have explored the relationship between the MELF myometrial invasion pattern and clinicopathological features in endometrioid endometrial cancer, but a definitive consensus remains elusive. Our study similarly found no significant impact of the MELF invasion pattern on disease-free or overall survival in this cancer type. However, we observed a notably higher incidence of lymphovascular space invasion (LVSI) in the MELF-positive group (P=0.023). This suggests that the presence of the MELF pattern may indirectly worsen prognosis through increased LVSI. Further research with larger cohorts and longer follow-up periods is needed to clarify these findings.

In addition, our study identified stage and diabetes as independent risk factors for disease-free survival in endometrioid endometrial cancer (EEC). With this study, we aim to contribute to the existing literature.

ACKNOWLEDGMENT

Conflict of Interest: On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Support Resources: No financial support was used by authors during this study.

Ethical Declaration: Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of T.C. Ministry of Health Istanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital with protocol code 214, dated 2021.

Authorship Contributions: MU, TŞ, EÖ, Concept: MU, TŞ, EÖ, Design:MU, TŞ, EÖ, Supervising: MU, TŞ, EÖ, Financing and equipment:.MU, TŞ, EÖ, Data collection and entry: MU, TŞ, EÖ, Analysis and interpretation: MU, TŞ, EÖ, Literature search: MU, TŞ, EÖ, Writing: MU, TŞ, EÖ, Critical review: MU, TŞ, EÖ

REFERENCES

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0. Epub 2015 Sep 6. PMID: 26354523.

2. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. Adv Anat Pathol. 2013 May;20(3):141-7. doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d17cc. PMID: 23574770.

3. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. Int J Gynecol Pathol. 2012 Jul;31(4):337-43. doi: 10.1097/PGP.0b013e31823ff422. PMID: 22653347.

4. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. Int J Gynecol Pathol. 2003 Oct;22(4):324-33. doi: 10.1097/01.pgp.0000092161.33490.a9. PMID: 14501811.

5. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I, Makedos G. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2006 May;274(2):91-6. doi: 10.1007/s00404-006-0138-y. Epub 2006 Mar 4. PMID: 16518607.

6. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, Yun HJ. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1998 Aug;70(2):165-71. doi: 10.1006/gyno.1998.5098. PMID: 9740684.

7. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J. Natl Cancer Inst. 2008; 100; 1707–1716.

8. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol. Oncol. 1995; 56; 29–33.

9. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23; 3668–3675.

10. Alektiar KM, McKee A, Lin O et al. The significance of the amount of myometrial invasion in patients with Stage IB endometrial carcinoma. Cancer 2002; 95; 316–321.

11. Bottke D, Wiegel T, Kreienberg R, Kurzeder C, Sauer G. Stage IB endometrial cancer. Does lymphadenectomy replace adjuvant radiotherapy? Strahlenther. Onkol. 2007; 183; 600–604.

12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2004; 92; 744–751.

13. McKenney JK, Kong CS, Longacre TA. Endometri adenocarcinoma associated with subtle lymph-vascular space invasion and lymph node metastasis: a histologic pattern mimicking intravascular and sinusoidal histiocytes. Int. J. Gynecol. Pathol. 2005; 24; 73–78.

14. Naki MM, Oran G, Tetikkurt S, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern of invasion in relation to histopathologic and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma. Journal of the Turkish German Gynecological Association, 2017;18(3), 139.

15. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, et al. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015;35(4), 397-402.).

16. Choi, E. C., Kim, J. H., Kim, O. B., Byun, S. J., Park, S. G., & Kwon, S. H. (2012). Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. Radiation oncology journal, 30(3), 108.

17. Kihara, A., Yoshida, H., Watanabe, R., Takahashi, K., Kato, T., Ino, Y., ... & Hiraoka, N. (2017). Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. The American journal of surgical pathology, 41(7), 896-905.

18. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. International Journal of Gynecologic Cancer, 2007;17(2).

19. Stewart CJR, Brennan BA, Leung YC, et al. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. Pathology, 2009;41(5), 454-459.

20. Van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. Gynecol Oncol. 2022;166(3):530-537. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.027

21. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. Histopathology, 2011,58(6), 966-973.

22. De Góis N, Martins NV, Abrão F, et al. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. Revista paulista de medicina. 1993;111(3):385-90.

23. Gemer O, Arie AB, Levy T, et al. Lymphvascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2007;33(5):644-7.

24. Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, et al. MELF pattern for predicting lymph node involvement and survival in grade I-II endometrioid-type endometrial cancer. International Journal of Gynecological Pathology, 2018;37(1), 17-21.

25. Quick CM, May T, Horowitz N S, et al. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. International journal of gynecological pathology, 2012;31(4), 337-343.

26. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, et al. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018;230, 147-152.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 111-117
https://doi.org.10.59215/trsgo.1594232

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

Uterin sarkomların preoperatif tahmininde sistemik inflamasyon belirteçlerinin rolü

The role of systemic inflammation markers in the preoperative prediction of uterine sarcomas

Görkem Ülger[1], **Kasım Akay**[1]

[1] Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan pan-immün inflamasyon değeri (PIV) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi kliniğinde Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak uterin sarkom tanısı alan 42 hasta ile aynı dönemde myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan 218 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, gravida, parite, preoperatif tam kan parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların SII ve PIV değerleri hesaplandı.

Bulgular: Sarkom grubunda medyan yaş 60 (39-87) yıl, myoma uteri grubunda ise 49 (35-82) yıl olarak bulundu (p=0.000). Sarkom grubunda ortanca gravida 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-10) olarak bulundu (p=0.009). Sarkom grubunda ortanca parite 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-8) olarak bulundu (p=0.003). Sarkom grubunda ortanca nötrofil sayısı 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL, myoma uteri grubunda ise 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL olarak bulundu (p=0.042). Sarkom grubunda ortanca ALT değeri 14 (6-28) U/L, myoma uteri grubunda ise 16 (6-84.4) U/L olarak bulundu (p=0.036). Sarkom grubunda medyan SII değeri 791.4 (247.8-3971), myoma uteri grubunda ise 621.9 (142.9-2892.5) olarak bulundu (p=0.011). Sarkom grubunda medyan PIV değeri 374.8 (126.4-2740.7), myoma uteri grubunda ise 319.5 (52.9-2863.6) olarak bulundu (p=0.026).

Sonuç: Bu çalışma, uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için preoperatif bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uterin sarkom, Myoma uteri, SII, PIV, İnflamasyon

ABSTRACT

Aim: To investigate the role of systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV) in predicting uterine sarcoma preoperatively.

Material and Method: This retrospective study included 42 patients diagnosed with uterine sarcoma and 218 patients diagnosed with uterine leiomyoma after hysterectomy performed with a preoperative diagnosis of uterine leiomyoma at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between January 2018 and December 2023. Age, gravidity, parity, preoperative complete blood count parameters, and liver function tests were retrospectively reviewed. SII, and PIV were calculated for all patients.

Results: The median age was 60 (39-87) years in the sarcoma group and 49 (35-82) years in the uterine leiomyoma group (p=0.000). The median gravidity was 3 (0-11) in the sarcoma group and 2 (0-10) in the uterine leiomyoma group (p=0.009). The median parity was 3 (0-11) in the sarcoma group and 2 (0-8) in the uterine leiomyoma group (p=0.003). The median neutrophil count was 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL in the sarcoma group and 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL in the uterine leiomyoma group (p=0.042). The median ALT level was 14 (6-28) U/L in the sarcoma group and 16 (6-84.4) U/L in the uterine leiomyoma group (p=0.036). The median SII was 791.4 (247.8-3971) in the sarcoma group and 621.9 (142.9-2892.5) in the uterine leiomyoma group (p=0.011). The median PIV was 374.8 (126.4-2740.7) in the sarcoma group and 319.5 (52.9-2863.6) in the uterin leiomyoma group (p=0.026).

Conclusion: This study demonstrates that preoperative SII and PIV values are significantly higher in patients with uterine sarcoma compared to those with uterin leiomyoma. These findings suggest that SII and PIV may be used as a preoperative marker for uterine sarcoma.

Keywords: Uterine sarcoma, Uterin leiomyoma, SII, PIV, Inflammation

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 03.12.2024
Kabul 31.12.2024

Sorumlu Yazar: Kasım Akay, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.
E-mail: kasimakay57@gmail.com

Nasıl Atıf Yapılmalı: Ülger G, Akay K. Uterin Sarkomların Preoperatif Tahmininde Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Rolü. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):111-117.
Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Uterin sarkomlar, kadın genital sisteminin nadir görülen ancak agresif seyreden malign tümörleridir. Uterin sarkomlar, tüm jinekolojik malignitelerin %1-3'ünü ve tüm uterin malignitelerin %7'sini oluşturur (1). Uterin sarkomlar, genellikle menopoz sonrası dönemde görülür ve en sık görülen histolojik tipi leiomyosarkomdur (2). Uterin sarkomların klinik prezentasyonu, myoma uteri gibi benign uterin tümörlerle benzerlik gösterir. Bu nedenle, preoperatif tanısı genellikle zordur (3). Uterin sarkomların prognozu, histolojik tipe, tümörün evresine ve tedaviye yanıtına bağlı olarak değişir. Erken evre uterin sarkomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %50-70 iken, ileri evre uterin sarkomlarda bu oran %10-20'ye düşmektedir (4).

Uterin sarkomların preoperatif tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve tümör belirteçleri (CA-125, laktat dehidrojenaz) sınırlı duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (5). Uterin sarkomu tanısında karşılaşılan zorluklardan biri de dejeneratif myoma uteriden ayırt etmektir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) genellikle doğru tanıyı koymak için kullanılsa da şu anda uterin sarkomlar ile dejeneratif myoma uteri arasında kesin bir ayrım yapmak zor olmaya devam etmektedir(6). Bu nedenle, uterin sarkomu myoma uteriden ayırt etmeye yardımcı olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Giderek artan sayıda bilimsel çalışma, sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir(7). Tümör immün-mikroçevresi son yıllarda giderek daha belirgin hale gelmiştir. İnflamatuar mediatörler ve inflamatuvar hücreler mikroçevrenin önemli unsurlarıdır. Kronik sistemik inflamasyon tümörlerin oluşumu, gelişimi ve metastazıyla ilişkilidir(8). İnflamasyon temelli skorların çeşitli kanser türlerinde hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı hakkında bilgi veren prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir(9). Bu skorlar, rutin kan tahlillerinden elde edilen veriler kullanılarak hesaplanır ve nispeten ucuz testlerdir.

SII ve PIV çeşitli malignitelerde prognostik belirteçler olarak değerlendirilmiştir. SII, over kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser gibi solid tümörlerde kötü prognoz ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Benzer şekilde, PIV de akciğer kanseri, gastrik kanser ve hepatoselüler karsinom gibi kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan PIV ve SII skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi kliniğinde Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak karsinosarkom, leiomyosarkom, düşük dereceli stromal sarkom, yüksek dereceli stromal sarkom ve undiferansiye stromal sarkom tanısı alan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Aynı dönemde myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan hastalar kontrol grubu olarak dahil edildi. Diğer jinekolojik maligniteleri ve bilinen inflamatuvar hastalıkları, over kistleri, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalığı veya adenomyozisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için üniversitemiz Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.11.2024/ 2024/1106).

Yaş, gravida, parite, preoperatif tam kan parametreleri [hemoglobin, hematokrit, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW)] ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri elektronik tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastaların NLR, SII ve PIV değerleri nötrofiller, monositler, trombositler ve lenfositler gibi sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı kan hücresi sayımları kullanılarak hesaplanmıştır. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır. SII, NLR ve trombosit sayısının çarpılmasıyla, PIV ise SII ve monosit sayısının çarpılmasıyla hesaplanmıştır.

Demografik özellikler, hematolojik parametreler, PIV ve SII skorlarının myoma uteri ve sarkom hastaları arasında farklılık gösterip göstermediği ve PIV ve SII skorunun preoperatif uterin sarkomu öngörmedeki rolü araştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (ver. 22.0; SPSS Inc., Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve medyan (min-maks) olarak ifade edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde myoma uteri ön tanısıyla histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak uterin sarkom tanısı alan 42 hasta ile aynı dönemde myoma uteri ön tanısıyla histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan 218 hastanın verilerini içermektedir. Çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan PIV ve SII skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Histopatolojik alt tipler incelendiğinde, 16 hasta karsinosarkom, 10 hasta leiomyosarkom, 3 hasta düşük dereceli stromal sarkom, 7 hasta yüksek dereceli stromal sarkom ve 6 hasta undiferansiye stromal sarkom olarak raporlandı. Karsinosarkom en sık görülen histopatolojik alt tip olarak tespit edildi.

Çalışmamızda sarkom ve myoma uteri gruplarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Sarkom grubunda medyan yaş 60 (39-87) yıl, myoma uteri grubunda ise 49 (35-82) yıl olarak bulundu ($p=0.000$). Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Gravida ve parite sayıları da gruplar arasında karşılaştırıldı. Sarkom grubunda ortanca gravida 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-10) olarak bulundu ($p=0.009$). Sarkom grubunda ortanca parite 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-8) olarak bulundu ($p=0.003$). Gruplar arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Preoperatif hematolojik parametreler incelendiğinde, hemoglobin, hematokrit, lenfosit, monosit, trombosit sayısı, MPV, RDW, PDW, AST değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu, rutin hematolojik parametrelerin uterin sarkom ve myoma uteri ayırımında yeterli olmadığını göstermektedir.

Tablo 1. Myoma uteri ve sarkom hastalarının özellikleri

	Leiomyoma (n=218) Median (min-max)	Sarcoma (n=42) Median (min-max)	p
Age (year)	49.0 (35-82)	60.0 (39-87)	0.000*
Gravity	2.0 (0-10)	3.0 (0-11)	0.009*
Parity	2.0 (0-8)	3.0 (0-11)	0.003*
Hemoglobin (g/dl)	12.5 (7.5-16.4)	12.3 (7.5-14.5)	0.216
Hematocrit (%)	38.0 (22-47)	37.0 (24-44)	0.299
Lymphocyte (10^3/µL)	2.08 (0.72-5.06)	1.89 (0.56-4.84)	0.342
Neutrophil (10^3/µL)	4.37 (1.80-12.74)	5.18 (1.79-10.15)	0.042*
Monocyte (10^3/µL)	0.50 (0.15-1.02)	0.51 (0.27-1.09)	0.931
Platelet (10^3/µL)	288 (88-740)	302.5 (126-651)	0.130
MPV (fL)	10.4 (8.3-10.8)	10.5 (8.4-13.)	0.736
RDW (%)	13.9 (11.0-34.3)	14.1 (12.1-28.0)	0.913
PDW (fL)	12.0 (8.0-28.0)	12.0 (9.0-18.0)	0.953
ALT (U/L)	16.0 (6.0-84.4)	14.0 (6.0-28.0)	0.036*
AST (U/L)	19.0 (11.0-42.5)	19.0 (9.0-59.5)	0.922
SII	621.9 (142.9-2892.5)	791.4 (247.8-3971.0)	0.011*
PIV	319.5 (52.9-2863.6)	374.8(126.4-2740.7)	0.026*

MPV; Mean Platelet volume, RDW; Red Cell Distribution Width, PDW; Platelet Distribution Width, ALT; Alanine aminotransferase, AST; Aspartate aminotransferase, SII; Systemic Immune-inflammation index, PIV; Pan-Immune-Inflamation value

Ancak, sarkom grubunda ortanca nötrofil sayısı 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL, myoma uteri grubunda ise 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL olarak bulundu (p=0.042). Sarkom grubunda ortanca ALT değeri 14 (6-28) U/L, myoma uteri grubunda ise 16 (6-84.4) U/L olarak bulundu (p=0.036). Gruplar arasında nötrofil sayısı ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sarkom grubunda nötrofil sayısının daha yüksek ve ALT değerinin daha düşük olması, sarkomun sistemik inflamatuar yanıtı farklı şekilde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

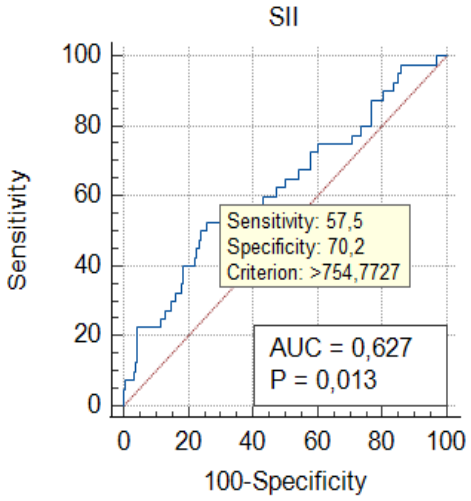
Çalışmanın temel amacı olan PIV ve SII skorlarının değerlendirilmesinde, sarkom grubunda medyan SII değeri 791.4 (247.8-3971), myoma uteri grubunda ise 621.9 (142.9-2892.5) olarak bulundu (p=0.011). Sarkom grubunda medyan PIV değeri 374.8 (126.4-2740.7), myoma uteri grubunda ise 319.5 (52.9-2863.6) olarak bulundu (p=0.026). Gruplar arasında SII ve PIV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ROC analizine göre, SII için kesme değeri 754.7 olarak belirlendi ve bu değerde SII'nin uterin sarkom tanısındaki sensitivitesi %57.50, spesivitesi %70.18 olarak bulundu (p=0.013). PIV içinse kesme değeri 429.61 olarak belirlendi ve bu değerde PIV'nin uterin sarkom tanısındaki sensitivitesi %45.0, spesivitesi %74.77 olarak bulundu (p=0.022).

Bu bulgular, uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

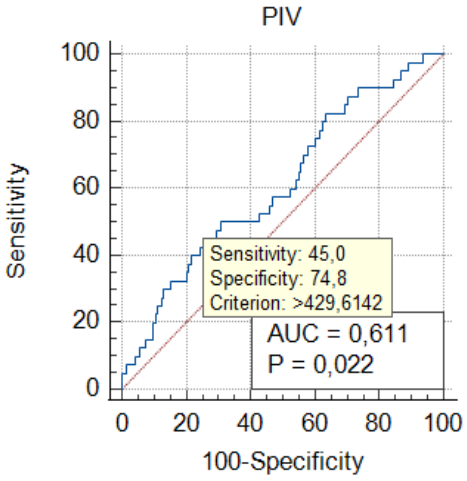
Tablo 2. Tanı tahmininde SII ve PIV için ROC analizi

	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesivite (%)	Youden indeksi	AUC	p
SII	754.77	%57.50	%70.18	0,28	0,63	0.013*
PIV	429.61	%45.0	%74.77	0,20	0,61	0,022*

SII; Systemic Immune-inflammation index, PIV; Pan-Immune-Inflamation value, AUC; Eğri altındaki alan



Şekil 1. SII'nın ROC eğrisi analizi



Şekil 2. PIV'nin ROC eğrisi analizi

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma, uterin sarkom tanısı alan hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uteri tanısı alan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için potansiyel bir preoperatif belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Uterin sarkomlar, nadir görülen ancak agresif seyreden malign tümörlerdir. Erken tanı ve tedavi, hastaların prognozunu iyileştirmede kritik öneme sahiptir. Ancak, uterin sarkomların preoperatif tanısı genellikle zordur çünkü semptomları myoma uteri gibi benign lezyonlarla benzerlik gösterir (10). Bu nedenle, uterin sarkomu myoma uteriden ayırt etmeye yardımcı olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Uterus sarkomlarının çoğu 40 ila 60 yaş arası kadınlarda görülür (11). Geniş kapsamlı bir araştırma, 50 yaş ve üzeri kadınlarda insidansın genç kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu yaşlı popülasyonda hastalığın daha sık görüldüğü anlamına gelmektedir. (12). Uterin sarkomlarla ilgili 569 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %10'unun 40 yaş altında olduğu izlenmiş (11). Bizim çalışmamızda da patoloji sonucu sarkom çıkan hastaların medyan yaşı 60 idi. Bu hastaların üç (%7,2) tanesi 40 yaş altındaydı. Bu bulgu, literatürdeki uterin sarkomların menopoz sonrası dönemde daha sık görüldüğü bilgisine paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması sarkom grubunda gravida ve parite sayılarının daha yüksek olması, sarkom gelişiminde hormonal faktörlerin rol oynayabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Son yıllarda, sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı

(PLR) ve SII gibi inflamasyon temelli skorlar, çeşitli kanser türlerinde prognostik belirteçler olarak kullanılmaktadır(13). Bu skorlar, rutin kan testlerinden kolayca hesaplanabilir ve maliyet-etkindir.

Literatürde SII ve PIV'nin çeşitli kanser türlerinde prognostik belirteç olarak kullanıldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (13). Örneğin, SII'nin over kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PIV ise akciğer kanseri, gastrik kanser ve hepatoselüler kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (14-16).

Uterin sarkomlarla ilgili olarak, inflamasyon belirteçlerinin prognostik değeri sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, NLR ve platelet lenfosit oranı (PLR)'nin uterin sarkomlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir(17, 18). Sekmek ve ark'ın 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada ise SII seviyelerinin prognozu etkileyen faktörler arasında olduğu düşünülse de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Literatürde leiomyosarkom ve myoma uterinin preoperatif ayrımında SII ve PIV'nin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda NLR nin leiomyosarkom ve myoma uterinin preoperatif ayrımında bağımsız biyomarker kullanılabileceğini saptamıştır (19, 20). Ancak, bu çalışmaların çoğu küçük örneklem gruplarına dayanmaktadır ve daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, nispeten büyük bir örneklem grubuna sahip olması ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle seçim yanlılığının minimize edilmesi yer almaktadır. Ancak, çalışmanın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Öncelikle, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle sonuçların genelleştirilebilirliği sınırlı olabilir. İkincisi, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı verilerin eksik olması mümkündür. Üçüncüsü, SII ve PIV'nin uterin sarkom gelişimindeki rolünü açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, SII ve PIV'nin uterin sarkom gelişimindeki mekanizmaların araştırılması ve bu skorların prognostik değerinin daha büyük hasta gruplarında hatta uluslararası popülasyonda değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, SII ve PIV'nin diğer prognostik faktörlerle birlikte kullanılıp kullanılamayacağı da araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için potansiyel bir preoperatif belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya geçmeden önce daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

BİLDİRİMLER

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.11.2024/2024/1106).

Yazar Katkıları: Fikir: GÜ, KA, Tasarım: GÜ, KA, Literatür tarama: GÜ, KA, Yazma: GÜ, KA, Eleştirel inceleme: GÜ, KA

KAYNAKLAR

1. Rahaman J, Cohen CJ. Gynecologic sarcomas. Holland-Frei Cancer Medicine. 2016:1-9.
2. Mahadevan P. Pathology of Uterine Sarcomas. Uterine Cancer: Diagnosis and Treatment: Springer; 2015. p. 123-43.
3. Cho Hy, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016;42(3):313-8.
4. Kurnit KC, Previs RA, Soliman PT, Westin SN, Klopp AH, Fellman BM, et al. Prognostic factors impacting survival in early stage uterine carcinosarcoma. Gynecologic oncology. 2019;152(1):31-7.
5. Wojdat R, Malanowska E. An evaluation of a Myomscore in the preoperative assessment of uterus myomatosus: a new diagnostic standard? The experience at the Mathilden Hospital in Herford, Germany. Gynecological Surgery. 2020;17(1):9.
6. Suzuki A, Aoki M, Miyagawa C, Murakami K, Takaya H, Kotani Y, et al., editors. Differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma using magnetic resonance images: a literature review. Healthcare; 2019: MDPI.
7. Shinko D, Diakos CI, Clarke SJ, Charles KA. Cancer-related systemic inflammation: the challenges and therapeutic opportunities for personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;102(4):599-610.
8. Tong L, Wang S, Zhang R, Wu Y, Xu D, Chen L. High Levels of SII and PIV are the Risk Factors of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Retrospective Study. International Journal of General Medicine. 2023;16(null):2211-8.
9. Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, Tormoen GW, Shatzel JJ, Tassi Yunga S, et al. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. Frontiers in oncology. 2018;8:78.
10. Liu J, Wang Z. Advances in the preoperative identification of uterine sarcoma. Cancers. 2022;14(14):3517.
11. Mariconde JM, Rosato O. # 828 Uterine sarcomas in patients under 40 years of age. BMJ Specialist Journals; 2023.
12. Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine sarcoma: analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016;26(6).
13. Huang Y, Chen Y, Zhu Y, Wu Q, Yao C, Xia H, et al. Postoperative systemic immune-inflammation index (SII): a superior prognostic factor of endometrial cancer. Frontiers in Surgery. 2021;8:704235.
14. Bartl T, Bekos C, Postl M, Alexander R, Polterauer S, Stefanie A, et al. The systemic immune-inflammation index (SII) is an independent prognostic parameter of survival in patients with invasive vulvar cancer. Journal of Gynecologic Oncology. 2021;32(1).
15. Tang J-N, Goyal H, Yu S, Luo H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in cancers: A systematic review and meta-analysis. Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2018;3(3).
16. Fest J, Ruiter R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer—A population-based cohort study. International journal of cancer. 2020;146(3):692-8.
17. Wang F, Dai X, Chen H, Hu X, Wang Y. Clinical characteristics and prognosis analysis of uterine sarcoma: a single-institution retrospective study. BMC Cancer. 2022;22(1):1050.
18. Jeong MJ, Park JH, Hur SY, Kim CJ, Nam HS, Lee YS. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Uterine Sarcoma. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(9):2898.
19. Suh DS, Song YJ, Roh H-J, Lee SH, Jeong DH, Lee TH, et al. Preoperative Blood Inflammatory Markers for the Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Leiomyoma. Cancer Management and Research. 2021;13(null):5001-11.
20. Jeong YY, Lee EJ, Cho EB, Ryu JM, Choi YS. The role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a supplemental tool for differential diagnosis of uterine myoma and sarcoma. CEOG. 2021;48(4):901-6.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 128
https://doi.org.10.59215/trsgo.1595035

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer

Endometrium kanseri hastalarında viseral yağ dokusu-kas oranının prognoza etkisi

Zeynep Aybikem Sağlam[1], Nur Zilan Yamiş[2], Özge Pasin[3], Hatice Kübra Arslan[1]
Sena Ekinci Ermiş[4], Mehmet Şeker[1], İsa Aykut Özdemir[1]

[1] Istanbul Medipol University, Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[2] Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye
[3] Bezmialem University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye
[3] Istanbul Medipol University, Radiology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Obesity increases the risk of endometrial cancer (EC) by 2-5 times compared to non-obese individuals. This study investigates the relationship between radiological measurements of skeletal muscle, visceral, and subcutaneous fat tissue, and their association with clinical features and survival in EC patients.

Material and Method: This retrospective study included 109 EC patients who underwent primary surgery between 2014-2024, with preoperative CT/MR imaging and BMI data available. Measurements of visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA), and skeletal muscle area (SMA) were taken at the L3-L4 vertebral level. Ratios of VFA/SMA, total fat area/SMA (TFA/SMA), and skeletal muscle index (SMI) were calculated. Associations between these metrics, clinical features, and survival outcomes were analyzed.

Results: The mean age was 61.5 years, with a BMI of 35.24; 74.3% were obese (BMI > 30). Mean disease-free survival was 96.1 months, and overall survival was 92.9 months. Advanced age and higher cancer stage correlated with recurrence and mortality. Higher SMA was associated with lower cancer stages, while lower SMA correlated with stages III-IV (p = 0.036). However, no significant differences in disease-free or overall survival were observed across groups.

Conclusions: Skeletal muscle area inversely correlates with cancer stage, indicating a potential protective effect. Obesity-related metrics (VFA, SFA, TFA) showed no significant impact on survival. Further studies are needed to explore underlying mechanisms and clinical relevance.

Keywords: Adiposity, Body composition, Endometrial cancer, Obesity, Visceral fat

ARTICLE HISTORY
Recieved 03.12.2024
Accepted 31.12.2024

ÖZET

Amaç: Obezite, EK gelişimini obez olmayan hastalara göre 2-5 kat artıran önemli bir risk faktörüdür. Obeziteyi tanımlamakta genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Ancak bu ölçüt; kiloya yağ, kas ve kemiklerin etkisini ayırt etmekte yetersiz kalır. Bu çalışmadaki amaç; viseral ve subkutan yağ dokusu ile birlikte iskelet kasının radyolojik ölçümlerinin, endometrium kanserli hastalarda klinik özellikler ve prognoz ile ilişkisinin incelenmesidir.

Yöntem: Retrospektif yapılan bu çalışmaya 2014-2023 yılları arasında primer cerrahisi merkezimizde yapılmış ve endometrial karsinom tanılı, preoperatif BT/MR görüntülerine ve VKİ verilerine erişilen 109 hasta dahil edilmiştir. L3-L4 seviyesinden alınan tek aksiyel kesitte, viseral, subkutan yağ ve iskelet kası alanı ayrı ayrı ölçülmüştür. Bu ölçümler kullanılarak, viseral yağ alanı-kas oranı, toplam yağ alanı-kas oranı ve iskelet kas indeksi hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastaların tanı anında ortalama yaşı 61,5, ortalama VKİ, 35,24 idi. Dört hastadan üçünün (%74,3) obez (VKİ>30) olduğu görüldü. Yapılan analizlerde ortalama hastalıksız sağkalım 96,1, toplam sağkalım 92,9 ay olarak bulundu. Tanı yaşı ve evre arttıkça rekürrens riskinin ve mortalitenin arttığı görülmüştür. Obezite ilişkili radyolojik ölçümler (SYA, VYA, TYA, İKA) ve bunlar kullanılarak hesaplanan oranların (VYA/İKA, TYA/İKA, SMI) yüksek ve düşük olmak üzere iki gruba bölünmüştür ve klinik özellikler ve sağkalım açısından karşılaştırılmışlardır. İskelet kas alanı yüksek olan hastaların genellikle daha düşük evreli olduğu, iskelet kas alanı düşük olan hastaların yüksek evreli (evre III-IV) olduğu saptanmıştır (p=0,036). Bu gruplar arasında hastalıksız ve toplam sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Obezite ve endometrium kanseri ilişkisinin altında yatan hücresel mekanizmaların aydınlatılması, bunların klinik sonuçlarının ve tedavi protokollerine etkisinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adipozite, Endometrium kanseri, Obezite, Viseral yağ dokusu, Vücut bileşenleri

Correspondence: Zeynep Aybikem Sağlam, Istanbul Medipol University, Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye. E-mail: z.aybikem@hotmail.com

Cite this Article: Sağlam ZA, Yamiş NZ, Pasin Ö, Arslan HK, Ekinci Ermiş S, Şeker M, Özdemir İA. The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer . The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):118-128
Journal Websitesi: https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

According to data from the World Health Organization (WHO), uterine cancers are the second most common gynecological malignancy among women in both developed and developing countries (1). Several significant risk factors contribute to the pathogenesis of endometrial cancer (EC), with prolonged unopposed exposure to endogenous or exogenous estrogen being among the most critical. Obesity is a major risk factor, increasing the likelihood of EC development by 2–5 times compared to non-obese individuals (2). The risk attributed to obesity may be partially explained by the fact that adipose tissue is the primary source of estrogen in the postmenopausal period (3)but whether risk varies by use of postmenopausal hormone therapy (HT. Other mechanisms underlying obesity-associated carcinogenesis include pro-inflammatory cytokines secreted by visceral adipose tissue, which promote endometrial proliferation and tumorigenesis (4). Additionally, increased visceral fat is associated with insulin resistance and hyperinsulinemia, and insulin itself has tumorigenic effects (5).

Body mass index (BMI) is commonly used to define obesity. However, BMI cannot differentiate the contributions of fat, muscle, and bone to body weight, making it an inadequate measure of body composition and fat distribution (6). Other anthropometric measurements, such as waist circumference and waist-to-hip ratio, also fail to distinguish between subcutaneous and visceral fat. Individuals with increased visceral fat due to mesenteric, omental, and retroperitoneal fat accumulation have a higher risk of developing Type 2 diabetes and cardiovascular diseases (4). These individuals are also more prone to developing breast, colorectal, and esophageal cancers compared to those with less visceral fat (7). Visceral adipose tissue (VAT) has distinct cellular, molecular, and endocrine functions compared to subcutaneous fat, which may make it an alternative predictive factor for obesity in patients with EC (8). VAT and subcutaneous adipose tissue (SAT) quantified as areas, referred to as visceral fat area (VFA) and subcutaneous fat area (SFA), respectively; provide more specific insights into fat distribution. The total fat area (TFA) is determined as the sum of visceral and subcutaneous fat areas. Similarly, skeletal muscle area (SMA) represents the total cross-sectional area of skeletal muscles, while the skeletal muscle index (SMI) normalizes SMA by body surface area to provide a standardized measure of muscle mass.

Although previous studies have demonstrated the physiological relationship between adipose and muscle tissue with EC, the clinical significance of these relationships remains unclear. This study aims to investigate the relationship between radiological measurements of VFA, SFA, as well as SMA, and the clinical characteristics and prognosis of patients with EC. It also seeks to evaluate the clinical significance of body composition parameters beyond simple measures of weight and BMI as indicators of obesity.

MATERIAL AND METHOD

Patient Selection

This study included 109 patients diagnosed with endometrial carcinoma who underwent total abdominal, laparoscopic, or robotic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, ± omentectomy, ± pelvic and para-aortic lymphadenectomy, and had preoperative CT or MRI imaging available at Istanbul Medipol University Mega Hospitals Complex between April 2014 and December

2023. Retrospective data collection was conducted for these patients. Pathology reports were used to obtain data on stage, grade, lymphovascular space invasion (LVSI), and lymph node involvement. Tumor grade was classified according to FIGO guidelines as Grade 1, 2, or 3 for endometrioid types, and as non-endometrioid types for other histologies. Imaging studies conducted within one month before or six weeks after surgery were considered valid for inclusion. BMI was calculated using the height and weight recorded at the time of diagnosis.

Patients were excluded from the study if they met any of the following criteria: lack of preoperative imaging studies, absence of preoperative BMI measurements, primary surgery not performed at the study center, presence of concurrent malignancies.

Ethical Approval

This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul Medipol University under approval number 692.

Image analysis

Preoperative imaging data were obtained from the hospital's Picture Archiving and Communication System (PACS, GE Medical Systems, United Kingdom). Previous studies have demonstrated that measurements of abdominal fat and muscle tissues using both computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are reliable and valid (9–12)the impact of obesity on clinical and histological phenotype is poorly understood. This study explored abdominal fat volumes and fat distribution quantified by computed tomography (CT. Measurements performed on both MRI and CT images of the same patient showed high similarity and correlation, supporting their reliability and validity as documented in literature (13–18) along with related conditions such as metabolic syndrome, which is strongly associated with this epidemic. Novel and innovative methods to assess relevant obesity-related biomarkers are needed to determine the clinical significance, allow for surveillance and intervene if appropriate. Aggregations of specific types of fat, specifically hepatic and visceral adiposity, are now known to be correlated with these conditions, and there are a variety of imaging techniques to identify and quantify their distributions and provide diagnostic information. These methods are particularly salient for metabolic syndrome, which is related to both hepatic and visceral adiposity but currently not defined by it. Simpler non-specific fat measurements, such as body weight, abdominal circumference and body mass index are more frequently used but lack the ability to characterize fat location. In addition, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD.

Using the Syngo.Via software package (Siemens Healthcare, Germany), a single experienced radiologist manually measured subcutaneous fat, visceral fat, and muscle tissue areas from a single axial slice at the L3-L4 vertebral level, based on parameters established in previous studies (19). VAT was differentiated from intestinal loops, intra-abdominal structures, and abdominal wall muscles. SAT was measured separately from the abdominal wall and paraspinal muscles. SMA was calculated by encompassing all muscles in the cross-sectional slice. TFA was determined as the sum of visceral and subcutaneous fat areas. All measurements were recorded in square centimeters (cm^2).

The SMI was calculated by dividing the skeletal muscle area measured at the L3-L4 level by

the square of the patient's height(20,21). The visceral fat-to-skeletal muscle ratio (VFA/SMA) was determined by dividing the VFA by the SMA, and the total fat-to-skeletal muscle ratio (TFA/SMA) was calculated by dividing the TFA by the SMA. An example cross-sectional image of these measurements is shown in Figure 1.

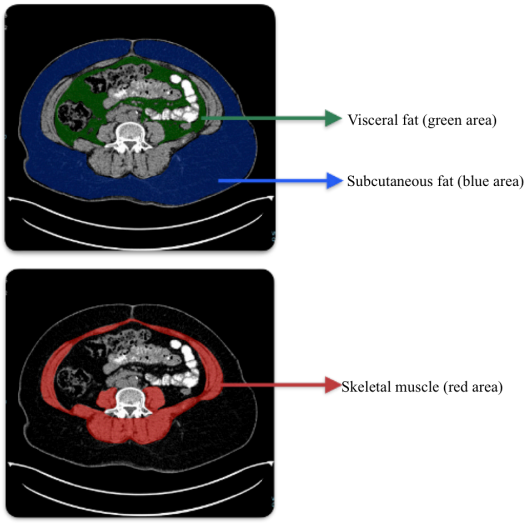


Figure 1. Areas marked on abdominal segment

Statistical Analysis

The data analysis was conducted using the SPSS software package (Version 28.0; Armonk, NY, IBM Corp.). Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages, while quantitative variables were described using the mean, standard deviation, median, and interquartile range (1st and 3rd quartiles). Comparisons of categorical variables between groups were performed using the Pearson chi-square test, Fisher's exact chi-square test, or the Fisher-Freeman-Halton test, as appropriate. The normality of quantitative variables was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test, and homogeneity of variances was evaluated using Levene's test. For comparing means between two independent groups, the Student's t-test was employed, while the Mann-Whitney U test was used for median comparisons. To examine factors influencing survival durations related to recurrence and mortality risks, univariate and multivariate Cox regression analyses were performed. Variables with a p-value < 0.25 in univariate analysis were included in the multivariate analysis for further evaluation. Kaplan-Meier survival curves were generated to illustrate survival outcomes, and the level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Disease-free survival was defined as the interval from surgery to the first clinically confirmed recurrence or, in the absence of recurrence, the date of last follow-up. Overall survival was defined as the time from surgery to death attributable to the disease.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

The clinical characteristics of the patients (n=109) at the time of diagnosis, along with parameters related to body composition, are detailed in Tables 1 and 2. At the time of diagnosis, the mean age of the patients was 61.5 years, and the mean BMI was 35.24 kg/m². A significant proportion of the patients (74.3%) were obese (BMI >30). The majority of the sample (85.3%) consisted of postmenopausal women, and nearly 80% of the patients had either diabetes or hypertension. In terms of surgical approach, 66 patients underwent minimally invasive procedures, while 43 patients were operated on via laparotomy. Lymphadenectomy was performed in approximately 90% of the patients. Most patients were diagnosed at FIGO Stage I (66.1%) and had endometrioid histological subtype (75.2%). Non-endometrioid histological subtypes, including serous, clear cell, carcinosarcoma, and other rare types, were grouped together and accounted for 27 patients. Over half of the patients (58.7%) did not exhibit LVSI. Advanced-stage disease (Stage III-IV) was

observed in 30 patients, and recurrence was documented in 13 patients. Among patients with recurrence, 3 cases involved pelvic recurrence, 4 cases abdominal recurrence, and 6 cases distant metastases. Neoadjuvant therapy (chemotherapy or radiotherapy) was administered to 4 patients, while 74 patients received adjuvant therapy.

The average values for body composition parameters were as follows: VFA: 134.61 cm^2, SFA: 369.32 cm^2, TFA: 503.94 cm^2, SMA: 131.74 cm^2. The calculated ratios and indices were: VFA/SMA: 1.01, TFA/SMA: 3.80, SMI: 52.65

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

	n (%)
DM/HT	
None	23 (21,1)
DM or HT	86 (78,9)
Menopausal status	
Pre/perimenopausal	16 (14,7)
Postmenopausal	93 (85,3)
Parity	
Nulliparous	13 (11,9)
≥1	96 (88,1)
BMİ	
<30	28 (25,7)
≥30	81 (74,3)
Histological subtype & grade	
Endometrioid grade 1	24 (22,0)
Endometrioid grade 2	42 (38,5)
Endometrioid grade 3	16 (14,7)
Non-endometrioid	27 (24,8)
FIGO Stage	
I	72 (66,1)
II	7 (6,4)
III	24 (22,0)
IV	6 (5,5)
Lymphovascular invasion (LVSI)	
Var	45 (41,3)
Yok	64 (58,7)
Surgery type	
Laparotomy	43 (39,4)
Minimally invasive	66 (60,6)
Lymphadenectomy	
Yes	98 (89,9)
No	11 (10,1)
Adjuvant treatment	
None	35(32,1)
Radiotherapy	28 (25,6)
Chemotherapy	9 (8,2)
Chemotherapy + Radiotherapy	28 (25,6)
Immunotherapy	9 (8,2)
Neoadjuvant treatment	
None	105 (96,3)
Chemotherapy / Radiotherapy	4 (3,7)
Recurrence	
No	96 (88,1)
Yes	13 (11,9)

Table 2. Demographic characteristics and radiological measurements of body compositions of the patients

	Mean ± Standard Deviation
Age, years	61,50 ± 9,48
BMI, kg/m^2	35,24 ± 7,48
Visceral fat area (VFA), cm^2	134,61 ±58,50
Subcutaneous fat area (SFA), cm^2	369,32 ±140,80
Total fat area (TFA), cm^2	503,94±169,97
Skeletal muscle area (SMA), cm^2	131,71±22,64
Visceral fat/skeletal muscle (VFA/SMA)	1,01 ±0,40
Total fat/skeletal muscle (TFA/SMA)	3,80 ± 1,04
Skeletal muscle index (SMI), cm^2/m^2	52,65 ± 9,10

Survival Analysis

This study aimed to investigate the factors influencing survival in EC. Analysis revealed that the mean disease-free survival (DFS) was 96.1 months, and the mean overall survival (OS) was 92.9 months. The results of univariate and multivariate analyses are presented in Table 3.

Key findings indicate that as age at diagnosis and stage increase, the risk of recurrence and mortality also rises. However,

obesity-related radiological measurements, including SFA, VFA, TFA, and SMA, as well as the ratios derived from these measurements (VFA/SMA, TFA/SMA and SMI), were found to have no significant impact on either DFS or OS based on this analysis.

Radiological measurements (SFA, VFA, TFA, and SMA) and their calculated ratios (VFA/SMA, TFA/SMA, and SMI) were used to divide patients into two groups for each parameter: those below and above the median values. These groups were compared in terms of several clinical and demographic characteristics, including: age, menopausal status, parity, comorbidities (diabetes mellitus/hypertension), histological grade, FIGO staging, LVSI, recurrence. Analyses were performed to assess the relationships between these characteristics and the radiological measurements, and p-values were calculated to determine statistical significance. The p-values for these comparisons are presented in Table 4.

Table 3. Survival analysis

	Disease-free survival (DFS)			Overall survival (OS)		
	Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate	
	p-value	p-value	HR	p-value	p-value	HR
Age	**<0,001**	**0,038**	1,074	**<0,001**	**<0,001**	1,170
BMI	0,671			0,219	0,528	1,512
DM/HT	0,729			0,270		
Menopausal status	0,299			0,295		
Parity	0,521			0,339		
Histological grade	0,197	0,878	1,110	**<0,001**	0,015	10,779
FIGO stage	**<0,001**	**0,003**	16,025	**<0,001**	**<0,001**	31,362
Adjuvant treatment	**0,002**	0,190	1,374	0,231		
Neo-adjuvant treatment	**0,077**			**<0,001**	**0,015**	11,603
Subcutaneous fat area	0,293			0,352		
Visceral fat area	0,831			0,756		
Total fat area	0,348			0,503		
Skeletal muscle area	0,363			0,871		
VFA/SMA	0,331			0,745		
TFA/SMA	0,050	0,163	1,648	0,408		
Skeletal muscle index (SMI)	0,380			0,788		

Table 4. Comparison of parameters of patients with radiological measurements

	BMI	SFA	VFA	TFA	SMA	VFA/SMA	TFA/SMA	SMI
	p	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*
Age	0,691	0,416	0,996	0,262	0,102	0,948	0,714	0,173
Menopausal status	0,917	0,287	0,616	0,229	0,917	0,968	0,200	0,569
DM/HT	0,873	0,680	0,261	0,931	0,527	0,776	0,629	0,952
Parity	0,273	0,305	0,795	0,170	0,200	0,130	0,477	0,870
Histological grade	0,521	0,953	0,880	0,749	0,678	0,758	0,413	0,967
FIGO stage	0,700	0,950	0,107	0,725	**0,036**	0,384	0,935	0,326
LVSI	0,098	0,135	0,909	0,057	**0,041**	0,909	0,336	**0,023**
Recurrence	0,616	0,870	0,741	0,688	0,273	0,395	0,637	0,305

For the groups divided based on radiological measurements, no significant differences were observed regarding age, menopausal status, comorbidities, parity, histological grade, staging, LVSI, or recurrence. However, a notable finding was that patients with higher SMA were more likely to be in lower stages (Stage I), whereas those with lower SMA were more commonly in higher stages (Stage III-IV) ($p = 0.036$). Similarly, when patients were grouped based on SMA and SMI, significant associations were found with LVSI, with $p = 0.041$ and $p = 0.023$, respectively.

Radiological measurements of body composition and their calculated ratios were divided into two groups based on their median values (high and low). Kaplan-Meier survival curves for these groups, illustrating DFS and OS, are presented in Figures 2 and 3, respectively, along with the results of the log-rank test. The analyses showed no significant differences between the high and low groups in terms of either disease-free survival or overall survival.

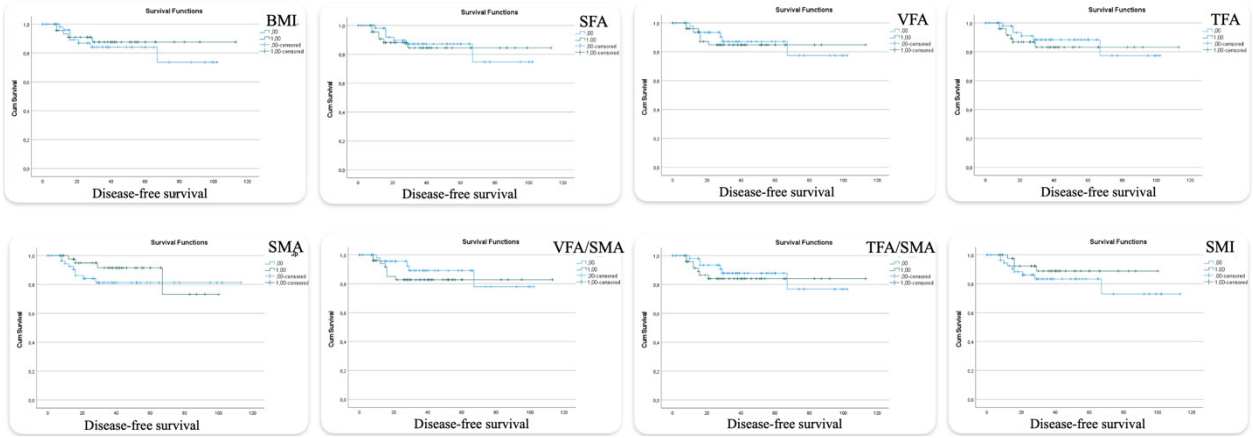


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests, disease-free survival values are shown

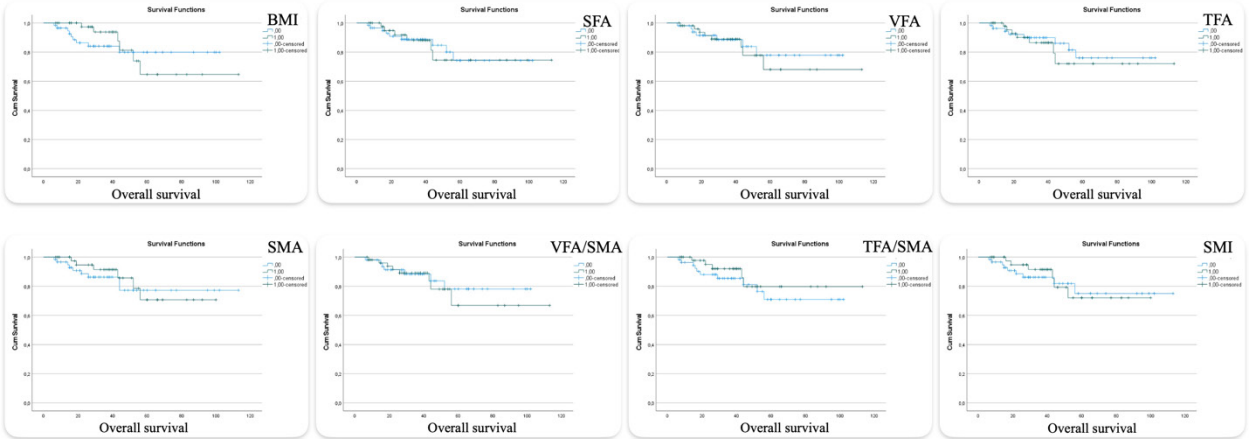


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests, overall survival values are shown

DISCUSSION

Key findings of this study showed that advanced age at diagnosis and higher FIGO stage were associated with increased risks of recurrence and mortality. However, radiological measurements of obesity-related parameters (SFA, VFA, TFA, SMA) and the ratios derived from these measurements (VFA/SMA, TFA/SMA, SMI) had no significant impact on DFS or OS. When grouped by median values, no significant differences were found in terms of clinical features, except that patients with higher SMA

were predominantly at lower stages (Stage I), while those with lower SMA were more likely to be at higher stages (Stage III-IV).

While age as an independent prognostic factor is debated, many studies have associated advanced age with poorer survival outcomes and higher clinical failure rates (22). Similarly, in our study, univariate and multivariate analyses revealed that age significantly affected both DFS and OS.

Numerous studies have explored the relationship between obesity and cancer from molecular, clinical, and radiological perspectives. A meta-analysis of over a thousand studies concluded that obesity increases the risk of 13 different types of cancer and is among the leading preventable causes of cancer, alongside smoking (23,24). The relationship between EC and obesity has also been extensively studied, with various researchers examining the prognostic value of radiological indicators of adiposity (25).

For instance, Buckley et al. studied 83 patients with high-grade endometrial cancer and found that patients with a higher VFA/SFA (visceral fat/subcutaneous fat) ratio (>0.45) had shorter DFS and OS. These patients exhibited a fivefold increase in recurrence risk and mortality, with no significant differences in BMI, stage, histological grade, or surgical type (26). Similarly, Donkers et al. observed shorter survival durations in high-grade EC patients with a high percentage of visceral fat (27)but mainly included grade 12 EC.\nObjective: To evaluate body fat distribution and its relation to outcome in high-grade endometrial cancer.\nMethods: Retrospective study in women diagnosed with high-grade EC between February 2006 and August 2017 at the Royal Cornwall Hospital who had abdominal CT-scan as part of routine diagnostic work-up. Subcutaneous abdominal fat volumes and visceral abdominal fat volumes were quantified based on CT-scan measurements, and visceral fat percentage calculated.\nResults: A total of 176 patients with high-grade EC were included. The median age was 70 years and median BMI was 29.4 kg/m2. The majority of patients had non-endometrioid endometrial cancer (NEEC; 62 %. Our study differed by including patients with all histopathological grades, not just high-grade tumors.

Studies exploring the immunopathological relationship between adiposity and cancer, such as Mauland et al.'s work in Norway, found no significant association between volumetric fat measurements and survival in univariate Cox analysis, although low visceral fat percentage was linked to poorer survival. Mauland's study associated high BMI and fat-related parameters with low-grade endometrioid tumors and progesterone receptor positivity but found no link with estrogen receptors (9). Unlike their use of volumetric measurements, our study relied on area-based measurements.

In another study, Ye et al. examined 200 Chinese patients and found that a high percentage of visceral fat was associated with lymph node metastasis, Grade 3 disease, and LVSI. Patients with high visceral fat percentages were also older and exhibited extrauterine spread. Although BMI correlated with total adiposity, it showed no significant relationship with VFA percentage (28).

A recent study from Turkiye, Çelik et al. focused on VAT and VAT index in predicting survival outcomes in EC. Unlike our study, they excluded skeletal muscle metrics. Their findings showed that higher VAT index values are significantly associated with increased cancer-specific mortality, although no meaningful

relationship was found with progression-free survival or tumor characteristics. Nonetheless, Çelik et al. provided valuable insights into the independent impact of visceral fat distribution on EC outcomes, advocating for the use of VAT-based metrics over BMI in predicting patient prognosis (29).

The clinical significance of visceral fat varies by cancer type. For instance, increased visceral fat is associated with better survival in gastric cancer but poorer survival in pancreatic, colorectal, and cervical cancers (30,31). Nattenmüller et al. compared all gynecologic malignancies (cervical, tubo-ovarian, and endometrial cancers) using densitometric measurements from CT scans. They found that body composition parameters had no significant impact on OS in univariate analyses, a finding supported by multivariate analyses. However, they observed that increased muscle mass was protective against mortality (32). Similarly, Ham et al. identified visceral fat/muscle ratio as an independent prognostic factor for tubo-ovarian cancers, while subcutaneous fat, total fat, and sarcopenia were not significant (33). They demonstrated that L3-level visceral fat measurements are more reliable for assessing survival in such cancers. Our study also utilized L3-L4 level measurements as a reference point.

Sarcopenia, characterized by age-related decreases in muscle mass and function, has been associated with increased mortality and poor prognosis in various cancers. In EC, the clinical significance of sarcopenia remains debated. However, the concept of "sarcopenic obesity," which combines increased fat mass with decreased muscle mass, has gained prominence in recent years. This condition exacerbates cancer prognosis by combining the independent risks of obesity and sarcopenia (34). SMI, calculated by dividing the skeletal muscle area at the L3 level by the square of the patient's height (cm^2/m^2), is a key measure of sarcopenia. In our study, low SMI was associated with LVSI, and patients with higher SMA were predominantly in earlier stages, while those with lower SMA were in advanced stages (Stage III-IV). Aydın et al. similarly underline the significance of body composition, suggesting correlations between these parameters and disease outcomes. The shared emphasis on body composition highlights its growing relevance in understanding EC prognosis, but methodological differences, such as the imaging levels and parameters assessed, offer unique perspectives (35).

The presence of a radiological parameter to assess high-risk patients at diagnosis could be beneficial for treatment planning. Prospective studies evaluating the response of these measurements to treatment would be valuable in advancing the field. Awareness of body composition in EC patients could guide recommendations for medical or surgical interventions, nutrition, and exercise strategies aimed at reducing visceral fat and preserving muscle mass, thereby improving outcomes (36). It is essential to investigate the clinical implications to develop therapies targeting the microenvironment generated by adipose tissue (37).

Limitations of this study include its retrospective design, single-center nature, and small sample size. Missing data for some patients reduced the sample size and statistical power. Prospective studies with larger cohorts are needed to validate these findings and explore the long-term effects of changes in body composition on cancer outcomes.

Our study focused only on the patient's weight and fat distribution at diagnosis. Understanding

the impact of lifetime weight and fat distribution changes on cancer development would require more complex, long-term studies. Further research is needed to explore how weight fluctuations over time contribute to cancer progression (38).

Our hypothesis aimed to demonstrate that obesity is a more complex risk factor than BMI alone can capture. The results suggest that the underlying pathological mechanisms are indeed more complex and that their clinical implications remain incompletely understood. Further large-scale studies are required to elucidate the cellular mechanisms underlying the relationship between obesity and EC, as well as to evaluate the impact of these findings on clinical outcomes and treatment protocols.

ACKNOWLEDGEMENT

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest.

Funding: No funds.

Ethical approval: This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul Medipol University under approval number 692.

Authorship Contributions Conception and design: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Acquisition of data: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Analysis and interpretation of data: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Drafting of the manuscript: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ,Critical revision of the manuscript: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Statistical analysis: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Administrative technical or material support: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Supervision: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ,

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA A Cancer J Clinicians. 2021 May;71(3):209–49.
2. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4225–30.
3. McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C, Feigelson HS, Bandera EV, et al. Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement Therapy and Cancer Subtype. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2008 Jan 1;17(1):73–9.
4. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer. 2015 Aug;15(8):484–98.
5. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. J Natl Cancer Inst. 2015 Jul 1;107(9):djv178.
6. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. Obesity Reviews. 2012 Dec;13(S2):6–13.
7. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. Proc Nutr Soc. 2012 Feb;71(1):181–9.
8. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity Reviews. 2010 Jan;11(1):11–8.
9. Mauland KK, Eng Ø, Ytre-Hauge S, Berg A, Salvesen HB, Salvesen ØO, et al. High visceral fat percentage is associated with poor outcome in endometrial cancer.
10. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring H, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. Magnetic Resonance Imaging. 2005 Apr;21(4):455–62.
11. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. Int J Obes. 2007 Mar;31(3):500–6.
12. Wilhelm Poll L, Wittsack HJ, Koch JA, Willers R, Cohnen M, Kapitza C, et al. A rapid and reliable semiautomated method for measurement of total abdominal fat volumes using magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance Imaging. 2003 Jul;21(6):631–6.
13. Graffy PM, Pickhardt PJ. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. BJR. 2016 Jun;89(1062):20151024.
14. Xu Z, Luo J, Yang D, Xu H, Jia J, Yang Z. Agreement and correlation of abdominal skeletal muscle area

measured by CT and MR imaging in cirrhotic patients. BMC Med Imaging. 2022 Nov 24;22(1):205.

15. Tandon P, Mourtzakis M, Low G, Zenith L, Ney M, Carbonneau M, et al. Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. American Journal of Transplantation. 2016 Sep;16(9):2766–7.

16. Sinelnikov A, Qu C, Fetzer DT, Pelletier JS, Dunn MA, Tsung A, et al. Measurement of skeletal muscle area: Comparison of CT and MR imaging. European Journal of Radiology. 2016 Oct;85(10):1716–21.

17. Khan AI, Reiter DA, Sekhar A, Sharma P, Safdar NM, Patil DH, et al. MRI quantitation of abdominal skeletal muscle correlates with CT-based analysis: implications for sarcopenia measurement. Appl Physiol Nutr Metab. 2019 Aug;44(8):814–9.

18. Wang FZ, Sun H, Zhou J, Sun LL, Pan SN. Reliability and Validity of Abdominal Skeletal Muscle Area Measurement Using Magnetic Resonance Imaging. Academic Radiology. 2021 Dec;28(12):1692–8.

19. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Waliul Islam AHM, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal Fat: Standardized Technique for Measurement at CT. Radiology. 1999 Apr;211(1):283–6.

20. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St.-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. Journal of Applied Physiology. 2004 Dec;97(6):2333–8.

21. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. The Lancet Oncology. 2008 Jul;9(7):629–35.

22. Creutzberg CL, Wárlám-Rodenhuis CC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. THE LANCET. 2000;355.

23. Calle EE. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. The New England Journal of Medicine. 2003;

24. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794–8.

25. Kaaks R, Kurzer MS, Annekatrin Lukanova. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Dec;11:1531–43.

26. Buckley E, Mullen MM, Nizamuddin RA, Stein JH, Kuroki LM, Fuh KC, et al. High visceral fat to subcutaneous fat ratios portend a poor prognosis in patients with advanced endometrial cancer. Gynecologic Oncology. 2022 Dec;167(3):496–501.

27. Donkers H, Fasmer KE, Mcgrane J, Pijnenborg JMA, Bekkers R, Haldorsen IS, et al. Obesity and visceral fat: Survival impact in high-grade endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jan;256:425–32.

28. Ye S, Wen H, Jiang Z, Wu X. The effect of visceral obesity on clinicopathological features in patients with endometrial cancer: a retrospective analysis of 200 Chinese patients. BMC Cancer. 2016 Dec;16(1):209.

29. Celik E, Kizildag Yirgin I, Goksever Celik H, Engin G, Sozen H, Ak N, et al. Does visceral adiposity have an effect on the survival outcomes of the patients with endometrial cancer? J of Obstet and Gynaecol. 2021 Feb;47(2):560–9.

30. Basile D, Bartoletti M, Polano M, Bortot L, Gerratana L, Di Nardo P, et al. Prognostic role of visceral fat for overall survival in metastatic colorectal cancer: A pilot study. Clinical Nutrition. 2021 Jan;40(1):286–94.

31. Harada K, Baba Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Izumi D, et al. Low Visceral Fat Content is Associated with Poor Prognosis in a Database of 507 Upper Gastrointestinal Cancers. Ann Surg Oncol. 2015 Nov;22(12):3946–53.

32. Nattenmüller J, Rom J, Buckner T, Arvin J, Bau B, Sohn C, et al. Visceral abdominal fat measured by computer tomography as a prognostic factor for gynecological malignancies? Oncotarget. 2018 Mar 27;9(23):16330–42.

33. Ham S, Choi JH, Shin SG, Lee EJ. High visceral fat-to-muscle ratio is an independent factor that predicts worse overall survival in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. J Ovarian Res. 2023 Jan 21;16(1):19.

34. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):513–37.

35. Elcin Aydin, Ezgi Guvel Verdi, Mucahit Furkan Balci, Begüm Ergin, Yeşim Yekta Yürük, Mehmet Simsar, et al. The relationship between imaging-based body composition parameters and disease prognosis in patients with endometrial cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2024;

36. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. Nat Rev Cancer. 2011 Dec;11(12):886–95.

37. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):139–54.

38. Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer—Moving Beyond BMI. Cancer Epid

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 129-136
https://doi.org.10.59215/trsgo.1599282

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

Lenfadenektomi sonrası lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanılan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşılaştırılması

Comparison of energy modalities used in the operation and lymphocele symptoms in endometrium cancer patients developing lymphocele after lymphadenectomy

İrem Hatipoğlu[1], Ganim Khatib[1], Mehmet Ali Vardar[1]

[1] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda laparoskopik veya laparatomik prosedür ile histerektomiyi takiben lenfadenektomi yapılan ve lenfosel gelişimi izlenen endometrium kanserli hastalarda kullanılan enerji modalitelerinin lenfosel üzerindeki etkilerini anlamak amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010-2022 yılları arasında endomerium kanseri tanısı almış, pelvik veya pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan, lenfosel gelişimi izlenen 72 hastada yapılmıştır. Lenfosel oluşumu üzerinde açık ve kapalı tekniklerde kullanılan enerji modalitelerinin farklılıkları kıyaslandı. Hastaların demografik özellikleri, operasyonun tipi ve özellikleri, hastalığın evresi/histolojisi, çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayısı, lenfoselin özellikleri ve oluşturduğu semptomlar incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda lenfoselin boyutu ile operasyon yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,518). Gelişen lenfoselin semptom oluşturup oluşturmaması açısından her iki grup ve enerji modalitesi arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,054). Lenfoselin yol açabileceği hidronefroz, derin ven trombozu, apse, selülit, fistül, ileus gibi semptomların meydana gelişi ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi

Sonuç: Endometrium kanser cerrahisinde lenfadenektominin bir komplikasyonu olarak lenfosel gelişimini engellemek veya azaltmak için gelişen cerrahi teknikler ve cihazlar hususunda çalışmalarda artış görülmüştür. Çalışmamızda oluşan lenfoselin boyutu operasyon tipi ve kullanılan enerji modalitesinden bağımsızdı. Yeni enerji modalitelerinin postoperatif lenfosel gelişimi üzerindeki etkilerin daha net değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda lenfoselin semptomatik seyrettiği hasta sayısı laparoskopi grubunda laparatomi grubuna göre nispeten daha az sayıda görüldü ve bu oran istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,054). Bu oran lenfadenektomi uygulanırken bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanmanın lenfosele bağlı gelişebilecek komplikasyon oranını azaltabileceğini düşündürse de daha fazla hasta sayılı çalışmalarla bu görüşün desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lenfadenektomi, Lenfosel, Enerji Modalitesi, Laparoskopi, Laparatomi

ABSTRACT

Aim: Our study aimed to understand the effects of energy modalities used on lymphocele in endometrial cancer patients who underwent lymphadenectomy following hysterectomy with laparoscopic or laparotomical procedure and lymphocele development was observed.

Material and Method: This study was conducted in 72 patients who were diagnosed with endometrial cancer, underwent pelvic or pelvic/paraaortic lymph node dissection and lymphocele development was observed at Çukurova University Gynecology and Obstetrics Clinic between 2010-2022. The differences in energy modalities used in open and closed techniques on lymphocele formation were compared. Demographic characteristics of the patients, type and characteristics of the operation, stage/histology of the disease, number of removed and metastatic lymph nodes, characteristics of the lymphocele and the symptoms it caused were examined.

Results: In our study, no statistically significant difference was found between the size of the lymphocele and the operation method (p=0.518). There was no significant difference between the two groups and energy modality in terms of whether the lymphocele developed caused symptoms (p=0.054). No statistically significant difference was observed between the occurrence of symptoms such as hydronephrosis, deep vein thrombosis, abscess, cellulitis, fistula, ileus that lymphocele may cause and the type of operation.

Conclusion: There has been an increase in studies on surgical techniques and devices developed to prevent or reduce the development of lymphocele as a complication of lymphadenectomy in endometrial cancer surgery. The size of the lymphocele formed in our study was independent of the type of operation and the energy modality used. Studies with larger populations are needed to more clearly evaluate the effects of new energy modalities on postoperative lymphocele development. In our study, the number of patients with symptomatic lymphocele was relatively lower in the laparoscopy group than in the laparotomy group, and this rate was found to be statistically significant (p=0.054). Although this rate suggests that using bipolar or ultrasonographic energy modality during lymphadenectomy may reduce the rate of complications that may develop due to lymphocele, this view needs to be supported by studies with larger patient numbers.

Keywords: Lymphadenectomy, Lymphocele, Energy Modality, Laparoscopy, Laparotomy

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 10.12.2024
Kabul 27.12.2024

Sorumlu Yazar: İrem Hatipoğlu, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
E-mail: hatipogluirm@gmail.com

Nasıl Atıf Yapılmalı: Hatipoğlu İ, Khatib G, Vardar MA. Lenfadenektomi sonrasi lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanilan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşilaştirilmasi . Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):129-136.

Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörü olan endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm jinekolojik kanserlerin yarısını oluşturmaktadır. Dünyada endometrium kanserinin en sık görüldüğü bölgeler Kuzey Amerika ve Güney Avrupa olarak bildirilmiştir ve bu insidans son yıllarda hızla artmaktadır (1). Ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser uterusun korpusundan gelişen kanser olmakla birlikte tanı esnasındaki ortalama yaş 58 olarak görülmüştür (2). Endometrium kanserinde kabul gören yaklaşım histerektomi, bilateral salpingoferektomi (BSO) yapılması ve uygun cerrahi evrelemedir. Tüm hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (3). Cerrahi tedavi ve evrelemenin diğer bir yöntemi laparoskopik yöntemle histerektomi ve lenfadenektomiyi birleştirmektir. Bu yaklaşım genel olarak evre 1 olan hastalarda daha uygundur (4). Endometrial kanser hastalarında retroperitoneal evrelemenin rolü hala tartışılmaktadır. 1988'de FIGO, endometrial kanser hastalarında evreleme amacıyla lenfadenektominin uygulanmasını desteklemiştir (5). Son on yılda, sentinel nod haritalaması lenfadenektomiye uygun bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (6). Ancak, hala A seviyesinde kanıt mevcut değildir ve sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğinin çeşitli özellikleri klinisyenler arasında tartışma konusu olmuştur. Evrensel olarak kabul görmüş bir metodoloji hala mevcut değildir (7).

Lenfadenektomi uygulanırken bipolar, monopolar veya ultrasonografik cihazlar kullanılabilir. Bu cihazların doku üzerine etkileri birbirinden farklılık gösterebilmektedir.

Tablo 1. Monopolar Elektrocerrahi, Bipolar Elektrocerrahi ve Ultrasonik Cihazların Doku Etkilerinin Karşılaştırılması (8)

Enerji Türü	Doku Transeksiyonu	Fulgurasyon	Kuruma	Pıhtılaşma ve Koaptasyon	Doku Buharlaşması
Monopolar	Var	Var	Var	≤2 mm	Var
Bipolar	Var	Yok	Var	≤7 mm	Yok
Ultrasonik	Var	Yok	Var	≤5 mm	Yok

Lenfadenektomi esnasında kanama, post operatif dönemde lenfosel oluşumu ve sinir yaralanmaları meydana gelebilir. Obezite, daha önce radyoterapi almış olmak, daha önce batın ve pelvis cerrahisi geçirmiş olmak gibi faktörler yapılacak lenf nodu diseksiyonunun komplikasyonlarını arttırmaktadır. Lenfadenektomi esnasında yapılan künt diseksiyonlar kanama ve sinirsel yapı zedelenmesi gibi komplikasyonları azaltırken lenfosel oluşumunu arttırır (9). Lenfoselin abdomende en sık görüldüğü bölge sol pelvik duvardır. Lenfoseller sıklıkla asemptomatiktir. Fakat ilerleyen dönemlerde pelvise bası yaparak ağrıya neden olabilirler. Üretere bası yaparak hidronefroza sebep olabilirler. Ayrıca lenfödem, gastrointestinal obstürksiyon ve derin ven trombozu gibi patolojilere yol açabilirler. Sepsis, şilöz asit, lenfatik fistül, pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (10).

Literatürde şimdiye kadar minimav invaziv teknikler ile açık tekniklerin lenfadenektomi komplikasyonları üzerine etkisi üzerinde çok

durulmamıştır.

Çalışmamızda postoperatif dönemde asemptomatik olmaktan, hayatı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlara neden olabilecek lenfosel gelişimi üzerinde, lenfadenektomi metodunun ve kullanılan enerji modalitesinin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarihli 132 numaralı toplantısında 24 sıra numarası ile onay alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji ve Onkoloji Bilim Dalında yapıldı.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi jinekolojik onkoloji kliniğinde 2010-2022 yılları arasında endometrium kanseri tanısı almış, endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş ve lenfadenektomi yapılmış, lenfosel gelişmiş ve takipleri merkezimizde devam etmiş 72 olgu dahil edildi. Hastaların medikal kayıtları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastaların analizinde yaş aralığı, vücut kitle indeksi (VKI), menopoz durumu, parite durumu, ameliyat süresi, ameliyat sonrası hastanın aldığı tedavi, operasyonun yapıldığı teknik, lenfadenektomi prosedürü, intraoperatif ve post operatif komplikasyon varlığı, hastalığın evresi ve histolojisi, çıkarılan lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısı incelendi. Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın tümüne cerrahi tedavide laparoskopi veya laparotomi prosedürüyle total histerektomi ± bilateral salpingooforektomi + pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi uygulandı.

Endometrium kanseri evrelemesi FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Hastaların ameliyat materyalleri merkezimiz patologları tarafından incelenip raporlanarak hastalardaki grade, tümör boyutu, myometriyal invazyon derinliği, lenf nodu metastazı (pelvik, paraaortik), servikal tutulum, omental tutulum, lenfovasküler invazyon varlığı gibi özellikleri değerlendirildi.

Açık prosedürde monopolar enerji modalitesi kullanılırken, kapalı prosedürde bipolar ve ultrasonografik enerji modalitesi kullanıldı.

Operasyon sonrası rutin onkolojik takiplerine merkezimizde devam eden hastaların kayıtları geriye dönük incelenerek bu hastaların takip sürecinde geliştirdiği semptomlar incelendi ve veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel Analizler

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama± standart sapma, medyan, çeyreklikler (Q1-Q3) ve minimum – maksimum değer olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gözlenen hücredeki kişi sayısı yetersiz olan durumlarda Exact test kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 60,9±9,2 (32-84) idi. Vücut kitle indeksleri ortalaması ise 34,1±4,2 (25,0-48,0) kg/m2 idi. Hastalarımız ortalama 50,7 ay takip edilmişti. Her iki

operasyon prosedüründe de hastalarımız yaş ve vücut kitle indeksi bakımından dengeli dağılım göstermiştir (Tablo 2). Aynı zamanda çalışma popülasyonu obezite sınıflaması, menapoz ve parite durumları, kanserin histolojik tipi ve evresi bakımından da her iki grupta dengeli dağılım göstermişti (Tablo 3). Her iki grupta da ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 4).

Tablo 2. Operasyon Prosedürlerine Göre Hastaların Genel Özelliklerinin Kıyaslanması

	Laparatomi		Laparoskopi		
	Ortalama±SS	**Min-Max**	**Ortalama±SS**	**Min-Max**	**P**
Yaş	60,7±9,6	32,0-76,0	61,3±8,5	46,0-84,0	0,759
VKİ	34,1±4,4	25,0-48,0	34,1±4,0	28,0-43,0	0,979

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Operasyon prosedürlerine göre hastaların obezite, menapoz, parite durumlarının ve hastalığın histolojik tipi/evresinin kıyaslanması

n		**Laparatomi**		**Laparoskopi**		
		%	**n**	**%**	**P**	
Obezite Sınıflaması	**Normal veya Aşırı Kilolu**	4,0	9,0	2,0	7,2	0,970
	Obezite Sınıf I	22,0	50,0	15,0	53,5	
	Obezite Sınıf II	12,0	27,3	8,0	28,5	
	Obezite Sınıf III	6,0	13,7	3,0	10,8	
Menapoz Durumu	**Premenapozal**	7,0	15,9	4,0	14,3	0,852
	Postmenapozal	37,0	84,1	24,0	85,7	
Parite	**≤ 1 Doğum**	9,0	20,4	7,0	25,0	0,651
	> 1 Doğum	35,0	79,6	21,0	75,0	
Histolojik Tip	**Endometrioid Adenokarsinom**	23,0	52,3	18,0	64,2	0,792
	Seröz	8,0	18,1	4,0	14,2	
	Berrak Hücreli	0,0	0,0	0,0	0,0	
	MMMT	7,0	15,9	3,0	10,8	
	Mixt	6,0	13,7	3,0	10,8	
Evre	**Evre 1**	22,0	50,0	12,0	42,8	0,900
	Evre 2	5,0	11,4	4,0	14,3	
	Evre 3	13,0	29,6	10,0	35,7	
	Evre 4	4,0	9,0	2,0	7,2	

Tablo 4. Lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısının laparatomi ve laparoskopi prosedürlerinde karşılaştırılması

	Laparatomi	**Laparoskopi**	
	Median (Q1-Q3)	**Median(Q1-Q3)**	**P**
Lenf Nodu Sayısı	39,0 (28,0-51,0)	40,0 (27,0-53,7)	0,720
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0,0(0,0-1,0)	0,0(0,0-2,0)	0,379

Laparatomi grubundaki hastaların 7 (%15,9) 'sine pelvik, 37 (%84,1) 'sine pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Laparoskopi grubunda ise 6 (%21,5) hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılırken, 22 (78,5) hastaya pevik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Her iki lenf nodu diseksiyonu prosedüründe de cerrahiyi açık yöntemle yapmak ile kapalı yöntemle yapmak arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,550).

Tablo 5. LND Prosedürü, komplikasyonlar ve adjuvan tedavi açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

n		Laparatomi		Laparoskopi		P
		%	n	%		
LND	PLND	7,0	15,9	6,0	21,5	0,550
	PPALND	37,0	84,1	22,0	78,5	
Operasyon Süresi (dk)	<100	9,0	20,4	2,0	7,1	0,088
	100-200	29,0	65,9	17,0	60,7	
	>200	6,0	13,7	9,0	32,2	
İntraoperatif Komplikasyon	Yok	42,0	95,4	27,0	96,4	0,840
	Var	2,0	4,6	1,0	3,6	
Postoperatif Komplikasyon	Yok	36,0	81,8	25,0	89,2	0,391
	Var	8,0	18,2	3,0	10,8	
Adjuvan Tedavi	Yok	10,0	22,7	7,0	25,0	0,825
	Var	34,0	77,3	21,0	75,0	
Radyoterapi	Yok	27,0	61,3	11,0	39,3	0,111
	Brakiterapi	6,0	13,6	10,0	35,7	
	Eksternal RT	10,0	22,7	7,0	25,0	
	Brakiterapi+ Eksternal RT	1,0	2,4	0,0	0,0	
Kemoterapi	Yok	17,0	38,6	15,0	53,5	0,214
	Var	27,0	61,4	13,0	46,5	

Gelişen lenfoselin boyutu ile operasyon yöntemi arasındaki farklılık incelendiğinde, laparatomi grubunda 5 cm altında lenfosel gelişen 2 (%4,5), 5 cm üzerinde lenfosel gelişen 42 (%95,5) hasta yer alıyordu. Laparoskopi grubundaki tüm hastalarda oluşan lenfosel boyutu 5 cm' in üzerindeydi. Gelişen lenfosel boyutu ile operasyon prosedürü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,518). Monopolar kullanılan grupta lenfoseli semptomatik olan 21 (%47,7) hasta varken, bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanılan grupta 7 (%25,0) hasta vardı. Gelişen lenfoselin semptom oluşturup oluşturmaması açısından her iki grup ve enerji modalitesi arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p= 0,054). Açık yöntem ile opere edilen grupta 7 (%15,9) hastanın lenfoseli bilateral oluşmuşken, kapalı yöntem uygulanan grupta 3 (%10,7) hastanın lenfoseli bilateraldi. Lenfosel tarafı ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p= 0,730) (Tablo 6).

Lenfosel gelişen hastalardan oluşan çalışma grubumuzda lenfoselin yol açabileceği hidronefroz, derin ven trombozu, apse, selülit, fistül, ileus gibi semptomlar incelendi. Tüm bu

semptomların meydana gelişi ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 7).

Sonuç olarak çalışmamızda lenfosel gelişimi ile operasyon prosedürü arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,550). Ayrıca gelişen lenfoselin boyutu, tarafı ve oluşturabileceği semptomlar açısından da açık ve kapalı prosedür arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 6. Lenfosel özellikleri açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

n		Laparatomi		Laparoskopi		
		%	n	%	p	
Lenfosel Boyutu (cm)	<5	2,0	4,5	0,0	0,0	0,518
	≥ 5	42,0	95,5	28,0	100,0	
Semptom Durumu	Asemptomatik	23,0	52,3	21,0	75,0	0,054
	Semptomatik	21,0	47,7	7,0	25,0	
Lenfosel Tarafı	Unilateral	37,0	84,1	25,0	89,3	0,730
	Bilateral	7,0	15,9	3,0	10,7	

Tablo 7. Lenfoselin geliştirdiği semptomlar açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

		Laparatomi		Laparoskopi		p
		n	%	n	%	
Hidronefroz	Yok	36,0	81,8	26,0	92,8	0,261
	Unilateral	4,0	9,1	2,0	7,2	
	bilateral	4,0	9,1	0,0	0,0	
DVT	Yok	38,0	86,3	24,0	85,7	0,836
	Unilateral	5,0	11,3	4,0	14,2	
	Bilateral	1,0	2,4	0,0	0,0	
Lenfödem	Yok	31,0	70,4	24,0	85,7	0,165
	Var	13,0	29,6	4,0	14,3	
Apse	Yok	40,0	90,9	26,0	92,8	0,771
	Var	4,0	9,1	2,0	7,2	
İleus	Yok	37,0	84,0	27,0	96,4	0,139
	Var	7,0	16,0	1,0	3,6	
Selülit	Yok	36,0	81,8	26,0	92,8	0,297
	Var	8,0	18,2	2,0	7,2	
Fistül	Yok	43,0	97,7	27,0	96,4	0,744
	Var	1,0	2,3	1,0	3,6	

TARTIŞMA

Endometrium kanser cerrahisinde lenfadenektominin bir komplikasyonu olarak lenfosel gelişimi, hastalarda asemptomatik seyirden, ağrı, lenfödem, selülit, derin ven trombozu ve girişimsel işlem gerektirebilecek hidronefroz, apse, ileus, fistül gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilecek kadar geniş bir spektrumda semptomatik seyredebilecek bir durumdur. Her gün gelişen cerrahi teknikler ve cihazlar ile lenfosel gelişimini engelleyecek cerrahi prosedür uygulanması hususunda çalışmalarda son yıllarda artış görülmüştür. (11)

Lenfosellerin yaygın olarak sınırlı klinik öneme sahip olduğu düşünülse de, çoğunlukla bitişik yapılar veya organlar üzerindeki baskılarından,

büyüklükleri ve oluşum yerleriyle ilgili olarak belirgin klinik semptomlara neden olabilirler.

Literatürde lenfosel gelişimi ile cerrahi yaklaşım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenfosel gelişiminin cerrahi yaklaşımla anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Narin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ligasure enerji modalitesi kullanıının operasyon sonrası lenfoseli azaltabileceği tespit edilmiştir (12). Gallotta ve arkadaşlarının pelvik lenfadenektomi yaptıkları bir çalışmada hasta popülasyonunun bir grubuna hemostaz için ligaklip uygulanmış, diğer grupta ise lenfadenektomi esnasında sadece bipolar disektör kullanılmıştır. Bu çalışma, lenfatik damarları klemplemek için bir Ligaclip'in sistematik kullanımının, bipolar konvansiyonel elektrokoagülasyon kullanımına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkla lenfosel oluşumunu önleyebileceğini göstermiştir (13). Ayrıca, Ghezzi ve arkadaşları laparotomi ve laparoskopik cerrahi uygulanan sırasıyla 19 (%15.4) ve 2 (%1.4) hastada lenfosel tanısı konduğunu bildirmiştir. Mevcut çalışmada, laparotominin laparoskopiye kıyasla lenfosel oluşumunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (p<0,0001) (14).

Çalışmamız lenfosel gelişimi ile cerrahi yaklaşımın ilişkili olmadığını desteklemekle beraber daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kakubari ve arkadaşlarının 196 endometrium kanserli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada lenfosel gelişimi açısından laparoskopi ve laparatomi grupları karşılaştırılmıştır. 6 yıllık bir gözlem sonucunda laparatomi yapılan hastalarda ortalama lenfosel boyutunun daha fazla olduğu ayrıca bu grupta lenfoselin semptomlarının daha sık görüldüğü izlenmiştir. (4,8 cm'ye karşı 2,8 cm, medyan) (p = 0,04). (15) Solberg ve arkadaşlarının prostat kanserli hastalarda yapılan lenf nodu diseksiyon prosedürlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada açık yöntemle opere edilen hastalarda lenfosel boyutunun daha fazla olduğu görüldü. (16) Literatürdeki bu bulgular ışığında açık prosedürlerde kullanılan monopolar koterin doku üzerine etkisi ve damar kapatma kapasitesinin daha fazla lenf kanalı kapatıp daha büyük boyutta lenfosel oluşumuna sebebiyet vermiş olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda oluşan lenfoselin boyutu operasyon tipi ve kullanılan enerji modalitesinden bağımsızdı. Yeni enerji modalitelerinin postoperatif lenfosel gelişimi üzerindeki etkilerin daha net değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda lenfoselin semptomatik seyrettiği hasta sayısı laparoskopi grubunda laparatomi grubuna göre nispeten daha az sayıda görüldü ve bu oran istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,054). Bu oran lenfadenektomi uygulanırken bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanmanın lenfosele bağlı gelişebilecek postoperatif komplikasyon oranını azaltabileceğini düşündürse de daha fazla hasta sayılı çalışmalarla bu görüşün desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Pearson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lenfoselin oluşturduğu basıya bağlı dokuda lenfödem, selülit, derin ven trombozu , ağrı gibi semptomların geliştiği görülüştür. (17) Fakat literatür incelendiğinde bu semptomların gelişimi ile operasyon prosedürlerini karşılaştıran bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda lenfoseli olan hastalarda görülen bu semptomlarla operasyon tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca bu semptomların lenfosel sonucunda mı geliştiği yoksa lenfadenektominin komplikasyonu olarak mı ortaya çıktığının

anlaşılması için daha geniş hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Lenfosel, endometrium kanseri evreleme cerrahisinde lenfadenektominin önemli bir komplikasyonudur. Asemptomatik olarak tespit edilebilirken, mortal olabilecek ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir Semptomatik lenfoseli olan hasta grubu genişletilerek yapılabilecek yeni çalışmalar, lenfosel ve buna bağlı şikayetleri azaltmaya yönelik seçilecek operasyon yöntemini planlamada fayda sağlayabilir.

BİLDİRİMLER

Çalışmanın istatistiği için emeklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Kemal ARSLAN'a teşekkür ederim.

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarihli 132 numaralı toplantısında 24 sıra numarası ile onay alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir: İH, GK, MAV, Tasarım: İH, GK, MAV, Literatür tarama: İH, GK, MAV, Yazma: İH, GK, MAV, Eleştirel inceleme: İH, GK, MAV

KAYNAKLAR

1. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. Lancet. 2022;399(10333):1412-1428. doi:10.1016/S0140-6736(22)00323-3
2. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;105(3):575-580. doi:10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7
3. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control. 2010;21(11):1851-1856. doi:10.1007/s10552-010-9612-8
4. Kitchener HC. Surgery for endometrial cancer: what type and by whom?. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(3):407-415. doi:10.1053/beog.2001.0185
5. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Leitao MM Jr, Chi DS, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? Int J Gynecol Cancer 2011;21:511-6.
6. Bogani, G., Giannini, A., Vizza, E., Di Donato, V., & Raspagliesi, F. (2024). Sentinel node mapping in endometrial cancer. Journal of gynecologic oncology, 35(1), e29. https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e29
7. Leone Roberti Maggiore U, Spanò Bascio L, Alboni C, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: When, how and in which patients. Eur J Surg Oncol. 2024;50(3):107956. doi:10.1016/j.ejso.2024.107956
8. Lyons SD, Law KS. Laparoscopic vessel sealing technologies. J Minim Invasive Gynecol. 2013;20(3):301-307. doi:10.1016/j.jmig.2013.02.012
9. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):88. Published 2021 Dec 9. doi:10.1038/s41572-021-00324-8
10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134]. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107
11. Hazelwood E, Sanderson E, Tan VY, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. BMC Med. 2022;20(1):125. Published 2022 Apr 19. doi:10.1186/s12916-022-02322-3
12. Narin MA, Baş S, Seyfettinoğlu S, Yar T, Narin R. Is advanced bipolar v anced bipolar vessel sealing de essel sealing device really eff eally effective in decreasing the pelvic lymphocele ratio in open surgery for endometrial cancer?. Turk J Med Sci. 2023;53(1):68-76. doi:10.55730/1300-0144.5559
13. Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):483.e1-483.e4836. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.053
14. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. Ann Surg Oncol. 2012;19(1):259-267. doi:10.1245/s10434-011-1854-5
15. Kakubari R, Kobayashi E, Kakuda M, et al. Postoperative lymphocyst formation after pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancers: comparison between laparoscopy and laparotomy. Int J Clin Oncol. 2022;27(3):602-608. doi:10.1007/s10147-021-02052-1
16. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(3):218-221. doi:10.1080/00365590310008082
17. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT. Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. Obstet Gynecol. 1983;61(1):87-94.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 137-148
https://doi.org.10.59215/trsgo.1413310

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

Jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili temel moleküler mekanizmalar

Basic molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers

Gülden Diniz[1], Selçuk Erkılıç[2], Umut Varol[3],

[1] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Pataloji Departmanı, İzmir, Türkiye
[2] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye
[3] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme süreci karsinogenez olarak adlandırılır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Malign tümörlerin çoğunda hücre siklusunda önemli işlevleri olan protoonkogenler, tümör supresör genleri veya DNA tamir genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Çoğu kanser hücresi genetik olarak kararsız olduğundan invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonlar da karsinogenez süresince birikmektedir. Söz konusu moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için hedefe yönelik veya kişiselleştirilmiş tedavi denilen farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü, mikrosatellit kararsızlığı ve homolog rekombinasyon eksikliğinin değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir. Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbı tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek saptanan jinekolojik kanserlerin gelişmesinde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler, Karsinogenez, Moleküler mekanizmalar, Hedefe yönelik tedaviler.

ABSTRACT

Cancers occur due to an imbalance between cell proliferation, development, and death. Carcinogenesis is the process of turning a normal cell into a cancer cell that divides uncontrollably by genetic deterioration. It has been understood that various molecular mechanisms play a role not only in carcinogenesis but also in metastasis formation and treatment sensitivity. Various mutations have been detected in proto-oncogenes, tumor suppressor genes, or DNA repair genes, which have important functions in the cell cycle in most malignant tumors. Since most cancer cells are genetically unstable, mutations that lead to aggressive behavior such as invasion and metastasis accumulate during carcinogenesis. The presence of these molecular changes allows the development of different treatment options for tumors, called targeted or tailored therapy. In addition, options that will contribute to differential diagnosis and treatment can be created by evaluating tumor mutation burden, microsatellite instability, and homologous recombination deficiency in tumors. Compared to other areas of oncology, gynecological oncology is one of the areas where genetics-based personalized medical treatments are weakest. In this review, the molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers detected to date, the effectiveness of drugs used in treatment, and new targeted treatment options that can be used in treatment are examined.

Keywords: Gynecological cancers, Carcinogenesis, Molecular mechanisms, Targeted therapies.

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 04.05.2024
Kabul 28.08.2024

Sorumlu Yazar: Gülden Diniz, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Pataloji Departmanı, İzmir, Türkiye E-mail: gulden.diniz@idu.edu.tr

Nasıl Atıf Yapılmalı: Diniz G, Erkılıç S, Varol U. Jinekolojik Kanserlerin Gelişiminde Etkili Temel Moleküler Mekanizmalar. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):137-148.

Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Karsinogenez veya onkogenez olarak adlandırılan normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme sürecinde çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da moleküler değişiklikler çok önemlidir. Genetik düzeyde çoğu kanser hücresi kararsız olduğundan bu durum invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonların birikmesine neden olur. Hücre büyümesini uyaran onkogenlerdeki değişiklikler karsinogenezi teşvik eder. Örneğin KRAS en sık mutasyon görülen onkogenler arasındadır. Ek olarak BRAF, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolunu aktive etmek için Ras proteinleriyle etkileşime giren serin/ treonin spesifik bir protein kinazdır. BRAF V600E mutasyonu birçok tümörde tanımlanmıştır. Genetik fonksiyon kaybına neden olan tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesini bozar. Örneğin "genomun gardiyanı" olarak bilinen tümör supresör p53 genindeki varyasyonların malign tümörlerin çoğunda saptandığı bilinmektedir. Moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü (TMB), mikrosatellit kararsızlığı (MSI) ve homolog rekombinasyon eksikliğinin (HRD) değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir (1-3).

Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbı tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek saptanan jinekolojik kanserlerin gelişmesinde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN AKTÖRLERİ

Her hücrede bir takım DNA bozuklukları oluşabilir, hücre yaşlanır ve sonuç olarak tamir edilemeyen, bozulmuş ve yaşlı hücreler bertaraf edilir. Aslında onkogenez olarak tanımlanan kanser gelişim sürecinde en önemli problem hücre döngüsündeki bozulmadır. Çünkü çevresel etkenler veya karsinojenik maddelerin etkisiyle değişmiş, sapkın hücrelerin hücre döngüsüne katılıp, kitle oluşturacak şekilde logaritmik şekilde sayılarının artması normal siklusta gerçekleşmeyecek bir durumdur. Sağlıklı bir hücrede siklusu kontrol eden birçok inhibitör ve aktivatör unsurlar vardır. Mitoz siklusunu kontrol eden temel genler, siklin ve sikline bağımlı (depended) kinazlardır (CDK). CDK'lar (CDK 1, 2, 4, 6) siklusun her döneminde sentezlenir ama inaktif formdadırlar. Siklinler (A, B, D, E) ise siklusun yalnızca özel fazlarında sentezlenir ve CDK'lara bağlanarak onları aktive ederler. Mitotik fazın tamamlanması için CDK'ların siklin aracılı fosforilasyon ile aktive edilmesi gerekir. Siklusun devamını sağlayan bu fosforilasyonu inhibe eden iki ayrı kontrol sistemi bulunur. İNK4 veya ARF ailesi CDK inhibitörleri p15, p16, p18 ve p19 siklinD/ CDK4 aktivitesini inhibe eder. KİP ailesi üyesi CDK inhibitörü p21, p27 ve p57 ise, S fazından itibaren tüm fazları regüle eden diğer siklin- CDK komponentlerini etkiler. Hücre döngüsünün düzeni için çok önemli mitoz baskılayıcı özellikteki iki anahtar protein, retinoblastom (Rb) ve p53'dür. Tümör baskılayıcı p53, ayrıca hücre döngüsünde apoptozu başlatmak veya engellemek üzere kontrol noktası gibi iş görür. Sağlıklı hücrede 20 dakikalık yarılanma ömrüne

sahiptir ve E3 ubikuitin-protein ligaz olarak da bilinen Mouse Double Minute 2 homoloğu (MDM2) ile yıkılır. DNA hasarıyla veya p14'ün MDM aktivitesini azaltmasına bağlı p53 artarsa KİP ailesinden CDK inhibitörü p21'i kodlayan genin transkripsiyonu başlar ve hücre döngüsü ilerleyişi durur. Rb da tümör baskılayıcı gendir. Normalde E2F tarafından kontrol edilen S faz genlerinin transkripsiyonunu baskılamak üzere, E2F'ye bağlıdır. Rb'nin G1'in sonunda siklin D- CDK 4 kompleksi tarafından fosforillenmesi E2F'den ayrılmasına neden olur. E2F'den ayrılan hiperfosforile Rb, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli genlerin ekspresyonunu uyarır. Hücrenin G1 kısıtlama noktasını aşmasını sağlar. Başta p16 olmak üzere INK4/ ARF ailesi siklin/CDK4'e bağlanarak RB'nin inhibitör etkisini destekler. Ayrıca p21, doğrudan DNA polimerazı etkileyerek DNA sentezini durdurur. Ek olarak p53 apoptozu veya yanlış eşleşme tamir/ Mismatch Repair (YET/ MMR) genlerini indükler. Yaygın insan kanserlerinin çoğunda p53 geninin rol oynadığı bilinmektedir (1-4).

DNA TAMİR MEKANİZMALARI

Hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen intrensek zararlılar, radyasyon, hava kirliliği, çeşitli kimyasallar gibi çevresel toksinler veya DNA replikasyonu sırasında gerçekleşen hatalar sonucunda genomun stabilitesi zarar görür. İnsan DNA'sında her gün binlerce hasar ortaya çıkmaktadır. Bu hasarlar DNA bütünlüğü için büyük tehdit oluştururlar. DNA'daki hasarlar; delesyon, insersiyon veya alkillenmeyle oluşan tek baz değişimleri, tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları veya çapraz bağlanmalar şeklinde olabilir. Hasarın yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak; hücresel düzeyde siklusun durdurulması, gen ekspresyonunun değişmesi, DNA tamirinin uyarılması, apoptoz veya hücre ölümü benzeri süreçlerin sonucu olarak insanda neoplazi gelişimi gözlenebilir. DNA hasarı oluşan hücreler, genomik bütünlüğü korumak amacıyla içi içe geçmiş, karmaşık, bir dizi DNA onarım mekanizmalarını çalıştırırlar. Yeni sentezlenen DNA ipliğine deoksiribonukleozid trifosfatları (dNTP'ler) ekleyen DNA polimeraz enzimi de kısmen yanlış eklediği bazı fark edip düzeltme (proofreading) yeteneğine sahiptir. Çeşitli metilleyici ajanlar nükleik asitlerin nitrojen ve oksijen içeren nükleofilik bölgeleriyle reaksiyona girer ve gen ekspresyonunu engellerler. Bu nükleofilik bölgelerden guaninin O6 pozisyonu biyolojik olarak oldukça önemlidir ve bu bölgedeki metilasyon en mutajenik değişikliklerdendir. Guanin bazının O6 pozisyonundaki bu değişiklik (O6-methylguanine-O6-meG-), transkripsiyon sırasında RNA polimeraz II'nin uzatma görevini kısmen bloke eder. Eğer tamir edilemezse, hücrenin ilk replikasyonu sonunda O6-MeG karşısına tamamlayıcı baz olarak sitozin yerine timin geçer. Bu mutajen eklenti, O6-metilguaninDNA-metiltransferaz (MGMT) isimli bir enzim tarafından kendi üzerindeki sistein amino asidine transfer edilerek yok edilir ve metilasyon kaldırılır. İnsanda işlev gören tek direkt onarım mekanizması MGMT yoludur. Eğer yeni yapılan DNA zincirindeki hatalı bölge direkt onarım mekanizması olan MGMT yoluyla bertaraf edilememiş veya DNA'da hasar oluşmuşsa, başlıca 5 temel onarım mekanizmasından biri devreye girer (3,4).

Dolaylı (indirekt) DNA tamir mekanizmaları olarak da bilinen sistemlerin ilki, baz eksizyon tamir yolu (Base Excision Repair-BER), oksidasyon ve alkillenmeyle var olan nükleotidleri etkileyen ya da pürin- pirimidin kayıplarıyla oluşan tek baz lezyonlarının tamirini yapan sistemdir. BER mekanizmasının olmaması yaşamla bağdaşmaz. DNA yanlış eşleşme onarımının (Mismatch

repair-MMR) primer fonksiyonu, baz- baz yanlış eşleşmeleri ile DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında oluşan insersiyon-delesyon hatalarının uzaklaştırılmasıdır. İnsanda MMR için en az 6 farklı protein gerekir. MSH proteinleri, hasarlı zincirin duplikasyonunu önlemek ve tek zincir kırıklarını tamir etmek amacıyla replikasyon sırasında genom dizisindeki hataları tanır. Yanlış eşleşmenin tanınması için, MSH2 proteininin MSH6 veya MSH3 ile bir heterodimer oluşturması gerekir. MMR sistemi ATP bağımlı olarak gerçekleşir. MLH1 ve PMS2 de sistemin diğer üyelerindendir. MMR defektinde özellikle mikrosatellitlerin yoğun olduğu genom bölgelerinde kararsızlık yani mikrosatellit instabilite (MSİ) gelişmektedir. Bu kararsızlık günümüzde Lynch sendromu olarak bilinen ailesel nonpolipozis kolon kanseri sendromunun gelişmesine yol açar (3).

Nükleotid kesip çıkarma tamir (Nucleotid Excision Repair-NER) mekanizması; DNA'da torsiyona yol açan hataları düzelten global (Global genome NER) ve transkipsiyona kenetlenmiş (Trancription- coupled NER) NER yolakları olarak tanımlanmış farklı yolakları içerir. NER, DNA hasarının tanınması, hasarı içeren oligonükleotit fragmanının kesilmesi, oluşan boşluğun DNA polimerazlarca doldurulması ve ligasyon adımlarından meydana gelir. Sadece hasarın tanınması adımı bu iki yolakta farklıdır. GG-NER sisteminde; ökaryot hücrelerde kseroderma pigmentosum proteinleri DNA'da oluşan hasar sonucu baz eşleşmemesine bağlı balonlaşmayı ve DNA torsiyonunu tanır. TC-NER sisteminde ise Cockayne sendromu grup proteinleri hasarın tanınmasında rol oynar. Cockayne sendromu nadir rastlanan, çok erken yaşta hastayı ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. Hastalığın temel bulguları; güneş ışığına hassasiyet, büyüme-gelişme geriliği, yapısal anomaliler, nöromotor retardasyon ve davranışsal bozukluklardır. Ubikuitin ligaz kompleksi her iki yolakta da yardımcıdır ve ubikutin/ proteozom protein degradasyon yoluyla ilişkilidir (3).

DNA hasarları içinde en ciddi olanlar çift zincir kırıkları olup, genetik bütünlüğün kaybıyla sonuçlanır. Çift zincir kırıkları; iyonize radyasyon ve genotoksik bileşenler gibi ekzojen kaynaklarla indüklenebildiği gibi hücresel metabolizmanın yan ürünleri olan reaktif oksijen türlerinin etkisiyle replikasyon, mayotik rekombinasyon ve DNA onarımı sırasında replikasyon çatalının çökmesi sonucu meydana gelebilirler. Bazı çalışmalarda Homolog Olmayan Uç Birleştirme (Nonhomologous end-joining-NHEJ) onarımının Homolog rekombinasyon onarım yolundan (Homologous Recombination Repair- HR) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ataksi Telenjiektazi (AT) ve Nijmegen Breakage Sendromu (NBS) benzeri hastalıklarının HR ya da NHEJ onarımlarında meydana gelen hatalardan kaynaklandığı bilinmektedir. HR yolu bölünen hücrelerde, yani homolog kardeş kromatide ulaşılabildiği zaman, bu kardeş iplikçiği kalıp olarak kullanarak çift zincir kırık onarımını hatasız olarak yapar. Hücre döngüsünün S, G2/ M fazları sırasında gerçekleşmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri bu mekanizmada görevlidirler. HR yolu, embriyonik kök hücreler gibi çoğalan hücrelerde DNA sentezi sırasında komplementer zinciri kullanarak DNA kırıklarını doğru bir şekilde onarır. DNA'da oluşan çapraz bağların onarılması da HR yoluyla olmakla birlikte çapraz bağ lezyonlarının tanınıp açılması için Fanconi anemi kompleksi (FANC) proteinlerine gereksinim vardır. NHEJ yolu hücre döngüsünden bağımsız olarak, bölünen ve bölünmeyen hücrelerde görülebilirken, en aktif olduğu aşama G1 fazıdır. NHEJ çift zincir kırık uçlarını modifiye ederek birbirine bağlar. Bu tamir sistemi ile hasarlanmamış DNA

kalıbına ihtiyaç duyulmaksızın hataya eğilimli olarak, birkaç nükleotid kaybı ile DNA onarımı gerçekleşir. Zaten DNA tamir mekanizmalarının çoğu DNA sentezi (replikasyon) olmadan DNA hasarını onarırlar. DNA sentezi sırasında DNA hasarını onaran başlıca mekanizmalar ise MMR ve HR yoludur. İnsanda DNA onarımında şu an için bilinen 130'dan fazla gen görev alır ve oluşan aksaklıklar karsinogenezde çok önemlidir (2-5).

KARSİNOGENEZDE ÖNEMLİ SİNYAL YOLAKLARI

Normal hücrelerin yaşamını, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen sistemlerde görevli bazı sinyal yolaklarının kanserlerde aktive veya inaktive oldukları saptanmıştır. Bu değişiklikler kanser hücrelerinde de kontrolsüz proliferasyon, farklılaşmanın bloke edilmesi, azalmış apoptoz, değişmiş doku yapısı gibi kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerine sebep olurlar. Karsinogenezde etkili olduğu düşünülen temel sinyal sistemleri Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) yolağı, TP53 regülatör sistemi ve RB etrafında yoğunlaşmış olan hücre döngüsü regülatör ağından oluşmaktadır. Bu yolakların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda fosfotidilinozitoz-3 kinaz (PI3K) yolağı, Reseptör protein Kinazlar (RPK), Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) yolağı, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) yolağı ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yolaklar ve proteinlerle de bağlantılıdırlar. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT (Wnt-Beta katenin) ve Hedgehog yanıt yolağı ve NOTCH regülatör sisteminden oluşmaktadır. Bunlar fetal gelişim esnasında dokuların farklılaşması ve şekillenmesinin düzenlenmesinde gereklidirler ve yetişkin insanlarda doku homeostazının sağlanmasında, özellikle sık rejenere olan dokularda fonksiyonlarını sürdürürler (2, 5, 6)

Birçok büyüme faktör proteinleri ve sitokinler, esas olarak hücre yüzeyinde eksprese edilen hedef reseptörlerine bağlanır ve temel olarak Ras/Raf/MEK/ERK sinyalleme kaskadını içeren Mitojenle aktifleştirilen protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu tetikler. Bu sinyalleme kaskadı, hücre büyümesi, invazyonu, göçü ve hayatta kalmasıyla ilgili farklı genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için nükleusa ulaşan bir transkripsiyon faktörleri ağını aktive eder. Normal hücrelerde büyüme faktörlerince aktive edilmiş reseptör tirozin kinazlarca oluşturulan sinyalleri nukleusa ileterek gen ekspresyonunun aktivasyonuna yol açarlar. Geniş bir aralıkta yer alan çok çeşitli ekstra ve intraselüler uyaranlarca da aktive edilebilirler. Tümör hücrelerinde, RTK'lar veya RAS'ın onkogenik aktivasyonu sonucu MAPK sinyalleşmesi sıklıkla artmıştır. Bu MAPK yolağı aynı zamanda klasik mitojenik kaskad veya standart yolak olarak da düşünülmektedir. İnsan kanserlerinin yaklaşık %20'si Ras mutasyonlarını taşır. İlerlemiş pankreas kanseri hastalarında K-Ras mutasyonu %70-80 oranında gösterilmiştir. BRAF geni Langerhans hücreli histiyositozda (%57), melanomlarda (%50-70), papiller tiroid kanserlerinde (%40), ve kolorektal kanserlerde %8 civarında mutanttır. Akciğer ve over kanserlerinde MEK1/2 mutasyonu bulunmuştur (1, 5, 6)

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K), kanser hücrelerinin büyümesinde, migrasyon ve invazyonunda önemli rol oynayan heterodimerik bir proteindir. PI3K sinyalinin baskılanması, tümör büyümesinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. PI3K mutant kanser hastaları kötü prognoz ve kötü sağkalım oranları gösterirler. Over kanserlerinin yaklaşık %40'ı, kolorektal kanserlerin %32'si, endometrial kanserlerin %30'u, beyin tümörlerinin %27'si, meme kanserlerinin %25'i ve mide kanserlerinin

%25'i, PI3K mutasyonları içermektedir. AKT mutasyonları ise kolorektal kanserde % 6, meme kanserinde % 10 ve over kanserinde % 14 civarındadır. Lösemilerde de bu yolağın aktivasyonu önemlidir. BCR-ABL onkogeni esas olarak B öncü lenfoblastik lösemi-ALL'de AKT sinyalini aktive eder. Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) ise hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücresel fonksiyonu düzenleyen tümör baskılayıcı bir gendir. PTEN gen mutasyonları ve somatik delesyonları birçok kanserde görülmektedir. PTEN, PI3K sinyallemesinin en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir. Ayrıca, AKT'ye bağımlı sinyallemeyi baskıladığı ve dolayısıyla kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (5, 6).

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI:

Kanser tedavisi bazen birbiri yerine de uygulanabilen cerrahi ile radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi yöntemlerinin tümörün özelliğine göre farklı harmanlandığı multidisipliner bir uygulamadır. İlk antineoplastik ilaçların keşfinden günümüze tedaviler giderek sofistike ve olguya özel hale gelmiştir. Antineoplastik ilaçların temel özellikleri hücre siklusunu etkilemeleridir. G0 istirahat dönemi olup, bölünmeyen hücreler bu fazda bekler. O nedenle bu ilaçlar en az G0 fazındaki hücre üzerinde etki gösterir. G1 DNA sentezine hazırlık dönemi, S (sentez) DNA sentezi ve replikasyon dönemi, G2 mitoza hazırlık dönemi ve M (mitoz) hücre bölünme dönemidir. Antineoplastik ilaçlar hücre siklusunun çeşitli evrelerine yönelik (döneme-özgü) veya nonspesifik (döneme özgü olmayan) etki yapabilir. Bu ilaçların kanser hücresine karşı olan selektiviteleri azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında fazla fark yoktur. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerini yok ettikleri gibi normal hücreleri de yok edebilirler. Özellikle hızlı bölünen kemik iliği, gonadlar, gastrointestinal kanal, cilt ve kıl folikülü hücreleri en fazla etkilenen hücrelerdir. Ancak etki selektif olmadığından böbrek, karaciğer gibi göreceli olarak yavaş çoğalan hücreler de etkilenir. Antineoplastik ilaçlar olarak tanımlanan ilaçlar temel olarak alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, bitkisel kökenli ilaçlar, antineoplastik etkili antibiyotikler, hormonlar-hormon antagonistleri ve diğer ilaçlar olarak sınıflanabilir (7, 8).

Alkilleyici ilaçlar hücrede DNA çift zincirinde birden çok noktaya kovalent bağlarla bağlanarak DNA molekülünü alkillerler. Protein ve enzimleri de alkillediklerinden hücrede solunumu ve metabolizmayı da etkilerler. Döneme özgü olmayan ilaçlardır. Azotlu hardallar, nitrozoüreler ve hidrazen türevleri bu grup ilaçlardandır. Antimetabolitler, metabolit senteziyle ilgili bir enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Döneme- özgü ilaçlardır. Çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkilidirler. Ametopterin (metotreksat) gibi folik asit antimetabolitleri, merkaptopürin gibi pürin antimetabolitleri ve 5-floroürasil gibi pirimiden antimetabolitleri bu grup ilaçlardandır. Bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlar etkilerini mitozun metafaz döneminde, mikrotübüllerden ibaret olan mitoz (M) iğciklerinin oluşmasını önleyerek gösterirler. M döneminde etkili ilaçlardır. Vinblastin, vinkristin, paklitaksel, podofilotoksin, etopozid ve tenipozid bu grup ilaçlardandır. Antineoplastik etkili antibiyotikler çeşitli mikroorganizma kültürlerinden elde edilirler. Kanser hücresi DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösterir, sadece (iki cümlede de sadece olmasın diye sildim) parenteral kullanılırlar ve radyomimetik etkinlik gösterirler. Bunlardan sadece bleomisin döneme özgüdür. Bleomisin, daktinomisin, doksorubisin ve daunorubisin bu grup ilaçlardandır. Glukokortikoidler, östrojenler,

progestinler, gonadotropin salgılatıcı hormon, tamoksifen gibi östrojen antagonisti ilaçlar ve antiandrojenler hormon ve hormon antagonisti antineoplastik ilaçlar grubunu oluşturur. Ayrıca diğer antineoplastik ilaçlar adı altında toplanan birçok ilaç mevcuttur. Örneğin pek çok tümörde yaygın kullanılan sisplatin ve karboplatin, hücrede sitotoksik lezyon oluşturarak DNA ve RNA sentezini inhibe eder. L- asparajinaz, asparajin stoğunu azalttığı için tümör hücresinde protein sentezini engeller. Sonuçta DNA ile RNA sentezi yapılamaz. Döneme özgü bir ilaçtır. Hidroksiüre, ribonükleozid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar. S dönemine özgüdür. Thalidomide kanser hücrelerinin gelişimi için ihtiyaç duyduğu kan damarları yapımını yani anjiogenezi engeller. Aynı zamanda immünoterapide kullanılan immünmodülatör ilaç (İMİD) grubundandır. İmmünoterapi ise bireyin kendi immün sisteminin kanserli hücreyi yok etme işlevini arttırmaya yönelik tedavilerin tümünü kapsar. İmmünoterapinin 3 temel komponenti monoklonal antikorlar, kanser aşıları ve antineoplastik etkili interferon, interlökin benzeri kimyasal mediatörlerin kullanıldığı nonspesifik immünoterapidir. Son yıllara dek jinekolojik kanserlerin tedavisinde başta sisplatin bazlı ilaçlar ve hormonlar olmak üzere antineoplastik ilaçlar kullanılırken, günümüzde immünoterapi olmak üzere farklı tedavi modaliteleri denenmeye başlamıştır (6-8)

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE UYGULANAN KONVENSİYONEL TEDAVİLER

Jinekolojik kanserlere yönelik mevcut tedavilerin birbirinden bazı farklılıkları bulunmaktadır. Başlangıçta ilgili organda lokalize olan tümörü tamamen çıkartmak için ameliyat planlanabilir. Lokal ileri kanserlerde, kitle opere edilebilirse sağkalım açısından iyi bir prognostik değeri vardır. Gerekirse, kanserin evresine bağlı olarak rezidü tümörü ve uzak metastazları tamamen ortadan kaldırmak için sistemik tedavilerin uygulanması gerekir. Radyasyon ve hormon tedavileri, rezidü kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yönelik iki potansiyel tedavi yöntemidir ve endometrium ile over kanserlerinde kullanılabilir. Erken evre serviks kanserinde de cerrahi ön plandadır. Lokal ileri evre serviks kanserlerinde radyoterapi yanı sıra etkinliğini arttırmak için düşük doz kemoterapi ajanlarının birlikte kullanımı temel tedavi yöntemidir. Over kanserlerine genellikle ileri evrede tanı konulduğundan radyoterapi uygulaması sınırlıdır. Endometrium kanserinde radyoterapiye daha sık başvurulmaktadır. Ancak ileri evre endometrium kanserlerinde de radyoterapi pek kullanılmamaktadır.

Hormonal tedaviler, östrojen reseptörlerini (ER) ve progesteron reseptörlerini (PR) eksprese eden tümörlerde yararlı olabilir. Meme kanserinden farklı olarak, çoğunlukla geç evrelerde tümörde hormon reseptörlerinin ekspresyonunun kaybına yol açan veya hormonal sinyallere yanıt vermemeye yol açan mutasyonlar/ inaktivasyonlar gelişebilir. Bu nedenle tümör hormonal tedavilere yanıt vermez hale gelebilir. ER eksprese eden jinekolojik kanserlerde hormon tedavisi için uygulanan tedavi, progestin, luteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri ve aromataz inhibitörlerinden oluşur. Bu tür tedavilerin yanıt oranı düşük düzeydedir ve esas olarak ER eksprese eden endometriyal kanserler için kullanılır. Özellikle jinekolojik kanserlerde hormonal tedavinin başarı oranının, reseptör durumu, kanser evresi, kemorezistans durumu, tümör heterojenliği ve ilaç kombinasyonu benzeri birçok faktörle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Jinekolojik kanserlerde kullanılan farklı kemoterapötik ilaçlar esas olarak platin

bileşiklerinden sisplatin veya karboplatin, taksanlardan paklitaksel veya dosetaksel ile doksorubisinden oluşur. Platin bileşiklerinin etki mekanizması, DNA replikasyonunun inhibisyonuna yol açan ve hücreleri apoptoza yönlendiren platin-DNA eklentileri oluşturarak DNA'ya zarar vermektir. Taksanlar mikrotübül polimerizasyonunu hedefleyerek mitozu inhibe eder ve böylece apoptozu indükler. Doksorubisin, DNA'yı birbirine bağlayan, topoizomeraz-II'yi inhibe eden ve hücre ölümüne yol açan serbest radikaller üreten bir antrasiklin bileşiğidir. Bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid, bir nükleosid analoğu olan gemsitabin ile bir topoizomeraz-I inhibitörü olan topotekan veya tübülin ile etkileşim yoluyla mitozu inhibe eden vinorelbin gibi diğer bazı kemoterapötik ilaçlar da jinekolojik kanserlerde kullanılabilir. Bu ajanlar çoğunlukla kombinasyon halinde kullanılmaktadır ve platin- taksan ve platin-doksorubisin kombinasyonları jinekolojik kanserler için birinci basamak tedavi olarak belirlenmiştir. Bu kombinasyonların yanıt oranı yüksektir. Over kanseri için yaklaşık %70 ve endometriyal kanser için %45 civarındadır. Bununla birlikte, jinekolojik kanserlerde tümörlerin nüksetmesi ve tümörün kemoterapötik bileşiklere dirençli hale gelmesi sık gözlendiği için sağ kalım oranı yüksek değildir (6- 8).

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ YARATAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Serviks karsinomlarında p16, ki-67, proEx C, MMP-2 genlerindeki sorunlar en önemlisidir. Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü p16yı kodlayan gen olan CDKN2A, pankreas kanseri, özofagus kanseri ve baş-boyun kanserleri gibi çok çeşitli tümörlerde delesyon veya mutasyona uğrar. Her ne kadar p16 hücresel bağlamda bir tümör baskılayıcı olarak görev yapsa da, insan papilloma virüsü (HPV) tarafından eksprese edilen onkoprotein E7, CDK4/6 kinazın bir hedefi olan RB proteininin bozulmasına aracılık ettiğinden, HPV ile transforme olmuş serviks kanserlerinde p16'nın tümör baskılayıcı rolü kalkmıştır. Çalışmalar p16'nın sadece servikal neoplazinin tanısal bir belirteci olmadığını, aynı zamanda servikal karsinom hücrelerinin hayatta kalması için de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. P16 ekspresyonu normal hücre proliferasyonu için gerekli olmadığından, bu fark, tedavileri hedeflemek için umut verici bir hücresel güvenlik açığı yaratır (9-17)

Ki-67 hücre çoğalmasıyla ilişkili nükleer bir antijendir. Hücre döngüsünün G0 evresi hariç tüm evrelerinde görülür. Bu nedenle siklusa girmemiş istirahat halindeki hücrelerde bulunmaz. Yalnızca bölünen hücrelerde mevcut olduğundan, p53 veya p21'i aşırı eksprese eden hücreler Ki-67 kullanılarak değerlendirilebilir. Normal servikal epitel Ki-67 ekspresyonunu yalnızca parabazal ve bazal katmanlarda gösterir. Malign ve premalign lezyonlarında ise Ki67 ekspresyonu daha yaygın ve daha yoğundur. ProEx C serviks kanserlerinde aşırı eksprese edildiği gösterilen topoizomeraz II-alfa ve minikromozom bakım proteini-2 genlerinin ekspresyonunu hedefleyen, yakın zamanda geliştirilmiş bir immünositokimyasal testtir. Son çalışmalar bu reaktifin sıvı bazlı sitoloji örneklerinde doğrulandığını ve zorlu vakaların teşhisinde yardımcı olarak faydalı olduğunu öne sürse de doku kesitlerindeki ekspresyonuna ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Ayrıca ProExC ağırlıklı olarak çekirdekte lokalize p16INK4a ile karşılaştırıldığında tanımlanması daha kolaydır. Bu nedenle p16INK4a, Ki-67 ve ProExC'nin erken servikal lezyonlarda HSIL ve serviks kanseri risk göstergeleri olarak uygulanabileceği bildirilmektedir (12-15).

Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), çinkoya

Tümör immün mikroçevresinin (tumor immune microenvironment/ TIME) öneminin anlaşılması aynı zamanda topluca "immünoterapi" olarak adlandırılan, bağışıklık sisteminin kanseri ortadan kaldırma veya ilerlemesini önleme kapasitesini arttırmayı amaçlayan çok sayıda terapötik hedefin geliştirilmesine de yol açmıştır. Bu tedaviler arasında bağışıklık kontrol noktası tedavisi, uyarlayıcı hücre tedavisi, sitokin tedavisi, monoklonal antikorlar ve kanser aşıları bulunur. İmmünoterapi, melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve jinekolojik maligniteler dahil olmak üzere birçok agresif malignite için tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Jinekolojik kanserlerde onaylanmış tedaviler immün kontrol noktası inhibitörleriyle sınırlıdır; ancak, devam eden klinik araştırmalarda birçok yeni olası terapötik ajanlara ilişkin veriler hızla artmaktadır. Tümör mutasyon yükü (TMB) hasta vücuttaki tümör hücrelerinin toplam mutasyon sayısıdır. Jinekolojik kanserler de sürücü mutasyonların yanında birçok somatik mutasyon içerebilir. Diğer bir deyişle tümör genomu içindeki somatik mutasyon oranının ölçütüdür ve dizileme sonrası DNA'da bulunan megabase başına mutasyon sayısı olarak rapor edilir. Bir tümör hücresinde TMB ne kadar çoksa o kadar fazla neoantijenleri içerir ve bağışıklık hücreleri tarafından tanınıp yok edilme olasılığı da o denli yüksek olur. TMB çalışması sonucu belirlenen mutasyon sayısı onkologlara hastanın immünoterapilerle tedavi edilip edilemeyeceği konusunda biyobelirteç görevi görür ve yol gösterir. CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), PDCD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-1, immünoglobulin süper ailesine ait olan ve T hücreleri ve pro-B hücreleri üzerinde eksprese olan bir hücre yüzey reseptörüdür. Bir immün kontrol noktası olarak işlev gören bu reseptör, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Son zamanlarda jinekolojik kanserlerde de PDL1 inhibitörlerinin tedavide kullanılabilirliğinin önü açılmıştır (21-24).

Ovaryumda ortaya çıkan neoplazmalar, over dokusunu oluşturan farklı hücre tiplerinden kaynaklanır. Yüzey epiteli, stroma ve folikülün hücresel elemanları farklı tümörlere yol açabilir; özellikle folikülün hücresel elemanları seks kord-stromal tümörlere veya germ hücreli tümörlere neden olabilir. Ovaryal germ hücreli tümörler (OGCT) embriyonik gelişimin farklı aşamalarında primordiyal germ hücresinin (PGC) patolojik dönüşümü nedeniyle ortaya çıkar. Over kanserlerinden yüksek dereceli seröz karsinomda p53, BRCA1/ BRCA2, pd1/pdl1 başlıca tedavi hedefleridir. Düşük dereceli seröz karsinomda KRAS, BRAF ve hormon reseptörleri daha önemlidir. Over endometrioid karsinomunda Pd1/ pdl-1, hormon reseptörleri ve MMR proteinleri, Müsinöz- over karsinomunda ise MMR ve HER2 başlıca tedavi hedefleri olarak sıralanabilir (25-28).

Over kanseri, serviks kanseri ve meme kanseri kadar sık görülmez ancak malignite derecesi daha yüksek olup, 5 yıllık hayatta kalma oranı hala %50'nin altındadır. Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), ökaryot hücre nükleusunda bulunan ve DNA hasarına cevap olarak aktifleşen ait bir enzimdir. Aktifleşmiş PARP, ADP-riboz ünitelerini NAD+'dan histon, topoizomeraz,

DNA polimeraz, DNA ligaz gibi nükleer bir proteine ya da kendisine transfer eder. Aşırı aktivasyon NAD+ ve ATP tüketimine dolayısıyla hücre disfonksiyonuna veya nekroza neden olur. Ayrıca PARP, apoptozisi uyaran faktör aracılığıyla çalışan kaspazdan bağımsız bir apoptozis yolağıdır. PARP inhibitörleri; homolog rekombinasyon onarımında (HRR) kusurlu yani BRCA1/2 mutant tümör hücrelerini hedef alır. PARP inhibitörleri, orijinal reaksiyonu yok etmek için DNA hasarı bölgesinde PARP-1 proteinini yakalar ve PARP-DNA nükleoprotein komplekslerinin birikmesine neden olarak DNA çift sarmal kırılmalarına ve hücre ölümüne neden olur. O nedenle günümüzde PARP inhibitörleri over kanserlerinde umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (29).

SONUÇ

Güncel araştırmalar, jinekolojik kanserlerin lokalizasyonuna ve histolojik alt tiplerine göre değişik moleküler karakteristikler taşıdığını ortaya koymuştur. Yeni bilgiler ışığında sınıflamalar da değişmiştir. Örneğin WHO 2020 yılında yayınladığı over kanserinin güncel sınıflandırmasında yüksek dereceli seröz karsinom ve düşük dereceli seröz karsinom tiplerinin aynı tümörün histolojik alt sınıfları değil tamamen iki ayrı histolojik tip olduğunu bildirmiştir. Bu sınıflamaya göre "serous endometriod like tümör" seröz tümörlerin alt sınıfında yeni bir histoloji olarak yer almış olup, bu tipte çoğunlukla p53 mutasyonu gözlenmektedir. Sadece overin epitelyal tümörlerinde değil, seks kord stromal tümorler için de moleküler inceleme yapılması önerilmektedir. Granuloza hücreli tümörde FOXL-1 mutasyonu, Sertoli hücreli tümörde DICER-1 mutasyonu, mikrokistik stromal tümörde CTNNB-1 ya da APC mutasyonları bu tümörlerin ayrımında kullanılan moleküler belirteçlerdir. Low grade seröz karsinom molekuler olarak WT1, CK 7, PAX 8, ER ve PR pozitifliği göstermektedir. KRAS kötü prognostik gösterge iken BRAF iyi prognostik belirteç olarak kabul edilir. Low grade seröz karsinomda yüksek dereceli seröz karsinomdan farklı olarak kromozomal instabilite yoktur. Ovarian endometriod karsinom moleküler olarak PAX-8, vimentin, ER, PR ve WT-1 pozitifliği sergilerken p16 negatiftir. Moleküler olarak Pole-Hypermutated (%13), Pole Ultra mutated (%5), p53 mutated (%9-13) nonspesifik moleküler profil olarak 4 alt sınıfa ayrılır. En sık CTNNB-1 mutasyonu (%50) görülür ve iyi prognostik belirteçtir. PIK3CA kötü prognostik belirteçtir. Mikrosatellit instabilite olguların %10-20'sinde görülür. Clear cell karsinomda ARID 1 A (%50) ve PIK3CA (%30-40) mutasyonları görülür. PTEN mut-LOH olguların % 5-20'sinde gözlenir. Müsinöz karsinomda en sık CDKN2A kaybı (76%) görülürken, KRAS- P53 olguların % 64'ünde gözlenir. HER-2 amplifikasyonu ve K-RAS mutasyonu kötü prognostik belirteçlerdir (1, 6, 25- 29).

Over Kanserinde moleküler değerlendirmenin, hem tanının doğrulanması ve hem de tedavinin yönlendirilmesinde önemi artmaktadır. Histopatolojik sınıflama hala geçerliliğini korumaktadır ancak moleküler alanda over kanseri ile ilgili bilgilerimiz arttıkça moleküler sınıflama daha ön plana çıkacaktır. Gelecekte genomik ve moleküler veriler rasyonel tedavi seçimine daha çok yardımcı olacaktır. Moleküler sınıflamanın en büyük kısıtlılığı ise over tümörlerinde klonal evrim ve direncin hızlıca gelişmesidir. Serviks kanserinde öne çıkan moleküler belirteç matriks metalloproteazların aşırı ekspresyonudur ancak moleküler değerlendirmesindeki kısıtlılıktan dolayı klinik pratikte kullanımı da kısıtlıdır. Servikal premalign lezyonlarda p16INK4a, Ki-67 ve

ProExC'nin kanser progresyonunu belirlemede kullanılabilecek moleküllerdir. Endometrium kanserinde HER-2 amplifikasyonu, PI3K-AKT, MMR proteinleri, POLE mutasyonu, P53 mutasyonu, PTEN kaybı prognostik değeri olan moleküler belirteçlerdir. Moleküler değerlendirme endometrium kanserinin 2023 yılında güncellenen FIGO evrelenmesinde yerini almıştır. Tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık %10'unda bir DNA onarım geni olan DNA polimeraz epsilon (POLE) geninde mutasyonlar vardır. Ancak POLE mutasyonlarına sahip endometriyal kanserleri olan kadınlarda, tümörler çok olumsuz özelliklere sahip gibi görünse bile neredeyse hiç nüks veya kansere bağlı ölüm görülmez. Ek tedavinin (radyasyon ve kemoterapi) bu kadınlarda sağkalımı etkilemediği görülmektedir. Endometrial kanserlerin moleküler özelliklerine göre özenle sınıflandırılması, prognoz hakkında bilgi vermek ve tedaviyi/tedavi yapılmamasını yönlendirmek için değerli bilgiler sağlar. Günümüzde POLE mutasyonunun mükemmel prognozla, p53 mutasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu ve hastalarda evreyi bir üst basamağa taşıdığı görülmektedir. Moleküler belirteçlerin klinik olarak en çok kabul gördüğü jinekolojik kanser endometrial kanserdir. Evreleme ve adjuvan tedaviye direk olarak etkisi bulunmaktadır. Over kanserinde ise PARP inhibitörlerinin kullanılmasıyla idame tedavinin yönlendirilmesinde moleküler belirteçler kullanılmaktadır. Serviks kanserinde moleküler belirteçlerin kullanımı henüz çok sınırlıdır (25-29).

Jinekolojik kanserlerin onkogenezinde etkili moleküler mekanizmalar konusundaki bilgilerimiz geçen yüzyıla aranla inanılmaz ölçüde artmıştır. Her geçen gün farklı tedavi edici ajanlar geliştirilmektedir. Jinekolojik tümörlerim gelişimine ilişkin veriler arttıkça hastaların tanı, tedavi ve izlemindeki sorunlar giderilecek ve pek çok tümörde kür sağlanma şansı doğacaktır.

BİLDİRİMLER

Derlememiz 15- 17 Aralık 2023'de Çeşmede düzenlenen 11. Onkolojide arayışlar sempozyumu ana sunumlarından biridir.

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Derleme olduğu için gerekmemektedir.

Yazar Katkıları: Fikir: GD, SE, UV, Tasarım: GD, SE, UV, Literatür tarama: GD, SE, UV, Yazma: GD, SE, UV. Eleştirel inceleme: GD, UV.

KAYNAKLAR

1. Şahin F. Jinekolojik kanserlerde genetik. Türk jinekolojik onkoloji dergisi 2009; 12(1), 1-9.

2. Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. Cell Death Differ 2022; 29(5): 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z.

3. Diniz G. Temel kavramlar: DNA hasarı-DNA onarımı-instabilite. Eds: Aktaş S, Alakavuklar M. Klinisyenler İçin Temel Onkoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14- 22.

4. Tok F, Koçyiğit Kaymakçıoğlu B. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-riboz) polimeraz-1 inhibitörleri. Clinical and Experimental Health Sciences 2015; 5(1): 41-52. Doi: 10.5455/musbed.20141015015238

5. Ali A, Li X. Oncogenic Molecular Pathways: Mechanisms, Mutations and Inhibitors. Ann Hematol Oncol 2016; 3(8): 1108.

6. Song Y, Pan S, Li K, Chen X, Wang ZP, Zhu X. Insight into the role of multiple signaling pathways in regulating cancer stem cells of gynecologic cancers, Seminars in Cancer Biology 2022; 85: 219-233. Doi: 10.1016/j.semcancer.2021.06.001.

7. Brasseur K, Gévry N, Asselin E. Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers. Oncotarget 2017; 8(3): 4008-4042. doi: 10.18632/oncotarget.14021.

8. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. Tumour Virus Res 2022;13:200238. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238.

9. Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. Am J Surg Pathol. 2008;32(6):899-906. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815bbb69.

10. Sun H, Shen K, Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. Cancer Manag Res. 2019;11:1817-1827. DOI: 10.2147/CMAR.S195349.

11. Li M, Yang J, Liu K, Yang J, Zhan X, Wang L, Shen X, Chen J, Mao Z. p16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6-HuR-IL1A axis. J Cancer. 2020;11(6):1457-1467. doi: 10.7150/jca.35479.

12. Lubowicka, E., Zbucka-Kretowska, M., Sidorkiewicz, I. et al. Diagnostic Power of Cytokine M-CSF, Metalloproteinase 2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor-2 (TIMP-2) in Cervical Cancer Patients Based on ROC Analysis. Pathol Oncol Res 2020; 26, 791–800 Doi: 10.1007/s12253-019-00626-z

13. Priyanka D, Arunachalam S, Amitkumar K, John JJ, Sudalaimuthu M. An Immunohistochemical Study on Ki-67 Expression in Squamous Cell Carcinomas of Cervix With Clinicopathological Correlation. Cureus 2023;15(1):e34155. doi: 10.7759/cureus.34155.

14. Shi Q, Xu L, Yang R, Meng Y, Qiu L. Ki-67 and P16 proteins in cervical cancer and precancerous lesions of young women and the diagnostic value for cervical cancer and precancerous lesions. Oncol Lett 2019;18(2):1351-1355. doi: 10.3892/ol.2019.10430.

15. Ding L, Song L, Zhao W, Li X, Gao W, Qi Z and Wang J. Predictive value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC immuno-qualitative features in LSIL progression into HSIL. Exp Ther Med 2020; 19: 2457-2466.

16. Wang P-H, Ko J-L, Yang S-F, et al. Significant Relation of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Combination With Matrix Metalloproteinase-2 to Survival of Patients With Cancer of Uterine Cervix. Reproductive Sciences 2011;18(8):798-808. doi:10.1177/1933719111398143.

17. Chen W, Huang S, Shi K, Yi L, Liu Y, Liu W. Prognostic Role of Matrix Metalloproteinases in Cervical Cancer: A Meta-Analysis. Cancer Control. 2021;28:10732748211033743. doi: 10.1177/10732748211033743.

18. Caserta, D.; De Marco, M.P.; Besharat, A.R.; Costanzi, F. Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2956. https://doi.org/10.3390/ijms23062956

19. Berg, H.F., Engerud, H., Myrvold, M. et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. Br J Cancer 2023; 128, 647–655 (2023). https://doi.org/10.1038/s41416-022-02063-3

20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, Powell ME, Singh N, Crosbie EJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. Cancers. 2021; 13(1):44. https://doi.org/10.3390/cancers13010044.

21. Margul D, Yu C, AlHilli MM. Tumor Immune Microenvironment in Gynecologic Cancers. Cancers. 2023; 15(15):3849. https://doi.org/10.3390/cancers15153849

22. Zhang, B., Chen, F., Xu, Q. et al. Revisiting ovarian cancer microenvironment: a friend or a foe?. Protein Cell 9, 674–692 (2018). https://doi.org/10.1007/s13238-017-0466-7

23. Diniz G, Yaşın Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? Forbes Tıp Dergisi 2022; 3(1): 1-9. Doi: 10.4274/forbes.galenos.2021.30974.

24. Solakoglu Kahraman D, Diniz G, Sayhan S, Sayar C, Ayaz D, Gokcu M, Karadeniz T. The prognostic significance of pdl1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. Int J Clin Exp Pathol 2018; 11(8): 3884–3890.

25. GeorgesA, Auguste A, Bessie`re L, Vanet A. Todeschini AL, Veitia RA. FOXL2: A central transcription factor of the ovary. Journal of Molecular Endocrinology 2014; 52(1): R17–R33. DOI: 10.1530/JME-13-0159.

26. Han LM, Weiel JJ, Longacre TA, Folkins AK. DICER1-associated Tumors in the Female Genital Tract: Molecular Basis, Clinicopathologic Features, and Differential Diagnosis. Advances In Anatomic Pathology 2022; 29(5): 297-308. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000351

27. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. Cancer 2021; 127(14): 2409-2422. Doi: 10.1002/cncr.33516.

28. D Ayaz, G Diniz, S Sayhan, O Kaya, DS Kahraman, T Karadeniz, M Sanci. The clinicopathologic significance of the ARID1A expression in ovarian epithelial tumors. EJGO 2019; 40 (4): 567-571. Doi: 10.12892/ejgo4467.2019.

29. Wu, Y., Xu, S., Cheng, S. et al. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. J Ovarian Res 16, 6 (2023). https://doi.org/10.1186/s13048-023-01094-5.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 149-152
https://doi.org.10.59215/trsgo.1396323

CASE REPORT/OLGU SUNUMU

An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report

Kısa sürede nükseden overin juvenil tip granüloza hücreli tümörü olan 11 yaşında kız hasta: olgu sunumu

Oğuz Arslan[1], Burak Giray[2], Emir Erhan Dönmez[2], Doğan Vatansever[2], Çağata Taşkıran[2]

[1] University of Health Sciences Sancaktepe Sehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[2] Koc University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Ovarian tumors with granulosa cells constitute 2-5% of all malignant ovarian tumors. Its incidence among sex cord stromal tumors is over 90%. There are two subtypes of granulosa cell tumors; adult type (95%) and juvenile type (5%). In this study, we aimed to show the recurrence of juvenile granulosa cell tumors.

Case presentation: We presented a case with a diagnosis of juvenile granulosa cell tumor of the ovary, which was diagnosed at the age of 11, although it was stage 1A, but relapsed at the postoperative 14th month and underwent cytoreductive surgery.

Conclusion: Although juvenile granulosa cell tumor of the prognosis is good in the early stages; it is important to follow up closely due to the risk of recurrence.

Keywords: Juvenile granulosa cell tumor, Ovary, Puberty

ÖZET

Amaç: Granüloza hücreli over tümörleri tüm malign over tümörlerinin %2-5'ini oluşturur. Seks kord stromal tümörleri arasında görülme sıklığı %90'ın üzerindedir. Granüloza hücreli tümörlerin iki alt tipi vardır; yetişkin tipi (%95) ve juvenil tipi (%5). Bu çalışmada juvenil granüloza hücreli tümörlerin nüksünü göstermeyi amaçladık.

Olgu sunumu: Overin juvenil granüloza hücreli tümörü tanısıyla 11 yaşında evre 1A olmasına rağmen tanısı konulan, postoperatif 14. ayda nüks eden ve sitoredüktif cerrahi yapılan bir olguyu sunduk.

Sonuç: Juvenil granüloza hücreli tümörün erken dönemde prognozu iyi olmakla birlikte; tekrarlama riski nedeniyle yakın takip önemlidir.

Anahtar Kelimler: Juvenil granüloza hücreli tümör, Yumurtalık, Ergenlik

ARTICLE HISTORY
Recieved 26.11.2024
Accepted 31.12.2024

Correspondence: Oğuz Arslan,University of Health Sciences Sancaktepe Sehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye. E-mail: oguzarslan29@hotmail.com

Cite this Article: Arslan O, Giray B, Dönmez EE, Vatansever D, Taskıran C. An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report. The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):149-152.
Journal Websitesi: https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

Granulosa cell tumors develop in the sex cord stroma of the ovary. They are ovarian neoplasms that show signs of virilization and estrogen excess by secreting steroid-derived hormones (1). Ovarian tumors with granulosa cells constitute 2-5% of all malignant ovarian tumors. Its incidence among sex cord-stromal tumors is over 90%. There are two subtypes of granulosa cell tumors; adult type which constitutes 95% of cases, and juvenile type which constitutes 5% of cases. Juvenile granulosa cell tumors (JGCT) are generally seen in premenarchal girls. About 90% of the JGCT cases are in women under 30 years, and the mean age is between 8-13 years (2). In this study, we report a case of JGHT, a rare tumor in an 11-year-old girl.

CASE PRESENTATION

An 11-year-old female patient was admitted to an external medical facility due to menstrual bleeding that had been going on for 1 month. According to the patient's medical history, she began menstruating at the age of 10 and experienced abdominal pain, prompting her to seek care at an external medical facility. Abdominal computed tomography (CT) was performed on the patient and a 4 cm mass was detected in the right ovary. A right salpingo-oophorectomy operation was performed and the mass's histopathology was JGCT, stage 1. After surgery, she received 4 cycles of cisplatin, etoposide and ifosfamide-based chemotherapy. In the follow-up period, amenorrhea occurred 14 months after the operation. During the patient's follow-up, a pelvic ultrasound revealed a mass in the left ovary, and surgery was recommended again. However, the patient declined treatment and presented to our clinic for re-evaluation. Physical examination revealed a distended abdomen, fullness in the pelvic and suprapubic regions, tenderness, and dullness on palpation. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 10x10x12 cm mass in the left ovary, an 8x5cm metastatic mass in the subdiaphragmatic area that caused external pressure on the liver from the right lateral, subdiaphragmatic peritoneal implants, lymph nodes of 10x5 mm, and diffuse ascites. Inhibin B level was 243 (2-80) pg/mL and CA 125 level was 98 (0-35) U/ml. Tru-cut biopsy was performed with USG guidance for the peritoneal implants. The final result of histopathological examination was JGCT. No metastasis was detected in the thorax CT. Recurrence was detected 14 months after the primary surgery, and secondary cytoreductive surgery was planned. Intraoperative frozen section examination revealed tumor infiltration on the uterus and rectum but no metastases were observed in the right pleura, lymph nodes at the level of right iliac bifurcation and the left external iliac artery. Abdominal hysterectomy, left salpingo-oophorectomy, cytological sampling, pelvic (3 lymph node) paraaortic (14 lymph node) lymph node sampling, omentectomy, appendectomy, diaphragm stripping, low anterior resection and colorectal anastomosis were performed. In the histopathological examination of the mass in the left ovary, the tumor diameter was 10 cm, the tumor shows solid development in most areas, and capsule invasion is observed. The mitosis rate was 20 in 10 magnification areas. Poorly differentiated tumoral infiltrates, which consist of cells with narrow cytoplasm and mostly from pseudo-papilla-like structures, were observed. Cells suspicious of malignancy were detected in cytological sampling. Tumoral infiltrates were detected in the omentum, Morrison pouch, liver capsule, small intestine, right diaphragm peritoneum, and sigmoid mesocolon. No metastases were observed in the

liver parenchyma, uterus, appendix, left ovarian vein, ileum meso, over the cecum, low anterior resection, ligamentum teres, and right pleura. No metastases were observed in the lymph nodes in the pelvic, left paraaortic, precaval, supra-porta and inter-aortocaval areas. After the immunohistochemical examination, tumor cells showed positive reaction with CD56, EMA, inhibin, calretinin, SF1. No staining was observed with Glipican-3, PAX8, WT1. SALL4, which has been applied for the differential diagnosis of germ cell tumor. No loss of nuclear expression was detected in tumor cells with SMARCA4, which was applied for hypercalcemic type small cell carcinoma of the ovary. According to these results, the Stage was IIIC. The patient received 6 cycles of chemotherapy (carboplatin paclitaxel) and maintain bevacizumab therapy. After 4 months from secondary cytoreductive surgery, brid ileus occurred and she underwent laparotomy. Seven months after secondary cytoreductive surgery, an 8 cm suspicious intra-abdominal cystic mass was identified in the right upper quadrant adjacent to the liver on abdominal CT, and the patient subsequently underwent laparotomy. In the histopathological examination of the materials taken, lymphocele, necrotic granuloma, and microabscess foci were detected, but no recurrence. She has been followed for 19 months after secondary cytoreductive surgery, and no evidence of clinical recurrence or metastasis has yet been detected.

DISCUSSION

The mean age of occurrence of JGCTs is 13, and 78% of patients are younger than 20 years of age. Patients apply to the clinic with isosexual pseudo praecox in the premenarchal period and apply to the clinic with complaints of abdominal pain, distention, amenorrhea, and menstrual irregularity in the adolescence period (3). In this case report, the patient's complaint at admission was menstrual irregularity and abdominal pain. Serum inhibin levels may be elevated in JGHTs. Inhibin is secreted from ovarian granulosa cells and suppresses follicular stimulating hormone (FSH) levels with a negative feedback effect. It can cause amenorrhea. Elevated inhibin levels are not specific (4). In our case, serum inhibin levels were also increased. Malignancy should be considered in recurrent ovarian cysts, in cysts that do not regress in 3-month follow-up, and in cysts with solid components. JGHTs can be solid, solid-cystic, or completely cystic with an average size of 12.5 cm. There is a 4x3cm solid component in a 10x10x12 cm cyst detected in the left ovary of this patient. Irregular follicles and pleomorphic nuclei are seen in the histopathological examination of JGHTs. Nuclear grooves and Call-Exner bodies are usually not observed (5). In the pathological examination of our case, poorly differentiated cells consisting of cells with narrow cytoplasm and mostly forming pseudo-papilla-like structures are observed. In immunohistochemical studies of JGHTs, the tumor typically shows a positive reaction with inhibin or calretinin. The histopathology of our patient's tumor showed a positive reaction to both inhibin and calretinin. High mitotic activity (≥20 per 10 high power fields) was observed in the tumor.

The prognosis for JGHT is generally well. Although it is less differentiated than the adult type, its cure rate is higher. Stage is the most important prognostic factor. They are usually diagnosed at an early stage and show a good course. However, they are more aggressive in FIGO stage II, III, or IV patients. Treatment of JGCTs is usually unilateral salphingoopherectomy. Surgery is sufficient in

stage 1A patients. Adjuvant chemotherapy is recommended for patients with stage 1C and more (6). In children with advanced juvenile granulosa cell tumors, adjuvant chemotherapy appears to contribute to long-term complete remission and is generally recommended for those with stage IC disease and a high mitotic index (≥20 per 10 high power fields). Our patient was stage 3C recurrence and metastasis and cytoreductive surgery was performed. The patient experienced recurrence 14 months after the primary surgery. An interim report from the 2020 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology indicated that the median time to recurrence for patients with juvenile granulosa cell tumors was 11.5 months (range 3-19) (7). Then, our patient received adjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. Bevacizumab was given to our patient as an antiangiogenic treatment. Chemotherapeutic options may include retreatment with a platinum-based regimen. The value of taxanes has been reported, especially in combination with platinum agents. Although data are limited, angiogenesis inhibitors appear to be promising in the treatment of JGHTs (8).

In conclusion, we presented a patient with an early-stage juvenile granulosa cell tumor that relapsed in a short time. Although the prognosis is good in the early stages, it is important to follow up closely due to the risk of recurrence.

ACKNOWLEDGMENT

Conflict of Interest: On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Support Resources: No financial support was used by authors during this study.

Ethical Declaration: Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Authorship Contributions: OA, BG, EED, DV, CT, Concept: OA, BG, EED, DV, CT, Design:OA, BG, EED, DV, CT, Supervising: OA, BG, EED, DV, CT, Financing and equipment:.OA, BG, EED, DV, CT, Data collection and entry: OA, BG, EED, DV, CT, Analysis and interpretation: OA, BG, EED, DV, CT, Literature search: OA, BG, EED, DV, CT, Writing: OA, BG, EED, DV, CT, Critical review: OA, BG, EED, DV, CT

REFERENCES

1. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J et al. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol 2010; 31:575.
2. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. Mod Pathol 2005; 18: 81.
3. Shnagar A, Alavi S, Nilipour Y et al. Massive ascites as the only sign of ovarian juvenile granulosa cell tumor in an adolescent: a case report and a review of the literature. Case Rep Oncol Med. 2013; 2013: 386725.
4. Kurihara S, Hirakawa T, Amada S et al.. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literatüre. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30:439-443
5. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D et al. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecologic Oncology 1997; 65:447-452.
6. Auranen A, Sundström J, Ijäs J et al. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007; 17:1011.
7. Harris A, Nelson A, Watson D et al. Juvenile granulosa cell tumor: An interim report from the international ovarian and testicular stromal tumor (OTST) registry. JCO 38, 6064-6064(2020).
8. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol 2004; 22:3517.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi/ The Turkish Journal of Gynecologic Oncology

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, Türk Jinekolojik Onkoloji Derneğinin bilimsel yayın organı olup, kadın kanserleri alanındaki klinik ve deneysel çalışmalara dayalı orijinal araştırma yazıları, derlemeler, orijinal olgu sunumları ve editöre mektupları yayınlayan uluslararası bir dergidir.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi yılda üç kez yayınlanır. Derginin yazı dili Türkçe ve İngilizcedir. Jinekolojik onkolojik cerrahi, radyoterapi, kemoterapi, patoloji, sitoloji, endokrinoloji, genetik, moleküler biyoloji ve epidemiyoloji temelinde Jinekolojik onkoloji ile ilgili tüm branşlar tarafından hazırlanan çalışmalar kabul edilmektedir.

Cilt/Volume: 24 **Sayı/Issue:** 3 **Yıl/Year:** 2024

Başeditör/Editorian Chief: Prof. Dr. U. Fırat Ortaç

Yayın Tarihi/Published Date : 31.12.2024

ISSN: 2148-5372
e-ISSN: 2980-1443

Cetus Publishing Owners and Publishers
Assoc. Prof. Ceyda Sancaklı Usta

Web Coordinator
Eren Özmeral

Publication and Project Coordinator/ Graphic Desing
Msc Rümeysa Çalışkan

Publisher Contact
Address: Balıkesir TEKNOKENT
Çağış Mah. Çağış B.M.Sk.
No:340/16 İç Kapı No:17
Bigadiç/ BALIKESİR,Türkiye
Phone: +90 532 605 56
85/+90 850 380 08 02
E-mail: info@cetuspub.com
Website : cetuspub.com

EDİTÖR KURULU
EDITORIAL BOARD

İmtiyaz Sahibi / Owner

Türk Jinekolojik Onkoloji Derneği

Baş Editör / Editor in Chief

Prof. Dr. U. Fırat Ortaç

Yardımcı Editörler / Associate Editor in Chief

Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL

Prof. Dr. Evrim ERDEMOĞLU

Editörler Kurulu / Editorial Board

Doç. Dr. Alpaslan KABAN

Doç. Dr. Derya KILIÇ

Doç. Dr. Ghanim KHATİB

Prof. Dr. Selen DOĞAN

İstatistik	Prof. Dr. Murat APİ
Derleme Makale	Prof. Dr. Nurettin BORAN
	Prof. Dr. Hasan YÜKSEL
Over Kanseri	Doç. Dr. Tayfun TOPTAŞ
Endometriyum Kanseri	Doç. Dr. Doğan VATANSEVER
Serviks Kanseri	Prof. Dr. Nasuh Utku DOĞAN
	Doç. Dr. Kemal GÜNGÖRDÜK
Nadir Tümörler	Doç. Dr. Işın ÜREYEN
Gest.Trrofoblastik Hastalıklar	Dr. Öğr.Üyesi Şevki Göksun GÖKULU
Cerrahi Teknik	Doç. Dr. Yakup YALÇIN
	Dr. Sevtap SEYFETTİNOĞLU
Olgu Sunumu	Prof. Dr. H.Levent KESKİN
Video Makale	Doç. Dr. Ghanim KHATİB
	Doç. Dr. Nuri YILDIRIM

Uluslararası Editör Kurulu

David Atallah LÜBNAN

Ayşe Ayhan JAPONYA

Neville Hacker AVUSTURALYA

Ali Küçükmetin İNGİLTERE

Andrea Mariani ABD

Farr Nezhat ABD

Denis Querleu FRANSA

Yukio Sonado ABD

AMAÇ ve KAPSAM

Türk Jinekolojik onkoloji dergisi; Jinekolojik Onkoloji alanında ülkemizde ve dünyada yapılan güncel çalışmaları yayınlayarak kadın kanserleri ile uğraşan ulusal ve uluslararası tüm hekimlerin bireysel gelişimine katkı sağlamayı amaçlamaktadır.Türk jinekolojik onkoloji dergisi'nin hedef okuyucu kitlesi, jinekolojik onkoloji uzmanı hekimler, yan dal uzmanlık eğitimi öğrencileri, jinekolojik onkolojiye ilgi duyan tüm Kadın hastalıkları ve doğum uzmanları ve uzmanlık eğitimi öğrencileridir. Aynı zamanda, medikal onkoloji, radyasyon onkolojisi, patoloji uzmanları, akademisyenler ve uzmanlık eğitimi öğrencilerini de hedeflemekte, bu anlamda dergimiz interdisipliner kapsamda mezuniyet sonrası eğitim, sürekli mesleki gelişim ve araştırma perspektifinin ulusal ve uluslararası düzeyde yaygınlaşmasına katkı sağlamayı amaçlamaktadır. Sadece yazılı makalelerle değil video makalelerle de okuyucuların cerrahi bilgi, görgü ve tecrübelerini artırabilmeleri hedeflenmiştir.

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, kadın kanserleri ile uğraşan tüm disiplinleri içine alan ve kendi alanları ile ilgili Türkçe ve İngilizce yayın yapan bir dergidir. Derginin kısa ismi Turk J Gynecol Oncol' dür. Türk jinekolojik onkoloji dergisi, bilimsel yayınlara açık erişim sağlar. Yazarlardan makalelerin yayımlanması için herhangi bir ücret talep edilmez. Uygun bir hipotezle, bilimsel yöntemler kullanılarak yapılan özgün araştırmaları yayınlar. İnterdisipliner özellik gösteren temel ve klinik araştırmalar, toplum tabanlı araştırmalara dergide yer verilmektedir. Güncel gelişmelerleri içeren konularla ilgili derlemeler, nadir rastlanan olgu sunumları, editör görüşleri, video makaleler, alanında uzmanlaşmış hekimlerin deneyim ve yorumlarını içeren editöre mektupları yayımlar. Dergipark online makale yükleme sistemi üzerinden makaleler kabul edilmektedir. Dergide yayımlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce elektronik ya da basılı olarak, başka bir yerde yayımlanmamış olması ya da gönderim zamanında başka bir derginin incelemesi altında olmaması gerekmektedir. Dergi önyargısız-çift kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapmaktadır. Dergiye gönderilen makale biçimsel esaslara uygun ise editör ve en az iki hakemin incelemesinden geçtikten sonra; gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır.Yayınlanan makalelerde ifade edilen tüm görüşler, editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini değil, yazar(lar)ın görüşlerini yansıtır. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı ifade ve görüşler için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez.

AÇIK ERŞİM POLİTİKASI

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, açık erişimli bir dergi olup makalelere ücretsiz olarak erişilebildiği anlamına gelmektedir. Kullanıcılar, yayıncıdan veya yazardan izin almaksızın makalelerin tam metinlerini okuyabilir, indirebilir, kopyalayabilir, dağıtabilir, yazdırabilir, bağlantı verebilir.

ETIK İLKELER VE YAYIN POLITIKASI

Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi, yılda üç (3) kez yayımlanan hakemli bir dergidir. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi hem yazarların hem de derginin haklarını korumak amacıyla etik ilkelerin sağlanmasına büyük önem vermektedir. Bu doğrultuda dergiye yazı gönderen yazarların aşağıdaki etik kurallara uymaları istenmektedir.

1. Yazarların Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Dipnot ve Kaynakça'daki eserler listesi eksiksiz olmalıdır.
· İntihal ve sahte veriye yer verilmemelidir.
· Aynı araştırmayı birden fazla dergide yayımlamamalı ve bilimsel araştırma ve yayın etiğine uymalıdır.
· Araştırmaya önemli oranda katkıda bulunan tüm yazarların isimleri yayında yazılmalı
· Araştırmaya katkıda bulunmayan yazarların isimlerine yer verilmemeli.
· Araştırmaya önemli oranda katkıda bulunmayıp bir şekilde katkı sunanlar yazar olarak ismi verilmemeli ilgili araştırmaya sunduğu katkıdan dolayı teşekkür edilmeli.
· Tüm yazarlar editörün düzeltmelerini yapmakla yükümlüdür.

2. Hakemlerin Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Hakemler değerlendirmelerinde tarafsız olmalıdır.
· Hakemler araştırmayla, yazarlarla ve/veya araştırma fon sağlayıcılar ile çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
· Hakemler araştırmayla ilgili yayımlanmış ancak atıfta bulunulmamış eserleri belirtmelidirler.
· Hakemler kontrol ettikleri makaleleri gizli tutmalıdır.

3. Editör/Editörlerin Dikkat Etmesi Gereken Hususlar

· Editörler bir makaleyi kabul ya da reddetmek için tüm sorumluluğa ve yetkiye sahiptir.
· Editörler kabul ettiği ya da reddettiği makaleler ile ilgili çıkar çatışması içerisinde olmamalıdır.
· Sadece alana katkı sağlayacak makaleler kabul edilmelidir.
· Hatalar bulunduğu zaman düzeltilmesini, yayımlanmasını ya da geri çekilmesini desteklemelidir.
· Hakemlerin ismini saklı tutmalıdır ve intihal/sahte veriye engel olmalıdır.

4. Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiğine Aykırı Eylemler
a) İntihal: Başkalarının özgün fikirlerini, metotlarını, verilerini veya eserlerini bilimsel kurallara uygun biçimde atıf yapmadan kısmen veya tamamen kendi eseri gibi göstermek,
b) Sahtecilik: Bilimsel araştırmalarda gerçekte var olmayan veya tahrif edilmiş verileri kullanmak,
c) Çarpıtma: Araştırma kayıtları veya elde edilen verileri tahrif etmek, araştırmada kullanılmayan cihaz veya materyalleri kullanılmış gibi göstermek, destek alınan kişi ve kuruluşların çıkarları doğrultusunda araştırma sonuçlarını tahrif etmek veya şekillendirmek,
ç) Tekrar yayım: Mükerrer yayınlarını akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
d) Dilimleme: Bir araştırmanın sonuçlarını, araştırmanın bütünlüğünü bozacak şekilde ve uygun olmayan biçimde parçalara ayırıp birden fazla sayıda yayımlayarak bu yayınları akademik atama ve yükselmelerde ayrı yayınlar olarak sunmak,
e) Haksız yazarlık: Aktif katkısı olmayan kişileri yazarlar arasına dâhil etmek veya olan kişileri dâhil etmemek, yazar sıralamasını gerekçesiz ve uygun olmayan bir biçimde değiştirmek, aktif katkısı olanların isimlerini sonraki baskılarda eserden çıkartmak, aktif katkısı olmadığı halde nüfuzunu kullanarak ismini yazarlar arasına dâhil ettirmek.

5. Makalelerde Yapılan İntihalleri Ortaya Çıkarma
Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi araştırmacıların mağdur olmasını engellemek için özel bir intihal programı vasıtasıyla değerlendirilmek için gönderilen makalelerin daha önceden yayımlanıp yayımlanmadığını ve makale içerisinde intihal olup olmadığını tespit etmeye çalışmaktadır.

YAYIN POLİTİKASI

1.Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi yazarlardan makale değerlendirme ve yayın süreci için herhangi bir ücret talep etmemektedir. Yayınlanan makaleler için telif ücreti ödenmez.
2. Dergiye yayımlanmak üzere gönderilen yazılar editörün ön incelemesinden sonra Yayın Kurulu tarafından belirlenen konunun uzmanı iki hakeme gönderilir.
Yazının gönderildiği her iki hakemden olumlu cevap gelmesi durumunda yazının yayımlanmasına karar verilir. İki hakemin olumsuz görüş bildirmesi durumunda yazı yayımlanmaz. Bir olumlu, bir olumsuz görüş bildirilmesi durumunda, Yayın Kurulu raporların içeriğini dikkate alarak ya üçüncü bir hakeme gönderme ya da reddetmeye karar verebilir.
Yayımlanmasına karar verilen yazıların hakem raporlarında belirtilen düzeltmelerin yapılması için makale yazarına iade edilir. Düzeltmelere yapıldıktan sonra hakem uyarılarının dikkate alınıp alınmadığı editör tarafından kontrol edilerek yazının yayımlanıp yayımlanmayacağına karar verilir. Ön incelemeden itibaren makalenin yayına hazır duruma gelebilmesi için gerekli olan azami süre 2 aydır.

3. Hakeme gönderilmiş makaleler yayın etiği ile ilgili geçerli bir neden olmadığı müddetçe yazar tarafından geri çekilemez.

ORİJİNAL MAKALE/ORIGINAL ARTICLE

101-110 **The Relationship Of Melf (Microcystic, Elongated And Fragmented) Invasion Pattern With Prognostic Factors In Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma**
Endometrial Endometrioid Adenokarsinomda Mikrokistik, Elonge ve Fragmente(MELF) İnvazyon Paterninin Prognostik Faktörlerle İlişkisi
Metehan Uzundal, Taylan Şenol, Enis Özkaya

111-117 **Uterin sarkomların preoperatif tahmininde sistemik inflamasyon belirteçlerinin rolü**
The role of systemic inflammation markers in the preoperative prediction of uterine sarcomas
Görkem Ülger, Kasım Akay

118-128 **The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer**
Endometrium kanseri hastalarında viseral yağ dokusu-kas oranının prognoza etkisi
Zeynep Aybikem Sağlam, Nur Zilan Yamiş, Özge Pasin, Hatice Kübra Arslan, Sena Ekinci Ermiş, Mehmet Şeker, İsa Aykut Özdemir

129-136 **Lenfadenektomi sonrası lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanılan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşılaştırılması**
Comparison of energy modalities used in the operation and lymphocele symptoms in endometrium cancer patients developing lymphocele after lymphadenectomy
İrem Hatipoğlu, Ganim Khatib, Mehmet Ali Vardar

DERLEME/REVİEW

137-148 **Jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili temel moleküler mekanizmalar**
Basic molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers
Gulden Diniz, Selçuk Erkılınç, Umut Varol

OLGU SUNUMU/CASE REPORT

149-152 **An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report**
Kısa sürede nükseden overin juvenil tip granüloza hücreli tümörü olan 11 yaşında kız hasta: olgu sunumu
Oğuz Arslan, Burak Giray, Emin Erhan Dönmez, Doğan Vatansever, Çağatay Taşkıran

EDİTÖRDEN;

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 101-110
https://doi.org.10.59215/trsgo.1515743

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

The relationship of MELF (microcystic, elongated and fragmented) invasion pattern with prognostic factors in endometrial endometrioid adenocarcinoma

Endometrial endometrioid adenokarsinomda mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) invazyon paterninin prognostik faktörlerle ilişkisi

Metehan Uzundal[1], Taylan Şenol[2], Enis Özkaya[3]

[1] Keşan Hospital , Department of Obstetrics and Gynecology, Edirne, Türkiye
[2] Istanbul Atlas University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[3] Kirklareli University, Faculty Of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Introduction: The aim of the present study was to investigate whether the Microcystic, Elongated And Fragmented (MELF) pattern of myometrial invasion is related to an increased occurrence of lymph node metastasis and could be considered as an additional risk factor for advanced stage disease.

Methods: One hundred and five patients who were operated for endometrial cancer between March 2015 and October 2020 in the Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bağcılar Training and Research Hospital, were included in this study. Survival and recurrence rates were evaluated between MELF positive and negative groups.

Results: Disease-free survival (DFS) curves were compared between the MELF(+) and MELF(-) groups. No statistically significant difference was found between groups in terms of disease-free survival. (P=0.310). The 5-year DFS was 88.1% in the MELF(+) group, while the 5-year DFS was 93.2% in the MELF(-) group. There was no significant difference between the overall survival (OS) curves (P=0.894). While the 5-year OS was 90.8% in the MELF(+) group, the 5-year OS was 93.1% in the MELF(-) group.

Conclusion: No significant effect of MELF invasion pattern was observed on disease-free survival and overall survival in endometrioid type endometrial cancer. We found a significantly higher incidence of lymphovascular space invasion (LVSI) in the MELF positive group. The presence of MELF pattern may indirectly affect the prognosis negatively with the increase in LVSI.

Keywords: Endometrial carcinoma, MELF, Lenfovascular invasion

ARTICLE HISTORY
Recieved 13.07.2024
Accepted 09.12.2024

ÖZET

Amaç: Mikrokistik, Elonge ve Fragmente(MELF) myoinvazyon paterninin diğer histopatolojik faktörlerle ilişkili olup olmadığını ve böylece lenf nodu metastazının artmış bir görülme sıklığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktı, dolayısıyla ileri evre hastalık için ek bir risk faktörü olarak değerlendirilebilir mi?

Yöntem: Mart 2015 ile Ekim 2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrial kanser için ameliyat edilen 105 hasta bu çalışmaya dahil edildi. MELF pozitif ve negatif gruplar arasında sağkalım ve nüks oranları değerlendirildi.

Bulgular: Hastalıksız sağkalım eğrileri MELF(+) ve MELF(-) gruplar arasında karşılaştırıldı. Gruplar arasında hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (P=0,310). 5 yıllık hastalıksız sağkalım MELF(+) grubunda %88,1 iken, MELF(-) grubunda %93,2 idi. Genel sağkalım eğrileri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (P=0,894). 5 yıllık genel sağkalım MELF(+) grubunda %90,8 iken, MELF(-) grubunda %93,1 idi.

Sonuç: Endometrioid tip endometrial kanserde MELF invazyon paterninin hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi gözlenmedi. MELF pozitif grupta anlamlı derecede daha yüksek bir LVSI insidansı bulduk. MELF paterninin varlığı, LVSI'da artışla dolaylı olarak prognozu olumsuz etkileyebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrium karsinomu, MELF, Lenfovasküler invazyon

Correspondence: Metehan Uzundal, Keşan Hospital , Department of Obstetrics and Gynecology, Edirne, Türkiye.
E-mail: metehan_uzndl@hotmail.com

Cite this Article: Uzundal M, Şenol T, Özkaya E. The Relationship Of Melf (Microcystic, Elongated And Fragmented) Invasion Pattern With Prognostic Factors In Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma. The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):101-110. **Journal Websitesi:** https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

There has been an increasing trend in the incidence of endometrial carcinoma. The most commonly encountered histological subtype is endometrioid carcinoma (1). Although the histopathological grade of the tumor is a good indicator for outcome prediction, a better histologic indicator is still required to predict outcomes, ensure careful follow-up, enable early detection of a recurrence, and improve prognosis in patients with low-grade endometrioid carcinoma. Several types of myometrial invasion have been proposed such as infiltrating type, broad front type, adenoma malignum type, adenomyosis-like type, and "microcystic, elongated, and fragmented (MELF)" type (2,3). Depth of invasion has been the most frequently used parameter for predicting outcomes (4). While the standard surgical treatment for endometrioid endometrial adenocarcinoma remains total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, there is controversy regarding the indications for and type of lymphadenectomy that should be performed (5,6). Few studies have focused on the benefits of lymphadenectomy in patients with stage IA [former International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO 1B)], grade 1 or 2 endometrial carcinoma. The results of these studies revealed that women in the lymphadenectomy group did not provide any survival benefit (7-9).

In addition, the risk of pelvic recurrence was found to vary between 0% and 2% (10). Lymphadenectomy prolongs operative time and is associated with potential short- and long-term side effects (11). Additional pelvic radiotherapy is recommended for patients with additional risk factors such as deep myometrial invasion or lymphovascular tumor embolism in the hysterectomy material (12). Recently, a distinct pattern of myometrial invasion has been described, referred to as 'MELF' (4). This pattern is characterized by neoplastic glands that separate by sacculating outward, forming microcysts covered with flat epithelium due to a fibromyxoid stromal reaction (Figure 1). The glands often contain dense neutrophilic infiltrates within their lumens, with an accompanying fibromyxoid stroma observed around them. This microcystic, elongated and fragmented (MELF) myometrial invasion pattern was initially reported in a small series of three cases and was associated with a histiocyte-like lymph node metastasis pattern (13).

The aim of this study was to investigate whether the MELF pattern of myometrial invasion is associated with increased lymph node metastasis formation and, therefore, can be considered an additional risk factor for advanced disease.

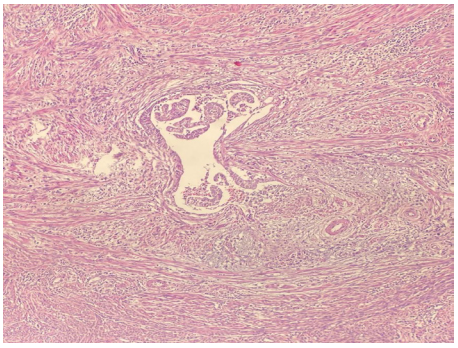


Figure 1. Typical MELF myoinvasion pattern: Microcystic, elongated and fragmented tumor cells associated with extensive fibromyxoid and inflammatory stromal reaction. Hematoxylin and eosin stained preparation

MATERIALS AND METHODS

Patients who underwent surgery for endometrial cancer between March 2015 and October 2020 in the Department of Obstetrics and Gynecology, Health Sciences University Bağcılar Training and

Research Hospital, were included in this study. Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of T.C. Ministry of Health Istanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital with protocol code 214, dated 2021.

All patients underwent at least total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, and in some cases, additional procedures such as pelvic lymphadenectomy, paraaortic lymphadenectomy, or infracolic omentectomy were performed. The decision for systematic lymphadenectomy was based on preoperative findings and intraoperative frozen section results. Systematic lymphadenectomy was performed for patients with grade 3 tumors, grade 2 tumors larger than 2 cm, myometrial invasion greater than 50%, or cervical involvement. The FIGO 2009 criteria were used to establish the final pathology diagnosis of endometrial cancer. Patients (n=105) whose final pathology results showed endometrioid carcinoma with myometrial invasion were included in the study, while non-endometrioid endometrial carcinomas and tumors confined to the endometrium were excluded. Patient information, surgical procedures, and pathology results were obtained from the hospital's patient information system. Prognostic information, such as survival and disease recurrence, was gathered from patient files, computer records, and telephone interviews. Informed consent was obtained from the patients at the time of admission. Postoperative adjuvant treatments were determined according to the decisions of the hospital's oncology council. Low-risk patients with grade 1 or 2 tumors smaller than 2 cm in diameter and with myometrial invasion less than 50% did not receive postoperative radiotherapy or chemotherapy. The existing hematoxylin-eosin-stained pathology slides of the patients were re-examined by a pathology specialist for the MELF myoinvasion pattern. Cases were divided into two groups based on the presence or absence of the MELF myoinvasion pattern under microscopy. Among these groups, pathological features such as tumor grade, myometrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), tumor size, and stage, as well as demographic and clinical features such as age, diabetes, hypertension, and BMI, were compared.

Survival and recurrence rates were evaluated between the MELF positive and negative groups. In addition, DFS and OS were evaluated separately according to stage, grade, LVSI, tumor size, and myometrial invasion using Kaplan-Meier analysis.

Statistical Analysis

SPSS 20.0 (SPPS Inc, Chicago, IL, USA) statistical package program was used for the statistical evaluation of the study data. Normality and homogeneity analyses were performed using the Kolmogorov-Smirnov and Levene's tests. The Student's t-test and Mann-Whitney U test were used to compare numerical data as descriptive statistics tests, while the Chi-square test was used to compare categorical data. Disease-free survival and overall survival times were evaluated using Kaplan-Meier analysis. Cox regression analysis was performed to examine the effects of different prognostic factors on disease-free survival and overall survival. A 95% confidence interval (P=0.05) was used for the evaluation of all data.

RESULTS

Among the 105 women, 4 (3.8%) were of normal weight, 28 (26.6%) were overweight, and 73 (69.5%) were obese. Considering the surgical FIGO staging of the patients, 83 (79%) were stage 1, 7 (6.66%) were stage 2, and 15

(14.3%) were stage 3. There were no stage 4 patients included in the study.

After examining the pathology slides of the patients, the MELF (microcystic-elongated-fragmented) pattern was found to be positive in 29 (27.62%) patients and negative in 76 (72.38%) patients. The MELF-positive and MELF-negative groups were compared in terms of pathological features and prognostic findings, such as recurrence and survival. Accordingly, while the mean age was 61.66 ± 7.18 years in the MELF(+) group and 60.95 ± 9.48 years in the MELF(-) group, with no significant difference between the groups (P=0.646).

In terms of tumor size, the mean size was 5.17 cm in the MELF(+) group compared to 4.27 cm in the MELF(-) group (P=0.207). In addition, 13 patients had tumors smaller than 2 cm, while 92 patients had tumors 2 cm or larger.

Recurrence was observed in 7 of 105 patients during follow-up. The recurrence rate in patients is 6.6%. MELF(+) in 3(10.34%) of 29 patients; Recurrence was observed in 7 of the 105 patients during follow-up, corresponding to a recurrence rate of 6.6%. Recurrence occurred in 3 (10.34%) of the 29 MELF(+) patients and in 4 (5.26%) of the 76 MELF(-) patients. Although the difference was not statistically significant, the recurrence rate was approximately twice as high in the MELF(+) group (P=0.351). The mean disease-free survival (DFS) was 29.97 months in the MELF(+) group compared to 36 months in the MELF(-) group. While not statistically significant, DFS was lower in the MELF(+) group (P=0.092). During the follow-up period, 7 (6.66%) deaths were observed among the 105 patients, all due to primary tumors. Two deaths occurred in the MELF(+) group, while five occurred in the MELF(-) group, with no significant difference found between the groups (P=0.092).

When the patients were evaluated in terms of grade, it was found that 37 (35.23%) were in grade 1, 49 (46.66%) were in grade 2, and 19 (18.09%) were in grade 3. Among the MELF(+) patients, there were 6 grade 1, 19 grade 2, and 4 grade 3 patients, while the MELF(-) group consisted of 31 grade 1, 30 grade 2, and 15 grade 3 patients. Although the p-value approached 0.05, the relationship between grade and MELF was not statistically significant (P=0.053). Of the included patients, 74 (70.48%) had less than 50% myometrial invasion, while 31 (29.52%) had 50% or more. Among the MELF(+) patients, 13 had ≥ 50% myometrial invasion, compared to 18 in the MELF(-) group. There was no significant difference between the groups (P=0.942). Cervical stromal involvement was present in 4 (13.8%) of the 29 MELF(+) patients and in 10 (13.16%) of the 76 MELF(-) patients, which was not statistically significant (P=0.932).

Adnexal/ovarian metastases were present in 8 (7.6%) of the 105 patients. Among the MELF(+) group, 4 (13.8%) had adnexal/ovarian metastasis, while 4 (5.26%) of the MELF(-) group had metastases (P=0.141).

Considering the surgical staging, there were 83 (79%) stage 1, 7 (6.66%) stage 2, and 15 (14.3%) stage 3 patients. No stage 4 patients were included. Among the 29 MELF(+) patients, 21 (72.4%) were stage 1, 2 (6.9%) were stage 2, and 6 (20.7%) were stage 3. Among the 76 MELF(-) patients, 62 (81.6%) were stage 1, 5 (6.6%) were stage 2, and 9 (11.8%) were stage 3. No significant statistical relationship was found between the groups in terms of stage (P=0.502). Regarding lymphovascular space invasion (LVSI), LVSI was present in 50 (47.6%) of the 105 patients. Among the MELF(+) patients, 19 (65.5%) had LVSI, while 31 (40.8%) of the MELF(-

) patients had LVSI. The relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023). Disease-free survival (DFS) curves were compared between the MELF(+) and MELF(-) groups, but no statistically significant difference was found (P=0.310). The 5-year DFS was 88.1% in the MELF(+) group and 93.2% in the MELF(-) group. No significant difference was found between the overall survival (OS) curves (P=0.894). The 5-year OS was 90.8% in the MELF(+) group and 93.1% in the MELF(-) group.

When the patients were grouped according to stage, a significant difference was found in the DFS curves (P=0.001). Similarly, a significant difference was found between the groups in terms of OS (P=0.001).

When the patients were divided into three groups based on grade, grades did not have a significant effect on DFS.

When the patients were compared in terms of overall survival (OS) across the three grade groups, no significant relationship was found (P=0.066).

No significant disparities emerged between tumor sizes (<2 cm vs. ≥2 cm) regarding disease-free survival (DFS) or overall survival (OS). Among patients with tumors smaller than 2 cm, the 5-year DFS rate was 100%, while it was 90.3% for those with tumors of 2 cm or larger (P=0.316). Similarly, the 5-year OS was 100% for the <2 cm tumor group and 91.6% for the ≥2 cm tumor group, with no significant difference (P=0.329).

Analysis of factors influencing DFS revealed no significant impact of myometrial invasion. The 5-year DFS rates were 94.3% for patients with less than 50% myometrial invasion and 84.3% for those with 50% or more (P=0.460). Likewise, there was no significant difference in OS between these groups, with 5-year OS rates of 89.9% for <50% myometrial invasion and 100% for ≥50% myometrial invasion (P=0.081).

Cox regression analysis identified stage (P=0.021) and diabetes (P=0.016) as significantly associated with disease-free survival. However, no parameter had a statistically significant effect on overall survival in the Cox regression analysis.

DISCUSSION

Determining prognostic factors for risk calculations remains an ongoing area of research. Studies have focused on factors such as lymphovascular space invasion (LVSI), deep myometrial invasion, lymph node involvement, lower uterine segment involvement, and molecular markers. Myometrial invasion can manifest in various forms, including well-circumscribed (pusher), diffuse stromal inflammation, adenomyosis-like, adenoma malignum, and the MELF pattern. The subject of our research is the MELF myoinvasion pattern.

MELF(+) was detected in 29 (27.6%) of 105 endometrioid endometrial cancer cases in our study. The MELF myoinvasion pattern, first described by Murray et al. in 2003, has an incidence ranging from 7% to 48% in various studies. In Murray et al.'s study, MELF(+) was found in 44.3% of 115 cases with myometrial invasion out of 175 endometrial cancer cases examined. In Naki et al.'s study of 83 cases, the rate of MELF(+) was 42.2%, while Altunpulluk et al. reported a 23.1% incidence in a series of 121 cases. The incidence of MELF in our study is consistent with the literature (14,15).

Most of the patients, about 75%, were diagnosed at an early stage, and their final prognosis was relatively favorable. In our study, 79% of the

patients were stage 1, a rate consistent with the literature.

Stage is the foremost prognostic factor in endometrial cancer, with survival rates decreasing as the stage advances. In Choi et al.'s study, 5-year survival rates were 81.8% for stage 1, 62.9% for stage 2, and 37% for stage 3 (16). Similarly, Buldanlı et al. reported survival rates of 91.2%, 75.2%, and 17.4% for stages 1, 2, and 3-4, respectively. Our study revealed significant differences in disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) by stage (P=0.001). Specifically, 5-year OS rates were 95.5% for stage 1, 100% for stage 2, and 73.3% for stage 3. Additionally, Cox regression analysis identified stage as an independent prognostic factor for DFS (P=0.021).

In our study, the incidence of MELF increased with stage progression: 25.3% in stage 1, 28.5% in stage 2, and 40% in stage 3. While the relationship between stage and MELF lacked statistical significance, further research is needed. Altunpulluk et al. found MELF to be associated with advanced stages, with 10 stage 3 patients in the MELF(+) group compared to 4 in the MELF(-) group. Similarly, Kihara et al. reported a significant correlation between MELF positivity and advanced disease, with rates of 29% for stage 3+ in the MELF(+) group compared to 9% in the MELF(-) group (17).

Endometrial cancer typically affects postmenopausal women, with an average onset age of 60, and only 5% of cases occur in women under 40. The mean age of patients in our study was 61 ± 8.9 years, which aligns with this demographic trend. In terms of metabolic and chronic diseases, hypertension, diabetes mellitus (DM), and obesity are known to increase the risk of endometrial cancer. The higher rates of DM (47.6%) and hypertension (56.2%) in our study population support this association. However, there was no significant difference between the MELF-positive and MELF-negative groups regarding DM, hypertension, and obesity (P=0.429, P=0.897, P=0.452, respectively). Chia et al.'s study also highlights the increased risk of death associated with obesity and diabetes following an endometrial cancer diagnosis (18). In our Cox regression analysis, diabetes was significantly associated with disease-free survival (P=0.016).

Limited studies have explored the myometrial invasion pattern in endometrial cancer. Murray et al. investigated the presence and outcomes of the MELF pattern in 115 cases of endometrial cancer with myometrial invasion (4). They found that recurrence and death were more common in cases with a fibromyxoid stromal response involving lymphovascular space invasion (LVSI), often associated with the MELF pattern. However, they concluded that the MELF pattern alone was not an independent prognostic factor. Similarly, our study did not find a significant effect of MELF positivity on disease-free survival or overall survival in the univariate analysis. Although not statistically significant, the recurrence rate was approximately twice as high in MELF(+) patients, and disease-free survival rates were lower. Additionally, the relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023), suggesting that MELF positivity may negatively impact prognosis by increasing the rate of LVSI.

Stewart et al. identified 133 out of 170 patients with endometrioid endometrial cancer, among whom 27 were MELF(+) patients (19). They reported a MELF incidence of 20.3% in their study, compared to 27.6% in ours. They argued that the MELF pattern is exclusive to endometrioid endometrial and low-grade cancers. Additionally, they found focal mucinous

differentiation and LVSI more frequently in MELF-positive patients. The LVSI positivity rate in MELF(+) patients was 63%, which is comparable to the 65.5% rate observed in our study and consistent with the literature.

Cole et al. suggested in their review that the type of myometrial invasion pattern is crucial in assessing the depth of myometrial invasion and can impact prognosis (2). They noted a higher frequency of lymphovascular space invasion in the MELF pattern. Many studies have associated the MELF invasion pattern with the presence of LVSI (3, 4, 14). A recent study of 979 cases reported that the MELF pattern was associated with LVSI (20).

Altunpulluk et al. compared clinicopathological features between MELF-positive and MELF-negative groups (15). They found that low grade, deep myometrial invasion, cervical stromal involvement, lymphovascular space invasion, lymph node metastasis, and advanced clinical stage were more common in the MELF-positive group. However, in our study, apart from LVSI, no significant differences were observed between the MELF-positive and MELF-negative groups. Due to an insufficient number of lymph node-positive patients in our cohort, we did not compare the groups based on lymph node involvement.

In a study by Özgül et al. (2020), the impact of myometrial invasion patterns on prognosis in patients with low-grade endometrioid endometrial cancer was investigated. They found the MELF pattern in 69 (25%) of 276 cases. Although the presence of the MELF pattern in myometrial invasion was an independent risk factor for lymphatic spread, the rate of lymph node metastasis was higher in patients with this pattern (P<0.001).

In addition, according to the results of the study, a significant decrease in the rate of disease-free survival (DFS) was observed in the presence of the MELF pattern in myometrial invasion (P=0.015). The authors concluded that the MELF myoinvasion pattern is associated with a more aggressive clinical course. However, in our study, no significant difference was found between the DFS curves of the MELF-positive and MELF-negative groups (P=0.310). Although not statistically significant, the recurrence rate in MELF(+) patients was approximately twice as high. While the 5-year DFS was found to be 88.1% in the MELF(+) group, it was 93.2% in the MELF(-) group. Although these rates were not statistically significant, DFS rates were lower in MELF(+) patients, indicating the need for studies with higher patient numbers.

In the study by Pavlakis et al., endometrioid endometrial carcinomas were divided into two groups: patients who underwent only hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy, and patients who had additional lymph node sampling (21). Of the 99 patients who underwent lymph node sampling, MELF was positive in 13 and negative in 86. Lymph node involvement was observed in 7 (53.8%) of the MELF-positive patients, while lymph node involvement was observed in 6 (7%) of the MELF-negative patients. MELF positivity was found to be significantly associated with lymph node involvement (P=0.00014). However, no recurrence or death was observed in any of the patients with MELF invasion in this study. This finding agrees with Murray et al., who reported that the MELF invasion pattern alone was not associated with a negative outcome. In our study, there was no statistically significant effect of MELF positivity on disease-free survival or overall survival. However, the presence of lymphovascular space invasion (LVSI) is an important pathological finding that

affects recurrence and survival in endometrial cancer. Studies have shown that LVSI positivity in endometrial cancer is an independent prognostic factor for lymph node involvement. In the study conducted by De Gois et al., patients with and without recurrence were divided into two groups over a 5-year period to compare the prognostic values of histological grade, myometrial invasion, and LVSI. They reported that LVSI was more frequent in the recurrence-positive group and that it was a reliable parameter for worse prognosis. In the same study, they found that LVSI was always accompanied by myometrial invasion (22). Similarly, Gemer et al. reported that patients with positive LVSI had more advanced disease, a higher recurrence rate, and worse 5-year survival (23). In our study, LVSI was observed in 65.5% of MELF(+) patients. The relationship between MELF and LVSI was statistically significant (P=0.023), suggesting that MELF positivity may indirectly increase lymph node involvement by increasing LVSI.

In Kihara et al.'s study, the MELF pattern was present in 11% of low-grade endometrioid carcinoma cases but absent in high-grade cases. It was associated with larger tumor size, >50% myometrial invasion, advanced stage, LVSI, and lymph node metastasis (17). Similarly, Naki et al. found the MELF pattern significantly linked to lymphovascular invasion in 83 cases of endometrioid endometrial carcinoma (14). However, unlike our study, they found MELF positivity associated with high-grade tumors and deep myometrial invasion.

Sancı et al. examined 27 endometrioid endometrial carcinoma patients with grade 1-2 and lymph node involvement, compared to 28 grade 1-2 patients without lymph node involvement (24). They identified MELF invasion and LVSI as predictors for lymph node involvement. However, similar to our findings, they found no statistically significant effect of MELF invasion on disease-free survival.

Quick et al., in their study of 98 patients with low-grade myoinvasive endometrioid endometrial carcinoma, showed that lymphovascular invasion was more common in MELF-positive patients, but lymph node involvement was not frequent (25).

To further elucidate the role of MELF invasion in prognosis and survival, a systematic review was published, including articles written until May 2018. This review consisted of 14 studies and 588 patients. All included patients were evaluated for the presence of the MELF myometrial invasion pattern. Accordingly, MELF-positive patients were found to have a higher probability of larger tumor size, high-grade tumors, lymph node metastasis, lymphovascular invasion, and >50% myometrial invasion. However, no difference was reported in disease-free survival, overall survival, or vaginal recurrence rates (26).

CONCLUSION

Studies since Murray et al.'s 2013 research have explored the relationship between the MELF myometrial invasion pattern and clinicopathological features in endometrioid endometrial cancer, but a definitive consensus remains elusive. Our study similarly found no significant impact of the MELF invasion pattern on disease-free or overall survival in this cancer type. However, we observed a notably higher incidence of lymphovascular space invasion (LVSI) in the MELF-positive group (P=0.023). This suggests that the presence of the MELF pattern may indirectly worsen prognosis through increased LVSI. Further research with larger cohorts and longer follow-up periods is needed to clarify these findings.

In addition, our study identified stage and diabetes as independent risk factors for disease-free survival in endometrioid endometrial cancer (EEC). With this study, we aim to contribute to the existing literature.

ACKNOWLEDGMENT

Conflict of Interest: On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Support Resources: No financial support was used by authors during this study.

Ethical Declaration: Ethics committee approval was obtained from the Ethics Committee of T.C. Ministry of Health Istanbul Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital with protocol code 214, dated 2021.

Authorship Contributions: MU, TŞ, EÖ, Concept: MU, TŞ, EÖ, Design:MU, TŞ, EÖ, Supervising: MU, TŞ, EÖ, Financing and equipment:.MU, TŞ, EÖ, Data collection and entry: MU, TŞ, EÖ, Analysis and interpretation: MU, TŞ, EÖ, Literature search: MU, TŞ, EÖ, Writing: MU, TŞ, EÖ, Critical review: MU, TŞ, EÖ

REFERENCES

1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016 Mar 12;387(10023):1094-1108. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00130-0. Epub 2015 Sep 6. PMID: 26354523.

2. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. Adv Anat Pathol. 2013 May;20(3):141-7. doi: 10.1097/PAP.0b013e31828d17cc. PMID: 23574770.

3. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. Int J Gynecol Pathol. 2012 Jul;31(4):337-43. doi: 10.1097/PGP.0b013e31823ff422. PMID: 22653347.

4. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. Int J Gynecol Pathol. 2003 Oct;22(4):324-33. doi: 10.1097/01.pgp.0000092161.33490.a9. PMID: 14501811.

5. Papanikolaou A, Kalogiannidis I, Goutzioulis M, Misailidou D, Makedos A, Vergote I, Makedos G. Pelvic lymphadenectomy as alternative to postoperative radiotherapy in high risk early stage endometrial cancer. Arch Gynecol Obstet. 2006 May;274(2):91-6. doi: 10.1007/s00404-006-0138-y. Epub 2006 Mar 4. PMID: 16518607.

6. Mohan DS, Samuels MA, Selim MA, Shalodi AD, Ellis RJ, Samuels JR, Yun HJ. Long-term outcomes of therapeutic pelvic lymphadenectomy for stage I endometrial adenocarcinoma. Gynecol Oncol. 1998 Aug;70(2):165-71. doi: 10.1006/gyno.1998.5098. PMID: 9740684.

7. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J. Natl Cancer Inst. 2008; 100; 1707–1716.

8. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. Gynecol. Oncol. 1995; 56; 29–33.

9. Cragun JM, Havrilesky LJ, Calingaert B et al. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer. J. Clin. Oncol. 2005; 23; 3668–3675.

10. Alektiar KM, McKee A, Lin O et al. The significance of the amount of myometrial invasion in patients with Stage IB endometrial carcinoma. Cancer 2002; 95; 316–321.

11. Bottke D, Wiegel T, Kreienberg R, Kurzeder C, Sauer G. Stage IB endometrial cancer. Does lymphadenectomy replace adjuvant radiotherapy? Strahlenther. Onkol. 2007; 183; 600–604.

12. Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL et al. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. Oncol. 2004; 92; 744–751.

13. McKenney JK, Kong CS, Longacre TA. Endometri adenocarcinoma associated with subtle lymph-vascular space invasion and lymph node metastasis: a histologic pattern mimicking intravascular and sinusoidal histiocytes. Int. J. Gynecol. Pathol. 2005; 24; 73–78.

14. Naki MM, Oran G, Tetikkurt S, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern of invasion in relation to histopathologic and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma. Journal of the Turkish German Gynecological Association, 2017;18(3), 139.

15. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, et al. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2015;35(4), 397-402.).

16. Choi, E. C., Kim, J. H., Kim, O. B., Byun, S. J., Park, S. G., & Kwon, S. H. (2012). Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. Radiation oncology journal, 30(3), 108.

17. Kihara, A., Yoshida, H., Watanabe, R., Takahashi, K., Kato, T., Ino, Y., ... & Hiraoka, N. (2017). Clinicopathologic association and prognostic value of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) pattern in endometrial endometrioid carcinoma. The American journal of surgical pathology, 41(7), 896-905.

18. Chia VM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Obesity, diabetes, and other factors in relation to survival after endometrial cancer diagnosis. International Journal of Gynecologic Cancer, 2007;17(2).

19. Stewart CJR, Brennan BA, Leung YC, et al. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. Pathology, 2009;41(5), 454-459.

20. Van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. Gynecol Oncol. 2022;166(3):530-537. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.027

21. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. Histopathology, 2011,58(6), 966-973.

22. De Góis N, Martins NV, Abrão F, et al. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. Revista paulista de medicina. 1993;111(3):385-90.

23. Gemer O, Arie AB, Levy T, et al. Lymphvascular space involvement compromises the survival of patients with stage I endometrial cancer: results of a multicenter study. European Journal of Surgical Oncology (EJSO). 2007;33(5):644-7.

24. Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, et al. MELF pattern for predicting lymph node involvement and survival in grade I-II endometrioid-type endometrial cancer. International Journal of Gynecological Pathology, 2018;37(1), 17-21.

25. Quick CM, May T, Horowitz N S, et al. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. International journal of gynecological pathology, 2012;31(4), 337-343.

26. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, et al. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2018;230, 147-152.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 1-117
https://doi.org.10.59215/trsgo.1594232

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

Uterin sarkomların preoperatif tahmininde sistemik inflamasyon belirteçlerinin rolü

The role of systemic inflammation markers in the preoperative prediction of uterine sarcomas

Görkem Ülger[1], **Kasım Akay**[1]

[1] Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan pan-immün inflamasyon değeri (PIV) ve sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII) skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi kliniğinde Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak uterin sarkom tanısı alan 42 hasta ile aynı dönemde myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan 218 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, gravida, parite, preoperatif tam kan parametreleri ve karaciğer fonksiyon testleri retrospektif olarak incelendi. Hastaların SII ve PIV değerleri hesaplandı.

Bulgular: Sarkom grubunda medyan yaş 60 (39-87) yıl, myoma uteri grubunda ise 49 (35-82) yıl olarak bulundu (p=0.000). Sarkom grubunda ortanca gravida 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-10) olarak bulundu (p=0.009). Sarkom grubunda ortanca parite 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-8) olarak bulundu (p=0.003). Sarkom grubunda ortanca nötrofil sayısı 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL, myoma uteri grubunda ise 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL olarak bulundu (p=0.042). Sarkom grubunda ortanca ALT değeri 14 (6-28) U/L, myoma uteri grubunda ise 16 (6-84.4) U/L olarak bulundu (p=0.036). Sarkom grubunda medyan SII değeri 791.4 (247.8-3971), myoma uteri grubunda ise 621.9 (142.9-2892.5) olarak bulundu (p=0.011). Sarkom grubunda medyan PIV değeri 374.8 (126.4-2740.7), myoma uteri grubunda ise 319.5 (52.9-2863.6) olarak bulundu (p=0.026).

Sonuç: Bu çalışma, uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için preoperatif bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Uterin sarkom, Myoma uteri, SII, PIV, İnflamasyon

ABSTRACT

Aim: To investigate the role of systemic immune-inflammation index (SII) and pan-immune inflammation value (PIV) in predicting uterine sarcoma preoperatively.

Material and Method: This retrospective study included 42 patients diagnosed with uterine sarcoma and 218 patients diagnosed with uterine leiomyoma after hysterectomy performed with a preoperative diagnosis of uterine leiomyoma at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between January 2018 and December 2023. Age, gravidity, parity, preoperative complete blood count parameters, and liver function tests were retrospectively reviewed. SII, and PIV were calculated for all patients.

Results: The median age was 60 (39-87) years in the sarcoma group and 49 (35-82) years in the uterine leiomyoma group (p=0.000). The median gravidity was 3 (0-11) in the sarcoma group and 2 (0-10) in the uterine leiomyoma group (p=0.009). The median parity was 3 (0-11) in the sarcoma group and 2 (0-8) in the uterine leiomyoma group (p=0.003). The median neutrophil count was 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL in the sarcoma group and 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL in the uterine leiomyoma group (p=0.042). The median ALT level was 14 (6-28) U/L in the sarcoma group and 16 (6-84.4) U/L in the uterine leiomyoma group (p=0.036). The median SII was 791.4 (247.8-3971) in the sarcoma group and 621.9 (142.9-2892.5) in the uterine leiomyoma group (p=0.011). The median PIV was 374.8 (126.4-2740.7) in the sarcoma group and 319.5 (52.9-2863.6) in the uterin leiomyoma group (p=0.026).

Conclusion: This study demonstrates that preoperative SII and PIV values are significantly higher in patients with uterine sarcoma compared to those with uterin leiomyoma. These findings suggest that SII and PIV may be used as a preoperative marker for uterine sarcoma.

Keywords: Uterine sarcoma, Uterin leiomyoma, SII, PIV, Inflammation

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 03.12.2024
Kabul 31.12.2024

Sorumlu Yazar: Kasım Akay, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.
E-mail: kasimakay57@gmail.com

Nasıl Atıf Yapılmalı: Ülger G, Akay K. Uterin Sarkomların Preoperatif Tahmininde Sistemik İnflamasyon Belirteçlerinin Rolü. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):1-117.
Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Uterin sarkomlar, kadın genital sisteminin nadir görülen ancak agresif seyreden malign tümörleridir. Uterin sarkomlar, tüm jinekolojik malignitelerin %1-3'ünü ve tüm uterin malignitelerin %7'sini oluşturur (1). Uterin sarkomlar, genellikle menopoz sonrası dönemde görülür ve en sık görülen histolojik tipi leiomyosarkomdur (2). Uterin sarkomların klinik prezentasyonu, myoma uteri gibi benign uterin tümörlerle benzerlik gösterir. Bu nedenle, preoperatif tanısı genellikle zordur (3). Uterin sarkomların prognozu, histolojik tipe, tümörün evresine ve tedaviye yanıtına bağlı olarak değişir. Erken evre uterin sarkomlarda 5 yıllık sağkalım oranı %50-70 iken, ileri evre uterin sarkomlarda bu oran %10-20'ye düşmektedir (4).

Uterin sarkomların preoperatif tanısında kullanılan görüntüleme yöntemleri (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme) ve tümör belirteçleri (CA-125, laktat dehidrojenaz) sınırlı duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (5). Uterin sarkomu tanısında karşılaşılan zorluklardan biri de dejeneratif myoma uteriden ayırt etmektir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) genellikle doğru tanıyı koymak için kullanılsa da şu anda uterin sarkomlar ile dejeneratif myoma uteri arasında kesin bir ayrım yapmak zor olmaya devam etmektedir(6). Bu nedenle, uterin sarkomu myoma uteriden ayırt etmeye yardımcı olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Giderek artan sayıda bilimsel çalışma, sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir(7). Tümör immün-mikroçevresi son yıllarda giderek daha belirgin hale gelmiştir. İnflamatuar mediatörler ve inflamatuvar hücreler mikroçevrenin önemli unsurlarıdır. Kronik sistemik inflamasyon tümörlerin oluşumu, gelişimi ve metastazıyla ilişkilidir(8). İnflamasyon temelli skorların çeşitli kanser türlerinde hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı hakkında bilgi veren prognostik belirteçler olarak kullanılabileceğini göstermektedir(9). Bu skorlar, rutin kan tahlillerinden elde edilen veriler kullanılarak hesaplanır ve nispeten ucuz testlerdir.

SII ve PIV çeşitli malignitelerde prognostik belirteçler olarak değerlendirilmiştir. SII, over kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser gibi solid tümörlerde kötü prognoz ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Benzer şekilde, PIV de akciğer kanseri, gastrik kanser ve hepatoselüler karsinom gibi kanser türlerinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan PIV ve SII skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi kliniğinde Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak karsinosarkom, leiomyosarkom, düşük dereceli stromal sarkom, yüksek dereceli stromal sarkom ve undiferansiye stromal sarkom tanısı alan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Aynı dönemde myoma uteri ön tanısı ile histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan hastalar kontrol grubu olarak dahil edildi. Diğer jinekolojik maligniteleri ve bilinen inflamatuvar hastalıkları, over kistleri, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalığı veya adenomyozisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için üniversitemiz Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.11.2024/ 2024/1106).

Yaş, gravida, parite, preoperatif tam kan parametreleri [hemoglobin, hematokrit, lenfosit, nötrofil, monosit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), eritrosit dağılım genişliği (RDW), trombosit dağılım genişliği (PDW)] ve aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerleri elektronik tıbbi kayıt sisteminden retrospektif olarak elde edildi. Hastaların NLR, SII ve PIV değerleri nötrofiller, monositler, trombositler ve lenfositler gibi sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı kan hücresi sayımları kullanılarak hesaplanmıştır. NLR, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesiyle hesaplanmıştır. SII, NLR ve trombosit sayısının çarpılmasıyla, PIV ise SII ve monosit sayısının çarpılmasıyla hesaplanmıştır.

Demografik özellikler, hematolojik parametreler, PIV ve SII skorlarının myoma uteri ve sarkom hastaları arasında farklılık gösterip göstermediği ve PIV ve SII skorunun preoperatif uterin sarkomu öngörmedeki rolü araştırıldı.

İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (ver. 22.0; SPSS Inc., Armonk, NY: IBM Corp) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tüm değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi kullanılarak belirlendi. Parametrik olmayan değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanılmış ve medyan (min-maks) olarak ifade edilmiştir. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilmiş ve $p<0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2018 ile Aralık 2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde myoma uteri ön tanısıyla histerektomi yapılan ve histopatolojik olarak uterin sarkom tanısı alan 42 hasta ile aynı dönemde myoma uteri ön tanısıyla histerektomi yapılan ve patolojik olarak myoma uteri tanısı alan 218 hastanın verilerini içermektedir. Çalışmanın amacı, preoperatif sistemik inflamasyon belirteçlerine dayalı olarak hesaplanan PIV ve SII skorlarının uterin sarkomu öngörmedeki rolünü araştırmaktır.

Histopatolojik alt tipler incelendiğinde, 16 hasta karsinosarkom, 10 hasta leiomyosarkom, 3 hasta düşük dereceli stromal sarkom, 7 hasta yüksek dereceli stromal sarkom ve 6 hasta undiferansiye stromal sarkom olarak raporlandı. Karsinosarkom en sık görülen histopatolojik alt tip olarak tespit edildi.

Çalışmamızda sarkom ve myoma uteri gruplarının demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı. Sarkom grubunda medyan yaş 60 (39-87) yıl, myoma uteri grubunda ise 49 (35-82) yıl olarak bulundu ($p=0.000$). Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Gravida ve parite sayıları da gruplar arasında karşılaştırıldı. Sarkom grubunda ortanca gravida 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-10) olarak bulundu ($p=0.009$). Sarkom grubunda ortanca parite 3 (0-11), myoma uteri grubunda ise 2 (0-8) olarak bulundu ($p=0.003$). Gruplar arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Preoperatif hematolojik parametreler incelendiğinde, hemoglobin, hematokrit, lenfosit, monosit, trombosit sayısı, MPV, RDW, PDW, AST değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bulgu, rutin hematolojik parametrelerin uterin sarkom ve myoma uteri ayırımında yeterli olmadığını göstermektedir.

Tablo 1. Myoma uteri ve sarkom hastalarının özellikleri

	Leiomyoma (n=218) Median (min-max)	Sarcoma (n=42) Median (min-max)	p
Age (year)	49.0 (35-82)	60.0 (39-87)	0.000*
Gravity	2.0 (0-10)	3.0 (0-11)	0.009*
Parity	2.0 (0-8)	3.0 (0-11)	0.003*
Hemoglobin (g/dl)	12.5 (7.5-16.4)	12.3 (7.5-14.5)	0.216
Hematocrit (%)	38.0 (22-47)	37.0 (24-44)	0.299
Lymphocyte (10^3/µL)	2.08 (0.72-5.06)	1.89 (0.56-4.84)	0.342
Neutrophil (10^3/µL)	4.37 (1.80-12.74)	5.18 (1.79-10.15)	0.042*
Monocyte (10^3/µL)	0.50 (0.15-1.02)	0.51 (0.27-1.09)	0.931
Platelet (10^3/µL)	288 (88-740)	302.5 (126-651)	0.130
MPV (fL)	10.4 (8.3-10.8)	10.5 (8.4-13.)	0.736
RDW (%)	13.9 (11.0-34.3)	14.1 (12.1-28.0)	0.913
PDW (fL)	12.0 (8.0-28.0)	12.0 (9.0-18.0)	0.953
ALT (U/L)	16.0 (6.0-84.4)	14.0 (6.0-28.0)	0.036*
AST (U/L)	19.0 (11.0-42.5)	19.0 (9.0-59.5)	0.922
SII	621.9 (142.9-2892.5)	791.4 (247.8-3971.0)	0.011*
PIV	319.5 (52.9-2863.6)	374.8(126.4-2740.7)	0.026*

MPV; Mean Platelet volume, RDW; Red Cell Distribution Width, PDW; Platelet Distribution Width, ALT; Alanine aminotransferase, AST; Aspartate aminotransferase, SII; Systemic Immune-inflammation index, PIV; Pan-Immune-Inflamation value

Ancak, sarkom grubunda ortanca nötrofil sayısı 5.18 (1.79-10.15) × 103/µL, myoma uteri grubunda ise 4.37 (1.80-12.74) × 103/µL olarak bulundu (p=0.042). Sarkom grubunda ortanca ALT değeri 14 (6-28) U/L, myoma uteri grubunda ise 16 (6-84.4) U/L olarak bulundu (p=0.036). Gruplar arasında nötrofil sayısı ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Sarkom grubunda nötrofil sayısının daha yüksek ve ALT değerinin daha düşük olması, sarkomun sistemik inflamatuar yanıtı farklı şekilde etkileyebileceğini düşündürmektedir.

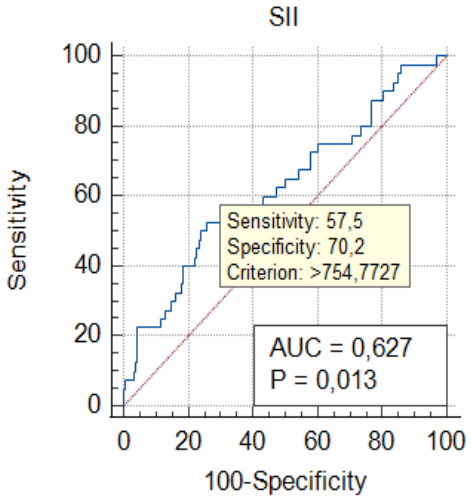
Çalışmanın temel amacı olan PIV ve SII skorlarının değerlendirilmesinde, sarkom grubunda medyan SII değeri 791.4 (247.8-3971), myoma uteri grubunda ise 621.9 (142.9-2892.5) olarak bulundu (p=0.011). Sarkom grubunda medyan PIV değeri 374.8 (126.4-2740.7), myoma uteri grubunda ise 319.5 (52.9-2863.6) olarak bulundu (p=0.026). Gruplar arasında SII ve PIV değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. ROC analizine göre, SII için kesme değeri 754.7 olarak belirlendi ve bu değerde SII'nin uterin sarkom tanısındaki sensitivitesi %57.50, spesivitesi %70.18 olarak bulundu (p=0.013). PIV içinse kesme değeri 429.61 olarak belirlendi ve bu değerde PIV'nin uterin sarkom tanısındaki sensitivitesi %45.0, spesivitesi %74.77 olarak bulundu (p=0.022).

Bu bulgular, uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermektedir.

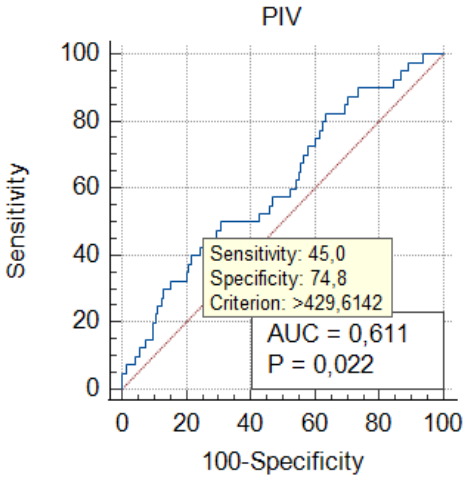
Tablo 2. Tanı tahmininde SII ve PIV için ROC analizi

	Kesme değeri	Sensitivite (%)	Spesivite (%)	Youden indeksi	AUC	p
SII	754.77	%57.50	%70.18	0,28	0,63	0.013*
PIV	429.61	%45.0	%74.77	0,20	0,61	0,022*

SII; Systemic Immune-inflammation index, PIV; Pan-Immune-Inflamation value, AUC; Eğri altındaki alan



Şekil 1. SII'nın ROC eğrisi analizi



Şekil 2. PIV'nin ROC eğrisi analizi

TARTIŞMA

Bu retrospektif çalışma, uterin sarkom tanısı alan hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uteri tanısı alan hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için potansiyel bir preoperatif belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Uterin sarkomlar, nadir görülen ancak agresif seyreden malign tümörlerdir. Erken tanı ve tedavi, hastaların prognozunu iyileştirmede kritik öneme sahiptir. Ancak, uterin sarkomların preoperatif tanısı genellikle zordur çünkü semptomları myoma uteri gibi benign lezyonlarla benzerlik gösterir (10). Bu nedenle, uterin sarkomu myoma uteriden ayırt etmeye yardımcı olabilecek yeni belirteçlere ihtiyaç vardır.

Uterus sarkomlarının çoğu 40 ila 60 yaş arası kadınlarda görülür (11). Geniş kapsamlı bir araştırma, 50 yaş ve üzeri kadınlarda insidansın genç kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu yaşlı popülasyonda hastalığın daha sık görüldüğü anlamına gelmektedir. (12). Uterin sarkomlarla ilgili 569 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada hastaların %10'unun 40 yaş altında olduğu izlenmiş (11). Bizim çalışmamızda da patoloji sonucu sarkom çıkan hastaların medyan yaşı 60 idi. Bu hastaların üç (%7,2) tanesi 40 yaş altındaydı. Bu bulgu, literatürdeki uterin sarkomların menopoz sonrası dönemde daha sık görüldüğü bilgisine paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda gruplar arasında gravida ve parite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunması sarkom grubunda gravida ve parite sayılarının daha yüksek olması, sarkom gelişiminde hormonal faktörlerin rol oynayabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

Son yıllarda, sistemik inflamasyonun kanser gelişiminde ve progresyonunda rol oynadığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı

(PLR) ve SII gibi inflamasyon temelli skorlar, çeşitli kanser türlerinde prognostik belirteçler olarak kullanılmaktadır(13). Bu skorlar, rutin kan testlerinden kolayca hesaplanabilir ve maliyet-etkindir.

Literatürde SII ve PIV'nin çeşitli kanser türlerinde prognostik belirteç olarak kullanıldığına dair çalışmalar bulunmaktadır (13). Örneğin, SII'nin over kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. PIV ise akciğer kanseri, gastrik kanser ve hepatoselüler kanser hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (14-16).

Uterin sarkomlarla ilgili olarak, inflamasyon belirteçlerinin prognostik değeri sınırlı sayıda çalışmada araştırılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, NLR ve platelet lenfosit oranı (PLR)'nin uterin sarkomlu hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermektedir(17, 18). Sekmek ve ark'ın 2024 yılında yaptıkları bir çalışmada ise SII seviyelerinin prognozu etkileyen faktörler arasında olduğu düşünülse de istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Literatürde leiomyosarkom ve myoma uterinin preoperatif ayrımında SII ve PIV'nin araştırıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda NLR nin leiomyosarkom ve myoma uterinin preoperatif ayrımında bağımsız biyomarker kullanılabileceğini saptamıştır (19, 20). Ancak, bu çalışmaların çoğu küçük örneklem gruplarına dayanmaktadır ve daha büyük ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu çalışmanın güçlü yönleri arasında, nispeten büyük bir örneklem grubuna sahip olması ve retrospektif bir çalışma olması nedeniyle seçim yanlılığının minimize edilmesi yer almaktadır. Ancak, çalışmanın bazı sınırlamaları da bulunmaktadır. Öncelikle, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle sonuçların genelleştirilebilirliği sınırlı olabilir. İkincisi, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle bazı verilerin eksik olması mümkündür. Üçüncüsü, SII ve PIV'nin uterin sarkom gelişimindeki rolünü açıklamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Gelecekte yapılacak çalışmalarda, SII ve PIV'nin uterin sarkom gelişimindeki mekanizmaların araştırılması ve bu skorların prognostik değerinin daha büyük hasta gruplarında hatta uluslararası popülasyonda değerlendirilmesi önemlidir. Ayrıca, SII ve PIV'nin diğer prognostik faktörlerle birlikte kullanılıp kullanılamayacağı da araştırılmalıdır.

Sonuç olarak, bu çalışma uterin sarkomlu hastalarda preoperatif SII ve PIV değerlerinin, myoma uterili hastalara göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bulgular, SII ve PIV'nin uterin sarkom için potansiyel bir preoperatif belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamaya geçmeden önce daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

BİLDİRİMLER

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (13.11.2024/2024/1106).

Yazar Katkıları: Fikir: GÜ, KA, Tasarım: GÜ, KA, Literatür tarama: GÜ, KA, Yazma: GÜ, KA, Eleştirel inceleme: GÜ, KA

KAYNAKLAR

1. Rahaman J, Cohen CJ. Gynecologic sarcomas. Holland-Frei Cancer Medicine. 2016:1-9.
2. Mahadevan P. Pathology of Uterine Sarcomas. Uterine Cancer: Diagnosis and Treatment: Springer; 2015. p. 123-43.
3. Cho Hy, Kim K, Kim YB, No JH. Differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma using preoperative clinical characteristics. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2016;42(3):313-8.
4. Kurnit KC, Previs RA, Soliman PT, Westin SN, Klopp AH, Fellman BM, et al. Prognostic factors impacting survival in early stage uterine carcinosarcoma. Gynecologic oncology. 2019;152(1):31-7.
5. Wojdat R, Malanowska E. An evaluation of a Myomscore in the preoperative assessment of uterus myomatosus: a new diagnostic standard? The experience at the Mathilden Hospital in Herford, Germany. Gynecological Surgery. 2020;17(1):9.
6. Suzuki A, Aoki M, Miyagawa C, Murakami K, Takaya H, Kotani Y, et al., editors. Differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma using magnetic resonance images: a literature review. Healthcare; 2019: MDPI.
7. Shinko D, Diakos CI, Clarke SJ, Charles KA. Cancer-related systemic inflammation: the challenges and therapeutic opportunities for personalized medicine. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2017;102(4):599-610.
8. Tong L, Wang S, Zhang R, Wu Y, Xu D, Chen L. High Levels of SII and PIV are the Risk Factors of Axillary Lymph Node Metastases in Breast Cancer: A Retrospective Study. International Journal of General Medicine. 2023;16(null):2211-8.
9. Sylman JL, Mitrugno A, Atallah M, Tormoen GW, Shatzel JJ, Tassi Yunga S, et al. The predictive value of inflammation-related peripheral blood measurements in cancer staging and prognosis. Frontiers in oncology. 2018;8:78.
10. Liu J, Wang Z. Advances in the preoperative identification of uterine sarcoma. Cancers. 2022;14(14):3517.
11. Mariconde JM, Rosato O. # 828 Uterine sarcomas in patients under 40 years of age. BMJ Specialist Journals; 2023.
12. Hosh M, Antar S, Nazzal A, Warda M, Gibreel A, Refky B. Uterine sarcoma: analysis of 13,089 cases based on surveillance, epidemiology, and end results database. International Journal of Gynecologic Cancer. 2016;26(6).
13. Huang Y, Chen Y, Zhu Y, Wu Q, Yao C, Xia H, et al. Postoperative systemic immune-inflammation index (SII): a superior prognostic factor of endometrial cancer. Frontiers in Surgery. 2021;8:704235.
14. Bartl T, Bekos C, Postl M, Alexander R, Polterauer S, Stefanie A, et al. The systemic immune-inflammation index (SII) is an independent prognostic parameter of survival in patients with invasive vulvar cancer. Journal of Gynecologic Oncology. 2021;32(1).
15. Tang J-N, Goyal H, Yu S, Luo H. Prognostic value of systemic immune-inflammation index (SII) in cancers: A systematic review and meta-analysis. Journal of Laboratory and Precision Medicine. 2018;3(3).
16. Fest J, Ruiter R, Mulder M, Groot Koerkamp B, Ikram MA, Stricker BH, et al. The systemic immune-inflammation index is associated with an increased risk of incident cancer—A population-based cohort study. International journal of cancer. 2020;146(3):692-8.
17. Wang F, Dai X, Chen H, Hu X, Wang Y. Clinical characteristics and prognosis analysis of uterine sarcoma: a single-institution retrospective study. BMC Cancer. 2022;22(1):1050.
18. Jeong MJ, Park JH, Hur SY, Kim CJ, Nam HS, Lee YS. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Prognostic Factor in Uterine Sarcoma. Journal of Clinical Medicine. 2020;9(9):2898.
19. Suh DS, Song YJ, Roh H-J, Lee SH, Jeong DH, Lee TH, et al. Preoperative Blood Inflammatory Markers for the Differentiation of Uterine Leiomyosarcoma from Leiomyoma. Cancer Management and Research. 2021;13(null):5001-11.
20. Jeong YY, Lee EJ, Cho EB, Ryu JM, Choi YS. The role of platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio as a supplemental tool for differential diagnosis of uterine myoma and sarcoma. CEOG. 2021;48(4):901-6.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 128
https://doi.org.10.59215/trsgo.1595035

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer

Endometrium kanseri hastalarında viseral yağ dokusu-kas oranının prognoza etkisi

Zeynep Aybikem Sağlam[1], Nur Zilan Yamiş[2], Özge Pasin[3], Hatice Kübra Arslan[1]
Sena Ekinci Ermiş[4], Mehmet Şeker[1], İsa Aykut Özdemir[1]

[1] Istanbul Medipol University, Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[2] Istanbul Medipol University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye
[3] Bezmialem University, Faculty of Medicine, Istanbul, Türkiye
[3] Istanbul Medipol University, Radiology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Obesity increases the risk of endometrial cancer (EC) by 2-5 times compared to non-obese individuals. This study investigates the relationship between radiological measurements of skeletal muscle, visceral, and subcutaneous fat tissue, and their association with clinical features and survival in EC patients.

Material and Method: This retrospective study included 109 EC patients who underwent primary surgery between 2014-2024, with preoperative CT/MR imaging and BMI data available. Measurements of visceral fat area (VFA), subcutaneous fat area (SFA), and skeletal muscle area (SMA) were taken at the L3-L4 vertebral level. Ratios of VFA/SMA, total fat area/SMA (TFA/SMA), and skeletal muscle index (SMI) were calculated. Associations between these metrics, clinical features, and survival outcomes were analyzed.

Results: The mean age was 61.5 years, with a BMI of 35.24; 74.3% were obese (BMI > 30). Mean disease-free survival was 96.1 months, and overall survival was 92.9 months. Advanced age and higher cancer stage correlated with recurrence and mortality. Higher SMA was associated with lower cancer stages, while lower SMA correlated with stages III-IV (p = 0.036). However, no significant differences in disease-free or overall survival were observed across groups.

Conclusions: Skeletal muscle area inversely correlates with cancer stage, indicating a potential protective effect. Obesity-related metrics (VFA, SFA, TFA) showed no significant impact on survival. Further studies are needed to explore underlying mechanisms and clinical relevance.

Keywords: Adiposity, Body composition, Endometrial cancer, Obesity, Visceral fat

ARTICLE HISTORY
Recieved 03.12.2024
Accepted 31.12.2024

ÖZET

Amaç: Obezite, EK gelişimini obez olmayan hastalara göre 2-5 kat artıran önemli bir risk faktörüdür. Obeziteyi tanımlamakta genellikle vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. Ancak bu ölçüt; kiloya yağ, kas ve kemiklerin etkisini ayırt etmekte yetersiz kalır. Bu çalışmadaki amaç; viseral ve subkutan yağ dokusu ile birlikte iskelet kasının radyolojik ölçümlerinin, endometrium kanserli hastalarda klinik özellikler ve prognoz ile ilişkisinin incelenmesidir.

Yöntem: Retrospektif yapılan bu çalışmaya 2014-2023 yılları arasında primer cerrahisi merkezimizde yapılmış ve endometrial karsinom tanılı, preoperatif BT/MR görüntülerine ve VKİ verilerine erişilen 109 hasta dahil edilmiştir. L3-L4 seviyesinden alınan tek aksiyel kesitte, viseral, subkutan yağ ve iskelet kası alanı ayrı ayrı ölçülmüştür. Bu ölçümler kullanılarak, viseral yağ alanı-kas oranı, toplam yağ alanı-kas oranı ve iskelet kas indeksi hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastaların tanı anında ortalama yaşı 61,5, ortalama VKİ, 35,24 idi. Dört hastadan üçünün (%74,3) obez (VKİ>30) olduğu görüldü. Yapılan analizlerde ortalama hastalıksız sağkalım 96,1, toplam sağkalım 92,9 ay olarak bulundu. Tanı yaşı ve evre arttıkça rekürrens riskinin ve mortalitenin arttığı görülmüştür. Obezite ilişkili radyolojik ölçümler (SYA, VYA, TYA, İKA) ve bunlar kullanılarak hesaplanan oranların (VYA/İKA, TYA/İKA, SMI) yüksek ve düşük olmak üzere iki gruba bölünmüştür ve klinik özellikler ve sağkalım açısından karşılaştırılmışlardır. İskelet kas alanı yüksek olan hastaların genellikle daha düşük evreli olduğu, iskelet kas alanı düşük olan hastaların yüksek evreli (evre III-IV) olduğu saptanmıştır (p=0,036). Bu gruplar arasında hastalıksız ve toplam sağkalım açısından anlamlı farklılık görülmemiştir.

Sonuç: Obezite ve endometrium kanseri ilişkisinin altında yatan hücresel mekanizmaların aydınlatılması, bunların klinik sonuçlarının ve tedavi protokollerine etkisinin anlaşılabilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Adipozite, Endometrium kanseri, Obezite, Viseral yağ dokusu, Vücut bileşenleri

Correspondence: Zeynep Aybikem Sağlam, Istanbul Medipol University, Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye. E-mail: z.aybikem@hotmail.com

Cite this Article: Sağlam ZA, Yamiş NZ, Pasin Ö, Arslan HK, Ekinci Ermiş S, Şeker M, Özdemir İA. The impact of visceral fat-to-muscle ratio on prognosis in patients with endometrial cancer . The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):1-128
Journal Websitesi: https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

According to data from the World Health Organization (WHO), uterine cancers are the second most common gynecological malignancy among women in both developed and developing countries (1). Several significant risk factors contribute to the pathogenesis of endometrial cancer (EC), with prolonged unopposed exposure to endogenous or exogenous estrogen being among the most critical. Obesity is a major risk factor, increasing the likelihood of EC development by 2–5 times compared to non-obese individuals (2). The risk attributed to obesity may be partially explained by the fact that adipose tissue is the primary source of estrogen in the postmenopausal period (3)but whether risk varies by use of postmenopausal hormone therapy (HT. Other mechanisms underlying obesity-associated carcinogenesis include pro-inflammatory cytokines secreted by visceral adipose tissue, which promote endometrial proliferation and tumorigenesis (4). Additionally, increased visceral fat is associated with insulin resistance and hyperinsulinemia, and insulin itself has tumorigenic effects (5).

Body mass index (BMI) is commonly used to define obesity. However, BMI cannot differentiate the contributions of fat, muscle, and bone to body weight, making it an inadequate measure of body composition and fat distribution (6). Other anthropometric measurements, such as waist circumference and waist-to-hip ratio, also fail to distinguish between subcutaneous and visceral fat. Individuals with increased visceral fat due to mesenteric, omental, and retroperitoneal fat accumulation have a higher risk of developing Type 2 diabetes and cardiovascular diseases (4). These individuals are also more prone to developing breast, colorectal, and esophageal cancers compared to those with less visceral fat (7). Visceral adipose tissue (VAT) has distinct cellular, molecular, and endocrine functions compared to subcutaneous fat, which may make it an alternative predictive factor for obesity in patients with EC (8). VAT and subcutaneous adipose tissue (SAT) quantified as areas, referred to as visceral fat area (VFA) and subcutaneous fat area (SFA), respectively; provide more specific insights into fat distribution. The total fat area (TFA) is determined as the sum of visceral and subcutaneous fat areas. Similarly, skeletal muscle area (SMA) represents the total cross-sectional area of skeletal muscles, while the skeletal muscle index (SMI) normalizes SMA by body surface area to provide a standardized measure of muscle mass.

Although previous studies have demonstrated the physiological relationship between adipose and muscle tissue with EC, the clinical significance of these relationships remains unclear. This study aims to investigate the relationship between radiological measurements of VFA, SFA, as well as SMA, and the clinical characteristics and prognosis of patients with EC. It also seeks to evaluate the clinical significance of body composition parameters beyond simple measures of weight and BMI as indicators of obesity.

MATERIAL AND METHOD

Patient Selection

This study included 109 patients diagnosed with endometrial carcinoma who underwent total abdominal, laparoscopic, or robotic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy, ± omentectomy, ± pelvic and para-aortic lymphadenectomy, and had preoperative CT or MRI imaging available at Istanbul Medipol University Mega Hospitals Complex between April 2014 and December

2023. Retrospective data collection was conducted for these patients. Pathology reports were used to obtain data on stage, grade, lymphovascular space invasion (LVSI), and lymph node involvement. Tumor grade was classified according to FIGO guidelines as Grade 1, 2, or 3 for endometrioid types, and as non-endometrioid types for other histologies. Imaging studies conducted within one month before or six weeks after surgery were considered valid for inclusion. BMI was calculated using the height and weight recorded at the time of diagnosis.

Patients were excluded from the study if they met any of the following criteria: lack of preoperative imaging studies, absence of preoperative BMI measurements, primary surgery not performed at the study center, presence of concurrent malignancies.

Ethical Approval

This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul Medipol University under approval number 692.

Image analysis

Preoperative imaging data were obtained from the hospital's Picture Archiving and Communication System (PACS, GE Medical Systems, United Kingdom). Previous studies have demonstrated that measurements of abdominal fat and muscle tissues using both computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are reliable and valid (9–12)the impact of obesity on clinical and histological phenotype is poorly understood. This study explored abdominal fat volumes and fat distribution quantified by computed tomography (CT. Measurements performed on both MRI and CT images of the same patient showed high similarity and correlation, supporting their reliability and validity as documented in literature (13–18) along with related conditions such as metabolic syndrome, which is strongly associated with this epidemic. Novel and innovative methods to assess relevant obesity-related biomarkers are needed to determine the clinical significance, allow for surveillance and intervene if appropriate. Aggregations of specific types of fat, specifically hepatic and visceral adiposity, are now known to be correlated with these conditions, and there are a variety of imaging techniques to identify and quantify their distributions and provide diagnostic information. These methods are particularly salient for metabolic syndrome, which is related to both hepatic and visceral adiposity but currently not defined by it. Simpler non-specific fat measurements, such as body weight, abdominal circumference and body mass index are more frequently used but lack the ability to characterize fat location. In addition, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD.

Using the Syngo.Via software package (Siemens Healthcare, Germany), a single experienced radiologist manually measured subcutaneous fat, visceral fat, and muscle tissue areas from a single axial slice at the L3-L4 vertebral level, based on parameters established in previous studies (19). VAT was differentiated from intestinal loops, intra-abdominal structures, and abdominal wall muscles. SAT was measured separately from the abdominal wall and paraspinal muscles. SMA was calculated by encompassing all muscles in the cross-sectional slice. TFA was determined as the sum of visceral and subcutaneous fat areas. All measurements were recorded in square centimeters (cm^2).

The SMI was calculated by dividing the skeletal muscle area measured at the L3-L4 level by

the square of the patient's height(20,21). The visceral fat-to-skeletal muscle ratio (VFA/SMA) was determined by dividing the VFA by the SMA, and the total fat-to-skeletal muscle ratio (TFA/SMA) was calculated by dividing the TFA by the SMA. An example cross-sectional image of these measurements is shown in Figure 1.

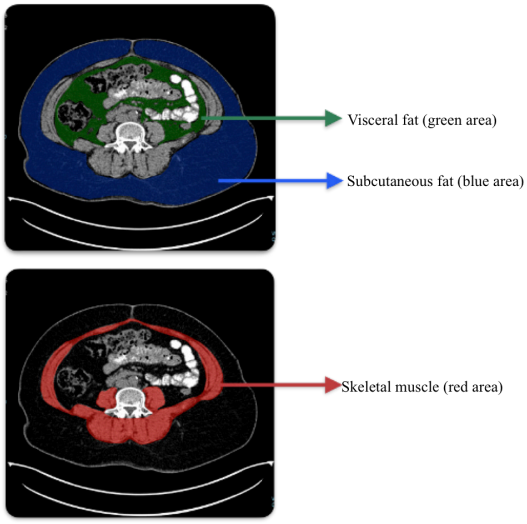


Figure 1. Areas marked on abdominal segment

Statistical Analysis

The data analysis was conducted using the SPSS software package (Version 28.0; Armonk, NY, IBM Corp.). Qualitative variables were expressed as frequencies and percentages, while quantitative variables were described using the mean, standard deviation, median, and interquartile range (1st and 3rd quartiles). Comparisons of categorical variables between groups were performed using the Pearson chi-square test, Fisher's exact chi-square test, or the Fisher-Freeman-Halton test, as appropriate. The normality of quantitative variables was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test, and homogeneity of variances was evaluated using Levene's test. For comparing means between two independent groups, the Student's t-test was employed, while the Mann-Whitney U test was used for median comparisons. To examine factors influencing survival durations related to recurrence and mortality risks, univariate and multivariate Cox regression analyses were performed. Variables with a p-value < 0.25 in univariate analysis were included in the multivariate analysis for further evaluation. Kaplan-Meier survival curves were generated to illustrate survival outcomes, and the level of statistical significance was set at $p < 0.05$. Disease-free survival was defined as the interval from surgery to the first clinically confirmed recurrence or, in the absence of recurrence, the date of last follow-up. Overall survival was defined as the time from surgery to death attributable to the disease.

RESULTS

Demographic and Clinical Characteristics

The clinical characteristics of the patients (n=109) at the time of diagnosis, along with parameters related to body composition, are detailed in Tables 1 and 2. At the time of diagnosis, the mean age of the patients was 61.5 years, and the mean BMI was 35.24 kg/m². A significant proportion of the patients (74.3%) were obese (BMI >30). The majority of the sample (85.3%) consisted of postmenopausal women, and nearly 80% of the patients had either diabetes or hypertension. In terms of surgical approach, 66 patients underwent minimally invasive procedures, while 43 patients were operated on via laparotomy. Lymphadenectomy was performed in approximately 90% of the patients. Most patients were diagnosed at FIGO Stage I (66.1%) and had endometrioid histological subtype (75.2%). Non-endometrioid histological subtypes, including serous, clear cell, carcinosarcoma, and other rare types, were grouped together and accounted for 27 patients. Over half of the patients (58.7%) did not exhibit LVSI. Advanced-stage disease (Stage III-IV) was

observed in 30 patients, and recurrence was documented in 13 patients. Among patients with recurrence, 3 cases involved pelvic recurrence, 4 cases abdominal recurrence, and 6 cases distant metastases. Neoadjuvant therapy (chemotherapy or radiotherapy) was administered to 4 patients, while 74 patients received adjuvant therapy.

The average values for body composition parameters were as follows: VFA: 134.61 cm^2, SFA: 369.32 cm^2, TFA: 503.94 cm^2, SMA: 131.74 cm^2. The calculated ratios and indices were: VFA/SMA: 1.01, TFA/SMA: 3.80, SMI: 52.65

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

	n (%)
DM/HT	
None	23 (21,1)
DM or HT	86 (78,9)
Menopausal status	
Pre/perimenopausal	16 (14,7)
Postmenopausal	93 (85,3)
Parity	
Nulliparous	13 (11,9)
≥1	96 (88,1)
BMİ	
<30	28 (25,7)
≥30	81 (74,3)
Histological subtype & grade	
Endometrioid grade 1	24 (22,0)
Endometrioid grade 2	42 (38,5)
Endometrioid grade 3	16 (14,7)
Non-endometrioid	27 (24,8)
FIGO Stage	
I	72 (66,1)
II	7 (6,4)
III	24 (22,0)
IV	6 (5,5)
Lymphovascular invasion (LVSI)	
Var	45 (41,3)
Yok	64 (58,7)
Surgery type	
Laparotomy	43 (39,4)
Minimally invasive	66 (60,6)
Lymphadenectomy	
Yes	98 (89,9)
No	11 (10,1)
Adjuvant treatment	
None	35(32,1)
Radiotherapy	28 (25,6)
Chemotherapy	9 (8,2)
Chemotherapy + Radiotherapy	28 (25,6)
Immunotherapy	9 (8,2)
Neoadjuvant treatment	
None	105 (96,3)
Chemotherapy / Radiotherapy	4 (3,7)
Recurrence	
No	96 (88,1)
Yes	13 (11,9)

Table 2. Demographic characteristics and radiological measurements of body compositions of the patients

	Mean ± Standard Deviation
Age, years	61,50 ± 9,48
BMI, kg/m^2	35,24 ± 7,48
Visceral fat area (VFA), cm^2	134,61 ±58,50
Subcutaneous fat area (SFA), cm^2	369,32 ±140,80
Total fat area (TFA), cm^2	503,94±169,97
Skeletal muscle area (SMA), cm^2	131,71±22,64
Visceral fat/skeletal muscle (VFA/SMA)	1,01 ±0,40
Total fat/skeletal muscle (TFA/SMA)	3,80 ± 1,04
Skeletal muscle index (SMI), cm^2/m^2	52,65 ± 9,10

Survival Analysis

This study aimed to investigate the factors influencing survival in EC. Analysis revealed that the mean disease-free survival (DFS) was 96.1 months, and the mean overall survival (OS) was 92.9 months. The results of univariate and multivariate analyses are presented in Table 3.

Key findings indicate that as age at diagnosis and stage increase, the risk of recurrence and mortality also rises. However,

obesity-related radiological measurements, including SFA, VFA, TFA, and SMA, as well as the ratios derived from these measurements (VFA/SMA, TFA/SMA and SMI), were found to have no significant impact on either DFS or OS based on this analysis.

Radiological measurements (SFA, VFA, TFA, and SMA) and their calculated ratios (VFA/SMA, TFA/SMA, and SMI) were used to divide patients into two groups for each parameter: those below and above the median values. These groups were compared in terms of several clinical and demographic characteristics, including: age, menopausal status, parity, comorbidities (diabetes mellitus/hypertension), histological grade, FIGO staging, LVSI, recurrence. Analyses were performed to assess the relationships between these characteristics and the radiological measurements, and p-values were calculated to determine statistical significance. The p-values for these comparisons are presented in Table 4.

Table 3. Survival analysis

	Disease-free survival (DFS)			Overall survival (OS)		
	Univariate	Multivariate		Univariate	Multivariate	
	p-value	p-value	HR	p-value	p-value	HR
Age	**<0,001**	**0,038**	1,074	**<0,001**	**<0,001**	1,170
BMI	0,671			0,219	0,528	1,512
DM/HT	0,729			0,270		
Menopausal status	0,299			0,295		
Parity	0,521			0,339		
Histological grade	0,197	0,878	1,110	**<0,001**	0,015	10,779
FIGO stage	**<0,001**	**0,003**	16,025	**<0,001**	**<0,001**	31,362
Adjuvant treatment	**0,002**	0,190	1,374	0,231		
Neo-adjuvant treatment	**0,077**			**<0,001**	**0,015**	11,603
Subcutaneous fat area	0,293			0,352		
Visceral fat area	0,831			0,756		
Total fat area	0,348			0,503		
Skeletal muscle area	0,363			0,871		
VFA/SMA	0,331			0,745		
TFA/SMA	0,050	0,163	1,648	0,408		
Skeletal muscle index (SMI)	0,380			0,788		

Table 4. Comparison of parameters of patients with radiological measurements

	BMI	SFA	VFA	TFA	SMA	VFA/SMA	TFA/SMA	SMI
	p	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*	*p*
Age	0,691	0,416	0,996	0,262	0,102	0,948	0,714	0,173
Menopausal status	0,917	0,287	0,616	0,229	0,917	0,968	0,200	0,569
DM/HT	0,873	0,680	0,261	0,931	0,527	0,776	0,629	0,952
Parity	0,273	0,305	0,795	0,170	0,200	0,130	0,477	0,870
Histological grade	0,521	0,953	0,880	0,749	0,678	0,758	0,413	0,967
FIGO stage	0,700	0,950	0,107	0,725	**0,036**	0,384	0,935	0,326
LVSI	0,098	0,135	0,909	0,057	**0,041**	0,909	0,336	**0,023**
Recurrence	0,616	0,870	0,741	0,688	0,273	0,395	0,637	0,305

For the groups divided based on radiological measurements, no significant differences were observed regarding age, menopausal status, comorbidities, parity, histological grade, staging, LVSI, or recurrence. However, a notable finding was that patients with higher SMA were more likely to be in lower stages (Stage I), whereas those with lower SMA were more commonly in higher stages (Stage III-IV) ($p = 0.036$). Similarly, when patients were grouped based on SMA and SMI, significant associations were found with LVSI, with $p = 0.041$ and $p = 0.023$, respectively.

Radiological measurements of body composition and their calculated ratios were divided into two groups based on their median values (high and low). Kaplan-Meier survival curves for these groups, illustrating DFS and OS, are presented in Figures 2 and 3, respectively, along with the results of the log-rank test. The analyses showed no significant differences between the high and low groups in terms of either disease-free survival or overall survival.

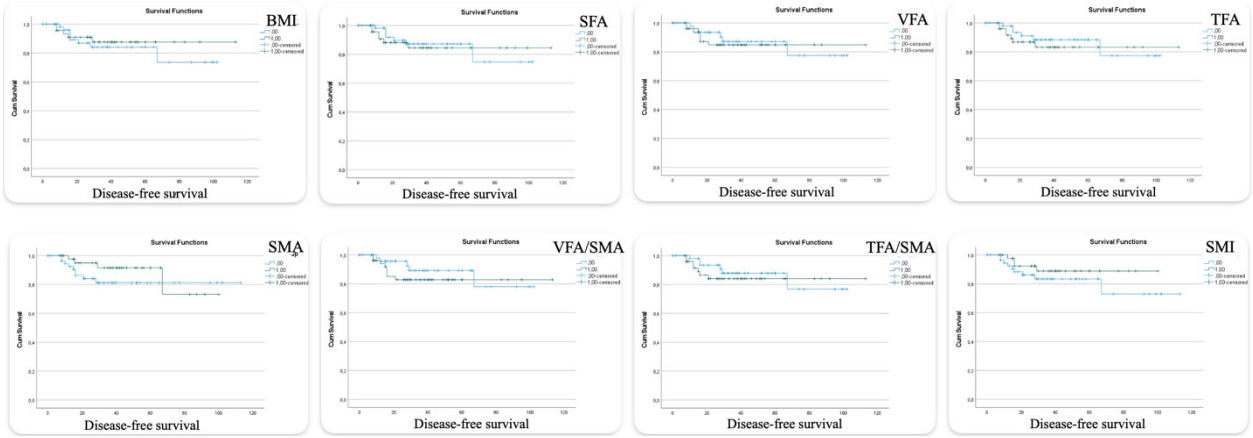


Figure 2. Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests, disease-free survival values are shown

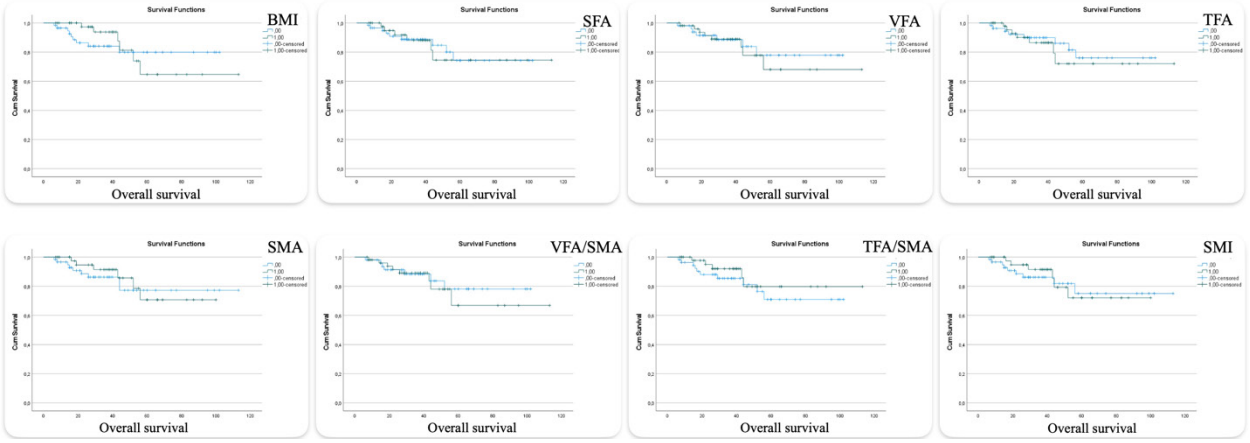


Figure 3. Kaplan-Meier survival curves and log-rank tests, overall survival values are shown

DISCUSSION

Key findings of this study showed that advanced age at diagnosis and higher FIGO stage were associated with increased risks of recurrence and mortality. However, radiological measurements of obesity-related parameters (SFA, VFA, TFA, SMA) and the ratios derived from these measurements (VFA/SMA, TFA/SMA, SMI) had no significant impact on DFS or OS. When grouped by median values, no significant differences were found in terms of clinical features, except that patients with higher SMA

were predominantly at lower stages (Stage I), while those with lower SMA were more likely to be at higher stages (Stage III-IV).

While age as an independent prognostic factor is debated, many studies have associated advanced age with poorer survival outcomes and higher clinical failure rates (22). Similarly, in our study, univariate and multivariate analyses revealed that age significantly affected both DFS and OS.

Numerous studies have explored the relationship between obesity and cancer from molecular, clinical, and radiological perspectives. A meta-analysis of over a thousand studies concluded that obesity increases the risk of 13 different types of cancer and is among the leading preventable causes of cancer, alongside smoking (23,24). The relationship between EC and obesity has also been extensively studied, with various researchers examining the prognostic value of radiological indicators of adiposity (25).

For instance, Buckley et al. studied 83 patients with high-grade endometrial cancer and found that patients with a higher VFA/SFA (visceral fat/subcutaneous fat) ratio (>0.45) had shorter DFS and OS. These patients exhibited a fivefold increase in recurrence risk and mortality, with no significant differences in BMI, stage, histological grade, or surgical type (26). Similarly, Donkers et al. observed shorter survival durations in high-grade EC patients with a high percentage of visceral fat (27)but mainly included grade 12 EC.\nObjective: To evaluate body fat distribution and its relation to outcome in high-grade endometrial cancer.\nMethods: Retrospective study in women diagnosed with high-grade EC between February 2006 and August 2017 at the Royal Cornwall Hospital who had abdominal CT-scan as part of routine diagnostic work-up. Subcutaneous abdominal fat volumes and visceral abdominal fat volumes were quantified based on CT-scan measurements, and visceral fat percentage calculated.\nResults: A total of 176 patients with high-grade EC were included. The median age was 70 years and median BMI was 29.4 kg/m2. The majority of patients had non-endometrioid endometrial cancer (NEEC; 62 %. Our study differed by including patients with all histopathological grades, not just high-grade tumors.

Studies exploring the immunopathological relationship between adiposity and cancer, such as Mauland et al.'s work in Norway, found no significant association between volumetric fat measurements and survival in univariate Cox analysis, although low visceral fat percentage was linked to poorer survival. Mauland's study associated high BMI and fat-related parameters with low-grade endometrioid tumors and progesterone receptor positivity but found no link with estrogen receptors (9). Unlike their use of volumetric measurements, our study relied on area-based measurements.

In another study, Ye et al. examined 200 Chinese patients and found that a high percentage of visceral fat was associated with lymph node metastasis, Grade 3 disease, and LVSI. Patients with high visceral fat percentages were also older and exhibited extrauterine spread. Although BMI correlated with total adiposity, it showed no significant relationship with VFA percentage (28).

A recent study from Turkiye, Çelik et al. focused on VAT and VAT index in predicting survival outcomes in EC. Unlike our study, they excluded skeletal muscle metrics. Their findings showed that higher VAT index values are significantly associated with increased cancer-specific mortality, although no meaningful

relationship was found with progression-free survival or tumor characteristics. Nonetheless, Çelik et al. provided valuable insights into the independent impact of visceral fat distribution on EC outcomes, advocating for the use of VAT-based metrics over BMI in predicting patient prognosis (29).

The clinical significance of visceral fat varies by cancer type. For instance, increased visceral fat is associated with better survival in gastric cancer but poorer survival in pancreatic, colorectal, and cervical cancers (30,31). Nattenmüller et al. compared all gynecologic malignancies (cervical, tubo-ovarian, and endometrial cancers) using densitometric measurements from CT scans. They found that body composition parameters had no significant impact on OS in univariate analyses, a finding supported by multivariate analyses. However, they observed that increased muscle mass was protective against mortality (32). Similarly, Ham et al. identified visceral fat/muscle ratio as an independent prognostic factor for tubo-ovarian cancers, while subcutaneous fat, total fat, and sarcopenia were not significant (33). They demonstrated that L3-level visceral fat measurements are more reliable for assessing survival in such cancers. Our study also utilized L3-L4 level measurements as a reference point.

Sarcopenia, characterized by age-related decreases in muscle mass and function, has been associated with increased mortality and poor prognosis in various cancers. In EC, the clinical significance of sarcopenia remains debated. However, the concept of "sarcopenic obesity," which combines increased fat mass with decreased muscle mass, has gained prominence in recent years. This condition exacerbates cancer prognosis by combining the independent risks of obesity and sarcopenia (34). SMI, calculated by dividing the skeletal muscle area at the L3 level by the square of the patient's height (cm^2/m^2), is a key measure of sarcopenia. In our study, low SMI was associated with LVSI, and patients with higher SMA were predominantly in earlier stages, while those with lower SMA were in advanced stages (Stage III-IV). Aydın et al. similarly underline the significance of body composition, suggesting correlations between these parameters and disease outcomes. The shared emphasis on body composition highlights its growing relevance in understanding EC prognosis, but methodological differences, such as the imaging levels and parameters assessed, offer unique perspectives (35).

The presence of a radiological parameter to assess high-risk patients at diagnosis could be beneficial for treatment planning. Prospective studies evaluating the response of these measurements to treatment would be valuable in advancing the field. Awareness of body composition in EC patients could guide recommendations for medical or surgical interventions, nutrition, and exercise strategies aimed at reducing visceral fat and preserving muscle mass, thereby improving outcomes (36). It is essential to investigate the clinical implications to develop therapies targeting the microenvironment generated by adipose tissue (37).

Limitations of this study include its retrospective design, single-center nature, and small sample size. Missing data for some patients reduced the sample size and statistical power. Prospective studies with larger cohorts are needed to validate these findings and explore the long-term effects of changes in body composition on cancer outcomes.

Our study focused only on the patient's weight and fat distribution at diagnosis. Understanding

the impact of lifetime weight and fat distribution changes on cancer development would require more complex, long-term studies. Further research is needed to explore how weight fluctuations over time contribute to cancer progression (38).

Our hypothesis aimed to demonstrate that obesity is a more complex risk factor than BMI alone can capture. The results suggest that the underlying pathological mechanisms are indeed more complex and that their clinical implications remain incompletely understood. Further large-scale studies are required to elucidate the cellular mechanisms underlying the relationship between obesity and EC, as well as to evaluate the impact of these findings on clinical outcomes and treatment protocols.

ACKNOWLEDGEMENT

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest.

Funding: No funds.

Ethical approval: This study was approved by the Ethics Committee of Istanbul Medipol University under approval number 692.

Authorship Contributions Conception and design: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Acquisition of data: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Analysis and interpretation of data: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Drafting of the manuscript: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ,Critical revision of the manuscript: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Statistical analysis: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Administrative technical or material support: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ, Supervision: ZAS, NZY, ÖP, HKA, SEE, MŞ, İAÖ,

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA A Cancer J Clinicians. 2021 May;71(3):209–49.
2. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. J Clin Oncol. 2016 Dec 10;34(35):4225–30.
3. McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C, Feigelson HS, Bandera EV, et al. Body Mass and Endometrial Cancer Risk by Hormone Replacement Therapy and Cancer Subtype. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention. 2008 Jan 1;17(1):73–9.
4. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer. 2015 Aug;15(8):484–98.
5. Nead KT, Sharp SJ, Thompson DJ, Painter JN, Savage DB, Semple RK, et al. Evidence of a Causal Association Between Insulinemia and Endometrial Cancer: A Mendelian Randomization Analysis. J Natl Cancer Inst. 2015 Jul 1;107(9):djv178.
6. Müller MJ, Lagerpusch M, Enderle J, Schautz B, Heller M, Bosy-Westphal A. Beyond the body mass index: tracking body composition in the pathogenesis of obesity and the metabolic syndrome. Obesity Reviews. 2012 Dec;13(S2):6–13.
7. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. Proc Nutr Soc. 2012 Feb;71(1):181–9.
8. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. Obesity Reviews. 2010 Jan;11(1):11–8.
9. Mauland KK, Eng Ø, Ytre-Hauge S, Berg A, Salvesen HB, Salvesen ØO, et al. High visceral fat percentage is associated with poor outcome in endometrial cancer.
10. Machann J, Thamer C, Schnoedt B, Haap M, Haring H, Claussen CD, et al. Standardized assessment of whole body adipose tissue topography by MRI. Magnetic Resonance Imaging. 2005 Apr;21(4):455–62.
11. Maurovich-Horvat P, Massaro J, Fox CS, Moselewski F, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Comparison of anthropometric, area- and volume-based assessment of abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue volumes using multi-detector computed tomography. Int J Obes. 2007 Mar;31(3):500–6.
12. Wilhelm Poll L, Wittsack HJ, Koch JA, Willers R, Cohnen M, Kapitza C, et al. A rapid and reliable semiautomated method for measurement of total abdominal fat volumes using magnetic resonance imaging. Magnetic Resonance Imaging. 2003 Jul;21(6):631–6.
13. Graffy PM, Pickhardt PJ. Quantification of hepatic and visceral fat by CT and MR imaging: relevance to the obesity epidemic, metabolic syndrome and NAFLD. BJR. 2016 Jun;89(1062):20151024.
14. Xu Z, Luo J, Yang D, Xu H, Jia J, Yang Z. Agreement and correlation of abdominal skeletal muscle area

measured by CT and MR imaging in cirrhotic patients. BMC Med Imaging. 2022 Nov 24;22(1):205.

15. Tandon P, Mourtzakis M, Low G, Zenith L, Ney M, Carbonneau M, et al. Comparing the Variability Between Measurements for Sarcopenia Using Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography Imaging. American Journal of Transplantation. 2016 Sep;16(9):2766–7.

16. Sinelnikov A, Qu C, Fetzer DT, Pelletier JS, Dunn MA, Tsung A, et al. Measurement of skeletal muscle area: Comparison of CT and MR imaging. European Journal of Radiology. 2016 Oct;85(10):1716–21.

17. Khan AI, Reiter DA, Sekhar A, Sharma P, Safdar NM, Patil DH, et al. MRI quantitation of abdominal skeletal muscle correlates with CT-based analysis: implications for sarcopenia measurement. Appl Physiol Nutr Metab. 2019 Aug;44(8):814–9.

18. Wang FZ, Sun H, Zhou J, Sun LL, Pan SN. Reliability and Validity of Abdominal Skeletal Muscle Area Measurement Using Magnetic Resonance Imaging. Academic Radiology. 2021 Dec;28(12):1692–8.

19. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Waliul Islam AHM, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal Fat: Standardized Technique for Measurement at CT. Radiology. 1999 Apr;211(1):283–6.

20. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, Gallagher D, St.-Onge MP, Albu J, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. Journal of Applied Physiology. 2004 Dec;97(6):2333–8.

21. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. The Lancet Oncology. 2008 Jul;9(7):629–35.

22. Creutzberg CL, Wárlám-Rodenhuis CC, van de Steen-Banasik E, Beerman H, van Lent M. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. THE LANCET. 2000;355.

23. Calle EE. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. The New England Journal of Medicine. 2003;

24. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 2016 Aug 25;375(8):794–8.

25. Kaaks R, Kurzer MS, Annekatrin Lukanova. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2002 Dec;11:1531–43.

26. Buckley E, Mullen MM, Nizamuddin RA, Stein JH, Kuroki LM, Fuh KC, et al. High visceral fat to subcutaneous fat ratios portend a poor prognosis in patients with advanced endometrial cancer. Gynecologic Oncology. 2022 Dec;167(3):496–501.

27. Donkers H, Fasmer KE, Mcgrane J, Pijnenborg JMA, Bekkers R, Haldorsen IS, et al. Obesity and visceral fat: Survival impact in high-grade endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2021 Jan;256:425–32.

28. Ye S, Wen H, Jiang Z, Wu X. The effect of visceral obesity on clinicopathological features in patients with endometrial cancer: a retrospective analysis of 200 Chinese patients. BMC Cancer. 2016 Dec;16(1):209.

29. Celik E, Kizildag Yirgin I, Goksever Celik H, Engin G, Sozen H, Ak N, et al. Does visceral adiposity have an effect on the survival outcomes of the patients with endometrial cancer? J of Obstet and Gynaecol. 2021 Feb;47(2):560–9.

30. Basile D, Bartoletti M, Polano M, Bortot L, Gerratana L, Di Nardo P, et al. Prognostic role of visceral fat for overall survival in metastatic colorectal cancer: A pilot study. Clinical Nutrition. 2021 Jan;40(1):286–94.

31. Harada K, Baba Y, Ishimoto T, Kosumi K, Tokunaga R, Izumi D, et al. Low Visceral Fat Content is Associated with Poor Prognosis in a Database of 507 Upper Gastrointestinal Cancers. Ann Surg Oncol. 2015 Nov;22(12):3946–53.

32. Nattenmüller J, Rom J, Buckner T, Arvin J, Bau B, Sohn C, et al. Visceral abdominal fat measured by computer tomography as a prognostic factor for gynecological malignancies? Oncotarget. 2018 Mar 27;9(23):16330–42.

33. Ham S, Choi JH, Shin SG, Lee EJ. High visceral fat-to-muscle ratio is an independent factor that predicts worse overall survival in patients with primary epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer. J Ovarian Res. 2023 Jan 21;16(1):19.

34. Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018 Sep;14(9):513–37.

35. Elcin Aydin, Ezgi Guvel Verdi, Mucahit Furkan Balci, Begüm Ergin, Yeşim Yekta Yürük, Mehmet Simsar, et al. The relationship between imaging-based body composition parameters and disease prognosis in patients with endometrial cancer. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2024;

36. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. Nat Rev Cancer. 2011 Dec;11(12):886–95.

37. Quail DF, Dannenberg AJ. The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat Rev Endocrinol. 2019 Mar;15(3):139–54.

38. Strulov Shachar S, Williams GR. The Obesity Paradox in Cancer—Moving Beyond BMI. Cancer Epid

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 129-136
https://doi.org.10.59215/trsgo.1599282

ORIGINAL ARTICLE/ORİJİNAL MAKALE

Lenfadenektomi sonrası lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanılan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşılaştırılması

Comparison of energy modalities used in the operation and lymphocele symptoms in endometrium cancer patients developing lymphocele after lymphadenectomy

İrem Hatipoğlu[1], Ganim Khatib[1], Mehmet Ali Vardar[1]

[1] Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda laparoskopik veya laparatomik prosedür ile histerektomiyi takiben lenfadenektomi yapılan ve lenfosel gelişimi izlenen endometrium kanserli hastalarda kullanılan enerji modalitelerinin lenfosel üzerindeki etkilerini anlamak amaçlanmıştır

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma; Çukurova Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2010-2022 yılları arasında endomerium kanseri tanısı almış, pelvik veya pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan, lenfosel gelişimi izlenen 72 hastada yapılmıştır. Lenfosel oluşumu üzerinde açık ve kapalı tekniklerde kullanılan enerji modalitelerinin farklılıkları kıyaslandı. Hastaların demografik özellikleri, operasyonun tipi ve özellikleri, hastalığın evresi/histolojisi, çıkarılan ve metastatik lenf nodu sayısı, lenfoselin özellikleri ve oluşturduğu semptomlar incelendi.

Bulgular: Çalışmamızda lenfoselin boyutu ile operasyon yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,518). Gelişen lenfoselin semptom oluşturup oluşturmaması açısından her iki grup ve enerji modalitesi arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,054). Lenfoselin yol açabileceği hidronefroz, derin ven trombozu, apse, selülit, fistül, ileus gibi semptomların meydana gelişi ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi

Sonuç: Endometrium kanser cerrahisinde lenfadenektominin bir komplikasyonu olarak lenfosel gelişimini engellemek veya azaltmak için gelişen cerrahi teknikler ve cihazlar hususunda çalışmalarda artış görülmüştür. Çalışmamızda oluşan lenfoselin boyutu operasyon tipi ve kullanılan enerji modalitesinden bağımsızdı. Yeni enerji modalitelerinin postoperatif lenfosel gelişimi üzerindeki etkilerin daha net değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda lenfoselin semptomatik seyrettiği hasta sayısı laparoskopi grubunda laparatomi grubuna göre nispeten daha az sayıda görüldü ve bu oran istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,054). Bu oran lenfadenektomi uygulanırken bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanmanın lenfosele bağlı gelişebilecek komplikasyon oranını azaltabileceğini düşündürse de daha fazla hasta sayılı çalışmalarla bu görüşün desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Lenfadenektomi, Lenfosel, Enerji Modalitesi, Laparoskopi, Laparatomi

ABSTRACT

Aim: Our study aimed to understand the effects of energy modalities used on lymphocele in endometrial cancer patients who underwent lymphadenectomy following hysterectomy with laparoscopic or laparotomical procedure and lymphocele development was observed.

Material and Method: This study was conducted in 72 patients who were diagnosed with endometrial cancer, underwent pelvic or pelvic/paraaortic lymph node dissection and lymphocele development was observed at Çukurova University Gynecology and Obstetrics Clinic between 2010-2022. The differences in energy modalities used in open and closed techniques on lymphocele formation were compared. Demographic characteristics of the patients, type and characteristics of the operation, stage/histology of the disease, number of removed and metastatic lymph nodes, characteristics of the lymphocele and the symptoms it caused were examined.

Results: In our study, no statistically significant difference was found between the size of the lymphocele and the operation method (p=0.518). There was no significant difference between the two groups and energy modality in terms of whether the lymphocele developed caused symptoms (p=0.054). No statistically significant difference was observed between the occurrence of symptoms such as hydronephrosis, deep vein thrombosis, abscess, cellulitis, fistula, ileus that lymphocele may cause and the type of operation.

Conclusion: There has been an increase in studies on surgical techniques and devices developed to prevent or reduce the development of lymphocele as a complication of lymphadenectomy in endometrial cancer surgery. The size of the lymphocele formed in our study was independent of the type of operation and the energy modality used. Studies with larger populations are needed to more clearly evaluate the effects of new energy modalities on postoperative lymphocele development. In our study, the number of patients with symptomatic lymphocele was relatively lower in the laparoscopy group than in the laparotomy group, and this rate was found to be statistically significant (p=0.054). Although this rate suggests that using bipolar or ultrasonographic energy modality during lymphadenectomy may reduce the rate of complications that may develop due to lymphocele, this view needs to be supported by studies with larger patient numbers.

Keywords: Lymphadenectomy, Lymphocele, Energy Modality, Laparoscopy, Laparotomy

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 10.12.2024
Kabul 27.12.2024

Sorumlu Yazar: İrem Hatipoğlu, Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana, Türkiye.
E-mail: hatipogluirm@gmail.com

Nasıl Atıf Yapılmalı: Hatipoğlu İ, Khatib G, Vardar MA. Lenfadenektomi sonrasi lenfosel gelişen endometrium kanserli hastalarda operasyonda kullanilan enerji modalitelerinin ve operasyon tekniğinin karşilaştirilmasi . Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):129-136.

Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörü olan endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm jinekolojik kanserlerin yarısını oluşturmaktadır. Dünyada endometrium kanserinin en sık görüldüğü bölgeler Kuzey Amerika ve Güney Avrupa olarak bildirilmiştir ve bu insidans son yıllarda hızla artmaktadır (1). Ülkemizde en sık görülen jinekolojik kanser uterusun korpusundan gelişen kanser olmakla birlikte tanı esnasındaki ortalama yaş 58 olarak görülmüştür (2). Endometrium kanserinde kabul gören yaklaşım histerektomi, bilateral salpingoferektomi (BSO) yapılması ve uygun cerrahi evrelemedir. Tüm hastalarda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılması önerilmemektedir (3). Cerrahi tedavi ve evrelemenin diğer bir yöntemi laparoskopik yöntemle histerektomi ve lenfadenektomiyi birleştirmektir. Bu yaklaşım genel olarak evre 1 olan hastalarda daha uygundur (4). Endometrial kanser hastalarında retroperitoneal evrelemenin rolü hala tartışılmaktadır. 1988'de FIGO, endometrial kanser hastalarında evreleme amacıyla lenfadenektominin uygulanmasını desteklemiştir (5). Son on yılda, sentinel nod haritalaması lenfadenektomiye uygun bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır (6). Ancak, hala A seviyesinde kanıt mevcut değildir ve sentinel lenf nodu biyopsisi tekniğinin çeşitli özellikleri klinisyenler arasında tartışma konusu olmuştur. Evrensel olarak kabul görmüş bir metodoloji hala mevcut değildir (7).

Lenfadenektomi uygulanırken bipolar, monopolar veya ultrasonografik cihazlar kullanılabilir. Bu cihazların doku üzerine etkileri birbirinden farklılık gösterebilmektedir.

Tablo 1. Monopolar Elektrocerrahi, Bipolar Elektrocerrahi ve Ultrasonik Cihazların Doku Etkilerinin Karşılaştırılması (8)

Enerji Türü	Doku Transeksiyonu	Fulgurasyon	Kuruma	Pıhtılaşma ve Koaptasyon	Doku Buharlaşması
Monopolar	Var	Var	Var	≤2 mm	Var
Bipolar	Var	Yok	Var	≤7 mm	Yok
Ultrasonik	Var	Yok	Var	≤5 mm	Yok

Lenfadenektomi esnasında kanama, post operatif dönemde lenfosel oluşumu ve sinir yaralanmaları meydana gelebilir. Obezite, daha önce radyoterapi almış olmak, daha önce batın ve pelvis cerrahisi geçirmiş olmak gibi faktörler yapılacak lenf nodu diseksiyonunun komplikasyonlarını arttırmaktadır. Lenfadenektomi esnasında yapılan künt diseksiyonlar kanama ve sinirsel yapı zedelenmesi gibi komplikasyonları azaltırken lenfosel oluşumunu arttırır (9). Lenfoselin abdomende en sık görüldüğü bölge sol pelvik duvardır. Lenfoseller sıklıkla asemptomatiktir. Fakat ilerleyen dönemlerde pelvise bası yaparak ağrıya neden olabilirler. Üretere bası yaparak hidronefroza sebep olabilirler. Ayrıca lenfödem, gastrointestinal obstürksiyon ve derin ven trombozu gibi patolojilere yol açabilirler. Sepsis, şilöz asit, lenfatik fistül, pulmoner emboli gibi hayatı tehdit eden ciddi komplikasyonlara da neden olabilmektedir (10).

Literatürde şimdiye kadar minimav invaziv teknikler ile açık tekniklerin lenfadenektomi komplikasyonları üzerine etkisi üzerinde çok

durulmamıştır.

Çalışmamızda postoperatif dönemde asemptomatik olmaktan, hayatı tehdit edebilecek ciddi komplikasyonlara neden olabilecek lenfosel gelişimi üzerinde, lenfadenektomi metodunun ve kullanılan enerji modalitesinin etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarihli 132 numaralı toplantısında 24 sıra numarası ile onay alındıktan sonra Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Jinekoloji ve Onkoloji Bilim Dalında yapıldı.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi jinekolojik onkoloji kliniğinde 2010-2022 yılları arasında endometrium kanseri tanısı almış, endometrium kanseri nedeniyle opere edilmiş ve lenfadenektomi yapılmış, lenfosel gelişmiş ve takipleri merkezimizde devam etmiş 72 olgu dahil edildi. Hastaların medikal kayıtları ve patoloji raporları retrospektif olarak incelendi. Hastaların analizinde yaş aralığı, vücut kitle indeksi (VKI), menopoz durumu, parite durumu, ameliyat süresi, ameliyat sonrası hastanın aldığı tedavi, operasyonun yapıldığı teknik, lenfadenektomi prosedürü, intraoperatif ve post operatif komplikasyon varlığı, hastalığın evresi ve histolojisi, çıkarılan lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısı incelendi. Çalışmaya dahil edilen 72 hastanın tümüne cerrahi tedavide laparoskopi veya laparotomi prosedürüyle total histerektomi ± bilateral salpingooforektomi + pelvik ve/veya paraaortik lenfadenektomi uygulandı.

Endometrium kanseri evrelemesi FIGO 2009 cerrahi evreleme sistemine göre yapıldı. Hastaların ameliyat materyalleri merkezimiz patologları tarafından incelenip raporlanarak hastalardaki grade, tümör boyutu, myometriyal invazyon derinliği, lenf nodu metastazı (pelvik, paraaortik), servikal tutulum, omental tutulum, lenfovasküler invazyon varlığı gibi özellikleri değerlendirildi.

Açık prosedürde monopolar enerji modalitesi kullanılırken, kapalı prosedürde bipolar ve ultrasonografik enerji modalitesi kullanıldı.

Operasyon sonrası rutin onkolojik takiplerine merkezimizde devam eden hastaların kayıtları geriye dönük incelenerek bu hastaların takip sürecinde geliştirdiği semptomlar incelendi ve veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel Analizler

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama± standart sapma, medyan, çeyreklikler (Q1-Q3) ve minimum – maksimum değer olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gözlenen hücredeki kişi sayısı yetersiz olan durumlarda Exact test kullanıldı. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogorov Smirnov testi ile test edildi. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda Bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS 20.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı. Tüm testlerde $p<0.05$ olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuzun yaş ortalaması 60,9±9,2 (32-84) idi. Vücut kitle indeksleri ortalaması ise 34,1±4,2 (25,0-48,0) kg/m2 idi. Hastalarımız ortalama 50,7 ay takip edilmişti. Her iki

operasyon prosedüründe de hastalarımız yaş ve vücut kitle indeksi bakımından dengeli dağılım göstermiştir (Tablo 2). Aynı zamanda çalışma popülasyonu obezite sınıflaması, menapoz ve parite durumları, kanserin histolojik tipi ve evresi bakımından da her iki grupta dengeli dağılım göstermişti (Tablo 3). Her iki grupta da ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı ve metastatik lenf nodu sayısı istatistiksel olarak benzerdi (Tablo 4).

Tablo 2. Operasyon Prosedürlerine Göre Hastaların Genel Özelliklerinin Kıyaslanması

	Laparatomi		Laparoskopi		
	Ortalama±SS	**Min-Max**	**Ortalama±SS**	**Min-Max**	**P**
Yaş	60,7±9,6	32,0-76,0	61,3±8,5	46,0-84,0	0,759
VKİ	34,1±4,4	25,0-48,0	34,1±4,0	28,0-43,0	0,979

VKİ: Vücut kitle indeksi

Tablo 3. Operasyon prosedürlerine göre hastaların obezite, menapoz, parite durumlarının ve hastalığın histolojik tipi/evresinin kıyaslanması

n		**Laparatomi**		**Laparoskopi**		
		%	**n**	**%**	**P**	
Obezite Sınıflaması	**Normal veya Aşırı Kilolu**	4,0	9,0	2,0	7,2	0,970
	Obezite Sınıf I	22,0	50,0	15,0	53,5	
	Obezite Sınıf II	12,0	27,3	8,0	28,5	
	Obezite Sınıf III	6,0	13,7	3,0	10,8	
Menapoz Durumu	**Premenapozal**	7,0	15,9	4,0	14,3	0,852
	Postmenapozal	37,0	84,1	24,0	85,7	
Parite	**≤ 1 Doğum**	9,0	20,4	7,0	25,0	0,651
	> 1 Doğum	35,0	79,6	21,0	75,0	
Histolojik Tip	**Endometrioid Adenokarsinom**	23,0	52,3	18,0	64,2	0,792
	Seröz	8,0	18,1	4,0	14,2	
	Berrak Hücreli	0,0	0,0	0,0	0,0	
	MMMT	7,0	15,9	3,0	10,8	
	Mixt	6,0	13,7	3,0	10,8	
Evre	**Evre 1**	22,0	50,0	12,0	42,8	0,900
	Evre 2	5,0	11,4	4,0	14,3	
	Evre 3	13,0	29,6	10,0	35,7	
	Evre 4	4,0	9,0	2,0	7,2	

Tablo 4. Lenf nodu ve metastatik lenf nodu sayısının laparatomi ve laparoskopi prosedürlerinde karşılaştırılması

	Laparatomi	**Laparoskopi**	
	Median (Q1-Q3)	**Median(Q1-Q3)**	**P**
Lenf Nodu Sayısı	39,0 (28,0-51,0)	40,0 (27,0-53,7)	0,720
Metastatik Lenf Nodu Sayısı	0,0(0,0-1,0)	0,0(0,0-2,0)	0,379

Laparatomi grubundaki hastaların 7 (%15,9) 'sine pelvik, 37 (%84,1) 'sine pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Laparoskopi grubunda ise 6 (%21,5) hastaya pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılırken, 22 (78,5) hastaya pevik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştı. Her iki lenf nodu diseksiyonu prosedüründe de cerrahiyi açık yöntemle yapmak ile kapalı yöntemle yapmak arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p= 0,550).

Tablo 5. LND Prosedürü, komplikasyonlar ve adjuvan tedavi açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

n		Laparatomi		Laparoskopi		P
		%	n	%		
LND	PLND	7,0	15,9	6,0	21,5	0,550
	PPALND	37,0	84,1	22,0	78,5	
Operasyon Süresi (dk)	<100	9,0	20,4	2,0	7,1	0,088
	100-200	29,0	65,9	17,0	60,7	
	>200	6,0	13,7	9,0	32,2	
İntraoperatif Komplikasyon	Yok	42,0	95,4	27,0	96,4	0,840
	Var	2,0	4,6	1,0	3,6	
Postoperatif Komplikasyon	Yok	36,0	81,8	25,0	89,2	0,391
	Var	8,0	18,2	3,0	10,8	
Adjuvan Tedavi	Yok	10,0	22,7	7,0	25,0	0,825
	Var	34,0	77,3	21,0	75,0	
Radyoterapi	Yok	27,0	61,3	11,0	39,3	0,111
	Brakiterapi	6,0	13,6	10,0	35,7	
	Eksternal RT	10,0	22,7	7,0	25,0	
	Brakiterapi+ Eksternal RT	1,0	2,4	0,0	0,0	
Kemoterapi	Yok	17,0	38,6	15,0	53,5	0,214
	Var	27,0	61,4	13,0	46,5	

Gelişen lenfoselin boyutu ile operasyon yöntemi arasındaki farklılık incelendiğinde, laparatomi grubunda 5 cm altında lenfosel gelişen 2 (%4,5), 5 cm üzerinde lenfosel gelişen 42 (%95,5) hasta yer alıyordu. Laparoskopi grubundaki tüm hastalarda oluşan lenfosel boyutu 5 cm' in üzerindeydi. Gelişen lenfosel boyutu ile operasyon prosedürü arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,518). Monopolar kullanılan grupta lenfoseli semptomatik olan 21 (%47,7) hasta varken, bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanılan grupta 7 (%25,0) hasta vardı. Gelişen lenfoselin semptom oluşturup oluşturmaması açısından her iki grup ve enerji modalitesi arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p= 0,054). Açık yöntem ile opere edilen grupta 7 (%15,9) hastanın lenfoseli bilateral oluşmuşken, kapalı yöntem uygulanan grupta 3 (%10,7) hastanın lenfoseli bilateraldi. Lenfosel tarafı ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p= 0,730) (Tablo 6).

Lenfosel gelişen hastalardan oluşan çalışma grubumuzda lenfoselin yol açabileceği hidronefroz, derin ven trombozu, apse, selülit, fistül, ileus gibi semptomlar incelendi. Tüm bu

semptomların meydana gelişi ile operasyon tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 7).

Sonuç olarak çalışmamızda lenfosel gelişimi ile operasyon prosedürü arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,550). Ayrıca gelişen lenfoselin boyutu, tarafı ve oluşturabileceği semptomlar açısından da açık ve kapalı prosedür arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo 6. Lenfosel özellikleri açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

n		Laparatomi		Laparoskopi		
		%	n	%	p	
Lenfosel Boyutu (cm)	<5	2,0	4,5	0,0	0,0	0,518
	≥ 5	42,0	95,5	28,0	100,0	
Semptom Durumu	Asemptomatik	23,0	52,3	21,0	75,0	0,054
	Semptomatik	21,0	47,7	7,0	25,0	
Lenfosel Tarafı	Unilateral	37,0	84,1	25,0	89,3	0,730
	Bilateral	7,0	15,9	3,0	10,7	

Tablo 7. Lenfoselin geliştirdiği semptomlar açısından laparatomi ve laparoskopi gruplarının karşılaştırılması

		Laparatomi		Laparoskopi		p
		n	%	n	%	
Hidronefroz	Yok	36,0	81,8	26,0	92,8	0,261
	Unilateral	4,0	9,1	2,0	7,2	
	bilateral	4,0	9,1	0,0	0,0	
DVT	Yok	38,0	86,3	24,0	85,7	0,836
	Unilateral	5,0	11,3	4,0	14,2	
	Bilateral	1,0	2,4	0,0	0,0	
Lenfödem	Yok	31,0	70,4	24,0	85,7	0,165
	Var	13,0	29,6	4,0	14,3	
Apse	Yok	40,0	90,9	26,0	92,8	0,771
	Var	4,0	9,1	2,0	7,2	
İleus	Yok	37,0	84,0	27,0	96,4	0,139
	Var	7,0	16,0	1,0	3,6	
Selülit	Yok	36,0	81,8	26,0	92,8	0,297
	Var	8,0	18,2	2,0	7,2	
Fistül	Yok	43,0	97,7	27,0	96,4	0,744
	Var	1,0	2,3	1,0	3,6	

TARTIŞMA

Endometrium kanser cerrahisinde lenfadenektominin bir komplikasyonu olarak lenfosel gelişimi, hastalarda asemptomatik seyirden, ağrı, lenfödem, selülit, derin ven trombozu ve girişimsel işlem gerektirebilecek hidronefroz, apse, ileus, fistül gibi ciddi komplikasyonlara da yol açabilecek kadar geniş bir spektrumda semptomatik seyredebilecek bir durumdur. Her gün gelişen cerrahi teknikler ve cihazlar ile lenfosel gelişimini engelleyecek cerrahi prosedür uygulanması hususunda çalışmalarda son yıllarda artış görülmüştür. (11)

Lenfosellerin yaygın olarak sınırlı klinik öneme sahip olduğu düşünülse de, çoğunlukla bitişik yapılar veya organlar üzerindeki baskılarından,

büyüklükleri ve oluşum yerleriyle ilgili olarak belirgin klinik semptomlara neden olabilirler.

Literatürde lenfosel gelişimi ile cerrahi yaklaşım arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bazı çalışmalar lenfosel gelişiminin cerrahi yaklaşımla anlamlı bir şekilde ilişkili olmadığını bildirmiştir.

Narin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Ligasure enerji modalitesi kullanıının operasyon sonrası lenfoseli azaltabileceği tespit edilmiştir (12). Gallotta ve arkadaşlarının pelvik lenfadenektomi yaptıkları bir çalışmada hasta popülasyonunun bir grubuna hemostaz için ligaklip uygulanmış, diğer grupta ise lenfadenektomi esnasında sadece bipolar disektör kullanılmıştır. Bu çalışma, lenfatik damarları klemplemek için bir Ligaclip'in sistematik kullanımının, bipolar konvansiyonel elektrokoagülasyon kullanımına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir farkla lenfosel oluşumunu önleyebileceğini göstermiştir (13). Ayrıca, Ghezzi ve arkadaşları laparotomi ve laparoskopik cerrahi uygulanan sırasıyla 19 (%15.4) ve 2 (%1.4) hastada lenfosel tanısı konduğunu bildirmiştir. Mevcut çalışmada, laparotominin laparoskopiye kıyasla lenfosel oluşumunu önemli ölçüde artırdığını göstermiştir (p<0,0001) (14).

Çalışmamız lenfosel gelişimi ile cerrahi yaklaşımın ilişkili olmadığını desteklemekle beraber daha geniş hasta popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kakubari ve arkadaşlarının 196 endometrium kanserli hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada lenfosel gelişimi açısından laparoskopi ve laparatomi grupları karşılaştırılmıştır. 6 yıllık bir gözlem sonucunda laparatomi yapılan hastalarda ortalama lenfosel boyutunun daha fazla olduğu ayrıca bu grupta lenfoselin semptomlarının daha sık görüldüğü izlenmiştir. (4,8 cm'ye karşı 2,8 cm, medyan) (p = 0,04). (15) Solberg ve arkadaşlarının prostat kanserli hastalarda yapılan lenf nodu diseksiyon prosedürlerini karşılaştırdıkları bir çalışmada açık yöntemle opere edilen hastalarda lenfosel boyutunun daha fazla olduğu görüldü. (16) Literatürdeki bu bulgular ışığında açık prosedürlerde kullanılan monopolar koterin doku üzerine etkisi ve damar kapatma kapasitesinin daha fazla lenf kanalı kapatıp daha büyük boyutta lenfosel oluşumuna sebebiyet vermiş olabileceği düşünülebilir. Bizim çalışmamızda oluşan lenfoselin boyutu operasyon tipi ve kullanılan enerji modalitesinden bağımsızdı. Yeni enerji modalitelerinin postoperatif lenfosel gelişimi üzerindeki etkilerin daha net değerlendirilmesi için daha geniş popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda lenfoselin semptomatik seyrettiği hasta sayısı laparoskopi grubunda laparatomi grubuna göre nispeten daha az sayıda görüldü ve bu oran istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulundu (p=0,054). Bu oran lenfadenektomi uygulanırken bipolar veya ultrasonografik enerji modalitesi kullanmanın lenfosele bağlı gelişebilecek postoperatif komplikasyon oranını azaltabileceğini düşündürse de daha fazla hasta sayılı çalışmalarla bu görüşün desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Pearson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, lenfoselin oluşturduğu basıya bağlı dokuda lenfödem, selülit, derin ven trombozu , ağrı gibi semptomların geliştiği görülüştür. (17) Fakat literatür incelendiğinde bu semptomların gelişimi ile operasyon prosedürlerini karşılaştıran bir çalışma bulunamadı. Çalışmamızda lenfoseli olan hastalarda görülen bu semptomlarla operasyon tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ayrıca bu semptomların lenfosel sonucunda mı geliştiği yoksa lenfadenektominin komplikasyonu olarak mı ortaya çıktığının

anlaşılması için daha geniş hasta sayısı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, Lenfosel, endometrium kanseri evreleme cerrahisinde lenfadenektominin önemli bir komplikasyonudur. Asemptomatik olarak tespit edilebilirken, mortal olabilecek ciddi komplikasyonlara da yol açabilmektedir Semptomatik lenfoseli olan hasta grubu genişletilerek yapılabilecek yeni çalışmalar, lenfosel ve buna bağlı şikayetleri azaltmaya yönelik seçilecek operasyon yöntemini planlamada fayda sağlayabilir.

BİLDİRİMLER

Çalışmanın istatistiği için emeklerinden dolayı Dr. Öğr. Üyesi Yusuf Kemal ARSLAN'a teşekkür ederim.

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Bu çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.04.2023 tarihli 132 numaralı toplantısında 24 sıra numarası ile onay alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir: İH, GK, MAV, Tasarım: İH, GK, MAV, Literatür tarama: İH, GK, MAV, Yazma: İH, GK, MAV, Eleştirel inceleme: İH, GK, MAV

KAYNAKLAR

1. Crosbie EJ, Kitson SJ, McAlpine JN, Mukhopadhyay A, Powell ME, Singh N. Endometrial cancer. Lancet. 2022;399(10333):1412-1428. doi:10.1016/S0140-6736(22)00323-3
2. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;105(3):575-580. doi:10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7
3. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control. 2010;21(11):1851-1856. doi:10.1007/s10552-010-9612-8
4. Kitchener HC. Surgery for endometrial cancer: what type and by whom?. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(3):407-415. doi:10.1053/beog.2001.0185
5. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Iasonos A, Alektiar KM, Leitao MM Jr, Chi DS, et al. The revised 2009 FIGO staging system for endometrial cancer: should the 1988 FIGO stages IA and IB be altered? Int J Gynecol Cancer 2011;21:511-6.
6. Bogani, G., Giannini, A., Vizza, E., Di Donato, V., & Raspagliesi, F. (2024). Sentinel node mapping in endometrial cancer. Journal of gynecologic oncology, 35(1), e29. https://doi.org/10.3802/jgo.2024.35.e29
7. Leone Roberti Maggiore U, Spanò Bascio L, Alboni C, et al. Sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer: When, how and in which patients. Eur J Surg Oncol. 2024;50(3):107956. doi:10.1016/j.ejso.2024.107956
8. Lyons SD, Law KS. Laparoscopic vessel sealing technologies. J Minim Invasive Gynecol. 2013;20(3):301-307. doi:10.1016/j.jmig.2013.02.012
9. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, et al. Endometrial cancer. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):88. Published 2021 Dec 9. doi:10.1038/s41572-021-00324-8
10. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr;61(2):134]. CA Cancer J Clin. 2011;61(2):69-90. doi:10.3322/caac.20107
11. Hazelwood E, Sanderson E, Tan VY, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. BMC Med. 2022;20(1):125. Published 2022 Apr 19. doi:10.1186/s12916-022-02322-3
12. Narin MA, Baş S, Seyfettinoğlu S, Yar T, Narin R. Is advanced bipolar v anced bipolar vessel sealing de essel sealing device really eff eally effective in decreasing the pelvic lymphocele ratio in open surgery for endometrial cancer?. Turk J Med Sci. 2023;53(1):68-76. doi:10.55730/1300-0144.5559
13. Gallotta V, Fanfani F, Rossitto C, et al. A randomized study comparing the use of the Ligaclip with bipolar energy to prevent lymphocele during laparoscopic pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancer. Am J Obstet Gynecol. 2010;203(5):483.e1-483.e4836. doi:10.1016/j.ajog.2010.06.053
14. Ghezzi F, Uccella S, Cromi A, et al. Lymphoceles, lymphorrhea, and lymphedema after laparoscopic and open endometrial cancer staging. Ann Surg Oncol. 2012;19(1):259-267. doi:10.1245/s10434-011-1854-5
15. Kakubari R, Kobayashi E, Kakuda M, et al. Postoperative lymphocyst formation after pelvic lymphadenectomy for gynecologic cancers: comparison between laparoscopy and laparotomy. Int J Clin Oncol. 2022;27(3):602-608. doi:10.1007/s10147-021-02052-1
16. Solberg A, Angelsen A, Bergan U, Haugen OA, Viset T, Klepp O. Frequency of lymphoceles after open and laparoscopic pelvic lymph node dissection in patients with prostate cancer. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(3):218-221. doi:10.1080/00365590310008082
17. Clarke-Pearson DL, Jelovsek FR, Creasman WT. Thromboembolism complicating surgery for cervical and uterine malignancy: incidence, risk factors, and prophylaxis. Obstet Gynecol. 1983;61(1):87-94.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 137-141
https://doi.org.10.59215/trsgo.1413310

REVIEW/DERLEME

Jinekolojik kanserlerin gelişiminde etkili temel moleküler mekanizmalar

Basic molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers

Gülden Diniz[1], Selçuk Erkılıç[2], Umut Varol[3]

[1] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Pataloji Departmanı, İzmir, Türkiye
[2] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye
[3] İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Departmanı, İzmir, Türkiye

ÖZET

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme süreci karsinogenez olarak adlandırılır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Malign tümörlerin çoğunda hücre siklusunda önemli işlevleri olan protoonkogenler, tümör supresör genleri veya DNA tamir genlerinde çeşitli mutasyonlar saptanmıştır. Çoğu kanser hücresi genetik olarak kararsız olduğundan invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonlar da karsinogenez süresince birikmektedir. Söz konusu moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için hedefe yönelik veya kişiselleştirilmiş tedavi denilen farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü, mikrosatellit kararsızlığı ve homolog rekombinasyon eksikliğinin değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir. Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbı tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek saptanan jinekolojik kanserlerin gelişmesinde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Jinekolojik kanserler, Karsinogenez, Moleküler mekanizmalar, Hedefe yönelik tedaviler.

ABSTRACT

Cancers occur due to an imbalance between cell proliferation, development, and death. Carcinogenesis is the process of turning a normal cell into a cancer cell that divides uncontrollably by genetic deterioration. It has been understood that various molecular mechanisms play a role not only in carcinogenesis but also in metastasis formation and treatment sensitivity. Various mutations have been detected in proto-oncogenes, tumor suppressor genes, or DNA repair genes, which have important functions in the cell cycle in most malignant tumors. Since most cancer cells are genetically unstable, mutations that lead to aggressive behavior such as invasion and metastasis accumulate during carcinogenesis. The presence of these molecular changes allows the development of different treatment options for tumors, called targeted or tailored therapy. In addition, options that will contribute to differential diagnosis and treatment can be created by evaluating tumor mutation burden, microsatellite instability, and homologous recombination deficiency in tumors. Compared to other areas of oncology, gynecological oncology is one of the areas where genetics-based personalized medical treatments are weakest. In this review, the molecular mechanisms effective in the development of gynecological cancers detected to date, the effectiveness of drugs used in treatment, and new targeted treatment options that can be used in treatment are examined.

Keywords: Gynecological cancers, Carcinogenesis, Molecular mechanisms, Targeted therapies.

MAKALE GEÇMİŞİ
Geliş 04.05.2024
Kabul 28.08.2024

Sorumlu Yazar: Gülden Diniz, İzmir Demokrasi Üniversitesi, Buca Seyfi Demirsoy EA Hastanesi, Pataloji Departmanı, İzmir, Türkiye E-mail: gulden.diniz@idu.edu.tr

Nasıl Atıf Yapılmalı: Diniz G, Erkılıç S, Varol U. Jinekolojik Kanserlerin Gelişiminde Etkili Temel Moleküler Mekanizmalar. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24 (3):137-141.

Dergi Websitesi: https://dergipark.org.tr/tr/pub/trsgo **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Kanserler hücrelerin çoğalma, gelişme ve ölümü arasındaki denge bozukluğuna bağlı ortaya çıkarlar. Karsinogenez veya onkogenez olarak adlandırılan normal bir hücrenin genetiğinin bozulması ile kontrolsüz bir şekilde bölünen kanser hücresine dönüşme sürecinde çeşitli moleküler mekanizmaların rol oynadığı anlaşılmıştır. Salt karsinogenezde değil, metastaz oluşumu ve tedavi duyarlılığında da moleküler değişiklikler çok önemlidir. Genetik düzeyde çoğu kanser hücresi kararsız olduğundan bu durum invazyon ve metastaz gibi agresif davranışlara yol açan mutasyonların birikmesine neden olur. Hücre büyümesini uyaran onkogenlerdeki değişiklikler karsinogenezi teşvik eder. Örneğin KRAS en sık mutasyon görülen onkogenler arasındadır. Ek olarak BRAF, mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) yolunu aktive etmek için Ras proteinleriyle etkileşime giren serin/ treonin spesifik bir protein kinazdır. BRAF V600E mutasyonu birçok tümörde tanımlanmıştır. Genetik fonksiyon kaybına neden olan tümör baskılayıcı genlerdeki mutasyonlar, hücre döngüsü ilerlemesinin düzenlenmesini bozar. Örneğin "genomun gardiyanı" olarak bilinen tümör supresör p53 genindeki varyasyonların malign tümörlerin çoğunda saptandığı bilinmektedir. Moleküler değişikliklerin varlığı tümörler için farklı tedavi seçenekleri geliştirilmesine olanak vermektedir. Ayrıca tümörlerde, tümör mutasyon yükü (TMB), mikrosatellit kararsızlığı (MSI) ve homolog rekombinasyon eksikliğinin (HRD) değerlendirilmesiyle de ayırıcı tanı ve tedaviye katkı sağlayacak seçenekler yaratılabilmektedir (1-3).

Onkolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında jinekolojik onkoloji, genetiğe dayalı kişiselleştirilmiş tıbbı tedavilerin en zayıf kaldığı alanlardan biridir. Bu derlemede günümüze dek saptanan jinekolojik kanserlerin gelişmesinde etkili moleküler mekanizmalar, tedavide kullanılan ilaçların etkinliği ve tedavide kullanılabilecek yeni hedefe yönelik tedavi seçenekleri irdelenmiştir.

HÜCRE DÖNGÜSÜNÜN AKTÖRLERİ

Her hücrede bir takım DNA bozuklukları oluşabilir, hücre yaşlanır ve sonuç olarak tamir edilemeyen, bozulmuş ve yaşlı hücreler bertaraf edilir. Aslında onkogenez olarak tanımlanan kanser gelişim sürecinde en önemli problem hücre döngüsündeki bozulmadır. Çünkü çevresel etkenler veya karsinojenik maddelerin etkisiyle değişmiş, sapkın hücrelerin hücre döngüsüne katılıp, kitle oluşturacak şekilde logaritmik şekilde sayılarının artması normal siklusta gerçekleşmeyecek bir durumdur. Sağlıklı bir hücrede siklusu kontrol eden birçok inhibitör ve aktivatör unsurlar vardır. Mitoz siklusunu kontrol eden temel genler, siklin ve sikline bağımlı (depended) kinazlardır (CDK). CDK'lar (CDK 1, 2, 4, 6) siklusun her döneminde sentezlenir ama inaktif formdadırlar. Siklinler (A, B, D, E) ise siklusun yalnızca özel fazlarında sentezlenir ve CDK'lara bağlanarak onları aktive ederler. Mitotik fazın tamamlanması için CDK'ların siklin aracılı fosforilasyon ile aktive edilmesi gerekir. Siklusun devamını sağlayan bu fosforilasyonu inhibe eden iki ayrı kontrol sistemi bulunur. İNK4 veya ARF ailesi CDK inhibitörleri p15, p16, p18 ve p19 siklinD/ CDK4 aktivitesini inhibe eder. KİP ailesi üyesi CDK inhibitörü p21, p27 ve p57 ise, S fazından itibaren tüm fazları regüle eden diğer siklin- CDK komponentlerini etkiler. Hücre döngüsünün düzeni için çok önemli mitoz baskılayıcı özellikteki iki anahtar protein, retinoblastom (Rb) ve p53'dür. Tümör baskılayıcı p53, ayrıca hücre döngüsünde apoptozu başlatmak veya engellemek üzere kontrol noktası gibi iş görür. Sağlıklı hücrede 20 dakikalık yarılanma ömrüne

sahiptir ve E3 ubikuitin-protein ligaz olarak da bilinen Mouse Double Minute 2 homoloğu (MDM2) ile yıkılır. DNA hasarıyla veya p14'ün MDM aktivitesini azaltmasına bağlı p53 artarsa KİP ailesinden CDK inhibitörü p21'i kodlayan genin transkripsiyonu başlar ve hücre döngüsü ilerleyişi durur. Rb da tümör baskılayıcı gendir. Normalde E2F tarafından kontrol edilen S faz genlerinin transkripsiyonunu baskılamak üzere, E2F'ye bağlıdır. Rb'nin G1'in sonunda siklin D- CDK 4 kompleksi tarafından fosforillenmesi E2F'den ayrılmasına neden olur. E2F'den ayrılan hiperfosforile Rb, hücre döngüsünün ilerlemesi için gerekli genlerin ekspresyonunu uyarır. Hücrenin G1 kısıtlama noktasını aşmasını sağlar. Başta p16 olmak üzere INK4/ ARF ailesi siklin/CDK4'e bağlanarak RB'nin inhibitör etkisini destekler. Ayrıca p21, doğrudan DNA polimerazı etkileyerek DNA sentezini durdurur. Ek olarak p53 apoptozu veya yanlış eşleşme tamir/ Mismatch Repair (YET/ MMR) genlerini indükler. Yaygın insan kanserlerinin çoğunda p53 geninin rol oynadığı bilinmektedir (1-4).

DNA TAMİR MEKANİZMALARI

Hücresel metabolizmanın yan ürünü olarak üretilen intrensek zararlılar, radyasyon, hava kirliliği, çeşitli kimyasallar gibi çevresel toksinler veya DNA replikasyonu sırasında gerçekleşen hatalar sonucunda genomun stabilitesi zarar görür. İnsan DNA'sında her gün binlerce hasar ortaya çıkmaktadır. Bu hasarlar DNA bütünlüğü için büyük tehdit oluştururlar. DNA'daki hasarlar; delesyon, insersiyon veya alkillenmeyle oluşan tek baz değişimleri, tek zincir kırıkları, çift zincir kırıkları veya çapraz bağlanmalar şeklinde olabilir. Hasarın yoğunluğuna ve tipine bağlı olarak; hücresel düzeyde siklusun durdurulması, gen ekspresyonunun değişmesi, DNA tamirinin uyarılması, apoptoz veya hücre ölümü benzeri süreçlerin sonucu olarak insanda neoplazi gelişimi gözlenebilir. DNA hasarı oluşan hücreler, genomik bütünlüğü korumak amacıyla içi içe geçmiş, karmaşık, bir dizi DNA onarım mekanizmalarını çalıştırırlar. Yeni sentezlenen DNA ipliğine deoksiribonukleozid trifosfatları (dNTP'ler) ekleyen DNA polimeraz enzimi de kısmen yanlış eklediği bazı fark edip düzeltme (proofreading) yeteneğine sahiptir. Çeşitli metilleyici ajanlar nükleik asitlerin nitrojen ve oksijen içeren nükleofilik bölgeleriyle reaksiyona girer ve gen ekspresyonunu engellerler. Bu nükleofilik bölgelerden guaninin O6 pozisyonu biyolojik olarak oldukça önemlidir ve bu bölgedeki metilasyon en mutajenik değişikliklerdendir. Guanin bazının O6 pozisyonundaki bu değişiklik (O6-methylguanine-O6-meG-), transkripsiyon sırasında RNA polimeraz II'nin uzatma görevini kısmen bloke eder. Eğer tamir edilemezse, hücrenin ilk replikasyonu sonunda O6-MeG karşısına tamamlayıcı baz olarak sitozin yerine timin geçer. Bu mutajen eklenti, O6-metilguaninDNA-metiltransferaz (MGMT) isimli bir enzim tarafından kendi üzerindeki sistein amino asidine transfer edilerek yok edilir ve metilasyon kaldırılır. İnsanda işlev gören tek direkt onarım mekanizması MGMT yoludur. Eğer yeni yapılan DNA zincirindeki hatalı bölge direkt onarım mekanizması olan MGMT yoluyla bertaraf edilememiş veya DNA'da hasar oluşmuşsa, başlıca 5 temel onarım mekanizmasından biri devreye girer (3,4).

Dolaylı (indirekt) DNA tamir mekanizmaları olarak da bilinen sistemlerin ilki, baz eksizyon tamir yolu (Base Excision Repair-BER), oksidasyon ve alkillenmeyle var olan nükleotidleri etkileyen ya da pürin- pirimidin kayıplarıyla oluşan tek baz lezyonlarının tamirini yapan sistemdir. BER mekanizmasının olmaması yaşamla bağdaşmaz. DNA yanlış eşleşme onarımının (Mismatch

repair-MMR) primer fonksiyonu, baz- baz yanlış eşleşmeleri ile DNA replikasyonu ve rekombinasyonu sırasında oluşan insersiyon-delesyon hatalarının uzaklaştırılmasıdır. İnsanda MMR için en az 6 farklı protein gerekir. MSH proteinleri, hasarlı zincirin duplikasyonunu önlemek ve tek zincir kırıklarını tamir etmek amacıyla replikasyon sırasında genom dizisindeki hataları tanır. Yanlış eşleşmenin tanınması için, MSH2 proteininin MSH6 veya MSH3 ile bir heterodimer oluşturması gerekir. MMR sistemi ATP bağımlı olarak gerçekleşir. MLH1 ve PMS2 de sistemin diğer üyelerindendir. MMR defektinde özellikle mikrosatellitlerin yoğun olduğu genom bölgelerinde kararsızlık yani mikrosatellit instabilite (MSİ) gelişmektedir. Bu kararsızlık günümüzde Lynch sendromu olarak bilinen ailesel nonpolipozis kolon kanseri sendromunun gelişmesine yol açar (3).

Nükleotid kesip çıkarma tamir (Nucleotid Excision Repair-NER) mekanizması; DNA'da torsiyona yol açan hataları düzelten global (Global genome NER) ve transkipsiyona kenetlenmiş (Trancription- coupled NER) NER yolakları olarak tanımlanmış farklı yolakları içerir. NER, DNA hasarının tanınması, hasarı içeren oligonükleotit fragmanının kesilmesi, oluşan boşluğun DNA polimerazlarca doldurulması ve ligasyon adımlarından meydana gelir. Sadece hasarın tanınması adımı bu iki yolakta farklıdır. GG-NER sisteminde; ökaryot hücrelerde kseroderma pigmentosum proteinleri DNA'da oluşan hasar sonucu baz eşleşmemesine bağlı balonlaşmayı ve DNA torsiyonunu tanır. TC-NER sisteminde ise Cockayne sendromu grup proteinleri hasarın tanınmasında rol oynar. Cockayne sendromu nadir rastlanan, çok erken yaşta hastayı ölüme götüren ağır bir genetik hastalıktır. Hastalığın temel bulguları; güneş ışığına hassasiyet, büyüme-gelişme geriliği, yapısal anomaliler, nöromotor retardasyon ve davranışsal bozukluklardır. Ubikuitin ligaz kompleksi her iki yolakta da yardımcıdır ve ubikutin/ proteozom protein degradasyon yoluyla ilişkilidir (3).

DNA hasarları içinde en ciddi olanlar çift zincir kırıkları olup, genetik bütünlüğün kaybıyla sonuçlanır. Çift zincir kırıkları; iyonize radyasyon ve genotoksik bileşenler gibi ekzojen kaynaklarla indüklenebildiği gibi hücresel metabolizmanın yan ürünleri olan reaktif oksijen türlerinin etkisiyle replikasyon, mayotik rekombinasyon ve DNA onarımı sırasında replikasyon çatalının çökmesi sonucu meydana gelebilirler. Bazı çalışmalarda Homolog Olmayan Uç Birleştirme (Nonhomologous end-joining-NHEJ) onarımının Homolog rekombinasyon onarım yolundan (Homologous Recombination Repair- HR) daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Ataksi Telenjiektazi (AT) ve Nijmegen Breakage Sendromu (NBS) benzeri hastalıklarının HR ya da NHEJ onarımlarında meydana gelen hatalardan kaynaklandığı bilinmektedir. HR yolu bölünen hücrelerde, yani homolog kardeş kromatide ulaşılabildiği zaman, bu kardeş iplikçiği kalıp olarak kullanarak çift zincir kırık onarımını hatasız olarak yapar. Hücre döngüsünün S, G2/ M fazları sırasında gerçekleşmektedir. BRCA1 ve BRCA2 genleri bu mekanizmada görevlidirler. HR yolu, embriyonik kök hücreler gibi çoğalan hücrelerde DNA sentezi sırasında komplementer zinciri kullanarak DNA kırıklarını doğru bir şekilde onarır. DNA'da oluşan çapraz bağların onarılması da HR yoluyla olmakla birlikte çapraz bağ lezyonlarının tanınıp açılması için Fanconi anemi kompleksi (FANC) proteinlerine gereksinim vardır. NHEJ yolu hücre döngüsünden bağımsız olarak, bölünen ve bölünmeyen hücrelerde görülebilirken, en aktif olduğu aşama G1 fazıdır. NHEJ çift zincir kırık uçlarını modifiye ederek birbirine bağlar. Bu tamir sistemi ile hasarlanmamış DNA

kalıbına ihtiyaç duyulmaksızın hataya eğilimli olarak, birkaç nükleotid kaybı ile DNA onarımı gerçekleşir. Zaten DNA tamir mekanizmalarının çoğu DNA sentezi (replikasyon) olmadan DNA hasarını onarırlar. DNA sentezi sırasında DNA hasarını onaran başlıca mekanizmalar ise MMR ve HR yoludur. İnsanda DNA onarımında şu an için bilinen 130'dan fazla gen görev alır ve oluşan aksaklıklar karsinogenezde çok önemlidir (2-5).

KARSİNOGENEZDE ÖNEMLİ SİNYAL YOLAKLARI

Normal hücrelerin yaşamını, proliferasyonunu, farklılaşmasını ve fonksiyonunu düzenleyen sistemlerde görevli bazı sinyal yolaklarının kanserlerde aktive veya inaktive oldukları saptanmıştır. Bu değişiklikler kanser hücrelerinde de kontrolsüz proliferasyon, farklılaşmanın bloke edilmesi, azalmış apoptoz, değişmiş doku yapısı gibi kanser hücrelerinin karakteristik özelliklerine sebep olurlar. Karsinogenezde etkili olduğu düşünülen temel sinyal sistemleri Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz (MAPK) yolağı, TP53 regülatör sistemi ve RB etrafında yoğunlaşmış olan hücre döngüsü regülatör ağından oluşmaktadır. Bu yolakların hepsi birbiri ile etkileşim halindedir. Bunlar aynı zamanda fosfotidilinozitoz-3 kinaz (PI3K) yolağı, Reseptör protein Kinazlar (RPK), Janus kinase (JAK)-signal transducer and activator of transcription (STAT) yolağı, Nükleer Faktör Kappa B (NF-κB) yolağı ve TGFβ yanıt yolağı gibi diğer yolaklar ve proteinlerle de bağlantılıdırlar. Üçüncü bir kanser yolağı grubu da WNT (Wnt-Beta katenin) ve Hedgehog yanıt yolağı ve NOTCH regülatör sisteminden oluşmaktadır. Bunlar fetal gelişim esnasında dokuların farklılaşması ve şekillenmesinin düzenlenmesinde gereklidirler ve yetişkin insanlarda doku homeostazının sağlanmasında, özellikle sık rejenere olan dokularda fonksiyonlarını sürdürürler (2, 5, 6)

Birçok büyüme faktör proteinleri ve sitokinler, esas olarak hücre yüzeyinde eksprese edilen hedef reseptörlerine bağlanır ve temel olarak Ras/Raf/MEK/ERK sinyalleme kaskadını içeren Mitojenle aktifleştirilen protein kinazların (MAPK) aktivasyonunu tetikler. Bu sinyalleme kaskadı, hücre büyümesi, invazyonu, göçü ve hayatta kalmasıyla ilgili farklı genlerin ekspresyonunu kontrol etmek için nükleusa ulaşan bir transkripsiyon faktörleri ağını aktive eder. Normal hücrelerde büyüme faktörlerince aktive edilmiş reseptör tirozin kinazlarca oluşturulan sinyalleri nukleusa ileterek gen ekspresyonunun aktivasyonuna yol açarlar. Geniş bir aralıkta yer alan çok çeşitli ekstra ve intraselüler uyaranlarca da aktive edilebilirler. Tümör hücrelerinde, RTK'lar veya RAS'ın onkogenik aktivasyonu sonucu MAPK sinyalleşmesi sıklıkla artmıştır. Bu MAPK yolağı aynı zamanda klasik mitojenik kaskad veya standart yolak olarak da düşünülmektedir. İnsan kanserlerinin yaklaşık %20'si Ras mutasyonlarını taşır. İlerlemiş pankreas kanseri hastalarında K-Ras mutasyonu %70-80 oranında gösterilmiştir. BRAF geni Langerhans hücreli histiyositozda (%57), melanomlarda (%50-70), papiller tiroid kanserlerinde (%40), ve kolorektal kanserlerde %8 civarında mutanttır. Akciğer ve over kanserlerinde MEK1/2 mutasyonu bulunmuştur (1, 5, 6)

Fosfatidilinositol-3-kinaz (PI3K), kanser hücrelerinin büyümesinde, migrasyon ve invazyonunda önemli rol oynayan heterodimerik bir proteindir. PI3K sinyalinin baskılanması, tümör büyümesinin inhibisyonu ile ilişkilendirilmiştir. PI3K mutant kanser hastaları kötü prognoz ve kötü sağkalım oranları gösterirler. Over kanserlerinin yaklaşık %40'ı, kolorektal kanserlerin %32'si, endometrial kanserlerin %30'u, beyin tümörlerinin %27'si, meme kanserlerinin %25'i ve mide kanserlerinin

%25'i, PI3K mutasyonları içermektedir. AKT mutasyonları ise kolorektal kanserde % 6, meme kanserinde % 10 ve over kanserinde % 14 civarındadır. Lösemilerde de bu yolağın aktivasyonu önemlidir. BCR-ABL onkogeni esas olarak B öncü lenfoblastik lösemi-ALL'de AKT sinyalini aktive eder. Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN) ise hücre büyümesi, proliferasyon ve migrasyon gibi birçok hücresel fonksiyonu düzenleyen tümör baskılayıcı bir gendir. PTEN gen mutasyonları ve somatik delesyonları birçok kanserde görülmektedir. PTEN, PI3K sinyallemesinin en önemli negatif düzenleyicilerinden biridir. Ayrıca, AKT'ye bağımlı sinyallemeyi baskıladığı ve dolayısıyla kanser hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir (5, 6).

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLARIN ETKİ MEKANİZMALARI:

Kanser tedavisi bazen birbiri yerine de uygulanabilen cerrahi ile radyoterapi, kemoterapi ve immünoterapi yöntemlerinin tümörün özelliğine göre farklı harmanlandığı multidisipliner bir uygulamadır. İlk antineoplastik ilaçların keşfinden günümüze tedaviler giderek sofistike ve olguya özel hale gelmiştir. Antineoplastik ilaçların temel özellikleri hücre siklusunu etkilemeleridir. G0 istirahat dönemi olup, bölünmeyen hücreler bu fazda bekler. O nedenle bu ilaçlar en az G0 fazındaki hücre üzerinde etki gösterir. G1 DNA sentezine hazırlık dönemi, S (sentez) DNA sentezi ve replikasyon dönemi, G2 mitoza hazırlık dönemi ve M (mitoz) hücre bölünme dönemidir. Antineoplastik ilaçlar hücre siklusunun çeşitli evrelerine yönelik (döneme-özgü) veya nonspesifik (döneme özgü olmayan) etki yapabilir. Bu ilaçların kanser hücresine karşı olan selektiviteleri azdır. Çünkü malign hücre ile normal insan hücresi arasında fazla fark yoktur. Bu nedenle antineoplastik ilaçlar kanser hücrelerini yok ettikleri gibi normal hücreleri de yok edebilirler. Özellikle hızlı bölünen kemik iliği, gonadlar, gastrointestinal kanal, cilt ve kıl folikülü hücreleri en fazla etkilenen hücrelerdir. Ancak etki selektif olmadığından böbrek, karaciğer gibi göreceli olarak yavaş çoğalan hücreler de etkilenir. Antineoplastik ilaçlar olarak tanımlanan ilaçlar temel olarak alkilleyici ajanlar, antimetabolitler, bitkisel kökenli ilaçlar, antineoplastik etkili antibiyotikler, hormonlar-hormon antagonistleri ve diğer ilaçlar olarak sınıflanabilir (7, 8).

Alkilleyici ilaçlar hücrede DNA çift zincirinde birden çok noktaya kovalent bağlarla bağlanarak DNA molekülünü alkillerler. Protein ve enzimleri de alkillediklerinden hücrede solunumu ve metabolizmayı da etkilerler. Döneme özgü olmayan ilaçlardır. Azotlu hardallar, nitrozoüreler ve hidrazen türevleri bu grup ilaçlardandır. Antimetabolitler, metabolit senteziyle ilgili bir enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler. Döneme- özgü ilaçlardır. Çoğalma fraksiyonu yüksek tipteki tümörlere etkilidirler. Ametopterin (metotreksat) gibi folik asit antimetabolitleri, merkaptopürin gibi pürin antimetabolitleri ve 5-floroürasil gibi pirimiden antimetabolitleri bu grup ilaçlardandır. Bitkisel kaynaklı antineoplastik ilaçlar etkilerini mitozun metafaz döneminde, mikrotübüllerden ibaret olan mitoz (M) iğciklerinin oluşmasını önleyerek gösterirler. M döneminde etkili ilaçlardır. Vinblastin, vinkristin, paklitaksel, podofilotoksin, etopozid ve tenipozid bu grup ilaçlardandır. Antineoplastik etkili antibiyotikler çeşitli mikroorganizma kültürlerinden elde edilirler. Kanser hücresi DNA fonksiyonlarını bozarak etki gösterir, sadece (iki cümlede de sadece olmasın diye sildim) parenteral kullanılırlar ve radyomimetik etkinlik gösterirler. Bunlardan sadece bleomisin döneme özgüdür. Bleomisin, daktinomisin, doksorubisin ve daunorubisin bu grup ilaçlardandır. Glukokortikoidler, östrojenler,

progestinler, gonadotropin salgılatıcı hormon, tamoksifen gibi östrojen antagonisti ilaçlar ve antiandrojenler hormon ve hormon antagonisti antineoplastik ilaçlar grubunu oluşturur. Ayrıca diğer antineoplastik ilaçlar adı altında toplanan birçok ilaç mevcuttur. Örneğin pek çok tümörde yaygın kullanılan sisplatin ve karboplatin, hücrede sitotoksik lezyon oluşturarak DNA ve RNA sentezini inhibe eder. L- asparajinaz, asparajin stoğunu azalttığı için tümör hücresinde protein sentezini engeller. Sonuçta DNA ile RNA sentezi yapılamaz. Döneme özgü bir ilaçtır. Hidroksiüre, ribonükleozid redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini bozar. S dönemine özgüdür. Thalidomide kanser hücrelerinin gelişimi için ihtiyaç duyduğu kan damarları yapımını yani anjiogenezi engeller. Aynı zamanda immünoterapide kullanılan immünmodülatör ilaç (İMİD) grubundandır. İmmünoterapi ise bireyin kendi immün sisteminin kanserli hücreyi yok etme işlevini arttırmaya yönelik tedavilerin tümünü kapsar. İmmünoterapinin 3 temel komponenti monoklonal antikorlar, kanser aşıları ve antineoplastik etkili interferon, interlökin benzeri kimyasal mediatörlerin kullanıldığı nonspesifik immünoterapidir. Son yıllara dek jinekolojik kanserlerin tedavisinde başta sisplatin bazlı ilaçlar ve hormonlar olmak üzere antineoplastik ilaçlar kullanılırken, günümüzde immünoterapi olmak üzere farklı tedavi modaliteleri denenmeye başlamıştır (6-8)

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE UYGULANAN KONVENSİYONEL TEDAVİLER

Jinekolojik kanserlere yönelik mevcut tedavilerin birbirinden bazı farklılıkları bulunmaktadır. Başlangıçta ilgili organda lokalize olan tümörü tamamen çıkartmak için ameliyat planlanabilir. Lokal ileri kanserlerde, kitle opere edilebilirse sağkalım açısından iyi bir prognostik değeri vardır. Gerekirse, kanserin evresine bağlı olarak rezidü tümörü ve uzak metastazları tamamen ortadan kaldırmak için sistemik tedavilerin uygulanması gerekir. Radyasyon ve hormon tedavileri, rezidü kanser hücrelerinin ortadan kaldırılmasına yönelik iki potansiyel tedavi yöntemidir ve endometrium ile over kanserlerinde kullanılabilir. Erken evre serviks kanserinde de cerrahi ön plandadır. Lokal ileri evre serviks kanserlerinde radyoterapi yanı sıra etkinliğini arttırmak için düşük doz kemoterapi ajanlarının birlikte kullanımı temel tedavi yöntemidir. Over kanserlerine genellikle ileri evrede tanı konulduğundan radyoterapi uygulaması sınırlıdır. Endometrium kanserinde radyoterapiye daha sık başvurulmaktadır. Ancak ileri evre endometrium kanserlerinde de radyoterapi pek kullanılmamaktadır.

Hormonal tedaviler, östrojen reseptörlerini (ER) ve progesteron reseptörlerini (PR) eksprese eden tümörlerde yararlı olabilir. Meme kanserinden farklı olarak, çoğunlukla geç evrelerde tümörde hormon reseptörlerinin ekspresyonunun kaybına yol açan veya hormonal sinyallere yanıt vermemeye yol açan mutasyonlar/ inaktivasyonlar gelişebilir. Bu nedenle tümör hormonal tedavilere yanıt vermez hale gelebilir. ER eksprese eden jinekolojik kanserlerde hormon tedavisi için uygulanan tedavi, progestin, luteinize edici hormon salgılayan hormon (LHRH) agonistleri ve aromataz inhibitörlerinden oluşur. Bu tür tedavilerin yanıt oranı düşük düzeydedir ve esas olarak ER eksprese eden endometriyal kanserler için kullanılır. Özellikle jinekolojik kanserlerde hormonal tedavinin başarı oranının, reseptör durumu, kanser evresi, kemorezistans durumu, tümör heterojenliği ve ilaç kombinasyonu benzeri birçok faktörle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Jinekolojik kanserlerde kullanılan farklı kemoterapötik ilaçlar esas olarak platin

bileşiklerinden sisplatin veya karboplatin, taksanlardan paklitaksel veya dosetaksel ile doksorubisinden oluşur. Platin bileşiklerinin etki mekanizması, DNA replikasyonunun inhibisyonuna yol açan ve hücreleri apoptoza yönlendiren platin-DNA eklentileri oluşturarak DNA'ya zarar vermektir. Taksanlar mikrotübül polimerizasyonunu hedefleyerek mitozu inhibe eder ve böylece apoptozu indükler. Doksorubisin, DNA'yı birbirine bağlayan, topoizomeraz-II'yi inhibe eden ve hücre ölümüne yol açan serbest radikaller üreten bir antrasiklin bileşiğidir. Bir alkilleyici ajan olan siklofosfamid, bir nükleosid analoğu olan gemsitabin ile bir topoizomeraz-I inhibitörü olan topotekan veya tübülin ile etkileşim yoluyla mitozu inhibe eden vinorelbin gibi diğer bazı kemoterapötik ilaçlar da jinekolojik kanserlerde kullanılabilir. Bu ajanlar çoğunlukla kombinasyon halinde kullanılmaktadır ve platin- taksan ve platin-doksorubisin kombinasyonları jinekolojik kanserler için birinci basamak tedavi olarak belirlenmiştir. Bu kombinasyonların yanıt oranı yüksektir. Over kanseri için yaklaşık %70 ve endometriyal kanser için %45 civarındadır. Bununla birlikte, jinekolojik kanserlerde tümörlerin nüksetmesi ve tümörün kemoterapötik bileşiklere dirençli hale gelmesi sık gözlendiği için sağ kalım oranı yüksek değildir (6- 8).

JİNEKOLOJİK KANSERLERDE HEDEFE YÖNELİK TEDAVİ SEÇENEKLERİ YARATAN MOLEKÜLER MEKANİZMALAR

Serviks karsinomlarında p16, ki-67, proEx C, MMP-2 genlerindeki sorunlar en önemlisidir. Sikline Bağımlı Kinaz İnhibitörü p16yı kodlayan gen olan CDKN2A, pankreas kanseri, özofagus kanseri ve baş-boyun kanserleri gibi çok çeşitli tümörlerde delesyon veya mutasyona uğrar. Her ne kadar p16 hücresel bağlamda bir tümör baskılayıcı olarak görev yapsa da, insan papilloma virüsü (HPV) tarafından eksprese edilen onkoprotein E7, CDK4/6 kinazın bir hedefi olan RB proteininin bozulmasına aracılık ettiğinden, HPV ile transforme olmuş serviks kanserlerinde p16'nın tümör baskılayıcı rolü kalkmıştır. Çalışmalar p16'nın sadece servikal neoplazinin tanısal bir belirteci olmadığını, aynı zamanda servikal karsinom hücrelerinin hayatta kalması için de gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. P16 ekspresyonu normal hücre proliferasyonu için gerekli olmadığından, bu fark, tedavileri hedeflemek için umut verici bir hücresel güvenlik açığı yaratır (9-17)

Ki-67 hücre çoğalmasıyla ilişkili nükleer bir antijendir. Hücre döngüsünün G0 evresi hariç tüm evrelerinde görülür. Bu nedenle siklusa girmemiş istirahat halindeki hücrelerde bulunmaz. Yalnızca bölünen hücrelerde mevcut olduğundan, p53 veya p21'i aşırı eksprese eden hücreler Ki-67 kullanılarak değerlendirilebilir. Normal servikal epitel Ki-67 ekspresyonunu yalnızca parabazal ve bazal katmanlarda gösterir. Malign ve premalign lezyonlarında ise Ki67 ekspresyonu daha yaygın ve daha yoğundur. ProEx C serviks kanserlerinde aşırı eksprese edildiği gösterilen topoizomeraz II-alfa ve minikromozom bakım proteini-2 genlerinin ekspresyonunu hedefleyen, yakın zamanda geliştirilmiş bir immünositokimyasal testtir. Son çalışmalar bu reaktifin sıvı bazlı sitoloji örneklerinde doğrulandığını ve zorlu vakaların teşhisinde yardımcı olarak faydalı olduğunu öne sürse de doku kesitlerindeki ekspresyonuna ilişkin sınırlı bilgi mevcuttur. Ayrıca ProExC ağırlıklı olarak çekirdekte lokalize p16INK4a ile karşılaştırıldığında tanımlanması daha kolaydır. Bu nedenle p16INK4a, Ki-67 ve ProExC'nin erken servikal lezyonlarda HSIL ve serviks kanseri risk göstergeleri olarak uygulanabileceği bildirilmektedir (12-15).

Matriks metaloproteinazlar (MMP'ler), çinkoya

Tümör immün mikroçevresinin (tumor immune microenvironment/ TIME) öneminin anlaşılması aynı zamanda topluca "immünoterapi" olarak adlandırılan, bağışıklık sisteminin kanseri ortadan kaldırma veya ilerlemesini önleme kapasitesini arttırmayı amaçlayan çok sayıda terapötik hedefin geliştirilmesine de yol açmıştır. Bu tedaviler arasında bağışıklık kontrol noktası tedavisi, uyarlayıcı hücre tedavisi, sitokin tedavisi, monoklonal antikorlar ve kanser aşıları bulunur. İmmünoterapi, melanom, küçük hücreli dışı akciğer kanseri ve jinekolojik maligniteler dahil olmak üzere birçok agresif malignite için tedavi paradigmasını değiştirmiştir. Jinekolojik kanserlerde onaylanmış tedaviler immün kontrol noktası inhibitörleriyle sınırlıdır; ancak, devam eden klinik araştırmalarda birçok yeni olası terapötik ajanlara ilişkin veriler hızla artmaktadır. Tümör mutasyon yükü (TMB) hasta vücuttaki tümör hücrelerinin toplam mutasyon sayısıdır. Jinekolojik kanserler de sürücü mutasyonların yanında birçok somatik mutasyon içerebilir. Diğer bir deyişle tümör genomu içindeki somatik mutasyon oranının ölçütüdür ve dizileme sonrası DNA'da bulunan megabase başına mutasyon sayısı olarak rapor edilir. Bir tümör hücresinde TMB ne kadar çoksa o kadar fazla neoantijenleri içerir ve bağışıklık hücreleri tarafından tanınıp yok edilme olasılığı da o denli yüksek olur. TMB çalışması sonucu belirlenen mutasyon sayısı onkologlara hastanın immünoterapilerle tedavi edilip edilemeyeceği konusunda biyobelirteç görevi görür ve yol gösterir. CD279 olarak da bilinen programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), PDCD1 geni tarafından kodlanan bir proteindir. PD-1, immünoglobulin süper ailesine ait olan ve T hücreleri ve pro-B hücreleri üzerinde eksprese olan bir hücre yüzey reseptörüdür. Bir immün kontrol noktası olarak işlev gören bu reseptör, otoimmüniteyi azaltan ve toleransı sağlayan T hücrelerinin aktivasyonunu önleyerek bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Günümüzde PD-1'i veya PD-L1'i hedefleyen bağışıklık kontrol noktası inhibitörlerinin tümörün büyümesini azaltabileceği ve birkaç kanser tedavisinde kullanılabileceği saptanmıştır. Son zamanlarda jinekolojik kanserlerde de PDL1 inhibitörlerinin tedavide kullanılabilirliğinin önü açılmıştır (21-24).

Ovaryumda ortaya çıkan neoplazmalar, over dokusunu oluşturan farklı hücre tiplerinden kaynaklanır. Yüzey epiteli, stroma ve folikülün hücresel elemanları farklı tümörlere yol açabilir; özellikle folikülün hücresel elemanları seks kord-stromal tümörlere veya germ hücreli tümörlere neden olabilir. Ovaryal germ hücreli tümörler (OGCT) embriyonik gelişimin farklı aşamalarında primordiyal germ hücresinin (PGC) patolojik dönüşümü nedeniyle ortaya çıkar. Over kanserlerinden yüksek dereceli seröz karsinomda p53, BRCA1/ BRCA2, pd1/pdl1 başlıca tedavi hedefleridir. Düşük dereceli seröz karsinomda KRAS, BRAF ve hormon reseptörleri daha önemlidir. Over endometrioid karsinomunda Pd1/ pdl-1, hormon reseptörleri ve MMR proteinleri, Müsinöz- over karsinomunda ise MMR ve HER2 başlıca tedavi hedefleri olarak sıralanabilir (25-28).

Over kanseri, serviks kanseri ve meme kanseri kadar sık görülmez ancak malignite derecesi daha yüksek olup, 5 yıllık hayatta kalma oranı hala %50'nin altındadır. Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP) Poli (ADP-riboz) polimeraz (PARP), ökaryot hücre nükleusunda bulunan ve DNA hasarına cevap olarak aktifleşen ait bir enzimdir. Aktifleşmiş PARP, ADP-riboz ünitelerini NAD+'dan histon, topoizomeraz,

DNA polimeraz, DNA ligaz gibi nükleer bir proteine ya da kendisine transfer eder. Aşırı aktivasyon NAD+ ve ATP tüketimine dolayısıyla hücre disfonksiyonuna veya nekroza neden olur. Ayrıca PARP, apoptozisi uyaran faktör aracılığıyla çalışan kaspazdan bağımsız bir apoptozis yolağıdır. PARP inhibitörleri; homolog rekombinasyon onarımında (HRR) kusurlu yani BRCA1/2 mutant tümör hücrelerini hedef alır. PARP inhibitörleri, orijinal reaksiyonu yok etmek için DNA hasarı bölgesinde PARP-1 proteinini yakalar ve PARP-DNA nükleoprotein komplekslerinin birikmesine neden olarak DNA çift sarmal kırılmalarına ve hücre ölümüne neden olur. O nedenle günümüzde PARP inhibitörleri over kanserlerinde umut verici bir tedavi seçeneği gibi görünmektedir (29).

SONUÇ

Güncel araştırmalar, jinekolojik kanserlerin lokalizasyonuna ve histolojik alt tiplerine göre değişik moleküler karakteristikler taşıdığını ortaya koymuştur. Yeni bilgiler ışığında sınıflamalar da değişmiştir. Örneğin WHO 2020 yılında yayınladığı over kanserinin güncel sınıflandırmasında yüksek dereceli seröz karsinom ve düşük dereceli seröz karsinom tiplerinin aynı tümörün histolojik alt sınıfları değil tamamen iki ayrı histolojik tip olduğunu bildirmiştir. Bu sınıflamaya göre "serous endometriod like tümör" seröz tümörlerin alt sınıfında yeni bir histoloji olarak yer almış olup, bu tipte çoğunlukla p53 mutasyonu gözlenmektedir. Sadece overin epitelyal tümörlerinde değil, seks kord stromal tümorler için de moleküler inceleme yapılması önerilmektedir. Granuloza hücreli tümörde FOXL-1 mutasyonu, Sertoli hücreli tümörde DICER-1 mutasyonu, mikrokistik stromal tümörde CTNNB-1 ya da APC mutasyonları bu tümörlerin ayrımında kullanılan moleküler belirteçlerdir. Low grade seröz karsinom molekuler olarak WT1, CK 7, PAX 8, ER ve PR pozitifliği göstermektedir. KRAS kötü prognostik gösterge iken BRAF iyi prognostik belirteç olarak kabul edilir. Low grade seröz karsinomda yüksek dereceli seröz karsinomdan farklı olarak kromozomal instabilite yoktur. Ovarian endometriod karsinom moleküler olarak PAX-8, vimentin, ER, PR ve WT-1 pozitifliği sergilerken p16 negatiftir. Moleküler olarak Pole-Hypermutated (%13), Pole Ultra mutated (%5), p53 mutated (%9-13) nonspesifik moleküler profil olarak 4 alt sınıfa ayrılır. En sık CTNNB-1 mutasyonu (%50) görülür ve iyi prognostik belirteçtir. PIK3CA kötü prognostik belirteçtir. Mikrosatellit instabilite olguların %10-20'sinde görülür. Clear cell karsinomda ARID 1 A (%50) ve PIK3CA (%30-40) mutasyonları görülür. PTEN mut-LOH olguların % 5-20'sinde gözlenir. Müsinöz karsinomda en sık CDKN2A kaybı (76%) görülürken, KRAS- P53 olguların % 64'ünde gözlenir. HER-2 amplifikasyonu ve K-RAS mutasyonu kötü prognostik belirteçlerdir (1, 6, 25- 29).

Over Kanserinde moleküler değerlendirmenin, hem tanının doğrulanması ve hem de tedavinin yönlendirilmesinde önemi artmaktadır. Histopatolojik sınıflama hala geçerliliğini korumaktadır ancak moleküler alanda over kanseri ile ilgili bilgilerimiz arttıkça moleküler sınıflama daha ön plana çıkacaktır. Gelecekte genomik ve moleküler veriler rasyonel tedavi seçimine daha çok yardımcı olacaktır. Moleküler sınıflamanın en büyük kısıtlılığı ise over tümörlerinde klonal evrim ve direncin hızlıca gelişmesidir. Serviks kanserinde öne çıkan moleküler belirteç matriks metalloproteazların aşırı ekspresyonudur ancak moleküler değerlendirmesindeki kısıtlılıktan dolayı klinik pratikte kullanımı da kısıtlıdır. Servikal premalign lezyonlarda p16INK4a, Ki-67 ve

ProExC'nin kanser progresyonunu belirlemede kullanılabilecek moleküllerdir. Endometrium kanserinde HER-2 amplifikasyonu, PI3K-AKT, MMR proteinleri, POLE mutasyonu, P53 mutasyonu, PTEN kaybı prognostik değeri olan moleküler belirteçlerdir. Moleküler değerlendirme endometrium kanserinin 2023 yılında güncellenen FIGO evrelenmesinde yerini almıştır. Tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık %10'unda bir DNA onarım geni olan DNA polimeraz epsilon (POLE) geninde mutasyonlar vardır. Ancak POLE mutasyonlarına sahip endometriyal kanserleri olan kadınlarda, tümörler çok olumsuz özelliklere sahip gibi görünse bile neredeyse hiç nüks veya kansere bağlı ölüm görülmez. Ek tedavinin (radyasyon ve kemoterapi) bu kadınlarda sağkalımı etkilemediği görülmektedir. Endometrial kanserlerin moleküler özelliklerine göre özenle sınıflandırılması, prognoz hakkında bilgi vermek ve tedaviyi/tedavi yapılmamasını yönlendirmek için değerli bilgiler sağlar. Günümüzde POLE mutasyonunun mükemmel prognozla, p53 mutasyonunun kötü prognozla ilişkili olduğu ve hastalarda evreyi bir üst basamağa taşıdığı görülmektedir. Moleküler belirteçlerin klinik olarak en çok kabul gördüğü jinekolojik kanser endometrial kanserdir. Evreleme ve adjuvan tedaviye direk olarak etkisi bulunmaktadır. Over kanserinde ise PARP inhibitörlerinin kullanılmasıyla idame tedavinin yönlendirilmesinde moleküler belirteçler kullanılmaktadır. Serviks kanserinde moleküler belirteçlerin kullanımı henüz çok sınırlıdır (25-29).

Jinekolojik kanserlerin onkogenezinde etkili moleküler mekanizmalar konusundaki bilgilerimiz geçen yüzyıla aranla inanılmaz ölçüde artmıştır. Her geçen gün farklı tedavi edici ajanlar geliştirilmektedir. Jinekolojik tümörlerim gelişimine ilişkin veriler arttıkça hastaların tanı, tedavi ve izlemindeki sorunlar giderilecek ve pek çok tümörde kür sağlanma şansı doğacaktır.

BİLDİRİMLER

Derlememiz 15- 17 Aralık 2023'de Çeşmede düzenlenen 11. Onkolojide arayışlar sempozyumu ana sunumlarından biridir.

Çıkar çatışması: YOK

Finansal Destek: YOK

Etik kurul onayı: Derleme olduğu için gerekmemektedir.

Yazar Katkıları: Fikir: GD, SE, UV, Tasarım: GD, SE, UV, Literatür tarama: GD, SE, UV, Yazma: GD, SE, UV. Eleştirel inceleme: GD, UV.

KAYNAKLAR

1. Şahin F. Jinekolojik kanserlerde genetik. Türk jinekolojik onkoloji dergisi 2009; 12(1), 1-9.

2. Engeland K. Cell cycle regulation: p53-p21-RB signaling. Cell Death Differ 2022; 29(5): 946-960. doi: 10.1038/s41418-022-00988-z.

3. Diniz G. Temel kavramlar: DNA hasarı-DNA onarımı-instabilite. Eds: Aktaş S, Alakavuklar M. Klinisyenler İçin Temel Onkoloji. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. p.14- 22.

4. Tok F, Koçyiğit Kaymakçıoğlu B. Kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım: Poli (ADP-riboz) polimeraz-1 inhibitörleri. Clinical and Experimental Health Sciences 2015; 5(1): 41-52. Doi: 10.5455/musbed.20141015015238

5. Ali A, Li X. Oncogenic Molecular Pathways: Mechanisms, Mutations and Inhibitors. Ann Hematol Oncol 2016; 3(8): 1108.

6. Song Y, Pan S, Li K, Chen X, Wang ZP, Zhu X. Insight into the role of multiple signaling pathways in regulating cancer stem cells of gynecologic cancers, Seminars in Cancer Biology 2022; 85: 219-233. Doi: 10.1016/j.semcancer.2021.06.001.

7. Brasseur K, Gévry N, Asselin E. Chemoresistance and targeted therapies in ovarian and endometrial cancers. Oncotarget 2017; 8(3): 4008-4042. doi: 10.18632/oncotarget.14021.

8. Burmeister CA, Khan SF, Schäfer G, Mbatani N, Adams T, Moodley J, Prince S. Cervical cancer therapies: Current challenges and future perspectives. Tumour Virus Res 2022;13:200238. doi: 10.1016/j.tvr.2022.200238.

9. Badr RE, Walts AE, Chung F, Bose S. BD ProEx C: a sensitive and specific marker of HPV-associated squamous lesions of the cervix. Am J Surg Pathol. 2008;32(6):899-906. doi: 10.1097/PAS.0b013e31815bbb69.

10. Sun H, Shen K, Cao D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. Cancer Manag Res. 2019;11:1817-1827. DOI: 10.2147/CMAR.S195349.

11. Li M, Yang J, Liu K, Yang J, Zhan X, Wang L, Shen X, Chen J, Mao Z. p16 promotes proliferation in cervical carcinoma cells through CDK6-HuR-IL1A axis. J Cancer. 2020;11(6):1457-1467. doi: 10.7150/jca.35479.

12. Lubowicka, E., Zbucka-Kretowska, M., Sidorkiewicz, I. et al. Diagnostic Power of Cytokine M-CSF, Metalloproteinase 2 (MMP-2) and Tissue Inhibitor-2 (TIMP-2) in Cervical Cancer Patients Based on ROC Analysis. Pathol Oncol Res 2020; 26, 791–800 Doi: 10.1007/s12253-019-00626-z

13. Priyanka D, Arunachalam S, Amitkumar K, John JJ, Sudalaimuthu M. An Immunohistochemical Study on Ki-67 Expression in Squamous Cell Carcinomas of Cervix With Clinicopathological Correlation. Cureus 2023;15(1):e34155. doi: 10.7759/cureus.34155.

14. Shi Q, Xu L, Yang R, Meng Y, Qiu L. Ki-67 and P16 proteins in cervical cancer and precancerous lesions of young women and the diagnostic value for cervical cancer and precancerous lesions. Oncol Lett 2019;18(2):1351-1355. doi: 10.3892/ol.2019.10430.

15. Ding L, Song L, Zhao W, Li X, Gao W, Qi Z and Wang J. Predictive value of p16INK4a, Ki-67 and ProExC immuno-qualitative features in LSIL progression into HSIL. Exp Ther Med 2020; 19: 2457-2466.

16. Wang P-H, Ko J-L, Yang S-F, et al. Significant Relation of Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinase-2 and Its Combination With Matrix Metalloproteinase-2 to Survival of Patients With Cancer of Uterine Cervix. Reproductive Sciences 2011;18(8):798-808. doi:10.1177/1933719111398143.

17. Chen W, Huang S, Shi K, Yi L, Liu Y, Liu W. Prognostic Role of Matrix Metalloproteinases in Cervical Cancer: A Meta-Analysis. Cancer Control. 2021;28:10732748211033743. doi: 10.1177/10732748211033743.

18. Caserta, D.; De Marco, M.P.; Besharat, A.R.; Costanzi, F. Endocrine Disruptors and Endometrial Cancer: Molecular Mechanisms of Action and Clinical Implications, a Systematic Review. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 2956. https://doi.org/10.3390/ijms23062956

19. Berg, H.F., Engerud, H., Myrvold, M. et al. Mismatch repair markers in preoperative and operative endometrial cancer samples; expression concordance and prognostic value. Br J Cancer 2023; 128, 647–655 (2023). https://doi.org/10.1038/s41416-022-02063-3

20. Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, Rutten TA, Mileshkin LR, Mackay HJ, Leary A, Powell ME, Singh N, Crosbie EJ, et al. HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. Cancers. 2021; 13(1):44. https://doi.org/10.3390/cancers13010044.

21. Margul D, Yu C, AlHilli MM. Tumor Immune Microenvironment in Gynecologic Cancers. Cancers. 2023; 15(15):3849. https://doi.org/10.3390/cancers15153849

22. Zhang, B., Chen, F., Xu, Q. et al. Revisiting ovarian cancer microenvironment: a friend or a foe?. Protein Cell 9, 674–692 (2018). https://doi.org/10.1007/s13238-017-0466-7

23. Diniz G, Yaşın Y, Çoban C, Evcimen Ş, Karakayalı M. Bağışıklık Sistemi: Güvenilir Bir Dost mu, İşbirlikçi Bir Düşman mı? Forbes Tıp Dergisi 2022; 3(1): 1-9. Doi: 10.4274/forbes.galenos.2021.30974.

24. Solakoglu Kahraman D, Diniz G, Sayhan S, Sayar C, Ayaz D, Gokcu M, Karadeniz T. The prognostic significance of pdl1 and foxp3 expressions in tumor cells and the tumor microenvironment of ovarian epithelial tumors. Int J Clin Exp Pathol 2018; 11(8): 3884–3890.

25. GeorgesA, Auguste A, Bessie`re L, Vanet A. Todeschini AL, Veitia RA. FOXL2: A central transcription factor of the ovary. Journal of Molecular Endocrinology 2014; 52(1): R17–R33. DOI: 10.1530/JME-13-0159.

26. Han LM, Weiel JJ, Longacre TA, Folkins AK. DICER1-associated Tumors in the Female Genital Tract: Molecular Basis, Clinicopathologic Features, and Differential Diagnosis. Advances In Anatomic Pathology 2022; 29(5): 297-308. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000351

27. McAlpine JN, Chiu DS, Nout RA, Church DN, Schmidt P, Lam S, et al. Evaluation of treatment effects in patients with endometrial cancer and POLE mutations: An individual patient data meta-analysis. Cancer 2021; 127(14): 2409-2422. Doi: 10.1002/cncr.33516.

28. D Ayaz, G Diniz, S Sayhan, O Kaya, DS Kahraman, T Karadeniz, M Sanci. The clinicopathologic significance of the ARID1A expression in ovarian epithelial tumors. EJGO 2019; 40 (4): 567-571. Doi: 10.12892/ejgo4467.2019.

29. Wu, Y., Xu, S., Cheng, S. et al. Clinical application of PARP inhibitors in ovarian cancer: from molecular mechanisms to the current status. J Ovarian Res 16, 6 (2023). https://doi.org/10.1186/s13048-023-01094-5.

TÜRK JİNEKOLOJİK ONKOLOJİ DERGİSİ
2024, VOL. 24 NO. 3, 149-152
https://doi.org.10.59215/trsgo.1396323

CASE REPORT/OLGU SUNUMU

An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report

Kısa sürede nükseden overin juvenil tip granüloza hücreli tümörü olan 11 yaşında kız hasta: olgu sunumu

Oğuz Arslan[1], Burak Giray[2], Emir Erhan Dönmez[2], Doğan Vatansever[2], Çağata Taşkıran[2]

[1] University of Health Sciences Sancaktepe Sehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye
[2] Koc University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Gynecologic Oncology, Istanbul, Türkiye

ABSTRACT

Aim: Ovarian tumors with granulosa cells constitute 2-5% of all malignant ovarian tumors. Its incidence among sex cord stromal tumors is over 90%. There are two subtypes of granulosa cell tumors; adult type (95%) and juvenile type (5%). In this study, we aimed to show the recurrence of juvenile granulosa cell tumors.

Case presentation: We presented a case with a diagnosis of juvenile granulosa cell tumor of the ovary, which was diagnosed at the age of 11, although it was stage 1A, but relapsed at the postoperative 14th month and underwent cytoreductive surgery.

Conclusion: Although juvenile granulosa cell tumor of the prognosis is good in the early stages; it is important to follow up closely due to the risk of recurrence.

Keywords: Juvenile granulosa cell tumor, Ovary, Puberty

ÖZET

Amaç: Granüloza hücreli over tümörleri tüm malign over tümörlerinin %2-5'ini oluşturur. Seks kord stromal tümörleri arasında görülme sıklığı %90'ın üzerindedir. Granüloza hücreli tümörlerin iki alt tipi vardır; yetişkin tipi (%95) ve juvenil tipi (%5). Bu çalışmada juvenil granüloza hücreli tümörlerin nüksünü göstermeyi amaçladık.

Olgu sunumu: Overin juvenil granüloza hücreli tümörü tanısıyla 11 yaşında evre 1A olmasına rağmen tanısı konulan, postoperatif 14. ayda nüks eden ve sitoredüktif cerrahi yapılan bir olguyu sunduk.

Sonuç: Juvenil granüloza hücreli tümörün erken dönemde prognozu iyi olmakla birlikte; tekrarlama riski nedeniyle yakın takip önemlidir.

Anahtar Kelimler: Juvenil granüloza hücreli tümör, Yumurtalık, Ergenlik

ARTICLE HISTORY
Recieved 26.11.2024
Accepted 31.12.2024

Correspondence: Oğuz Arslan,University of Health Sciences Sancaktepe Sehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Türkiye. E-mail: oguzarslan29@hotmail.com

Cite this Article: Arslan O, Giray B, Dönmez EE, Vatansever D, Taskıran C. An 11-year-old girl with juvenile-type granulosa cell tumor of the ovary that recurs in a short time: a case report. The Turkish Journal of Gynecologic Oncology 2024;24(3):149-152.
Journal Websitesi: https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo **Publisher:** Cetus Publishing

INTRODUCTION

Granulosa cell tumors develop in the sex cord stroma of the ovary. They are ovarian neoplasms that show signs of virilization and estrogen excess by secreting steroid-derived hormones (1). Ovarian tumors with granulosa cells constitute 2-5% of all malignant ovarian tumors. Its incidence among sex cord-stromal tumors is over 90%. There are two subtypes of granulosa cell tumors; adult type which constitutes 95% of cases, and juvenile type which constitutes 5% of cases. Juvenile granulosa cell tumors (JGCT) are generally seen in premenarchal girls. About 90% of the JGCT cases are in women under 30 years, and the mean age is between 8-13 years (2). In this study, we report a case of JGHT, a rare tumor in an 11-year-old girl.

CASE PRESENTATION

An 11-year-old female patient was admitted to an external medical facility due to menstrual bleeding that had been going on for 1 month. According to the patient's medical history, she began menstruating at the age of 10 and experienced abdominal pain, prompting her to seek care at an external medical facility. Abdominal computed tomography (CT) was performed on the patient and a 4 cm mass was detected in the right ovary. A right salpingo-oophorectomy operation was performed and the mass's histopathology was JGCT, stage 1. After surgery, she received 4 cycles of cisplatin, etoposide and ifosfamide-based chemotherapy. In the follow-up period, amenorrhea occurred 14 months after the operation. During the patient's follow-up, a pelvic ultrasound revealed a mass in the left ovary, and surgery was recommended again. However, the patient declined treatment and presented to our clinic for re-evaluation. Physical examination revealed a distended abdomen, fullness in the pelvic and suprapubic regions, tenderness, and dullness on palpation. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a 10x10x12 cm mass in the left ovary, an 8x5cm metastatic mass in the subdiaphragmatic area that caused external pressure on the liver from the right lateral, subdiaphragmatic peritoneal implants, lymph nodes of 10x5 mm, and diffuse ascites. Inhibin B level was 243 (2-80) pg/mL and CA 125 level was 98 (0-35) U/ml. Tru-cut biopsy was performed with USG guidance for the peritoneal implants. The final result of histopathological examination was JGCT. No metastasis was detected in the thorax CT. Recurrence was detected 14 months after the primary surgery, and secondary cytoreductive surgery was planned. Intraoperative frozen section examination revealed tumor infiltration on the uterus and rectum but no metastases were observed in the right pleura, lymph nodes at the level of right iliac bifurcation and the left external iliac artery. Abdominal hysterectomy, left salpingo-oophorectomy, cytological sampling, pelvic (3 lymph node) paraaortic (14 lymph node) lymph node sampling, omentectomy, appendectomy, diaphragm stripping, low anterior resection and colorectal anastomosis were performed. In the histopathological examination of the mass in the left ovary, the tumor diameter was 10 cm, the tumor shows solid development in most areas, and capsule invasion is observed. The mitosis rate was 20 in 10 magnification areas. Poorly differentiated tumoral infiltrates, which consist of cells with narrow cytoplasm and mostly from pseudo-papilla-like structures, were observed. Cells suspicious of malignancy were detected in cytological sampling. Tumoral infiltrates were detected in the omentum, Morrison pouch, liver capsule, small intestine, right diaphragm peritoneum, and sigmoid mesocolon. No metastases were observed in the

liver parenchyma, uterus, appendix, left ovarian vein, ileum meso, over the cecum, low anterior resection, ligamentum teres, and right pleura. No metastases were observed in the lymph nodes in the pelvic, left paraaortic, precaval, supra-porta and inter-aortocaval areas. After the immunohistochemical examination, tumor cells showed positive reaction with CD56, EMA, inhibin, calretinin, SF1. No staining was observed with Glipican-3, PAX8, WT1. SALL4, which has been applied for the differential diagnosis of germ cell tumor. No loss of nuclear expression was detected in tumor cells with SMARCA4, which was applied for hypercalcemic type small cell carcinoma of the ovary. According to these results, the Stage was IIIC. The patient received 6 cycles of chemotherapy (carboplatin paclitaxel) and maintain bevacizumab therapy. After 4 months from secondary cytoreductive surgery, brid ileus occurred and she underwent laparotomy. Seven months after secondary cytoreductive surgery, an 8 cm suspicious intra-abdominal cystic mass was identified in the right upper quadrant adjacent to the liver on abdominal CT, and the patient subsequently underwent laparotomy. In the histopathological examination of the materials taken, lymphocele, necrotic granuloma, and microabscess foci were detected, but no recurrence. She has been followed for 19 months after secondary cytoreductive surgery, and no evidence of clinical recurrence or metastasis has yet been detected.

DISCUSSION

The mean age of occurrence of JGCTs is 13, and 78% of patients are younger than 20 years of age. Patients apply to the clinic with isosexual pseudo praecox in the premenarchal period and apply to the clinic with complaints of abdominal pain, distention, amenorrhea, and menstrual irregularity in the adolescence period (3). In this case report, the patient's complaint at admission was menstrual irregularity and abdominal pain. Serum inhibin levels may be elevated in JGHTs. Inhibin is secreted from ovarian granulosa cells and suppresses follicular stimulating hormone (FSH) levels with a negative feedback effect. It can cause amenorrhea. Elevated inhibin levels are not specific (4). In our case, serum inhibin levels were also increased. Malignancy should be considered in recurrent ovarian cysts, in cysts that do not regress in 3-month follow-up, and in cysts with solid components. JGHTs can be solid, solid-cystic, or completely cystic with an average size of 12.5 cm. There is a 4x3cm solid component in a 10x10x12 cm cyst detected in the left ovary of this patient. Irregular follicles and pleomorphic nuclei are seen in the histopathological examination of JGHTs. Nuclear grooves and Call-Exner bodies are usually not observed (5). In the pathological examination of our case, poorly differentiated cells consisting of cells with narrow cytoplasm and mostly forming pseudo-papilla-like structures are observed. In immunohistochemical studies of JGHTs, the tumor typically shows a positive reaction with inhibin or calretinin. The histopathology of our patient's tumor showed a positive reaction to both inhibin and calretinin. High mitotic activity (≥20 per 10 high power fields) was observed in the tumor.

The prognosis for JGHT is generally well. Although it is less differentiated than the adult type, its cure rate is higher. Stage is the most important prognostic factor. They are usually diagnosed at an early stage and show a good course. However, they are more aggressive in FIGO stage II, III, or IV patients. Treatment of JGCTs is usually unilateral salphingoopherectomy. Surgery is sufficient in

stage 1A patients. Adjuvant chemotherapy is recommended for patients with stage 1C and more (6). In children with advanced juvenile granulosa cell tumors, adjuvant chemotherapy appears to contribute to long-term complete remission and is generally recommended for those with stage IC disease and a high mitotic index (≥20 per 10 high power fields). Our patient was stage 3C recurrence and metastasis and cytoreductive surgery was performed. The patient experienced recurrence 14 months after the primary surgery. An interim report from the 2020 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology indicated that the median time to recurrence for patients with juvenile granulosa cell tumors was 11.5 months (range 3-19) (7). Then, our patient received adjuvant chemotherapy with carboplatin and paclitaxel. Bevacizumab was given to our patient as an antiangiogenic treatment. Chemotherapeutic options may include retreatment with a platinum-based regimen. The value of taxanes has been reported, especially in combination with platinum agents. Although data are limited, angiogenesis inhibitors appear to be promising in the treatment of JGHTs (8).

In conclusion, we presented a patient with an early-stage juvenile granulosa cell tumor that relapsed in a short time. Although the prognosis is good in the early stages, it is important to follow up closely due to the risk of recurrence.

ACKNOWLEDGMENT

Conflict of Interest: On behalf of all authors, I, as the corresponding author, accept and declare that; we have NO affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Support Resources: No financial support was used by authors during this study.

Ethical Declaration: Helsinki Declaration rules were followed to conduct this study.

Authorship Contributions: OA, BG, EED, DV, CT, Concept: OA, BG, EED, DV, CT, Design:OA, BG, EED, DV, CT, Supervising: OA, BG, EED, DV, CT, Financing and equipment:.OA, BG, EED, DV, CT, Data collection and entry: OA, BG, EED, DV, CT, Analysis and interpretation: OA, BG, EED, DV, CT, Literature search: OA, BG, EED, DV, CT, Writing: OA, BG, EED, DV, CT, Critical review: OA, BG, EED, DV, CT

REFERENCES

1. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J et al. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. Eur J Gynaecol Oncol 2010; 31:575.
2. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. Mod Pathol 2005; 18: 81.
3. Shnagar A, Alavi S, Nilipour Y et al. Massive ascites as the only sign of ovarian juvenile granulosa cell tumor in an adolescent: a case report and a review of the literature. Case Rep Oncol Med. 2013; 2013: 386725.
4. Kurihara S, Hirakawa T, Amada S et al.. Inhibin-producing ovarian granulosa cell tumor as a cause of secondary amenorrhea: case report and review of the literatüre. J Obstet Gynaecol Res 2004; 30:439-443
5. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D et al. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecologic Oncology 1997; 65:447-452.
6. Auranen A, Sundström J, Ijäs J et al. Prognostic factors of ovarian granulosa cell tumor: a study of 35 patients and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2007; 17:1011.
7. Harris A, Nelson A, Watson D et al. Juvenile granulosa cell tumor: An interim report from the international ovarian and testicular stromal tumor (OTST) registry. JCO 38, 6064-6064(2020).
8. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT et al. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. J Clin Oncol 2004; 22:3517.