

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**SERUM CA-125, YKL-40, HE-4 VE DKK-3  
SEVİYELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ  
TANISINDA  
TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK YERİ**

**DR. PINAR KARABACAKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR- 2012**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**SERUM CA-125, YKL-40, HE-4 VE DKK-3  
SEVİYELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ  
TANISINDA  
TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK YERİ**

**DR. PINAR KARABACAKOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. UĞUR SAYGILI**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ .....	III
TABLO LİSTESİ .....	IV
GRAFİK LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
KISALTMALAR .....	VII
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
2.GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Endometrium Kanseri.....	5
2.1.1. Epidemiyoloji.....	5
2.1.2. Endometrium Kanseri Risk Föktörleri.....	6
2.2. Endometrial Hiperplazi .....	9
2.3. Endometrium Kanserinde Tarama.....	13
2.4. Endometrium Kanserinde Belirti ve Bulgular .....	13
2.5. Endometrium Kanserinde Tanı .....	14
2.6. Endometrium Kanserinde Patoloji.....	16
2.6.1. Histolojik Grade.....	17
2.6.2. Histolojik Tipler .....	18
2.7. Endometrium Kanserinde Moleküler Değişimler.....	21
2.8. Endometrium Kanserinde Evreleme.....	22
2.9. Endometrium Kanserinde Yayılım Şekilleri .....	23

2.10. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler.....	25
2.11. Endometrium Kanserinde Tedavi .....	26
2.11.1. Cerrahi Tedavi .....	26
2.11.2. Radyoterapi .....	27
2.11.3. Adjuvan Kemoterapi .....	28
2.11.4. Hormonal Tedavi .....	28
2.12. Endometrium Kanserinde Tümör Belirteçleri .....	29
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA .....	58
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7.KAYNAKLAR .....	66

## ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum alanındaki uzmanlık eğitimim süresince, değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bu uzmanlık alanını sevmemde ve yetişmemde büyük katkıları olan Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri, sayın hocalarım; Prof. Dr. Ata Önvural, Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Namık Demir, Prof. Dr. Turhan Uslu, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı, Prof. Dr. Yakup Erata, Prof. Dr. Murat Celiloğlu, Prof. Dr. Uğur Saygılı, Prof. Dr. Sabahattin Altunyurt, Prof. Dr. Serkan Güçlü, Prof. Dr. Erbil Doğan, Uzm. Dr. Bahadır Saatli, Uzm. Dr. Emre Okyay, Uzm. Dr. Turab Janbakhishov ve birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı başta sayın hocalarım Prof. Dr. Uğur Saygılı, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Semra Koçtürk, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mustafa Coşan Terek, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan asistan arkadaşım Dr. Banu Deveci ve emeği geçen tüm arkadaşlarımla ilgili bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve her zaman bana destek olan çok değerli anneme, babama, kardeşime, teyzeme ve değerli arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler...

**Dr.Pınar KARABACAKOĞLU**

## TABLO LİSTESİ

**Tablo-1:** Endometrium kanseri riskini artıran faktörler

**Tablo-2:** Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

**Tablo-3:** Postmenopozal vajinal kanama nedenlerinin sınıflandırılması.

**Tablo-4:**Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflandırılması

**Tablo-5:** Endometrium kanserinde grade belirlenmesinde kullanılan histopatolojik kriterler.

**Tablo-6:** Endometrium Kanseri Evrelemesi (FIGO 2009)

**Tablo-7:** Kontrol ve endometrium kanser hastalarının demografik özellikleri gösterilmiştir.

**Tablo-8:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarının menopoz durumları

**Tablo-9:** Endometrium kanser hastalarının hastaneye başvuru anındaki şikayetleri

**Tablo-10:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında USG'de ölçülen endometrial kalınlıklarının karşılaştırılması

**Tablo-11:** Endometrium kanser hastalarına uygulanan cerrahi tedaviler

**Tablo-12:** Endometrium kanseri hastalarına uygulanan cerrahi tedavi sonrasındaki histopatolojik sonuçları

**Tablo-13:** Endometrium kanseri hastalarının cerrahi evreleme sonuçları verilmiştir.

**Tablo-14:** Endometrium kanseri hastalarının histolojik gradelerinin dağılımı

**Tablo-15:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-16:** Endometrium kanseri evreleri arasında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-17:** Serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin endometrium kanserinin erken ve geç evre olarak sınıflandırılması durumunda evreler arası karşılaştırılması

**Tablo-18:** Endometrium kanserinde gradeler arası serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-19:** Erken evre (evre 1) endometrium kanseri hastalarının endometrioid ve nonendometrioid kanser olarak sınıflandırılması durumunda serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-20:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum CA-125 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-21:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-22:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-23:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-24:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

**Tablo-25:** CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3'ün Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değerleri

## GRAFİK LİSTESİ

**Grafik 1:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması grafiği

## ŞEKİL LİSTESİ

**Şekil 1:** YKL-40 ve HE-4'ün kontrol-hasta gruplarına göre korelasyon grafisi

**Şekil-2:** Endometrium Kanserinde CA-125 ROC eğrisi

**Şekil-3:** Endometrium Kanserinde YKL-40 ROC eğrisi

**Şekil-4:** Endometrium Kanserinde HE-4 ROC eğrisi

**Şekil-5:** Endometrium Kanserinde DKK-3 ROC eğrisi

**Şekil-6:** Endometrium Kanserinde CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3'ün ROC eğrilerinin birlikte sunumu



## KISALTMALAR

<b>ACOG:</b>	American Collage of Obstetricians and Gynecologists
<b>AML:</b>	Akut Myeloid Lösemi
<b>AUC:</b>	Area Under the Curve
<b>BCL-2:</b>	B-Cell Lymphoma-2
<b>BMI:</b>	Body Mass Index
<b>BPLND:</b>	Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>BPPLND:</b>	Bilateral Pelvik Para-aortik Lenf Nodu Diseksiyonu
<b>BSO:</b>	Bilateral Salpingo Ooferektomi
<b>BT :</b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA-:</b>	Cancer Antigen
<b>CEA:</b>	Carcino Embryonic Antigen
<b>CYFRA21-1:</b>	Cytokeratin Fragment 21-1
<b>DKK-3:</b>	Dickkopf 3 homolog
<b>DM:</b>	Diabetes Mellitus
<b>DNA:</b>	Deoxyribonucleic acid
<b>EIN:</b>	Endometrial Intraepitelial Neoplazi
<b>EIA:</b>	Enzym Immuno Assay
<b>ELISA:</b>	Enzyme linked immunosorbent assay
<b>FIGO:</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics
<b>GGT:</b>	Gamma Glutemil Transferaz
<b>GnRH:</b>	Gonadotropin Releasing Hormon
<b>HE-4:</b>	Human Epididymis protein 4
<b>HER-2:</b>	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
<b>HNPCC:</b>	Hereditier Non-Polipozis Kolorektal Kanser
<b>IGF:</b>	Insulin like growth factor
<b>kDa:</b>	kilo Dalton
<b>L/S:</b>	Laparoskopi
<b>LVAI:</b>	Lenfo vasküler alan invazyonu
<b>M-CSF:</b>	Macrophage Colony Stimulating Factor
<b>MLH 1:</b>	Mut-L protein Homolog 1
<b>MPA:</b>	Medroksi progesteron Asetat

<b>MR:</b>	Manyetik Rezonans
<b>MSH 2:</b>	Mut-S Homolog 2
<b>MSI:</b>	Mikrosatellit instabilite
<b>OK:</b>	Oral Kontraseptif
<b>PAP-smear:</b>	Papanikolaou smear testi
<b>Po:</b>	Peroral
<b>PCOS:</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PTEN:</b>	Phosphatase and tensin homolog
<b>RIA:</b>	Rahim İçi Araç
<b>ROC:</b>	Receiver Operating Characteristic
<b>ROMA:</b>	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
<b>SAP:</b>	Skeletal Alkaline Phosphatase
<b>SCC:</b>	Squamous Cell Carcinoma
<b>SIS:</b>	Saline Infusion Sonography
<b>SPSS:</b>	Statistical Package for the Social Science
<b>TAH:</b>	Total Abdominal Histerektomi
<b>TV-USG:</b>	Trans-vajinal ultrasonografi
<b>UGF:</b>	Urinary Gonadotropin Fragment
<b>UPSC:</b>	Uterin Papiller Seröz karsinoma
<b>VEGF:</b>	Vascular Endotelial Growth Factor
<b>WFDC-2:</b>	WAP four disulfide core domain protein 2
<b>WHO:</b>	World Health Organization
<b>YKL-40:</b>	Human Chitinase 3 like protein 1

## ÖZET

### **SERUM CA-125, YKL-40, HE-4 VE DKK-3 SEVİYELERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ TANISINDA TÜMÖR BELİRTECİ OLARAK YERİ**

**AMAÇ:** Biz bu çalışmamızda HE-4, YKL-40, DKK-3 ve CA-125 moleküllerinin, endometrium kanseri olan hastaların erken tanısında ve hastalığın evre, derece ile yaygınlığı gibi parametrelerin operasyon öncesi tahmindeki etkinliklerini saptamayı amaçladık.

**YÖNTEM:** Bu prospektif çalışmaya, Mayıs 2011- Mayıs 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakülteleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri'ne başvuran ve yapılan endometrial örneklemeler sonucu endometrium kanseri tanısı almış toplam 50 hasta ile kontrol grubu olarak, bilinen hastalığı olmayan, jinekolojik açıdan patoloji düşünülmeyen 50 gönüllü dahil edildi. Endometrium kanserli hastalarda operasyon öncesi ve kontrol grubunda başvuru zamanında alınan kan örneklerinde HE4, YKL40, DKK3 ve CA125 serum seviyeleri ELİSA yöntemi ile ölçülerek, karşılaştırıldı ve bu belirteçlerin patolojik tanılar, yaygınlık dereceleri ve prognostik faktörlerle ilişkileri incelendi.

**BULGULAR:** Preoperatif serum CA-125, HE-4 ve YKL-40 değerleri endometrium kanser grubunda istatistiksel olarak anlamlı, belirgin yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Belirteçler endometrium kanseri evreleri (erken evre-ileri evre) arasında karşılaştırıldığında, HE-4 serum değerleri, ileri evrelerde belirgin daha yüksek bulundu ( $p = 0,004$ ). Erken evre (evre 1) endometrium kanseri hastalarını, endometrioid adenokarsinom ve non-endometrioid karsinom olarak ikiye ayırarak incelediğimizde ise YKL-40, non-endometrioid kanser tipinde daha yüksek bulundu ( $p = 0,022$ ). Araştırmamızda bu moleküllerin, prognostik faktörler olarak da kabul edilen, patolojik parametrelerle ilişkileri incelendi. Buna göre HE-4 seviyelerinin endometrium kanseri hastalarında diğer moleküllerden farklı olarak, derin myometrial invazyon , alt uterin segment tutulumu, endoservikal stromal tutulum ve lenfovasküler aralık invazyonu varlığında istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu görüldü.

**SONUÇ:** YKL-40 ve HE4 moleküllerinin serum seviyeleri, endometrium kanserinde belirgin olarak yüksek bulunmuştur. HE-4 belirtecinin evreler arası farklılık göstermesi buna ek olarak en önemli prognostik faktörlerle belirgin ilişkisi nedeniyle YKL-40 belirtecinden daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır. Bu sonuçlara göre, bu iki belirtecin endometrium kanserinin erken zamanda saptanmasında ve yüksek risklilerin operasyon öncesinde tespitinde başarılı olabileceği daha geniş serili araştırmalarla desteklenebilir ve bu veriler geleceğe ışık tutulabilir.

**Anahtar kelimeler:** Endometrium kanseri, CA125, HE-4, YKL-40, DKK-3, tümör belirteçleri, prognostik faktörler

## **SUMMARY**

### **THE VALUE OF THE SERUM LEVELS OF CA-125, YKL-40, HE-4 AND DKK-3 AS TUMOR MARKERS IN DIAGNOSIS OF ENDOMETRIUM CANCER**

**OBJECTIVE:** In this study, we aimed to determine the efficiency of CA-125, YKL-40, HE-4 and DKK-3 molecules in the early diagnosis of patients with endometrium cancer and in the pre-operative estimation of the parameters such as the stage, grade and extension of disease.

**METHODS:** In this prospective study, total 50 patients, who applied to Dokuz Eylul University and Ege University Faculties of Medicine, Obstetrics and Gynecology Clinics in between May 2011 - May 2012 and diagnosed with endometrial cancer as a result of their endometrial samples, and 50 volunteers as a control group, who didn't have any known disease or any gynecological pathology, were included. The blood samples were collected from the endometrial cancer patients before the operation and from the control group at the time of application. CA-125, HE-4, YKL-40 and DKK-3 serum levels were measured by ELISA and compared in two groups. The relationship in between the levels and pathological results, the extension of disease and prognostic factors were analyzed.

**RESULTS:** Preoperative serum CA-125, HE-4 and YKL-40 levels were significantly higher in endometrial cancer group ( $p < 0,001$ ). HE-4 serum levels were higher in advanced stages and it was statistically significant ( $p = 0,004$ ). When we examined the early stage patients (stage1), the YKL-40 levels were significantly higher in non-endometrioid cancer types as compared with endometrioid adenocarcinoma type ( $p = 0,022$ ). Also we examined the relationship in between the molecules and pathological parameters, which were also accepted as prognostic factors. As a result, differently from the other molecules, HE-4 levels were significantly higher in endometrium cancer patients who had positive lymphovascular space involvement or positive lower uterine segment involvement or positive endocervical stromal involvement or higher percentage in depth of myometrial invasion.

**CONCLUSION:** YKL-40 and HE-4 molecules were significantly higher in patients with endometrium cancer. HE-4 seems to be superior to YKL-40 due to showing differences in between early and advanced stages and additionally significant relation with most important prognostic factors. HE-4 and YKL-40 may be successful in early determination of endometrium cancer and in detection of high risk subsets before surgery and they may be promising tumor markers. They can be supported with further wide serial investigations.

**Key words:** Endometrium cancer, CA-125, HE-4, YKL-40, DKK-3, tumor markers, prognostic factors.

## **1.GİRİŞ VE AMAC**

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık karşılaşılan kanserdir (1). Tüm kanser tipleri göz önüne alındığında Amerika Bileşik Devletleri'nde meme, akciğer ve kolon kanserlerinin ardından kadınlarda dördüncü en sık yeni tanı alan kanserdir (2). En sık görülen belirtileri postmenopozal dönemde vajinal kanama ve premenopozal dönemde düzensiz vajinal kanamadır. Bazen de hiç belirti vermeden, rutin kontrollerde yapılan pelvik ultrasonografi sırasında saptanabilir. Erken evrelerde yakalandığı takdirde beş yıllık sağkalım oranı %84'lere ulaşırken, ileri evrelerde bu oran %40'lara düşmektedir (3). Bu kadar sık görülmesine rağmen diğer kanserlerden farklı olarak endometrium kanserinde etkili bir tarama yöntemi yoktur. Buna ek olarak erken tanıda spesifitesi yüksek bir tümör belirteci kesin olarak kullanıma girememiştir. Hem erken tanıya sağlayabileceği katkı, hem de ileri evrelerde cerrahi sonrası tekrarlama riski yüksek olabilecek hastalarda izlemde kullanılacak tümör belirteci ihtiyacı son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

Menopoz sonrası vajinal kanama, menopoz öncesi ise düzensiz, uzun süren ya da yoğun menstruasyon öyküsü, menstruasyon dönemleri arası görülen lekelenmeler hastaların kliniğe en çok başvurma nedenleridir. Serviks kanseri taraması için kullanılan PAP-smear testinde, endometrium kanserinde de anormal bulgular saptanabilir, fakat endometrium kanseri taraması ve tanısı için etkin bir yöntem değildir (4).

Endometrium kanseri tanısına yardımcı olabilecek diğer bir yöntemde ultrasonografidir. Özellikle postmenopozal kanama nedeniyle gelen ya da yıllık rutin kontrollerine gelen menopozdaki hastalara yapılan ultrasonografide endometrial kalınlığın 5 mm ve üzerinde olması ya da özellikle endometriumdan köken aldığı görülen kitlesel lezyon durumlarında ileri tetkik gerekli olacaktır.

Endometrium kanserinde kesin tanı şüphelenilen olgulara endometrial biyopsi uygulanarak konur. Fakat over ya da kolon kanserlerinde olduğu gibi duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir tümör belirteci ile desteklenen tanı daha erken ve etkin bir tedaviye yardımcı olacaktır.

Over kanserinde daha potansiyel öneme sahip CA-125 belirtecinin endometrium kanserlerinin %19 ile %40 arasında yükseldiği ve meme kanserinde önemli olan

CA15-3 belirtecinin endometrium kanserlerinde %36 oranında yükseldiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (5,6,7). Özellikle çalışmalarda CA-125 belirtecinin ileri evrelerde yükseldiği belirtilmektedir.

Endometrium kanseri için tümör belirteci arayışları sonucunda son yıllardaki çok az sayıdaki çalışmalarda YKL-40, HE-4 ve DKK-3 proteinleri üzerinde durulmaktadır. YKL-40 (Human Chitinase 3 like protein 1), chitinase ailesinden sekrete edilebilen bir glikoprotein olup, serum YKL-40 seviyesindeki yükselmenin; ekstraselüler matriks yıkımının ve anjiyogenezisin göstergesi olduğu düşünülmektedir. Kansere dışında romatoid artrit, hepatik fibrozis ve osteoartrit gibi durumlarda da bir miktar yükseldiği gösterilmiştir (8,9,10). Artmış YKL-40 seviyeleri endometrium kanseri dışında kolorektal kanseri (11), glioblastoma (12), metastatik meme kanseri (13), küçük hücreli akciğer kanseri (14), AML (15) ve melanoma (16) gibi kanserlerde de yüksek olmaktadır.

HE4 (human epididimis protein), ilk kez distal epididimis epiteli üzerinde bulunup, sperm maturasyonunda proteaz inhibitör olarak keşfedilmiştir (17,18,19). İlerleyen zamanlarda HE4'ün respiratuar ve reproduktif dokuların normal epitelyum dokularında bulunduğu fark edilmiştir; ayrıca over, kolon, akciğer, meme kanserlerinde de HE4 seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (20).

DKK-3 proteini Wnts sinyal ailesinde antagonist olarak yer almaktadır. Wnt sinyal iletim aşaması; hücre bölünmesinde, hücre oluşumunda ve embriyogenez sırasında hücre ölüm belirlenmesinde önemli bir aşamadır (21). DKK-3'ün tümör büyümesinde neo-vaskülarizasyon sırasında önemli bir pro-anjiyogenik faktör olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak DKK-3 akciğer, prostat, mesane ve renal hücreli kanserlerde çalışılmıştır(22). Jinekolojik kanserler üzerine çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmamızda HE-4, YKL-40, DKK-3 ve CA-125 moleküllerinin, endometrium kanseri olan hastaların erken tanısında ve operasyon öncesi hastalığın evre, derece ve yaygınlığı gibi parametrelerin değerlendirilmesinde etkinliklerini saptamayı amaçladık. Endometrium kanseri için bulunabilecek tümör belirteçleri ile hem hastalar erken tanı sayesinde daha iyi sağkalım sonuçlarına ulaşacaklar hem de cerrahi sonrası tekrarlama riski yüksek olan hastaların izlemi daha etkili olacaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 ENDOMETRİUM KANSERİ**

#### **2.1.1 Epidemiyoloji**

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık karşılaşılan kanserdir (1,2). Amerika Birleşik Devletleri'nde meme, akciğer ve kolon kanserlerinin ardından kadınlarda en sık yeni tanı alan dördüncü kanserdir (2). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 40. 000 yeni vakanın teşhis edildiği bildirilmektedir (2). Benzer şekilde Sağlık Bakanlığı'nın 2008 yılı Türkiye kanser insidansı verilerine göre kadınlarda endometrium kanseri; meme, tiroid ve kolorektal kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanserdir (23). Yapılan çalışmalarda kadınların yaşamları boyunca %1-3 oranında endometrium kanserine yakalanma riski taşıdıkları hesaplanmıştır (24).

Endometrium kanseri daha çok menapoz dönemindeki bayanlarda saptanmaktadır. 40 yaş altı bayanlarda görülme sıklığı oldukça azdır (25). Tanı anındaki ortalama yaş genelde 60'lı yaşların başlarıdır (26).

Yapılan çalışmalarda endometrium kanserinin ırksal farklılık gösterdiği öne sürülmüştür. Özellikle Amerika'da yapılan bir çalışmada, Afriko-Amerikalılara göre beyaz ırkta endometrium kanserinin insidansının daha yüksek olduğu, ancak siyah ırkta kanser daha ileri evrelerde yakalandığından mortalitenin bu grupta daha yüksek olduğu saptanmıştır(26,27).

Son yıllarda endometrium kanserinde artış dikkat çekmektedir. Bunun nedeninin giderek artan obezite, ortalama yaşam süresinde artış, toplumlarda periyodik kontrol muayenesinde artış ile ilişkil olduğu düşünülmektedir (28). Sıklıktaki bu artışa nazaran, 5 yıllık sağkalımın çalışmalarda %80 civarında olduğu hesaplanmıştır (29,30).

Endometrium kanseri klinik ve prognostik faktörler açısından iki alt gruba ayrılır; tip 1 ve tip 2. Tip 1 genellikle daha iyi prognozlu, düşük dereceli endometrioid histolojik tipinde olan, hem premenapozal hem de postmenapozal dönemde görülen, endometrial hiperplazi sonrası oluşan ve östrojen bağımlı tümörlerden oluşan

gruptur. Tip 2 ise, östrojenden bağımsız ve endometrial hiperplazi ile ilişkili olmayan, genelde postmenapozal kadınlarda görülen tiptir. Daha kötü seyirli olup, genellikle yüksek gradeli, seröz veya berrak hücreli endometrium kanser histolojik tiplerini kapsar.

### **2.1.2 Endometrium Kanseri Risk Föktörleri**

Bir çok faktörün endometrium kanseri ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Bunlardan en sık ilişkilendirilen, normalden fazla östrojenli ortamın oluştuğu direkt yada indirekt etkenlerdir.

#### **a) Obezite:**

Endojen olarak estrojen fazla üretiminin en sık nedenidir. Obezite, adipoz hücrelerinde androstenedionun östrojene periferik artmış aromatisasyonu sonucu endometriumda progesteronla karşılanmamış devamlı yüksek östrojen etkisi oluşturmaktadır. Bunun da endometrium kanser riskini arttırdığı düşünülmektedir (31).

Obez kadınlarda aynı zamanda seks hormon bağlayıcı proteinin azalması sonucu serbest östrojen seviyeleri artmaktadır, bu da endometrium üzerindeki var olan aşırı östrojen maruziyetini bir miktar daha artırır.

Vücut kitle indeksinin 30 ve üzerinde olması riski 2-5 kat artırır (32).

#### **b) Karşılanmamış Östrojen Tedavisi:**

1970'li yıllarda menopozda daha fazla oranda kullanılır hale gelen progesteronla karşılanmamış östrojen replasman tedavisi sonrası endometrium kanser insidansında artış olduğu konusunda birçok çalışma bulunmaktadır. Progesteronla karşılanmamış östrojen replasman tedavisi yerine kombine progestin ve östrojenli hormon tedavisinin postmenopozal kadınlarda endometrium kanser riskini azalttığı yönünde çalışmalar yapılmıştır (33,34).



**c) İleri yaş:**

Yapılan çalışmalarda tanıların %80'i postmenapozal 55 yaş üzerindeki kadınlarda olmaktadır (35). Endometrium kanserinin %5'inden azı 40 yaşından önce tanı almaktadır.

**d) Menstrüel değişkenler:**

Erken menarşın ve geç menapozun endometrium kanseri riskini artırdığı çalışmalarda belirtilmiştir (36). Özellikle anovulatuvar siklusların varlığı ya da menstrual siklüsün devam ettiği yılların uzunluğu endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir (37). Anovulatuvar polikistik over sendromlu (PCOS) kadınlarda da benzer şekilde endometrium kanseri riski artmıştır (38).

**e) İnfertilite:**

İnfertil kadınlarda endometrium kanseri riski 2-3 kat artar. Bunun nedeninin infertiliteye de neden olan aynı zamanda endometrium kanseri için de risk artışına yol açan PCOS'la ve nulliparite ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (39,40).

**f) Nulliparite:**

Nullipar kadınlarda endometrium kanser riski 3 kat artmıştır. Doğum sayısı arttıkça kanser riski azalmaktadır.

**g) Tamoksifen:**

Tamoksifen, memede güçlü antiöstrojenik etki göstermesine rağmen endometriumda zayıf östrojenik etkinlik gösterir. Tamoksifenin endometrium kanseri riskini artırmasının nedeni, endometriumda karşılanmamış östrojen etkisi oluşturması ile ilişkilidir (41). Tamoksifen tedavisinin süresi ve kullanılan dozun kümülatif etkisi arttıkça risk artar (2-3 kat). Özellikle bu artışın postmenapozal kadınlarda olduğu düşünülmektedir (42).

**h) Aile öyküsü:**

Endometrium kanseri; mismatch tamir genleri MLH1, MSH2'deki mutasyonlar sonucu gelişen, otozomal dominant geçişli bir herediter kanser sendromu olan, Lynch

Sendromu olarak da bilinen, Herediter Non-polipozis Kolon Kanseri Sendromunun (HNPCC) bir parçası olabilir. Bu sendromda kolon, endometrium ve diğer kanserlerin birlikteliği görülebilir (43, 44). Bu mutasyonlar sonucu endometrium kanseri gelişme riski % 40-60 civarındadır. Ailesel kökenli olan bu endometrium kanserleri genellikle premenapozal kadınlarda görülür (45). Birinci derece akrabalarda endometrium kanseri olması da bir risk faktörüdür (45,46).

#### **l) Diğer hastalıkların varlığı:**

Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon ve safra kesesi hastalıklarının varlığı endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir (29,47). Çalışmalarda endometrium kanserli hastalarda bozulmuş glukoz toleransının, endometrium kanseri olmayanlara göre daha sık olduğu görülmüştür. Bu durumun obezite ile birliktelikten ve kronik yüksek östrojenli ortamın varlığı ile ilişkiden kaynaklandığı düşünülmektedir (47,48). Hipertansiyonun da DM'e benzer mekanizmayla, obez kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir.

#### **i) Diyet:**

Hayvansal proteinden ve yağdan zengin besinlerle beslenme alışkanlığı olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski artmaktadır (49,50). Bazı çalışmalarda soya fasulyesi tüketiminin endometrium kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir (51).

#### **j) Irk:**

Beyazlarda insidans, siyahlara göre daha yüksektir, fakat prognoz daha iyidir (26,27). Bunun dışında, diyet alışkanlığı ile de ilişkili olarak Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da daha sık endometrium kanseri görülürken, Japonya gibi az yağ ile beslenme alışkanlığı olan ülkelerde daha az rastlanmaktadır.

#### **k) Sigara:**

Sigaranın başta akciğer kanseri, kolon kanseri gibi pek çok kansere yol açtığı kanıtlanırsa da, sigara içenlerde endometrium kanseri daha az görülmektedir (48,52). Bunun nedeninin, nikotinin karaciğerde östrojenin yıkımını artırması ve metabolizmasını hızlandırması olabileceği düşünülmektedir.

### I) Oral kontraseptifler (OK):

Oral kontraseptiflerin en az bir yıllık kullanımı endometrium kanser riskini %30-50 civarında düşürmektedir ve riskteki bu düşüş 10-20 yıl etkili olmaktadır (53). Özellikle progestin komponenti endometrium üzerine protektif biyolojik etkiden sorumludur. OK'ların çoğunda progestin etkisi yeterlidir, fakat daha yüksek progestin etkisi obez kadınlarda daha koruyucu etki oluşturabilir (54). Progesteronlu rahim içi araçlarının da uzun dönemde endometrium kanserinden koruyucu etkisi olduğu savunulmaktadır (55).

**Tablo-1:** Endometrium kanseri riskini artıran faktörler

---

#### **Endometrium Kanseri Riskini Artıran Faktörler**

---

Obezite

Uzun süre karşılanmamış östrojen tedavisi

İleri yaş

Erken menarj

Geç menopoz

İnfertilite

Nulliparite

Tamoksifen kullanımı

Lynch Sendromu öyküsü

Diabetes mellitus

Hipertansiyon

Beyaz ırk

Yağlı ve hayvansal proteinli beslenme şekli

Progesteronsuz hormon replasman tedavisi

---

## **2.2. ENDOMETRIAL HİPERPLAZİLER**

Endometrium kanserlerinin çoğunun hiperplastik lezyonların progresyonundan köken aldığı düşünülmektedir. Endometrial hiperplazi, invaziv hastalık için

günümüzde bilinen tek direkt öncül lezyondur. Bu nedenle klinik olarak önemlidir. Endometrial hiperplazilerin kansere ilerleme riski histolojik atipinin varlığına bağlıdır. Yapılan araştırmalarda anormal uterin kanama nedeniyle endometrial örneklem yapılan hastaların sonuçları %70 benign, %15 karsinom, %15 ise endometrial hiperplazi gelmiştir (56,57). Hiperplazi tanısını koymadaki major kriter, irregüler proliferasyon olan glandülerin sayısı ve boyutlarındaki artış sonucu endometriumun kalınlaşmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından kullanılan sınıflamada, değişken malign potansiyellerine göre dört tipe ayrılır. Glandüler kompleksite ve yoğunlaşma gibi yapısal anomali varlığına ya da yokluğuna göre 'basit' veya 'kompleks' olarak ayrılır. Eğer sitolojik atipi gösteriyorsa 'atipik' olarak tanımlanır.

**Tablo-2:** Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması

#### **Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrial Hiperplazi Sınıflandırması**

**Basit Hiperplazi**

**Kompleks Hiperplazi**

**Basit Atipili Hiperplazi**

**Kompleks Atipili Hiperplazi**

- Atipisiz basit hiperplazi, glandüler artışı ifade eder.
- Atipisiz kompleks hiperplazide, belirgin irregüler glandüler yerleşim mevcuttur.
- Basit atipili hiperplazi, kromatinin kümelenmesi ve belirginleşmesi ile birlikte nükleer genişlemenin ve atipik mitozun da olduğu atipi bulgularının görüldüğü hiperplazi tipidir.
- Kompleks atipili hiperplazide, atipik hücrelerin irregüler dağılımı vardır.

Endometrial biyopsi sonucu atipili hiperplazi gelen vakalarda eş zamanlı endometrial kanser bulunma olasılığı %40'lara kadar çıkmaktadır (58).

Endometrial hiperplazinin endometrium kanserinin prekürsör lezyonu olduğu bilindiği için, kansere dönüşme olasılıkları pek çok çalışmaya konu olmuştur. Kurman ve arkadaşları; endometrial örneklem sonuçları endometrial hiperplazi gelen 170 tedavi edilmemiş hastanın ortalama 13,4 yıl takip sonuçları üzerinde çalışmışlardır (59).

Buna göre endometrium kanserine ilerleme olasılıkları şöyledir:

- Basit atipisiz endometrial hiperplazi %1
- Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi %3
- Basit atipili endometrial hiperplazi %8
- Kompleks atipili endometrial hiperplazi %29

Hiperplazinin çok farklı iki kliniğininin daha doğru ayrıştırılmasını sağlamak amacıyla son yıllarda endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) terimi ortaya atılmıştır:

- (1) normal poliklonal endometriumun anormal bir hormonal çevreye diffüz yanıtı,
- (2)özünde proliferen olan, fokal ortaya çıkan ve adenokarsinoma dönüşme riski yüksek olan monoklonal lezyonları içerir. Bu yeni EİN tanımlaması prekanseröz lezyonların daha iyi tanımlanabilmesini sağlamakla birlikte yaygın kullanıma geçememiştir.

Endometrial hiperplazide tedavi yönetimi hastanın yaşı, fertiliten arzusu, sitolojik atipinin varlığı, semptomların yoğunluğuna göre değişebilir. Yine de cerrahi olmayan tedaviler; tanının tutarsız olabileceği ve her lezyonun doğal gidişatının belirsizliği gibi nedenlerle belirli riskler taşıyabilir. Herhangi bir invaziv karsinom birlikteliği düşünülüyorsa ve endometrial örnekleme güveniliyorsa, hormonal ya da cerrahi tedavi kararı klinisyene bırakılmıştır.

***Premenopozal kadınlarda atipisiz endometrial hiperplazi:*** 3-6 ay süreyle düşük doz progestin tedavisi uygulanabilir. Progestinlerden sık kullanılan siklik medroksiprogesteron asetat (MPA), her ay 12-14 gün süreyle günde 10-20 mg (po) dozda tedavi olarak tercih edilebilir. Progesteron içerikli rahim içi araçlarının (RİA) da etkinliği yüksektir. Histeroskopik endometrial ablasyon da tedavide bir seçenek olabilir. Fakat hasta takibini zorlaştırabilmektedir. Aslında her ne kadar lezyonun spontan tedavisiz gerileme ihtimali olsa da, progestinlerin asıl kullanılma amacı altta yatan kronik anovulasyonun ya da fazla östrojenli ortamın oluşturduğu durumun dengelenmesini sağlamaktır. Tedavi sonrası tekrarlanan endometrial biyopside rezidüel hiperplastik endometrium kalmasa da, hastanın progestin tedavisine devam etmesi ve menopoza kadar takip edilmesi önerilir. Biyopsinin normal geldiği bu durumlarda MPA dozu günlük 5 mg'a, tedavi süresi ayda 11 güne düşürülür. Gebelik

istemi söz konusu olan hastalarda ise, tedavi gebelik istenene kadar devam etmelidir. Düzensiz kanamanın yeniden oluşması durumunda endometrial biyopsi tekrarlanmalıdır. Tedaviye başladıktan sonraki (3-6 ay sonraki) ilk kontrol endometrial biyopsi, progesterin çekilme kanamasının ardından 2 ile 6 hafta beklemeden sonra yapılmalıdır, çünkü daha erken yapılan biyopsi progesterin etkisinde değişen endometrial morfoloji sonucu, varolabilecek patolojileri maskeleyebilir. Tekrarlanan biyopside atipisiz hiperplazinin devam ettiği görülürse, yüksek doz MPA protokolü olan günlük 40 ile 100 mg (po) dozuna çıkılabilir ya da günlük 160 mg megestrol asetat tedavisi uygulanabilir. Medikal tedaviye dirençli lezyonlarda ise histerektomi için hastayla konuşulmalıdır.

Danozolun hiperplazi tedavisinde etkili olduğu gösterilse de yapılan bazı çalışmalarda rekürrens fazla olması (60) ve yan etkilerinin fazla olması nedeniyle pek tercih edilmez. Benzer şekilde her ne kadar Gonadotropin releasing hormon (GnRH) analoglarının etkinliği gösterilmiş olsa da (61), osteoporoz riskinin yüksek olması ve pahalı bir tedavi olması nedeniyle sık tercih edilmez.

**Postmenopozal kadınlarda atipisiz endometrial hiperplazi** saptandığında siklik düşük doz ya da devamlı günde 2,5 mg MPA tedavisi uygulanabilir. Bu hastaların yıllık endometrial biyopsi ile takibi uygundur.

**Atipili endometrial hiperplazi;** hangi yaşta olursa olsun fertilitate koruma arzusu yoksa, eş zamanlı gizli invaziv hastalığın olma riski yüksek olduğundan, histerektomi en iyi tedavi seçeneğidir (62). Fertilitatesini korumak isteyen hastalarda en uygun tedavi yüksek doz progesterin tedavisi olabilir. Atipili hiperplazinin tamamıyla yok olduğu görülene kadar her 3 ayda bir seri endometrial biyopsiler yapılmalıdır. Aksi takdirde dirençli vakalarda histerektomi düşünülmelidir (63). Hiperplazinin düzeldiği durumda ise ileride gelişebilecek karsinom ihtimalinin yüksek olması nedeniyle takip devam etmelidir .

Trimble ve arkadaşlarının endometrial biyopsilerinde atipili endometrial hiperplazi tanısı alan 289 hasta ile yapmış oldukları prospektif bir çalışmada, üç ay içinde tüm hastalara histerektomi uygulanmış ve bu hastaların postoperatif patoloji sonuçlarının %43'ünde eş zamanlı endometrial karsinomunun var olduğu görülmüştür (58). Bu çalışma gösteriyor ki, histerektomi öncesi tanı yetersiz olabilir veya yanlışlıkla

konservatif hormonal tedavi kararının alınmasına neden olabilecek potansiyel bir risk oluşturabilir. Atipili endometrial hiperplazili hastaya histerektomi kararı alan cerrahın, invaziv kanser birlikteliğinin olabileceğini unutmamalı ve cerrahi evreleme gereksiniminin olabileceğini bilmelidir. Bu yüzden bazı çalışmalar jinekolojik onkoloğun olmadığı durumlarda hastayı refere etmeden önce eş zamanlı invaziv kanser varlığını belirlemek için histeroskopik görüntülemenin faydalı olabileceğini öne sürmektedirler (64). Histerektomi kararı verildiyse en azından histerektomi öncesi peritoneal yıkama alınmalıdır, operasyon sırasında histerektomi materyali açılıp incelenmelidir, herhangi bir invazif kanser şüphesi olursa jinekolojik onkoloğun konsültasyonu istenmelidir.

### **2.3. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TARAMA**

Günümüzde endometrium kanseri için kabul edilmiş, maliyet etkinlik oranı iyi olan, rutin bir tarama programı mevcut değildir. Kontrol amaçlı muayeneye gelen hastalara endometrium kanserinin riskleri ve hastalığın semptomları hakkında kısaca bilgi verilmesi uygun olur. Yüksek riskli HNPCC sendromlu kadınlarda her ne kadar yıllık kontrol muayeneleri yapılsa da, endometrial örnekleme 35 yaşında başlanmalıdır (65).

### **2.4. ENDOMETRİUM KANSERİNDE BELİRTİ VE BULGULAR**

Premenopozal kadınlar özellikle uzun süren, düzensiz vajinal kanama veya yoğun menstruasyon öyküsü ya da mens periodları arası lekelenme tarifliyorsa klinisyen malign bir durum açısından şüphelenmelidir. Postmenopozal kadınlarda ise en tipik klinik, postmenopozal kanama olup, %5-10 oranında altta yatan endometrium kanserinin göstergesidir (66,67). Yaşlı hastalarda anormal vajinal akıntı da gözden kaçabilecek bir bulgu olabilir. Her ne kadar hastalık kendini erken zamanda göstermeye başlasa da, hastaların çoğu yoğun, düzensiz kanamalar başladıktan uzun bir süre sonra doktora başvurumaktadırlar. Hastalığın daha ileri evrelerinde

pelvik basınç ve ağrı, batında distansiyon, gastrointestinal şikayetler, özellikle uterusun büyümesinin ve ektrauterin yayılımın göstergeleri olabilir. Seröz ve berrak hücreli kanser varlığında ileri evrelerde epitelyal over kanserinin belirti ve bulguları da eşlik edebilir.

Çeşitli çalışmaların sonuçlarına göre, postmenopozal kanama nedenleri ve ortalama sıklıkları tablo-3'de belirtilmiştir (66,67,68,69).

**Tablo-3:** Postmenopozal vajinal kanama nedenlerinin sınıflandırılması.

Postmenopozal kanama nedenleri	Yüzdeleri (%)
Atrofik endometrium	60-80
Östrojen etkisinde endometrium	10-25
Endometrial polip	5-10
Endometrial hiperplazi	5-10
Endometrial kanser	10

## 2.5 ENDOMETRİUM KANSERİNDE TANI

### Pap Smear:

Serviks kanseri taramasında kullanılan Pap smear testi endometrium kanser tanısında sensitif bir yöntem olmasa da rastlantısal olarak endometrium kanserini yakalanabilir. Gu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada endometrium kanser tanısı alan hastaların retrospektif pap smear sonuçlarına bakıldığında %55 anormal sonuç olduğu görülmüştür (70). Sıvı bazlı sitoloji glandüler anormallikleri yakalamada daha etkili görülse de klinik açıdan tanı koymada yeterli değildir (71). Bazen Pap smear sonuçlarında benign endometrial hücre varlığı belirtilir. Premenopozal hastalarda menstruasyon bitiminde alınan smearde endometrial hücre varlığı söz konusu ise bu çok önemli değildir. Fakat postmenopozal kadından alınan smearde endometrial hücre varlığı rapor edilmişse ve hasta hormon replasman tedavisi almıyorsa, bu %3-5 oranında endometrium kanser riskini belirtebilir (72). Bu yüzden asemptomatik bile olsa bu bulgu varlığında hastaya endometrial örneklem yapılmalıdır.



### **Endometrial örnekleme:**

Malignensi şüphesi olan anormal vajinal kanama paterni olan hastada pipelle biyopsi ilk tercih edilecek yöntemdir (73). Pipelle biyopsinin endometrium kanserini yakalamada dilatasyon küretaj kadar etkin olduğu düşünülmektedir (74). Eğer pipelle biyopsi ile yeterli doku elde edilemezse ya da biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa klasik dilatasyon küretaj tanıyı kesinleştirmek için gereklidir. Çalışmalarda histeroskopinin özellikle peritoneal sitoloji pozitifliğine neden olabildiği öne sürülmüştür (75,76). Bu etkinin hastanın prognozunu kötüleştirmedeği fakat başlangıç evresini artırabileceği üzerinde durulmaktadır.

### **Laboratuvar Bulguları:**

Klinik açıdan endometrium kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilecek tek tümör belirteci CA-125 olabilir. Operasyon öncesi yükselmiş CA125 değerleri, daha çok ileri evrenin göstergesi olabilir (77). Pratikte tedavi sonrası özellikle ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanışlıdır. Fakat yine de tanı için kullanışlı bir yöntem değildir.

### **Görüntüleme Yöntemleri:**

Transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ile endometrial kavitenin değerlendirilmesi yapılabilir. Premenopozal kadınlarda endometriumun en ince olması beklenen menstrual siklusun 4-8. günleri arasında ultrason yapılması daha faydalı olur (78). USG; endometrial kalınlığın değerlendirilmesi, kitlenin büyüklüğünün ve myometrial invazyonun görülmesi, servikal tutulumun değerlendirilmesi gibi durumlarda faydalı olabilir. Hormon replasman tedavisi almamış postmenapozal kadınlarda endometrial kalınlık için 5mm sınır değer alındığında endometrium kanseri ya da endometrial patolojinin (kanser, polip, endometrial hiperplazi) TV-USG ile saptanma sensitivitesi çok yüksektir (79). Renkli doppler USG endometrium kanser tanısı için rutin kullanılan bir yöntem değildir. Fakat endometrial polipler, doppler USG'de 'pedikül arter belirtisi' ile yüksek pozitif prediktif değere sahip görüntü verir (80). Salin infüzyon sonohisterografi (SİS) de, TV-USG sırasında kavitenin salin ile doldurulup vizüalize

edilmesi ile uygulanan bir yöntemdir, fakat malignite şüphesi yüksekse uygulanmamalıdır.

Manyetik Rezonans (MR), özellikle myometrial invazyonun preoperatif değerlendirilmesinde güvenilirliği yüksek yol gösterici bir tekniktir (81). Ayrıca servikal uzanımlı endometrium kanserinin primer endoservikal adenokarsinomundan ayırımında yardımcı olabilir. Seröz ya da yüksek riskli histolojik tip endometrium kanserinde, özellikle ileri evreden şüpheleniyorsa bilgisayarlı tomografi (BT), yaygınlığın değerlendirilmesi için faydalı olabilir.

Bunların dışında preoperatif değerlendirmede, özellikle metastatik hastalığın değerlendirilmesi açısından akciğer grafisi önerilmektedir.

## **2.6. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PATOLOJİ**

Endometrium kanserleri arasında en sık gözlenen histolojik tip (yaklaşık %80'i) endometrioid tiptir. Endometrioid tip endometrium kanserinde, mikroskopta normal endometriyal glanda benzer glanduler komponentler bulunmaktadır. Endometrioid tipin klasik tipi dışında, skuamöz differansasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır. Endometrioid adenokarsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz differensiyonlu alanlar içerir. Yine endometrioid adenokarsinomun tiplerinden olan sekretuar karsinom daha nadir görülür (%1). Endometrioid tipe göre daha agresif seyirli olan müsinöz karsinom, seröz karsinom ve berrak hücreli karsinomlar daha nadir görülmekte ve her biri endometrium kanserlerinin yaklaşık %5'erlik dilimini oluşturmaktadırlar. Skuamöz karsinom ise çok daha nadirdir (82,83,84).

**Tablo 4:** Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflandırılması

Dünya Sağlık Örgütü'nün Endometrium Kanseri Histolojik Sınıflandırılması
-Endometrioid adenokarsinoma
Skuamoz differensiasyonlu varyantı
Villoglandular varyant
Sekretuar varyant
Silyalı hücreli varyant
-Müsinöz karsinoma
-Seröz karsinoma
-Berrak hücreli karsinoma
-Skuamoz hücreli karsinoma
-Mikst hücreli karsinoma
-Undifferensiyel karsinoma

### 2.6.1. HİSTOLOJİK GRADE

Endometrial kanserin en yaygın kullanılan gradeleme sistemi, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FIGO) üç basamaklı sistemidir (Tablo-5). Histolojik gradeleme sadece endometrioid tipe yapılmaktadır ama seröz ve berrak hücreli endometrium kanserileri de yüksek gradeli olarak tanımlanmaktadır. Skuamoz farklılaşma gösteren endometrioid adenokarsinomlar glandüler komponentin miktarına göre gradelenir. Seröz adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamoz hücreli karsinomda nükleer gradeleme önceliklidir. Ancak çoğu yazara göre bu tümörler yüksek gradelidir ve gradeleme uygulaması gereksizdir. FIGO sistemi tüm endometrioid adenokarsinoma (varyantları dahil) ve müsinöz karsinoma uygulanabilir.

Grade 1 lezyonları iyi prognozludur. Grade 2 orta derecede prognoza sahipken, grade 3 lezyonlar kötü prognozlu olup, myometrial invazyon ve nodal metastaz

potansiyeli yüksektir. Tümör differansiyasyonu azaldıkça solid alan içeriği artar, bez yapılanması azalır ve sitolojik atipi artar. Differensiasyon derecesi prognozun en duyarlı göstergelerinden biri olarak kabul edilir.

Histolojik gradeleme primer olarak tümörün yapısal büyüme paternine göre belirlenir. Fakat nükleer atipi varlığı yapısal grade sınıfını bir basamak yükseltir.

**Tablo 5:** Endometrium kanserinde grade belirlenmesinde kullanılan histopatolojik kriterler.

Grade belirlenmesinde kullanılan histopatolojik kriterler	
Grade	Tümörün non-skuamöz ya da non-morular solid kısmın oranı (%)
1	≤ % 5
2	% 6–50
3	>% 50

FIGO sistemine alternatif olarak çok kullanılmasa da, son zamanlarda yüksek ve düşük grade olarak ikili sınıflama yapılmaktadır (85). Bu sınıflandırmada da solid büyüme oranı %50 ve üzerindeyse yüksek grade olarak tanımlanır.

## 2.6.2. HİSTOLOJİK TİPLER

### a) Endometrioid Adenokarsinoma

Endometrium kanserinin en sık görülen tipidir (%75-80). Normal endometriumdakine benzer görünümde glandüler yapıları olması ile karakterizedir. Genellikle hiperplastik endometriomla birliktelik olduğunda daha düşük grade ile ilişkilendirilir. Fakat glandüler komponent azalır, solid alanların artışı ile yüksek grade olarak sınıflandırılır. Endometrioid tipin klasik tipi dışında, skuamöz differansiyasyon gösteren, villoglandüler, silyalı, sekretuar gibi subtipleri bulunmaktadır. Genel olarak bu varyant tümörlerin biyolojik davranışları klasik endometrioid adenokarsinomaya benzer şekildedir.

Skuamoz farklılaşma alanları endometrioid karsinomların %15-25'inde görülür. Eskiden benign görünümde skuamoz farklılaşma gösteren tipler adenoakantoma, malign görünümde skuamoz farklılaşma gösteren tipler adenoskuamoz karsinom olarak isimlendirilirdi. Günümüzde ise hepsi skuamoz farklılaşma gösteren endometrium karsinomu olarak isimlendirilir, çünkü skuamoz farklılaşmanın derecesi glandüler komponente paralellik gösterir ve tümörün davranışını glandüler komponent belirler (86). Villoglandüler subtipinde ise hücrelerin fibrovasküler yapı etrafında papiller bir yapı oluşturdukları dikkat çeker ama endometrioid hücre karakterini mutlaka gösterirler. Endometrioid kanserlerin %2'sinde görülür, genelde iyi differansiyedirler. Sekretuar subtipi ise çok nadir görülür ve prognozu iyidir (%1). Erken postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanır. Sekretuar tipte, berrak hücreler izlenebileceğinden berrak hücreli karsinomla ayrımının iyi yapılması gerekir.

#### **b) Müsinöz Karsinoma**

Endometrium kanserlerin yaklaşık %5'ini oluşturan müsinöz karsinomalarda, tümörün %50'sinden fazlasını intrasitoplazmik müsin içeren hücreler oluşturur. Genellikle çoğu müsinöz karsinomlar evre 1 grade 1 lezyonlar olarak yakalanır ve prognozları iyidir. Önemli olan müsinöz karsinomun endoservikal adenokarsinomdan ayırıcı tanısının yapılmasıdır. Bu durumda vimentin ile pozitif immüno kimyasal perinükleer boyanma (87) ya da preoperatif MR görüntülemesi ile değerlendirilerek endometrial kaynaklı olabileceği anlaşılabilir.

#### **c) Seröz Karsinoma**

Endometrium kanserlerinin %3-4'ünü oluşturur. Oldukça agresif seyirli olup, tip 2 endometrium kanserlerinin klasik örneğidir. Özellikle yaşlı, obez olmayan kadınlarda atrofik endometrium zemininden gelişir (88). Belirgin nükleer atipili hücrelerin kompleks papiller büyüme paterni tipik histolojik görünümüdür. Bu yüzden '*uterin papiller seröz karsinoma*' (UPSC) olarak da bazen isimlendirilirler. Histolojik görünümü epitelyal over kanserlerinin görüntüsüne benzer, burada da 'psammom cisimleri' hastaların %30'unda gözlenebilir (89). Bazen tümör sadece bir polipe sınırlı kalabilir. Ama genelde UPSC myometrial ve lenfatik invazyona meyillidir. Endometrioid adenokarsinoma için genelde olağandışı bir durum olan, omental kek

gibi intraperitoneal yayılımın göstergesi olan durumlar, UPSC'de minimal myometrial invazyon durumunda ya da hiç myometrial invazyon olmasa bile gözlenebilmektedir (90). Bu yüzden operasyon sırasında UPSC'yi epithelial over kanserinden ayırmak bazen güçleşebilir. Over kanserine benzer şekilde tümör, CA125 salgılayabilmektedir. Bu da postoperatif hasta takibinde fayda sağlar. UPSC kötü prognozlu olup, mikst endometrium kanserinin en az %25'lik komponentini bile oluştursa, hayatta kalım süresi saf seröz karsinoma ile benzerlik gösterir (91).

#### **d) Berrak Hücreli Karsinoma**

Endometrium kanserlerinin %5'inden azını oluşturur. Bu da UPSC gibi diğer tip 2 tümörlerdendir. Mikroskopik olarak solid, kistik, tübüler, papiller veya bunların en az ikisinin karışımından oluşan yapıda görülür. Hücreler yüksek derecede atipili nukleus ve belirgin berrak ya da eosinofilik sitoplazma içerirler. Endometrial berrak hücreli karsinoma, diğer over, vajen ve serviksten kaynaklı berrak hücreli karsinomalara benzer. Bu da UPSC gibi, yüksek gradeli, derin invazyona meyilli tümördür. Hastalar genellikle ileri evrede yakalanır ve prognozu kötüdür (92).

#### **e) Skuamoz hücreli karsinoma**

Kötü prognozludur. Genelde nadir görülen bir tiptir. Endometrial orijinli olduğunu ortaya koymak için servikal skuamoz epitelle hiç bağlantısının olmaması gerekir.

#### **f) Mikst Karsinom**

Bazen endometrium kanseri iki veya daha fazla tipin kombinasyonu olarak ortaya çıkar. Endometrium kanserinin mikst olarak sınıflandırılabilmesi için, bir komponentinin, tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Seröz ve berrak hücreli histolojik tipler dışında, diğer kombinasyonlar klinik açıdan çok büyük fark oluşturmazlar. Genelde mikst karsinoma, tip 1 (endometrioid adenokarsinoma ve varyantları) ve tip 2 karsinomların karışımını ifade eder.

#### **g) Undifferensiye Karsinoma**

Çok nadir olarak endometrium kanserleri, glandüler, sarkomatoz veya skuamoz differensiasyon göstermezler. Bu tip kanserlerde, orta boy epitel hücrelerinin

herhangi bir spesifik patern oluşturmada solid tabaka içinde büyüdüğü görülür. Prognozu kötüdür.

## **2.7. ENDOMETRİUM KANSERİNDE MOLEKÜLER DEĞİŞİMLER**

Endometrium hormonal değişikliklere sürekli yanıt veren dinamik bir yapıya sahiptir. Bu yüzden ortamdaki dengelerin değişmesi ile bu dinamik yapı, potansiyel problemlere zemin hazırlayacaktır.

Karşılanmamış östrojene uzun süreli maruz kalınması sonucu endometrial hiperplazi başlayıp, tip 1 endometrium kanseri ile sonuçlanabilecek gelişim gösterebilir.

Endometrioid adenokarsinomada en çok rapor edilen genetik değişiklik, PTEN (fosfataz ve tensin homolog) geninde olmaktadır. PTEN geni, tümör süprese edici genidir, gen ürünü olan fosfataz proteini ile hücre döngüsünü kontrol eder, hücrelerin çok hızlı büyüme ve çoğalmasını engeller. PTEN geninde endometrium kanserinde %80, prekanseröz hiperplastik lezyonlarda %55 mutasyon olduğu görülmüştür (93). Tip 1 endometrium kanserinde rapor edilen diğer genetik değişiklik K-ras mutasyonudur. K-ras, hücre sinyal iletiminde, hücre büyümesinde, differensiasyonda ve apoptozis işlevlerinde rol oynayan önemli bir onkojendir. K-ras geninde olan mutasyon sonucu, belirtilen görevlerden sorumlu sürekli aktif bir protein üretilir, bunun sonucunda herhangi bir büyüme faktörü uyarısı olmamasına rağmen, sürekli proliferasyon ve differensiasyon gözlenir. Tip 1 endometrium kanserlerinde, DNA mismatch tamir bozukluğu sonucu, mikrosatellit instabilite (MSI) de gözlenir. Bunlara bir örnek HNPCC sendromunda gözlenen mutasyondur. Sonuç olarak malign transformasyon hızı artar. Bunların dışında tip 1'de daha sık rastlanan,  $\beta$ - katenin gen mutasyonudur.  $\beta$ - katenin, 2 yolda önemli rol oynar; 1- hücre adezyonundan ve anti-growth sinyal iletiminden sorumlu E-cadherin yolu, 2- hücre siklus progresyonundan sorumlu WNT/APC/  $\beta$ -katenin transdüksiyon yolu. Bu yollarda oluşacak değişiklikler sonucu çevre dokulardan bağımsızlığını kazanacak olan hücre sürekli hücre siklusüne girecektir.

Tip 2 endometrium kanserinde, özellikle seröz endometrial kanserde en sık genetik değişiklik p53 tümör supresör geni üzerinde rapor edilmiştir (94). DNA hasar tamirinde, p53 overekspresye olarak, mutasyonların birikimini engelleyecek şekilde,

hücre siklusünde DNA replikasyonunu durdurur. p53'de olacak bir mutasyonla hasarlı DNA'lı hücre prolifer olmaya devam edecek, apoptozdan kurtulacak ve tümör gelişimine zemin hazırlayacaktır. Bunun dışında tip 2 endometrial kanserlerde; p16 tümör supresör geninin inaktivasyonu, HER-2/neu (ERB2) onkojen overekspresyonu, tip 1 de daha sık görülen ama tip 2'de de izlenen E-cadherin ekspresyonunda azalma gibi genetik kökenli moleküler değişiklikler izlenebilir.

## 2.8. ENDOMETRİUM KANSERİNDE EVRELEME

Önceleri endometrium kanserinde jinekolojik muayene ile uterusun değerlendirilmesi ve endometrial kavite değerlendirilmesi ile yapılan klinik evreleme, hastalığın gidişatının belirlenmesindeki yetersizlikler nedeniyle 1988 yılından itibaren FİGO'nun önerisiyle yerini cerrahi evrelemeye bırakmıştır (95). Uygun olan tüm hastalarda cerrahi evreleme yapılmalıdır. Cerrahi işlem en azından peritoneal sıvı örnekleme, pelvis ve abdomenin eksplorasyonu, şüpheli lezyon odaklarından biyopsi, ekstrasfasyal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomiye kapsamalıdır. Yapılan çalışmalarda düşük riskli hastalarda (evre 1A, tüm gradeler ve evre 1B, grade 1,2), histerektomiye ek olarak lenf nodu diseksiyonunun faydasının olmadığı görülürken, yüksek riskli hastalarda lenf nodu diseksiyonunun sağ kalım üzerine belirgin etkili olduğu gösterilmiştir (96). Düşük riskli hastalarda şüpheli pelvik ve paraaortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır. Yüksek riskli olgularda ise pelvik lenfadenektomi yapılmalı, paraaortik lenf nodlarından da klinik olarak şüpheli olanlar çıkarılmalıdır. Parsiyel omentektomi, yüksek riskli hastalarda, özellikle papiller seröz karsinomlu vakalara eklenmelidir.

2009 FİGO cerrahi evrelemesinin 1988 FİGO cerrahi evrelemesinden başlıca farkları; endoservikal glandüler tutulumun eski sınıflandırılmada evre IIa'ya ait iken, 2009 sınıflandırmasında evre I'e dahil edilmiştir. Yeni sınıflamada evre II, servikal stromal tutulumda olur.

Pozitif peritoneal sitoloji evreyi etkilememektedir ancak artık sadece not edilir. Tümörün grade'i evreyi değiştirmez.



Creasman ve arkadaşlarının 7990 hastanın dahil edildiği çalışmalarında, hastaların %70'i evre1, %13'ü evre 2, %14'ü evre 3, %3'ü evre 4 olarak saptanmıştır(97).

**Tablo- 6:** Endometrium Kanseri Evrelemesi (FIGO 2009)

<b>Endometrium Kanseri Evrelemesi (FIGO 2009)</b>	
<b>Evre I</b>	Tümör uterus korpusuna sınırlı
IA	İnvazyon yok veya % 50'den daha az myometriyal invazyon var
IB	% 50 veya daha fazla myometriyal invazyon var
<b>Evre II</b>	Servikal stromal invazyonu var ama tümör uterusu sınırlı
<b>Evre III</b>	Lokal ve /veya bölgesel yayılım var
IIIA	Uterus serozal ve / veya adneksial invazyon var
IIIB	Vajinal ve /veya parametriyal tutulum var
IIIC	Pelvik ve /veya paraaortik lenf nodu metastazı var
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif para-aortik lenf nodu (pelvik lenf nodu tutulumu var ya da yok)
<b>Evre IV</b>	Tümör mesane ve / veya barsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz
IVA	Tümör mesaneye ve/veya barsak mukozasına invaze
IVB	Uzak metastaz (intra-abdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazları dahil)

## 2.9. ENDOMETRİUM KANSERİNDE YAYILIM ŞEKİLLERİ

Tip 1 Endometrioid tümör ve varyantlarının sırasıyla yayılım yolları:

- 1- direkt yayılım,
- 2- lenfatik yayılım,
- 3- hematojen yayılım,
- 4- intraperitoneal dökülme yoluyla yayılım.

Tip 2 seröz ve berrak hücreli karsinomlar ise epitelyal over kanser paternine benzer şekilde uterus dışı yayılıma meyillidirler.

**Direkt yayılım:** Endometrium kanserlerinde en sık görülen yayılım şeklidir. Tümörün myometriuma invazyonunu serozal perforasyon takip edebilir. Alt uterin segment endometriumundan köken alan tümörler servikse, üst korpus endometriumundan köken alanlar ise fallop tüpleri ve serozaya daha erken invazyon gösterme eğilimindedirler (98). Tümörün bölgesel olarak daha da büyümesi ile diğer komşu pelvik yapılara (vajina, broad ligament, mesane, kalın barsak) da direkt invazyon gözlenebilir.

**Lenfatik Yayılım:** Pelvik ve para-aortik lenf nodlarına metastaz, tümörün myometrial penetrasyonunu takip edebilir. Serviks kanserinde izlenen (paraaortik lenf nodu metastazının pelvik lenf nodu metastazına sekonder olması) basamaklı lenf nodu tutulum paterni, endometrium kanserinde çok izlenmez. Çünkü uterusun lenfatik drenajı biraz daha komplekstir. Üst uterin segmentin lenfatik drenajı infundibulopelvik ligament boyunca direkt paraaortik lenf nodlarına, alt segmentlerin (korpus ve istmus) lenfatik drenajı internal ve eksternal pelvik lenf nodlarına taşınır. Bu nedenle tümörün kaynaklandığı lokalizasyona bağlı olarak lenfatik metastazlar çeşitlilik gösterebilirler. Ama yine de genel lenfatik yayılıma bakılırsa, pelvik lenf nodları tutulmadan para-aortik lenf nodu tutulumu daha nadir izlenir.

**Hematojen yolla yayılım:** Bu yolla yayılım, daha çok akciğer metastazı ve daha az sıklıkla karaciğer, beyin ve kemik tutulumudur. Derin myometrial invazyon hematojen yayılımın en güçlü prediktörüdür (99).

**Retrograt transtubal yayılım:** Malign kanser hücrelerinin, retrograt olarak tubal yolla peritoneal kaviteye ulaşması ile olan yayılımdır. Diğer bir peritona ulaşım yolu, tümörün serozal perforasyonu olabilir. Eğer adneksiyel metastaz veya seröz histoloji tipi gibi yüksek risk durumu varsa, daha yaygın intraabdominal yayılımla sonuçlanır.

## 2.10. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

- 1) **Cerrahi evreleme:** Özellikle sağ kalımı belirleyen en önemli değişkendir. Çünkü evre aynı zamanda diğer pek çok değişkeni de içine almaktadır.
- 2) **Yaş:** ileri yaş
- 3) **Histolojik tip:** endometrioid tip iyi prognozlu iken, nonendometrioid tipler özellikle papiller seröz ve berrak hücreli karsinomlar evreden bağımsız kötü prognozludur.
- 4) **Grade:** yüksek gradelerde prognoz kötüdür.
- 5) **Myometrial invazyonun derinliği:**  $\geq$ %50 ise prognoz kötüdür.
- 6) **Lenfovasküler alan invazyonu:** Hanson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAİ'ü grade I tümörlerin %2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5'inde, grade III tümörlerin %42'sinde ve derin myometrial invazyonlu tümörlerin %70'inde saptamıştır (100). Yine başka bir çalışmada LVAİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 iken LVAİ olan hastalarda oran %64,5'dir (101).
- 7) **Peritoneal sitolojide kanser hücre pozitifliği:** FIGO 2009 revizyonunda, pozitif peritoneal sitolojinin evreyi değiştirmemesi kararı alınmıştır, fakat mutlaka patoloji sonuçlarında belirtilir. Tartışmalı bir konu olmakla birlikte özellikle yaygın intraperitoneal yayılımın, lenf nodu metastaz pozitifliği ile yüksek oranda ilişkili olduğu düşünülmektedir.
- 8) **Tümör boyutu:** Yapılan çalışmalarda özellikle 2 cm ve üzeri boyutlarda tümörlerde, lenf nodu metastaz sıklığı artar, beş yıllık sağ kalım oranı düşmektedir (102,103).
- 9) **Lenf nodu tutulumu:** Erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10'u pelvik ve %6'sı para- aortik lenf nodu metastazı olduğu görülmüş. Lenf nodu metastazı varlığında tümör tekrarlama sıklığı artar, beş yıllık sağ kalım şansı azalır.
- 10) **Adneksiyel tutulum:** Adneksiyel yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle (uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi ) birliktelik gösterir.
- 11) **Serviks tutulumu:** Uterus dışı hastalık, lenf nodu metastazı ve tümör tekrarı riskinin artışı ile birliktelik gösterir. DiSaia ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, sadece fundustaki tümörde tümör tekrarı oranı %13 iken, alt uterin

segment veya servikste gizli tümör varlığında tümör tekrarı oranının %44 olarak bulunmuş (104).

**12) Tümörün östrojen ve progesteron reseptör ekspresyon seviyeleri:** Östrojen ya da her iki reseptörü pozitif olan olgularda sağkalım süreleri, negatif olan hastalara göre daha uzundur. Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir.

**13) DNA ploidi ve diğer biyolojik markerler:** Anöploidi arttıkça prognoz kötüleşir. Endometriyum kanseri hücrelerinin ortalama % 67'si diploid iken, non-endometrioid tümörlerin % 55'i non-diploidiktir.

**-Tümör supresör gen inaktivasyonu:** PTEN supresör gen mutasyonu endometrium kanserlerindeki en sık değişikliktir. Bu değişiklik endometrial hiperplazilerde de gözlenebilir, bu da tip 1 endometrium kanseri gelişiminde erken bir olay olduğunu düşündürür. p53 tümör supressör genlerinde mutasyon, insan kanserlerindeki en sık genetik anomalidir. Endometrium kanserlerinde %10-39 civarında bulunur. Daha çok tip 2 endometrium kanserlerinde olup, inaktive olan p53 geni sonucu prognoz kötüdür.

**-Onkojen ekspresyonu:** Bir onkogen olan C-erb-B2 (HER2/neu) yüksek grade ve ileri evre ile korelasyon göstermektedir, k-ras onkojeni, FMS onkojeni, BCL-2 proto-onkojeni diğer bilinen onkojenlerdir.

**-DNA mismatch onarım defektleri:** HNPCC olgularında izlenir. Mikrosatellit instabilite denilen, multiple mikrosatellit tekrar sekanslarında mutasyonlar vardır.

## **2.11. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ**

### **2.11.1. CERRAHİ TEDAVİ**

**Ekstrafasyal Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingo-ooferektomi,** endometrium kanserinin primer tedavisidir. Batın açılınca mutlaka periton sitolojik örnekleme alınmalıdır. Tüm batın eksplorasyonu yapılmalı ve şüpheli odaklardan örnekler alınmalıdır. Histerektomi materyali intraoperatif olarak frozen ile veya frozensız olarak tümörün büyüklüğü açısından değerlendirilmelidir. Operasyon öncesi

yüksek gradeli histoloji varlığı, vaka sırasında derin myometrial invazyondan şüphelenilmesi, uterus dışı tümör varlığı veya servikal tutulum şüphesi, lenfadenektominin gerekliliği açısından önem taşımaktadır (105).

**Ooferektomi ve pelvik paraaortik lenf nodu diseksiyonu** da uygun görülen hastalarda FİGO'nun kabul ettiği cerrahi evrelemenin bir parçasıdır. Ayrıca yüksek riskli hastalarda omentektomi de operasyona eklenmelidir. Lenf nodu tutulumunun değerlendirilmesi, evrelemenin doğruluğunu artırır, aynı zamanda ileri evre kanserlerde patolojik büyük lenf nodlarının eksizyonunun sağ kalım üzerine büyük faydası vardır (106). ACOG'un (American College of Obstetricians and Gynecologists) 2005 bülteninde pelvik paraaortik lenfadenektominin, atipik hiperplazi ile olan grade 1 olgular ve geniş cerrahinin mortalite açısından risk taşıdığı medikal problemlili hastalar dışında bütün olgularda uygulanmasını önerilmiştir.

### **2.11.2. RADYOTERAPİ**

Cerrahi açıdan uygun olmayan hastalarda nadir olarak Primer Radyoterapi uygulanabilmektedir. Bilinmelidir ki, endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Çünkü sağ kalım oranları primer radyoterapide, cerrahi tedaviye göre %10-15 daha düşüktür (107). Bu kötü sonuçlar nedeniyle preoperatif değerlendirme ve uygun konsültasyonlar yapılarak, hastanın histerektominin faydasından yararlanması sağlanmalıdır (108).

Adjuvan radyoterapi, primer cerrahi sonrası radyasyon tedavisi endometrium kanserinde özellikle tekrarlama riski göz önüne alınarak, yaş, histolojik grade, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu değerlendirilerek uygulanmalıdır. Adjuvan radyoterapi; vajinal brakiterapi, eksternal pelvik ışınlama, tüm abdomen ışınlama olarak uygulanabilir.

Vajinal brakiterapi; ayaktan uygulanabilir ve morbiditesi düşük bir tedavidir. Vajinal kuff ve pelvik yan duvar rekürrenslerini azaltır.

Eksternal pelvik ışınlama; özellikle cerrahi evre yapılamayan, fakat pelvik ve abdominal BT'leri ve serum ca125 değerleri normal olan yüksek riskli hastalarda uygun olabilir.

Genişletilmiş saha ışınlaması; paraaortik bölgenin ışınlanmasıdır. Biyopsi ile kanıtlanmış paraaortik nodal metastaz varlığında bu ışınlama seçeneğinden fayda göreceklendir.

Tüm abdomen ışınlaması; omental, adneksiyal veya peritoneal metastazı olup, komple rezeksiyonu yapılmış hastalarda önerilir.

### **2.11.3. ADJUVAN KEMOTERAPİ**

Japonya'dan yapılan, orta ve yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası adjuvan radyoterapi ve kemoterapinin karşılaştırıldığı çalışmada, etkinlik olarak çok fark saptanmasa da, çoğu zaman hastalarda birinci tercih yine radyoterapidir (109). Ancak özellikle kötü prognozlu histolojik tiplerde (seröz ve berrak hücreli) cerrahi sonrası radyoterapiye kemoterapinin eklenmesinin faydalı olabileceği belirtilmektedir.

### **2.11.4. HORMONAL TEDAVİ**

#### **Primer Hormon Tedavisi**

Endometrium kanserinin en karakteristik özelliklerinden biri de hormonal duyarlılığıdır. Nadir bir seçenek olarak, opere olması çok riskli hastalarda primer tedavi olarak progestinler kullanılabileceği belirtilmektedir. Çok dikkatli uygulanması gereken tedavi yöntemidir. Bunun dışında özellikle fertilitate arzusu yüksek kadınlarda yine nadir bir uygulama türü olmakla birlikte MR'da myometrial invazyonun olmadığı kesin düşünülen, grade 1 ve progesteron reseptör pozitifliği olan hastalarda 3 aylık yüksek doz progestin sonrası kontrol endometrial örneklem yapılabilir.

## **Adjuvan Hormon Tedavisi**

Adjuvan hormon tedavisi ileri evre tümörlerde cerrahi ve radyoterapinin yetersiz görüldüğü ve kemoterapiye uygun olmayan hasta grubunda uygulanabilmektedir. Hormon tedavisi hastaların % 25'in de yanıt vermektedir ve bu yanıt uygulanan progesteronun tipi, uygulama yolu ve dozundan bağımsızdır. Önerilen doz günlük 200mg Medroksiprogesteron asetatıdır.

## **2.12. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ**

Endometrium kanserinde kabul görmüş spesifik bir tümör belirteci yoktur. Bu konuyla ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda CA 125, CEA, SCC, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, SAP, GGT, OVX1 antijeni, CYFRA 21-1, plasental protein 4, IGF-1, Adiponektin, C Peptid, UGF, M-CSF gibi pekçok molekülün endometrium kanserinde belirteç olma ihtimali araştırılmıştır. Ama hiçbirinin rutin tarama programlarına alınacak düzeyde yeterli etkinlikleri tam olarak kanıtlanmamıştır.

Aşağıda; daha çok başka kanserlerin tetkiklerinde kullanılan ancak endometrium kanserinde de çalışılmış bazı tümör belirteçleri ile son zamanlarda jinekolojik kanserlerde yeni gündeme gelmiş ve endometrium kanseri için henüz çok çalışılmamış bazı moleküller hakkında bilgi verilecektir.

### **CA 125**

CA-125, 200 kilodaltonluk bir glikoproteindir. Vücutta mezotel hücrelerinden oluşmuş (periton, plevra, perikard) dokularda veya çölemik epitelden kaynaklanan dokularda (endoserviks, endometriyum, tubalar) bulunmaktadır. Çoğu zaman dokulardaki seviyesi ile serumdaki seviyesi korele olmamakla birlikte özellikle over tümörü olmak üzere jinekolojik malignitelerde ve benign bazı hastalıklarda (endometriyozis, pelvik enfeksiyon, salpenjit, gebelik, myom, laparotomi gibi peritoneal irritasyon olgularında) da arttığı gösterilmiştir. Sınır serum seviyesi insanda

ortalama 35 U/mL olarak belirtilmiştir ama post-menapozal dönemde daha düşük seviyelerdedir. Over tümörlerinin % 85'inde CA 125 artar. Preoperatif CA-125 belirteci, over kanserindeki kadar belirgin olmasa da, endometrium kanserinde de yükselebilir. Yapılan bir çalışmada endometrium kanserinde % 11-33 kadar artmış olarak bulunmuş (110). Pek çok çalışma sonucunda ortalama cut-off değeri 35 U/mL alındığında evre 1'de %15,2; evre 2'de %33,3; evre 3'de %61,5; evre 4'de %100 arttığı belirlenmiştir. Ayrıca tedavi sonrası takip sürecinde de hastalık aktivasyonu belirteci olduğu bilinmektedir ( 111).

### **CA 15-3**

CA 15-3 meme kanserinin en önemli tümör markeridir. Aslında insan süt globülü membranında bulunan bir antijendir. Pek çok çalışmada farklı cut-off değerlerde, farklı oranlarda CA 15-3 belirtecinin endometrium kanserinde arttığı gösterilmiştir. Endometrium kanserinde %24-32 oranında arttığı gösterilmiştir (110). CA 125 belirtecinde olduğu gibi evre artınca ve ekstra-uterin yayılım varlığında daha belirgin yükselebilmektedir ve daha kısa sağkalımla ilişkilendirilmiştir.

### **CA 19-9**

CA 19-9 serum seviyeleri gastrointestinal, akciğer, over ve endometrium kanserlerinde artabilmektedir. Aslında CA 19-9 Lewis kan grubu antijeninin bir parçasıdır. CA 19-9'un endometrium kanserinde kullanılması tartışmalıdır. Bazı çalışmalar CA 19-9'u endometriyum kanserinde ileri evre ile ilişkili olabileceği gösterilmişse de, birçok başka çalışmalarda korelasyon bulunamamıştır (112,113).

### **CEA**

CEA, hücre adezyonunda görevli bir glikoprotein olup endometrium kanserinde yükselebileceği düşünülen diğer bir markerdir. Yapılan çalışmalarda sensitivitesi çok



yüksek bulunmamıştır. Özellikle ileri metastatik olgularla ilişkilendirilmiştir, fakat yeterli etkinliği çok gösterilememiştir.

#### **HE-4**

HE4 (human epididymis protein), 11kDa büyüklüğünde, dört disülfat çekirdek alanlı bir protein olup, ilk kez distal epididymis epitelinde bulunup, sperm maturasyonunda görevli bir proteaz inhibitörü olarak keşfedilmiştir (114,115). HE-4 sitoplazmada, endoplazmik retikulum ve Golgi aparatına benzer paternde, perinükleer alanda dağınık bulunur. İlk olarak over kanserlerinde fark edilen bir özelliği, kanser hücrelerinde, normal hücrelerden farklı olarak HE-4 gen ürününün N-glikosilasyonlu formu üretilmektedir ve ekstraselüler ortama salgılanmaktadır. WFDC2 olarak da bilinen gen bir dizi lökosit proteaz inhibitörünün yapısına benzemesi nedeniyle doğal immunitede rolü olduğu düşünülmektedir (116,117). İlerleyen zamanlarda HE4'ün respiratuar, reproduktif, üriner, kolon mukozal yapıların normal epitelyum dokularında bulunduğu fark edilmiştir. Bu yüzden son yıllarda over, kolon, akciğer, endometrium, meme kanserlerinde HE4 seviyeleri ve gen ekspresyonları araştırılmaya başlanmıştır (118). Wang ve ark ile daha sonraki bazı çalışmalarda HE-4 ekspresyonunun ovaryen kanserlerde upregüle olduğu gösterilmiştir (119). Hellstrom ve ark yaptıkları çalışmada over tümürlü hastaların serumlarında çalışılan HE-4 proteini CA 125 ile aynı sensitiviteye sahip, malign benign ayırımında daha yüksek spesifisiteye sahip bulunmuştur (120). Özellikle CA 125 ve HE 4 belirteçlerinin over kanserinde kombinasyonu tek başına CA 125 ya da HE4 belirtecine göre artmış sensitiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (121). Yurt dışındaki bazı merkezlerde yavaş yavaş kullanıma giren, over kanserinin riskinin belirlenmesinde HE-4 ve CA 125'in birlikte kullanıldığı ROMA ( Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) indeksi adlı program geliştirilmiştir. Montagnana ve arkadaşlarının HE-4 belirtecinin pelvik kitlelerde kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada ise, özellikle over kanserinde HE-4 belirtecinin CA125 belirtecine göre daha erken evrelerde yüksekliğinin saptanmasını, HE-4 belirtecinin daha düşük moleküllü bir yapısının erken evrede vücuda salınmasına, fakat CA-125 belirtecinin salgılanmasının daha kompleks olmasına bağlamışlardır (123). HE-4 belirtecinin endometrium kanserlerinde de etkili bir protein olabileceği son yıllardaki bazı

çalışmalarda gündeme gelmiştir. Özellikle Moore ve arkadaşları, yapmış oldukları çalışmada; HE-4 belirtecinin, CA125 ile karşılaştırıldığında, endometrium kanserinin özellikle erken evrelerinde yakalanmasında daha üstün olabileceğini öne sürmüşlerdir (122,123). HE-4 ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi konu alan çalışma sayısı kısıtlıdır. Endometrium kanserinin tanısında ve takibinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olabilecek tümör markeri arayışları, son zamanlarda HE-4 belirtecinin etkinliğinin araştırılmasına zemin hazırlamaktadır.

#### **YKL-40**

YKL-40, 40 kDa protein olup, ilk kez osteosarkom kanser hücrelerinden sekrete edildiği tespit edilmiştir. Chitinaz ailesinden sekrete edilebilen bir glikoprotein olup, serum seviyelerinin yükselmesi; ekstrasellüler matriks yıkımının ve anjiyogenezin göstergesi olabileceği düşünülmektedir. Her ne kadar primer görevinin ne olduğu henüz bilinmese de, ekspresyonu özellikle enflamasyon, ekstrasellüler hücre yeniden yapılandırılması sürecinde gerçekleşmektedir.

YKL-40'ın özellikle vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ekspresyonunun regülasyonunda, tümör anjiogenezde ve tümör radyoresistansında görevli olabileceği düşünülmektedir. VEGF'nin artımı ile birlikte, YKL-40 ve VEGF sinerjik etki oluşturarak endotel hücrelerinde anjiogenez tetikledikleri düşünülmektedir. Glioblastom hücrelerinde yapılan çalışmalarda,  $\gamma$ -radyasyonu sonucunda, YKL-40 ekspresyonundaki artışın, hücreyi hücre ölümünden koruduğu ve endotel hücrelerinde anjiogenez artırdığı gösterilmiştir. Aynı zamanda ksenografta hayvan deneylerindeki sonuçlara göre, YKL-40 aktivitesinin azalmasının ya da YKL-40 ekspresyonundaki azalmanın; hücre büyümesini, anjiogenez ve metastazı azalttığı yönündedir. Bu çalışma ile, özellikle YKL-40'ın hücreyi malignansiye sürüklemeye etkili olduğu ve bu yüzden tümör tedavisinde hedef olarak alınabileceği sonucuna ulaşılmıştır (124).

YKL-40'ın romatoid artrit, hepatik fibrozis ve osteoartrit gibi durumlarda da bir miktar yükseldiği gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada endometrium kanserinde hastaların %76'sında yükseldiği gözlenmiştir (125). Özellikle artmış YKL-40 seviyelerinin kötü prognozlu yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (126). YKL-40'ın endometrium kanseri ile ilişkisi az

sayıdaki çalışmada ortaya konmuştur. Yapılacak başka çalışmalarla YKL 40'ın endometrium kanserindeki etkinliğinin araştırılması gerekliliği vurgulanmaktadır (127). Artmış YKL-40 seviyeleri endometrium kanseri dışında kolorektal kanser, glioblastoma, metastatik meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri ile AML ve melanoma gibi kanserlerde de belli bir miktar yükselebilir.

### **DKK-3**

DKK (Dickkopf), Wnt sinyal sisteminin negatif düzenleyicisidir. (Wnt proteinleri, çok iyi korunmuş, sekrete edilen sinyal molekül ailesini oluşturmakta olup, embriyogenez sırasında hücre-hücre etkileşimini düzenlerler.) İnsan genomunda DKK, farklı görevlere sahip dört parçadan oluşur. DKK-3, sistinden zengin iki bölgeye sahiptir. Wnt sinyal yolu ile etkileşimi sonucu embriyonik gelişimde rol oynar. Bu genin ekspresyonunun, özellikle çeşitli kanser hücre tiplerinin azalmasına neden olduğu düşünülmektedir ve bu yüzden bu gen, tümör supressör gen özelliğine sahip olabilir. Yapılan bir çalışmada DKK-3 geninin birçok kanserde down-regüle olduğu ve bu yüzden bir tümör supressör gen olabileceği belirtilmiştir (136).

Yapılan başka çalışmalarda ise DKK-3'ün tümör büyümesinde neo-vaskülarizasyon sırasında önemli bir pro-anjiyogenik faktör olabileceği öne sürülmüştür. Bundan yola çıkarak DKK-3 akciğer, prostat, mesane ve renal hücreli kanserlerde çalışılmıştır. Jinekolojik kanserler üzerine çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Jiang ve arkadaşları, DKK-3'ün jinekolojik kanserlerdeki klinik önemini araştırdıkları çalışmalarında, DKK-3'ün özellikle over ve endometrium kanserlerinin yakalanmasında ve tanısının konmasında etkin olabileceği sonucuna ulaşmışlar (128). Özellikle DKK-3'ü serviks ve endometrium kanser evreleri ile ilişkilendirmişlerdir. Bu çalışma gelecekte yapılacak benzer çalışmalara ışık tutabilir.

Endometrium kanseri için etkin bir tümör belirteci arayışları sonucunda, az sayıdaki çalışmalardan yola çıkarak, biz bu araştırmamızda, YKL-40, HE-4, DKK-3 proteinleri ile CA 125'in endometrium kanserinin tanısındaki etkinliklerini ve prognostik faktörlerle ilişkilerini araştırdık.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Bu prospektif çalışma Mayıs 2011- Mayıs 2012 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi ve Ege Üniversitesi Tıp Fakülteleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Klinikleri'ne başvuran hastaların verileri toplanarak oluşturuldu. Çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin alındı (28.04.2011 tarih ve 167-GOA protokol numaralı 2011/14-18 karar numarası ile) ve tüm hastalar, çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onamları Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu'na alındı. Çalışmaya dahil edilen hastalar 2 gruba ayrıldı:

- 1- Çalışma grubu, endometrial örnekleme sonucu endometriyum kanseri tanısı alan, endometriyum kanseri dışında bilinen kanser tanısı olmayan ve evreleme cerrahisi sonucu tek primeri endometrium kanseri olan 50 hastadan oluşturuldu.
- 2- Kontrol grubu olarak jinekoloji polikliniğine başvurmuş, herhangi bilinen hastalığı olmayan, jinekolojik açıdan herhangi bir patoloji düşünülmemen ve araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllüler dahil edildi.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol gruplarının yaş, gravida (toplam gebelik sayısı), parite (toplam canlı doğum sayısı), özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri; ilaç kullanımı, sigara öyküsü, kilo ölçümü, yapılan transvajinal USG'de endometrial kalınlık ölçümü, menopoz durumları ile endometrium kanseri hastalarında operasyon öncesi rutin bakılan ve kontrol grubunda kontrole geldikleri gün değerlendirilen CA125 değerleri olgu veri kayıt formuna kaydedildi.

Endometrium kanser tanısı almış hastalardan operasyon öncesi operasyona hazırlık amacıyla alınan rutin kan alımı sırasında, kontrol grubundan ise kontrol muayenelerine geldikleri herhangi bir zamanda, HE-4, YKL-40 ve DKK-3 seviyelerini belirlemek için biyokimya tüpüne 10 cc venöz kan alındı. Alınan materyal 10 dakika 3000 rpm devirde santrifüje edilerek serumları ayrıldıktan sonra -80°C derecede saklandı.

Hastalara tedavi ve evreleme amacıyla uygulanan cerrahi prosedürler şöyledir; histerektomi (total abdominal histerektomi veya laparoskopik histerektomi) ve bilateral salpingo-ooferektomi, frozen sonuçlarına göre uygun görülen hastalara pelvik lenf nodu diseksiyonu+/- paraaortik lenf nodu diseksiyonu.

Hastalara uygulanan cerrahi prosedürler ve cerrahi sonrası patoloji sonuçları kaydedildi (evre, derece, myometrial tutulum, servikal tutulum, lenf düğümü tutulumu vb bilgileri). Hastaların evreleri, histolojik tipleri, histolojik dereceleri ve diğer parametreler sınıflandırıldı.

Hasta ve kontrol gruplarında hedeflenen vaka sayısına ulaşıldığında (hasta grubu n=50, kontrol grubu n=50) hastaların -80 C'de saklanan serumları Dokuz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda oda ısısına getirildikten sonra; HE-4, YKL-40 ve DKK-3 serum düzeyleri özel ELİSA kitleri ile ölçüldü (HE-4 EIA 404-10 kiti, MikroVue YKL-40 EIA kiti, RayBio® Human DKK-3 ELİSA kiti). Serum değerleri HE4: 405 nm, YKL-40: 405 nm, DKK-3: 450 nm 'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Kontrol ve endometriyum kanserli hastalarda elde edilen HE-4, YKL40, DKK3 ve Ca125 belirteçlerinin serum seviyeleri karşılaştırıldı ve bu belirteçlerin patolojik tanılar, yaygınlık dereceleri ve prognostik faktörlerle ilişkileri incelendi.

Serum HE-4, YKL40, DKK3 ve Ca125 değerleri ve bu değerlerin prognostik faktörlerle ilişkisi, kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırmalar, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, bağımsız örneklerin ortalamalarının karşılaştırılmasında T-testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Değişkenlere göre Ca-125 ve HE-4, YKL-40 ve DKK-3 için AUC (area under the curve-eğri altında kalan alan) hesaplandı. Değişkenler arası ilişkinin yönünü ve gücünü belirlemek için korelasyon analizi uygulandı. İstatistiksel analizler için SPSS sürüm 15.0 kullanıldı.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### **4. BULGULAR**

Çalışmamıza yapılan endometrial örneklemeler sonucu endometrium kanseri tanısı almış toplam 50 hasta dahil edildi. Bu hastaların 29 tanesinin Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 21 tanesinin ise Ege Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde cerrahi tedavileri uygulandı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri olan yaş, BMI (vücut kitle indeksi), gravite, parite, sigara kullanım oranları ve menopoz durumları Tablo 7 ve 8'de sunulmuştur.

**Tablo 7:** Kontrol ve endometrium kanser hastalarının demografik özellikleri gösterilmiştir.

	Kontrol (N=50)			Endometrial kanser (N=50)			P Değeri
	Ort± Std Deviasyon	Ortanca	Minimum- maksimum	Ort± Std Deviasyon	Ortanca	Minimum- maksimum	
Yaş (yıl)	59,3 ± 7,3	59	45-65	61,6 ± 11,4	60	36-85	0,805
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,4 ± 2,8	26,5	20,7-35	30,7 ± 4,9	30,5	22,2-42	<0,001
Gravida	3,3 ± 1,6	3	1-8	3,4 ± 1,7	4	0-7	0,904
Parite	2,1 ± 0,8	2	0-5	2,2 ± 1	2	0-4	0,534

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamalarına bakıldığında, kontrol grubunda 59,3 ±7,3 iken, kanser grubunda 61,6 ± 11,4 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,805). Vücut kitle indeksleri (BMI) karşılaştırıldığında kontrol grubunda 26,4 ± 2,8 kg/m<sup>2</sup> iken, endometrial kanser grubunda 30,7 ± 4,9 kg/m<sup>2</sup> idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p < 0,001).

Hastaların gravida ve parite durumları karşılaştırıldığında kontrol grubunda gravida ortanca değeri 3 (1-8), parite ortanca değeri 2 (0-5); kanser grubunda gravida ortanca değeri 4 (0-7), parite ortanca değeri 2 (0-4) idi. Her iki grup arasında gravida ve pariteler açısından anlamlı fark saptanmadı (p > 0,05).

Gruplar arası menopoz durumu karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmedi; kontrol grubunun %68'i, kanser grubunun %76'sı menopozda idi (p=0,373).

**Tablo 8:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarının menopoz durumları

	Kontrol (N=50)			Endometrial kanser (N=50)			<i>P</i> Değeri
	yok	var	Toplam	yok	var	toplam	
Menopoz durumu	n=16 (%32)	n=34 (%68)	N=50 (%100)	n=12 (%24)	n=38 (%76)	N=50 (%100)	0,373

**Tablo 9:** Endometrium kanser hastalarının hastaneye başvuru anındaki şikayetleri

Basvuru nedeni	N (%)
Şikayet yok ( kontrolde USG'de EK artışı)	5 (%10)
Adet düzensizliği ya da menoraji	11 (%22)
Kasık ağrısı	1 (%2)
Postmenapozal kanama	33 (%66)
	Toplam 50 (%100)

Tüm kontrol grubundaki 50 hasta, Dokuz Eylül Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne kontrol muayenesi için gelmiş, bilinen hastalığı olmayan, jinekolojik açıdan herhangi bir patoloji düşünülmemen ve araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülerden seçildi. Endometrium kanser grubundaki hastaların başvuru nedenleri; %10'u şikayeti yokken kontrol muayenelerinde USG'de endometrial kalınlık saptanması sonucu ileri tetkiki yapılan hastalar, %22'si adet düzensizliği ya da menoraji nedeniyle başvuran hastalar, %2'sinde kasık ağrısı, % 66'sı ise postmenopozal kanama nedeniyle başvuran hastalardan oluşmaktaydı.

**Tablo 10:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında USG'de ölçülen endometrial kalınlıklarının karşılaştırılması

	Kontrol (N=50)			Endometrial kanser (N=50)			<i>P</i> Değeri
	Ort± Std Deviasyon	Ortanca	Minimum- maksimum	Ort± Std Deviasyon	Ortanca	Minimum- maksimum	
USG'de Endometrial kalınlık(mm)	4,0 ± 1,8	3	2-8	17,6 ± 10,5	13,8	5-45	<0,001

Hastalara başvuru anında yapılan TV-USG'de ölçülen endometrial kalınlığının iki grup arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlıydı; kontrol grubu hastalarda 4,0 ± 1,8 mm ve endometrium kanseri hastalarında 17,6 ± 10,5 mm (p<0,001) idi.

**Tablo 11:** Endometrium kanser hastalarına uygulanan cerrahi tedaviler

Yapılan Operasyon Türü	N (%)
TAH veya L/S-Histerektomi+BSO	14 (%28)
TAH +BSO+BPLND	18 (%36)
TAH +BSO+BPPLND	18 (%36)
	Toplam 50(%100)

Endometrium kanserli hastalara yapılan cerrahi operasyonların dağılımı tablo 11'de verilmiştir. Buna göre hastaların % 28'ine histerektomi (total abdominal histerektomi veya laparoskopik histerektomi) + bilateral salpingooferektomi; %36'sına total abdominal histerektomi+ bilateral salpingooferektomi + pelvik lenf nodu diseksiyonu; % 36'sına total abdominal histerektomi + salpingooferektomi+ pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunu yapıldı.

**Tablo 12:** Endometrium kanseri hastalarına uygulanan cerrahi tedavi sonrasındaki histopatolojik sonuçlar

Postoperatif histopatolojik sonuçlar	N (%)
Endometrioid adenokarsinoma	36 (%72)
Nonendometrioid karsinomalar	14 (%28)
Toplam	50(%100)

Endometrium kanserli hastaların cerrahi tedavi sonrası patoloji sonuçlarının histolojik tiplere göre dağılımına baktığımızda; %72 endometrioid adenokarsinoma, %28 nonendometrioid karsinomalar (müsinöz karsinoma, seröz karsinoma, berrak hücreli karsinoma, mikst tip karsinoma) olarak gelmiştir (Tablo 12).

**Tablo 13:** Endometrium kanseri hastalarının cerrahi evreleme sonuçları

B)Evre	N (%)
1	33 (%66)
2	11 (%22)
3	6 (%12)
4	0 (%0)
Toplam	50 (%100)

Tablo 13'de endometrium kanseri hastalarının evrelerinin dağılımına baktığımızda; % 66'sı evre 1, %22'si evre 2, %12'si evre 3 gelmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda evre 4 endometrium kanseri saptanmamıştır.



**Tablo 14:** Endometrium kanseri hastalarının histolojik gradelerinin dağılımı

Histolojik Grade	N (%)
1	28 (%56)
2	5 (%10)
3	17 (%34)
Toplam	50 (%100)

Tablo 14'de ise hastaların histolojik gradeleri verilmiştir; %56'sı grade 1, %10'u grade 2, %34'ü grade 3 olarak saptanmıştır.

**Tablo 15:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (N=50)			Endometrial kanser (N=50)			P Değeri
	Mean± Std Deviasyon	Median	Minimum-maksimum	Mean± Std Deviasyon	Median	Minimum-maksimum	
Ca-125 (U/ mL)	6,78±3,85	6,00	2 - 20	19,50±21,08	12,50	5 - 127,80	<0,0001*
YKL-40 (ng/mL)	63,77±28,83	57,37	11,08-129,79	118,77±50,46	119,87	21,24-232,69	<0,0001*
HE-4 (pmol/L)	39,96±8,86	40,56	24,60-63,11	158,11±341,72	88,87	34,48-2444,0	<0,0001*
DKK-3 (ng/mL)	67,42±28,69	62,73	27,28-159,73	63,25±26,83	56,76	19,44-151,38	0,454**

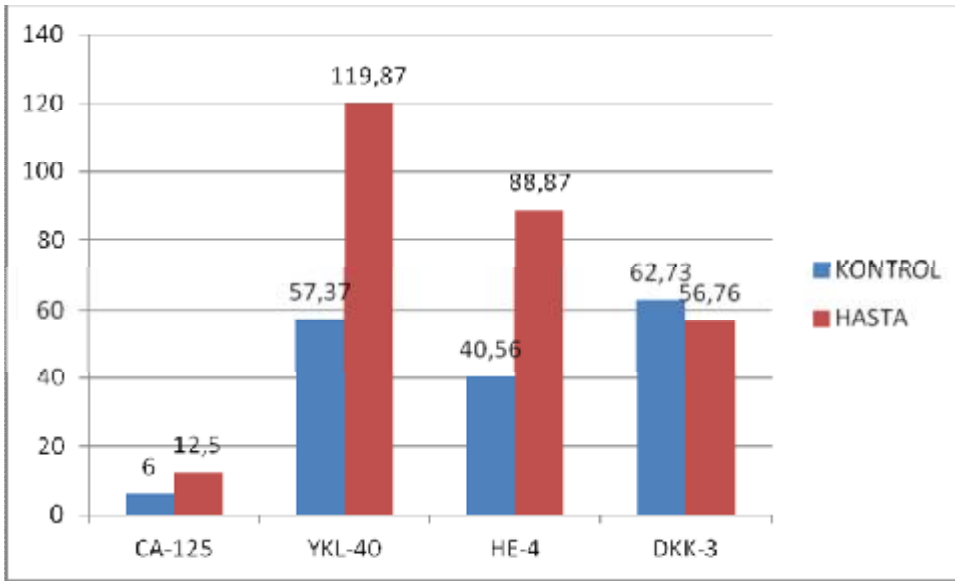
\*P < 0.05 (Mann-Whitney U Testi)

\*\* P < .05 (t-testi)

Tablo 15, CA 125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 serum değerlerinin, kontrol ve endometrium kanser grupları arasındaki karşılaştırılması yapılmıştır. Bu karşılaştırma yapılırken CA 125, YKL-40 ve HE-4 için non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. DKK-3 için ise parametrik koşulları sağladığı için t-testi uygulanmıştır. Preoperatif serum CA 125 değerleri açısından kontrol ve endometrium kanser grupları kıyaslandığında, kontrol grubunda preoperatif serum CA 125 ortanca değeri 6,00 U/ mL, kanser grubunda 12,5 U/ mL olup aradaki bu fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıdır (p<0,0001). Preoperatif serum YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında; kontrol grubunda YKL-40 ortanca değeri 57,37 ng/mL , kanser grubunda 119,87 ng/mL olup aradaki bu fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıdır (p<0,0001). Preoperatif serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılması

yapıldığında; kontrol grubunda HE-4 ortalama değeri 40,56 pmol/L iken, kanserli hasta grubunda 88,87 pmol/L olup, aradaki bu fark istatistiksel olarak belirgin anlamlıdır ( $p < 0,0001$ ). Preoperatif serum DKK-3 değerleri iki grupta karşılaştırıldığında; kontrol grubunda DKK-3 ortalama değeri 62,73 ng/mL iken, kanserli hasta grubunda daha düşük olup 56,76 ng/mL, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p = 0,454$ ).

**Grafik 1:** Kontrol ve endometrium kanseri hastalarında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması grafiği



Grafik 1'de kontrol ve endometrium kanseri hastalarında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 markerlarının ortalama değerlerinin karşılaştırılması grafik halinde gösterilmiştir.

**Tablo 16:** Endometrium kanseri evreleri arasında serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Evre-1</b>	<b>Evre-2</b>	<b>Evre-3</b>	<b>P değeri</b>
	<b>N=33</b>	<b>N=11</b>	<b>N=6</b>	
<b>Ca-125 (U/ mL)</b>				<b>0,965</b>
<b>Ortalama</b>	17,24	23,15	25,26	
<b>Ortanca</b>	12	13	21,25	
<b>Std.deviasyon</b>	20,70	23,09	21,09	
<b>Min-max</b>	6-127,80	5,30-83	5-56	
<b>YKL-40 (ng/mL)</b>				<b>0,449</b>
<b>Ortalama</b>	118,66	110,50	134,52	
<b>Ortanca</b>	113,34	105,60	147,62	
<b>Std.deviasyon</b>	51,04	46,26	59,63	
<b>Min-max</b>	29,79-232,69	62,05-179,79	21,24-195,44	
<b>HE-4 (pmol/L)</b>				<b>0,012</b>
<b>Ortalama</b>	150,78	192,17	135,95	
<b>Ortanca</b>	60,71	105,04	115,10	
<b>Std.deviasyon</b>	414,05	134,82	85,71	
<b>Min-max</b>	35,52-2444,0	34,48-471,51	47,99-292,80	
<b>DKK-3 (ng/mL)</b>				<b>0,485</b>
<b>Ortalama</b>	64,60	55,40	70,18	
<b>Ortanca</b>	58,46	53,56	66,74	
<b>Std.deviasyon</b>	28,22	23,24	25,90	
<b>Min-max</b>	20,22-151,38	19,44-112,01	47,12-119,17	

Kruskal Wallis testi ( $p < 0,0166$ )

Tablo 16’da, endometrium kanserinin evreleri arasında bakılan moleküllerin serum değerleri arasındaki fark araştırılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalarda evre 4 endometrium kanseri bulunmadığı için karşılaştırma üç evre arasında yapılmıştır. Analiz testi ikiden fazla grup için yapıldığından Kruskal Wallis testi kullanılmış ve Bonferroni düzeltmesi ile p değeri üçe bölünerek  $p < 0,0166$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Buna göre preoperatif CA-125, YKL-40 ve DKK-3 serum değerleri üç evre arasında belirgin farklılık göstermezken, preoperatif HE-4 serum değerleri ise evreler arası farklı olup, bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,012$ ). HE-4 açısından (üç evre grubu arasında) anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını bulmak için 2’li Mann Whitney U testi yapıldı. Üç grup incelendiğinde; Evre 1 ve 2 arasında belirgin istatistiksel anlamlı fark var ( $p=0,007$ ), Evre 1 ve 3 arasında anlamlı fark yok ( $p=0,091$ ), Evre 2 ve 3 arasında anlamlı fark yok ( $p=0,35$ ) olarak bulundu. Bu

verilerle, HE-4 için üç evre arasındaki belirgin ve istatistiksel olarak anlamlı olan farkın evre 1 ve 2'nin farkından kaynaklandığı sonucuna varıldı.

**Tablo 17:** Serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin endometrium kanserinin erken ve geç evre olarak sınıflandırılması durumunda evreler arası karşılaştırılması

	Erken Evre ( evre 1)	Geç Evre (Evre2 ve 3)	P değeri
	N=33	N=17	
<b>Ca-125 (U/ mL)</b>			<b>0,790</b>
<b>Ortalama</b>	17,24	23,90	
<b>Ortanca</b>	12	13	
<b>Std.deviasyon</b>	20,70	21,75	
<b>Min-max</b>	6-127,80	5- 83	
<b>YKL-40 (ng/mL)</b>			<b>0,798</b>
<b>Ortalama</b>	118,66	118,98	
<b>Ortanca</b>	113,34	132,85	
<b>Std.deviasyon</b>	51,04	50,88	
<b>Min-max</b>	29,79-232,69	21,24-195,44	
<b>HE-4 (pmol/L)</b>			<b><u>0,004</u></b>
<b>Ortalama</b>	150,78	172,33	
<b>Ortanca</b>	60,71	105,04	
<b>Std.deviasyon</b>	414,05	120,09	
<b>Min-max</b>	35,52-2444	34,48-471,51	
<b>DKK-3 (ng/mL)</b>			<b>0,645</b>
<b>Ortalama</b>	64,60	60,61	
<b>Ortanca</b>	58,46	54,47	
<b>Std.deviasyon</b>	28,22	24,5	
<b>Min-max</b>	20,22-151,38	19,44-119,17	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 17'de, endometrium kanserinin evreleri erken evre (evre 1) ve geç evre (evre 2 ve 3) olarak iki gruba ayrılıp, preoperatif bakılan moleküllerin serum değerlerinin, gruplar arasındaki farkı araştırılmıştır. Sonuçlara bakıldığında CA 125, YKL-40 ve DKK-3 serum seviyelerinin erken ve geç evreler arasında belirgin fark oluşturmadığı görülürken, HE-4 seviyesinin ise geç evrede belirgin arttığı (erken evre ortanca değeri 60,71 pmol/L; geç evre ortanca değeri 105,04 pmol/L) ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (p=0,004).

**Tablo 18:** Endometrium kanserinde gradeler arası serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

	<b>Grade 1</b>	<b>Grade 2</b>	<b>Grade 3</b>	<b>P değeri</b>
	<b>N=28</b>	<b>N=5</b>	<b>N=17</b>	
<b>Ca-125 (U/ mL)</b>				<b>0,971</b>
<b>Ortalama</b>	<b>20,25</b>	<b>18, 24</b>	<b>18,63</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>12,5</b>	<b>13,0</b>	<b>12,0</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>23,97</b>	<b>13,75</b>	<b>18,49</b>	
<b>Min-max</b>	<b>6,27-127,80</b>	<b>6-41</b>	<b>5-83</b>	
<b>YKL-40 (ng/mL)</b>				<b>0,027</b>
<b>Ortalama</b>	<b>102,06</b>	<b>131,59</b>	<b>142,52</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>97,05</b>	<b>150,76</b>	<b>143,82</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>41,32</b>	<b>43,57</b>	<b>57,48</b>	
<b>Min-max</b>	<b>29,79-195,44</b>	<b>62,05-172,21</b>	<b>21,24-232,69</b>	
<b>HE-4 (pmol/L)</b>				<b>0,271</b>
<b>Ortalama</b>	<b>97,38</b>	<b>149,48</b>	<b>260,67</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>61,61</b>	<b>147,19</b>	<b>89,20</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>75,09</b>	<b>88,26</b>	<b>573,16</b>	
<b>Min-max</b>	<b>35,52-322,70</b>	<b>38,69-273,86</b>	<b>34,48-2444,0</b>	
<b>DKK-3 (ng/mL)</b>				<b>0,279</b>
<b>Ortalama</b>	<b>58,73</b>	<b>57,17</b>	<b>72,47</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>54,32</b>	<b>53,41</b>	<b>67,40</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>24,34</b>	<b>27,26</b>	<b>29,69</b>	
<b>Min-max</b>	<b>19,44-119,17</b>	<b>28,92-95,78</b>	<b>32,64-151,38</b>	

Kruskal Wallis testi ( $p<0,0166$ )

Tablo 18’de, endometrium kanserinde, histolojik gradelerle incelenen moleküllerin serum seviyeleri karşılaştırılmıştır. Analiz testi ikiden fazla grup için yapıldığından Kruskal Wallis testi kullanılmış ve Bonferroni düzeltmesi ile p değeri üçe bölünerek  $P<0,0166$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde histolojik grade grupları arasında, molekül değerlerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür.

**Tablo 19:** Erken evre (evre 1) endometrium kanseri hastalarının endometrioid ve nonendometrioid kanser olarak sınıflandırılması durumunda serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

	Erken evre Endometrioid adenokarsinom	Erken evre Non-endometrioid karsinom	P değeri
	N=25	N=8	
<b>Ca-125 (U/ mL)</b>			<b>0,789</b>
<b>Ortalama</b>	<b>17,99</b>	<b>14,87</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>13</b>	<b>11,75</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>23,58</b>	<b>6,68</b>	
<b>Min-max</b>	<b>6-127,8</b>	<b>9-26</b>	
<b>YKL-40 (ng/mL)</b>			<b><u>0,022</u></b>
<b>Ortalama</b>	<b>105,14</b>	<b>160,91</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>101,40</b>	<b>160,41</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>40,48</b>	<b>60,00</b>	
<b>Min-max</b>	<b>29,79-177,53</b>	<b>86,4-232,69</b>	
<b>HE-4 (pmol/L)</b>			<b>0,190</b>
<b>Ortalama</b>	<b>76,27</b>	<b>383,64</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>59,52</b>	<b>74,20</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>44,08</b>	<b>833,82</b>	
<b>Min-max</b>	<b>35,52-184,75</b>	<b>35,52-2444</b>	
<b>DKK-3 (ng/mL)</b>			<b>0,089</b>
<b>Ortalama</b>	<b>59,08</b>	<b>81,86</b>	
<b>Ortanca</b>	<b>55,23</b>	<b>77,14</b>	
<b>Std.deviasyon</b>	<b>24,17</b>	<b>34,48</b>	
<b>Min-max</b>	<b>20,22-115,12</b>	<b>42,44-151,38</b>	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 19’da erken evre (evre 1) endometrium kanseri hastalarını endometrioid adenokarsinom ve non-endometrioid karsinom olarak ikiye ayırarak, iki farklı grup oluşturulmuştur ve bu gruplar arasında moleküler değerler karşılaştırılmıştır. CA 125 için iki grup arasında fark izlenmezken, HE4 ve DKK-3 ortanca değerlerinin, non-endometrioid tip kanserlerde daha yüksek olduğu izlense de, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildir. YKL-40 ise non-endometrioid kanser tipinde, endometrioid kanser tipine göre belirgin yüksek ortanca değerine sahip olup (sırasıyla 101,40 ng/mL ve 160,41 ng/mL) aradaki bu belirgin yükseklik istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,022).

Tablo 20,21,22,23'de araştıamımızdaki bu moleküllerin (CA 125, YKL-40, HE-4, DKK-3), aynı zamanda prognostik faktörler olarak da kabul edilen, patolojik parametrelerle ayrı ayrı ilişkileri incelenmiştir.

**Tablo 20:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum CA-125 değerlerininin karşılaştırılması

		Ca-125		
		N	Ortalama± Std deviasyon (U/ mL)	P değeri
<b>Myometrial İnvazyon</b>	<b>Yok veya &lt;%50</b>	33	18,05±21,32	0,689
	<b>≥%50</b>	17	22,31±20,96	
<b>Alt uterin Segment Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	32	18,69±21,62	0,992
	<b>Var</b>	18	20,95±20,62	
<b>Endoservikal Stromal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	36	18,12±20,38	0,762
	<b>Var</b>	14	23,05±23,20	
<b>Lenfovasküler Aralık İnvazyonu</b>	<b>Yok</b>	29	18,17±22,46	0,753
	<b>Var</b>	21	21,34±19,41	
<b>Uterin Serozal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	49	19,76±21,22	0,155
	<b>Var</b>	1	7,00	
<b>Tubal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	49	19,69±21,26	0,405
	<b>Var</b>	1	10,00	
<b>Overyan Tutulum</b>	<b>Yok</b>	48	19,53±21,34	0,729
	<b>Var</b>	2	18,75±19,44	
<b>Pelvik Lenf Nodu Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	47	18,53±20,74	0,336
	<b>Var</b>	3	34,70±25,11	
<b>Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	49	19,76±21,22	0,155
	<b>Var</b>	1	7,00	
<b>Batın Yıkama sıvısı</b>	<b>Negatif</b>	47	20,15±21,59	0,135
	<b>Pozitif</b>	3	9,40±3,17	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 20' de CA-125 ile olan sonuçlara bakıldığında, istatistiksel I anlamlı bir fark saptanmamıştır. %50'nin üstü myometrial invazyon, alt uterin segment tutulumu, servikal stromal tutulum, LVAI (lenfovasküler alan invazyonu) pozitifliği, pelvik lenf nodu tutulum olan vakarda CA 125 seviyeleri bir miktar yüksek olsa da, bu yükseklik istatistiksel bir fark oluşturmamıştır.

**Tablo-21:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum YKL-40 değerlerinin karşılaştırılması

		YKL-40		
		N	Ortalama± Std Deviasyon (ng/ mL)	P değeri
Myometrial İnvazyon	Yok veya <%50	33	112,57±50,39	0,251
	≥%50	17	130,79±49,87	
Alt uterin Segment Tutulumu	Yok	32	124,67±49,96	0,249
	Var	18	108,27±51,05	
Endoservikal Stromal Tutulum	Yok	36	120,66±49,34	0,730
	Var	14	113,90±54,85	
Lenfovasküler Aralık İnvazyonu	Yok	29	108,92±52,36	0,099
	Var	21	132,37±45,45	
Uterin Serozal Tutulum	Yok	49	117,88±50,59	0,315
	Var	1	162,37	
Tubal Tutulum	Yok	49	118,48±50,95	0,703
	Var	1	132,85	
Overyan Tutulum	Yok	48	120,04±49,22	0,586
	Var	2	88,25±94,77	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	47	115,76±50,25	0,063
	Var	3	165,93±27,90	
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	49	117,88±50,59	0,315
	Var	1	162,37	
Batın Yıkama sıvısı	Negatif	47	118,95±51,13	0,870
	Pozitif	3	115,86±47,53	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 21'de YKL-40 ile olan sonuçlara bakıldığında, istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Görüldüğü üzere, YKL-40'ın myometrial invazyon artışı ile bir miktar yükseldiği, LVI pozitifliğinde, uterin serozal tutulumda, tubal tutulumda, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumunda, tutulum olmayanlara göre serum değerlerinin bir miktar daha yüksek olduğu görülmüştür, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.



**Tablo 22:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılması

		HE-4		
		N	Ortalama± Std deviasyon (pmol/L)	P değeri
Myometrial İnvazyon	Yok veya <%50	33	95,18±80,64	0,001*
	≥%50	17	280,26±566,21	
Alt uterin Segment Tutulumu	Yok	32	82,94±49,95	0,017*
	Var	18	160,56±122,57	
Endoservikal Stromal Tutulum	Yok	36	148,93±396,03	0,013*
	Var	14	181,70±130,60	
Lenfovasküler Aralık İnvazyonu	Yok	29	84,56±71,64	<0,0001*
	Var	21	259,67±510,14	
Uterin Serozal Tutulumu	Yok	49	159,51±345,12	0,972
	Var	1	89,20	
Tubal Tutulum	Yok	49	159,43±345,13	0,835
	Var	1	93,25	
Overyan Tutulum	Yok	48	160,84±348,52	0,843
	Var	2	92,47±62,90	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	47	156,76±351,98	0,147
	Var	3	179,18±103,83	
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	49	159,51±345,12	0,972
	Var	1	89,20	
Batın Yıkama sıvısı	Negatif	47	160,74±351,96	0,951
	Pozitif	3	116,89±95,12	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 22’de prognostik faktörlerle HE-4 seviyelerinin karşılaştırılması incelendiğinde, diğer moleküllerden farklı olarak HE4’ün, myometrial invazyon derinliğinin artışı, alt uterin segment tutulumu, endoservikal stromal tutulum ve lenfovasküler aralık invazyonu varlığında istatistiksel olarak anlamlı artmış olduğu izlenmektedir. Myometrial invazyon ile ilişkisinde, myometrial invazyon olmayan veya %50’nin altında myometrial invazyon grubunda, HE4 ortalaması 95,18±80,64 pmol/L iken, myometrial invazyonun %50 ve üzeri invazyonlarda HE4 ortalaması 280,26±566,21 pmol/L olarak hesaplanmıştır, bu myometrial invazyon derecelendirmesi ile HE4’de görülen bu belirgin artış istatistiksel olarak da anlamlı çıkmıştır (p=0,001).

Alt uterin segment tutulumunda HE4'ün değişimi incelendiğinde, tutulum olmayan grupta  $82,94 \pm 49,95$  pmol/L iken, tutulum olan grupta  $160,56 \pm 122,57$  pmol/L olup, aradaki bu artış istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $p=0,017$ ). Endoservikal stromal tutulumla HE-4 değişimi incelendiğinde ise, tutulum olmayan grupta ortalama değer  $148,93 \pm 396,03$  pmol/L iken, tutulum olan grupta  $181,70 \pm 130,60$  pmol/L olup, aradaki bu belirgin artış istatistiksel olarak da anlamlıdır ( $p=0,013$ ). Bir diğer önemli sonuç da HE4'ün lenfovasküler alan invazyonu ile olan ilişkisidir. LVI olmayan grupta HE4 ortalaması  $84,56 \pm 71,64$  pmol/L iken, LVI olan grupta neredeyse 3 kat artış olmuş ve ortalama HE4 seviyesi  $259,67 \pm 510,14$  pmol/L gelmiştir. Bu iki grup arasındaki artış istatistiksel olarak belirgin anlamlıdır ( $p < 0,0001$ ).

Genel olarak bakıldığında, diğer pelvik lenf nodu parametresindeki tutulumda da HE4 seviyelerin arttığı fakat bunun istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı görölmektedir.

**Tablo 23:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

		DKK-3		
		N	Ortalama± Std Deviasyon (U/ mL)	P değeri
<b>Myometrial İnvazyon</b>	<b>Yok veya &lt;%50</b>	33	60,97±27,68	0,316
	<b>≥%50</b>	17	67,66±25,31	
<b>Alt uterin Segment Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	32	65,33±27,69	0,419
	<b>Var</b>	18	59,53±25,56	
<b>Endoservikal Stromal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	36	65,80±28,60	0,331
	<b>Var</b>	14	56,69±21,13	
<b>Lenfovasküler Aralık İnvazyonu</b>	<b>Yok</b>	29	60,56±27,44	0,271
	<b>Var</b>	21	66,96±26,15	
<b>Uterin Serozal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	49	63,57±27,00	0,386
	<b>Var</b>	1	47,12	
<b>Tubal Tutulum</b>	<b>Yok</b>	49	63,51±27,04	0,556
	<b>Var</b>	1	50,25	
<b>Overyan Tutulum</b>	<b>Yok</b>	48	63,00±27,36	0,428
	<b>Var</b>	2	69,24±2,60	
<b>Pelvik Lenf Nodu Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	47	62,34±26,31	0,500
	<b>Var</b>	3	77,45±37,34	
<b>Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu</b>	<b>Yok</b>	49	63,57±27,00	0,386
	<b>Var</b>	1	47,12	
<b>Batın Yıkama sıvısı</b>	<b>Negatif</b>	47	64,52±27,05	0,107
	<b>Pozitif</b>	3	43,20±12,77	

Mann Whitney U testi (p<0,05)

Tablo 23'de DKK-3'ün prognostik faktörler olan patolojik parametrelerle olan karşılaştırılmasına bakıldığında, istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır.

**Tablo 24:** Endometrium kanserinin patolojik parametreleri ile serum CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3 değerlerinin karşılaştırılması

		CA-125			YKL-40			HE-4			DKK-3		
		N	Mean (U/ mL)	P değeri	N	Mean (ng/ mL)	P değeri	N	Mean (pmol/L)	P değeri	N	Mean (ng/mL)	P değeri
Myometrial İnvazyon	<%50	33	18,05±21,32	0,689	33	112,57±50,39	0,251	33	<b>95,18±80,64</b>	<b>0,001*</b>	33	60,97±27,68	0,316
	≥%50		22,31±20,96			17						130,79±49,87	
Alt uterin Segment Tutulumu	<b>Yok</b>	32	18,69±21,62	0,992	32	124,67±49,96	0,249	32	<b>82,94±46,95</b>	<b>0,017*</b>	32	65,33±27,69	0,419
	<b>Var</b>	18	20,95±20,62		18	108,27±51,05		18	<b>160,56±122,57</b>		18	59,53±25,56	
Endoservikal Stromal Tutulum	<b>Yok</b>	36	18,12±20,38	0,762	36	120,66±49,34	0,730	36	<b>148,93±396,03</b>	<b>0,013*</b>	36	65,80±28,60	0,331
	<b>Var</b>	14	23,05±23,20		14	113,90±54,85		14	<b>181,70±130,60</b>		14	56,69±21,13	
Lenfovasküler Aralık İnvazyonu	<b>Yok</b>	29	18,17±22,46	0,753	29	108,92±52,36	0,099	29	<b>84,56±71,64</b>	<b>&lt;0,0001*</b>	29	60,56±27,44	0,271
	<b>Var</b>	21	21,34±19,41		21	132,37±45,45		21	<b>259,67±510,14</b>		21	66,96±26,15	
Uterin Serozal Tutulum	<b>Yok</b>	49	19,76±21,22	0,155	49	117,88±50,59	0,315	49	159,51±345,12	0,972	49	63,57±27,00	0,386
	<b>Var</b>	1	7,00		1	162,37		1	89,20		1	47,12	
Tubal Tutulum	<b>Yok</b>	49	19,69±21,26	0,405	49	118,48±50,95	0,703	49	159,43±345,13	0,835	49	63,51±27,04	0,556
	<b>Var</b>	1	10,00		1	132,85		1	93,25		1	50,25	
Overyan Tutulum	<b>Yok</b>	48	19,53±21,34	0,729	48	120,04±49,22	0,586	48	160,84±348,52	0,843	48	63,00±27,36	0,428
	<b>Var</b>	2	18,75±19,44		2	88,25±94,77		2	92,47±62,90		2	69,24±2,60	
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	<b>Yok</b>	47	18,53±20,74	0,336	47	115,76±50,25	0,063	47	156,76±351,98	0,147	47	62,34±26,31	0,500
	<b>Var</b>	3	34,70±25,11		3	165,93±27,90		3	179,18±103,83		3	77,45±37,34	
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	<b>Yok</b>	49	19,76±21,22	0,155	49	117,88±50,59	0,315	49	159,51±345,12	0,972	49	63,57±27,00	0,386
	<b>Var</b>	1	7,00		1	162,37		1	89,20		1	47,12	
Batın Yıkama sıvısı	<b>Negatif</b>	47	20,15±21,59	0,135	47	118,95±51,13	0,870	47	160,74±351,96	0,951	47	64,52±27,05	0,107
	<b>Pozitif</b>	3	9,40±3,17		3	115,86±47,53		3	116,89±95,12		3	43,20±12,77	

CA-125'in vücut kitle indeksi (BMI) ile korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde iki parametre arasında ( $p=0,48$ ;  $r=0,198$ ) anlamlı pozitif yönde fakat zayıf bir korelasyonu mevcuttur. YKL-40 ile BMI arasında, anlamlı pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon tespit edildi ( $p<0,001$ ;  $r=0,362$ ). HE4 ile BMI arasında, anlamlı pozitif yönde ve orta kuvvette bir korelasyon tespit edildi ( $p<0,001$ ;  $r=0,316$ ). DKK-3 ve BMI arasında ise negatif yönde, zayıf bir korelasyon olmasına rağmen anlamlı değildi ( $p=0,177$ ;  $r=-0,136$ ).

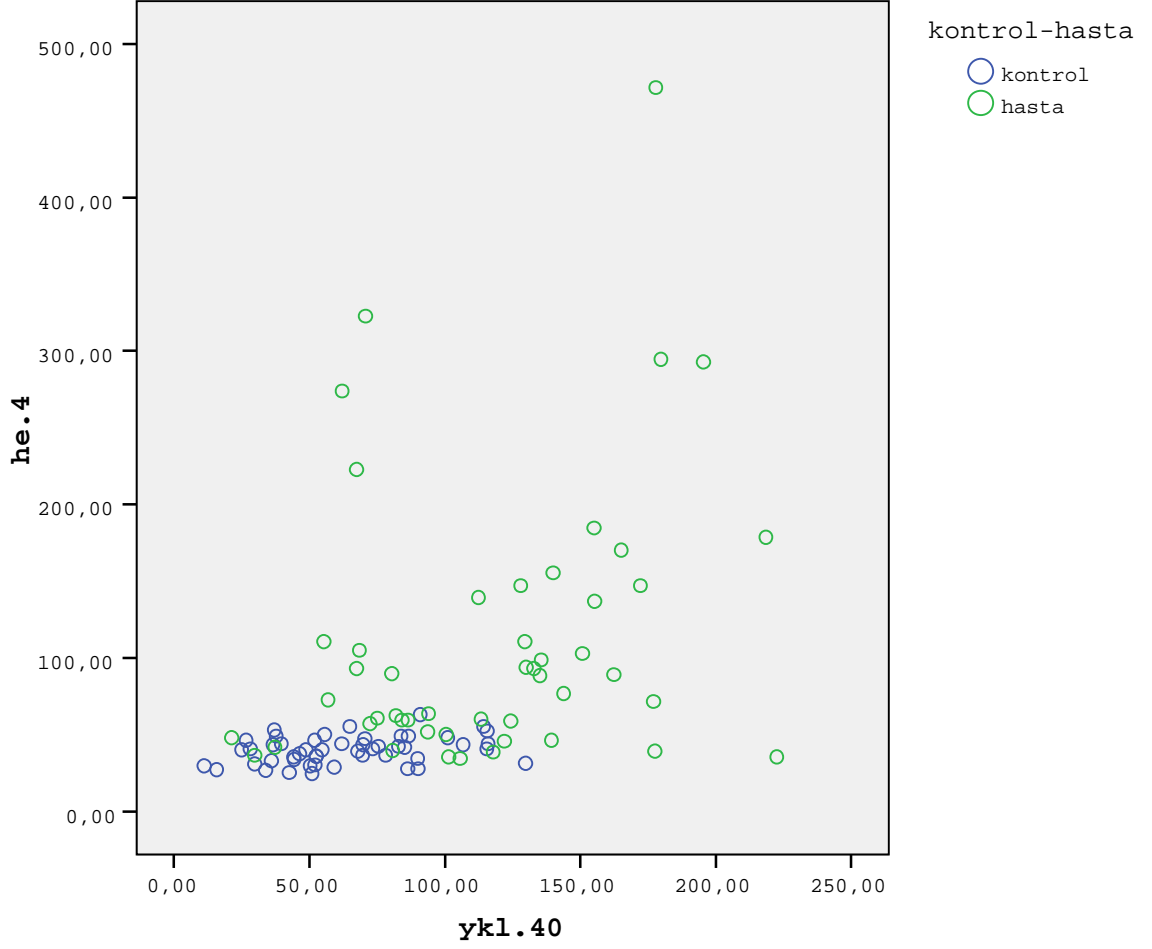
CA125'in histolojik derece ile korelasyonuna bakıldığında, anlamlı olmayan çok zayıf negatif yönde bir korelasyon mevcuttu ( $p=0,797$ ;  $r=-0,037$ ). YKL-40'ın histolojik dereceler ile korelasyonuna bakıldığında ise, orta kuvvette pozitif yönde anlamlı bir korelasyon vardı ( $p=0,007$ ;  $r=0,378$ ). HE-4 ile histolojik dereceler arasındaki korelasyonda ise, anlamlı olmayan pozitif yönde zayıf bir korelasyon vardı ( $r=0,221$ ;  $p=0,124$ ). DKK-3 ile histolojik derece arasındaki korelasyon, anlamlı olmayan pozitif ve zayıf bir korelasyondur ( $r=0,231$ ;  $p=0,106$ ).

CA125'in evre ile korelasyonuna bakıldığında, anlamlı olmayan pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,143$ ;  $p=0,323$ ). YKL-40 ve evre korelasyonu ise yine anlamlı olmayan pozitif yönde ve zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,130$ ;  $p=0,368$ ). HE-4 ile evre arasında, anlamlı olmayan pozitif yönde zayıf bir korelasyon vardı ( $r=0,097$ ;  $p=0,503$ ). DKK-3 ile evre arasında anlamlı bir korelasyon yoktu ( $r=0,018$ ;  $p=0,901$ ).

CA125 ve YKL-40 arasında anlamlı, pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,204$ ;  $p=0,042$ ). CA 125 ile HE-4 arasında anlamlı, pozitif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu ( $r=0,211$ ;  $p=0,035$ ). CA125 ile DKK-3 arasındaki negatif yönde zayıf korelasyon anlamlı değildi ( $r=-0,112$ ;  $p=0,267$ ).

HE-4 ile YKL-40 arasındaki korelasyona bakıldığında ise, anlamlı pozitif yönde orta kuvvette bir korelasyon tespit edildi ( $r=0,407$ ;  $p<0,001$ ).

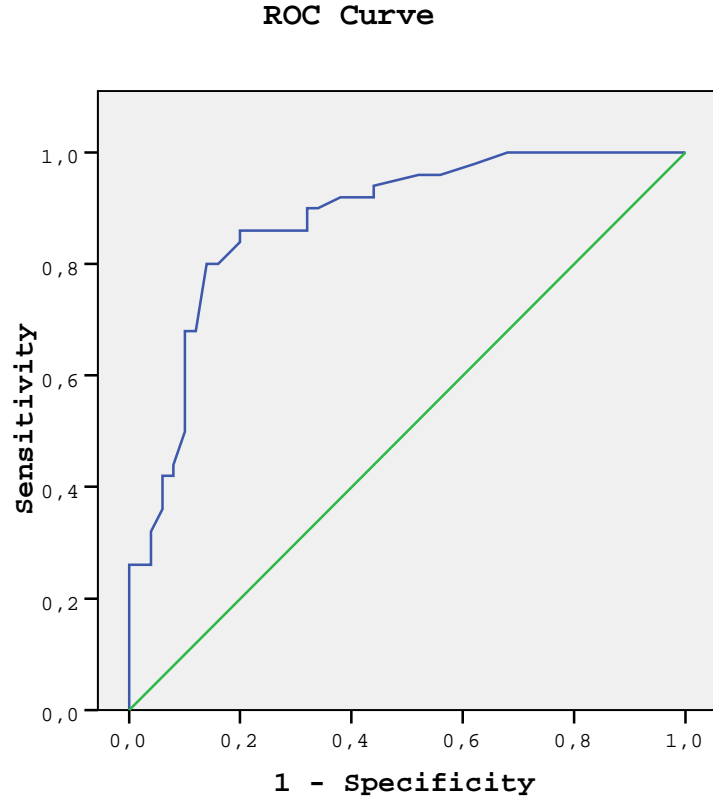
Şekil- 1: YKL-40 ve HE-4'ün kontrol-hasta gruplarına göre korelasyon grafisi



\*grafi çizimi sırasında grafinin daha net anlaşılabilmesi için HE4'e ait 2444 değerli uç nokta çıkarılmıştır.

Endometrium kanserinde CA125 için çizilen ROC eğrisinde (şekil-2), eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksekti (AUC=0,877;  $p<0,001$ ), bu nedenle tanı değeri yüksek olarak değerlendirildi. Sınır değer (cut-off value), 5,95 U/ mL alındığında sensitivite %96, spesifisite %48 iken, sınır değer 7,45 alındığında sensitivite %90, spesifisite %68 bulundu.

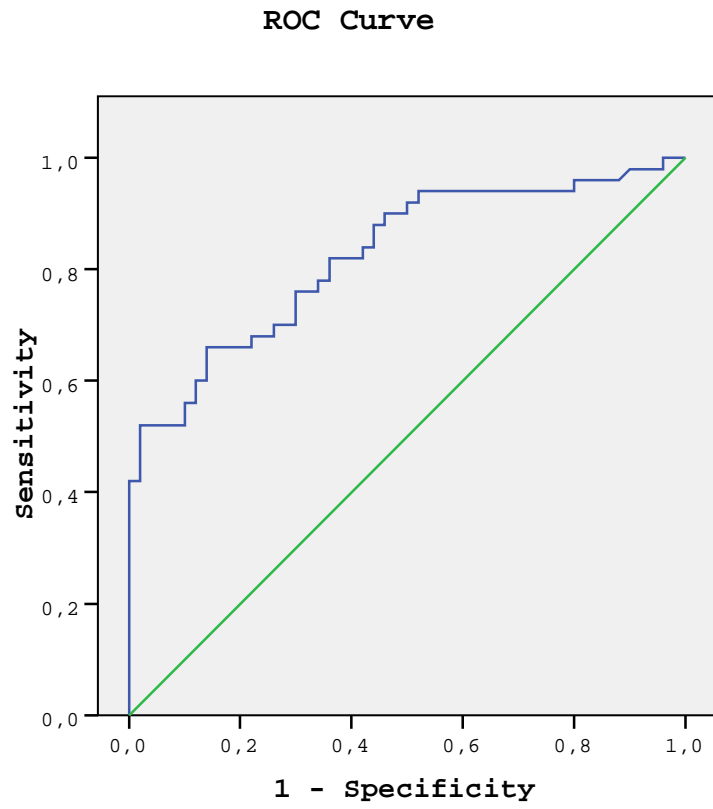
Şekil-2: Endometrium Kanserinde CA-125 ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Endometrium Kanserinde YKL-40 için çizilen ROC eğrisinde (şekil-3), eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksekti ( $AUC=0,823$ ;  $p<0,001$ ), bu nedenle tanı değeri yüksek olarak değerlendirildi. Sınır değeri (cut-off value), 54,95 ng/mL alındığında sensitivite %94, spesifisite %48 iken, sınır değeri 61,97 alındığında sensitivite %90, spesifisite %54 bulundu.

Şekil-3: Endometrium Kanserinde YKL-40 ROC eğrisi

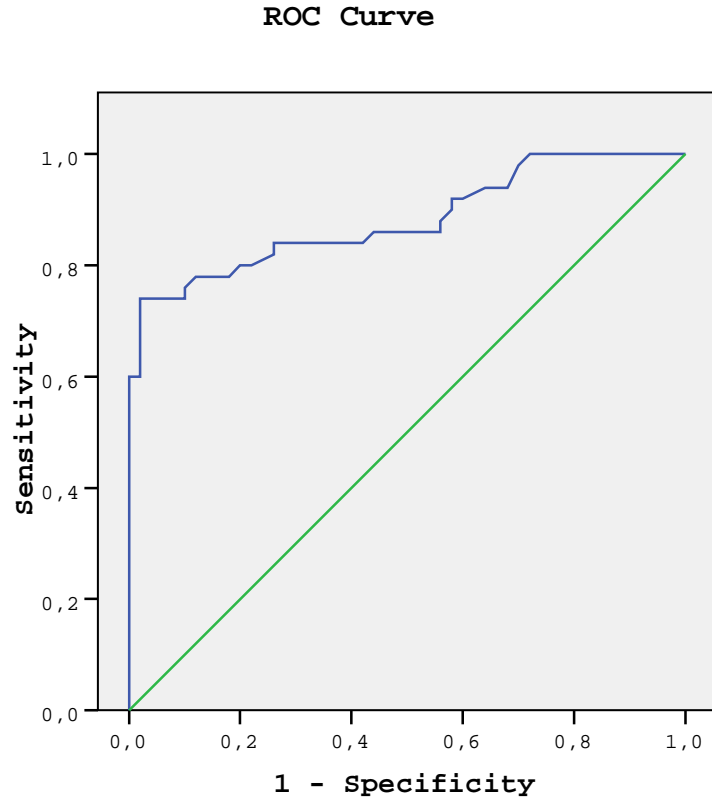


Diagonal segments are produced by ties.



Endometrium Kanserinde HE-4 için çizilen ROC eğrisinde (şekil-4), eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksekti (AUC=0,882;  $p<0,001$ ), bu nedenle tanı değeri yüksek olarak değerlendirildi. Sınır değer (cut-off value), 36,30 pmol/L alındığında sensitivite %94, spesifisite %36 iken, sınır değer 38,95 pmol/L alındığında sensitivite %90, spesifisite %42 bulundu.

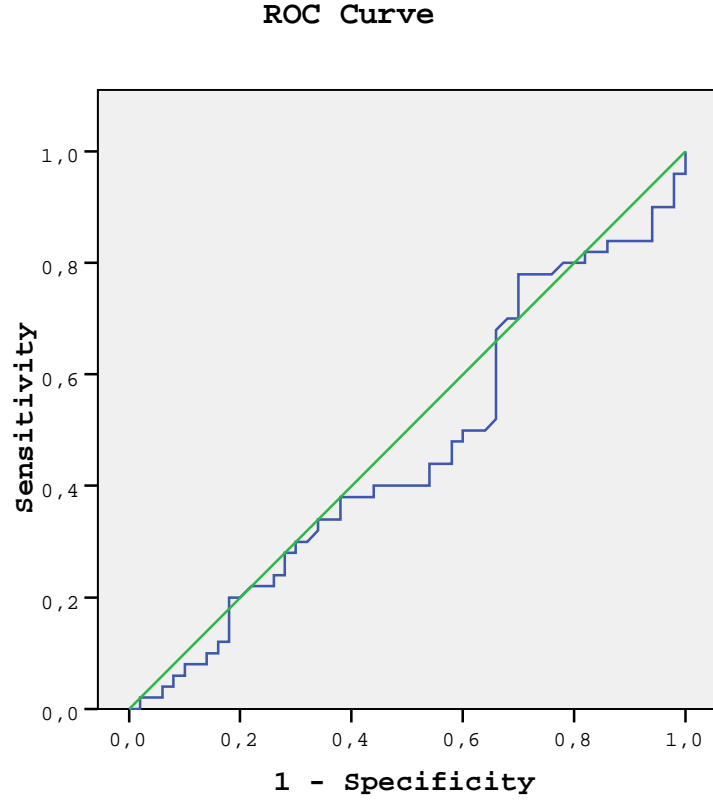
Şekil-4: Endometrium Kanserinde HE-4 ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

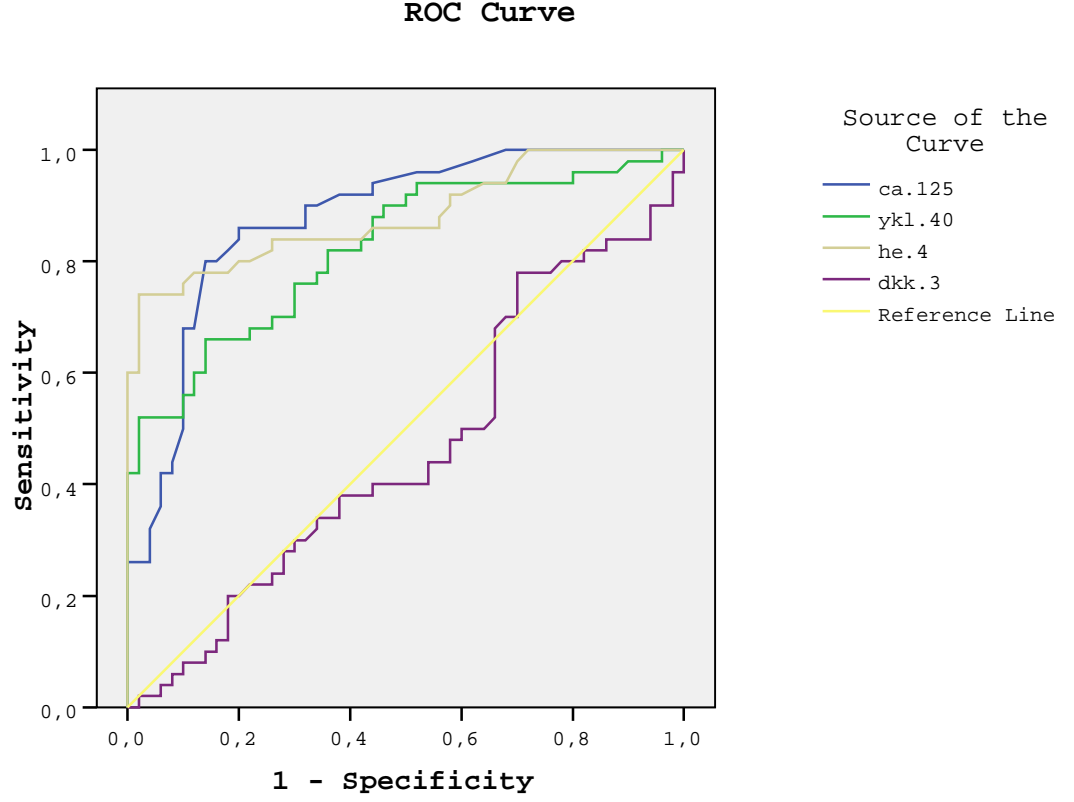
Endometrium Kanserinde DKK-3 için çizilen ROC eğrisinde (şekil-5), eğrinin altında kalan alan 0,461 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,506$ ). Eğri altı kalan alanın düşük olması, sensitivite ve spesifisite değerlerinin düşük olması nedeniyle tanı değeri düşük olarak yorumlandı.

Şekil-5: Endometrium Kanserinde DKK-3 ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil-6: Endometrium Kanserinde CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3'ün ROC eğrilerinin birlikte sunumu



Diagonal segments are produced by ties.

Tablo- 25: CA-125, YKL-40, HE-4 ve DKK-3'ün Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değerleri

	AUC	P değeri
CA-125	0,877	<0,001*
YKL-40	0,823	<0,001*
HE-4	0,882	<0,001*
DKK-3	0,461	0,506

## **5.TARTIŞMA**

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde ve Türkiye'de en sık görülen jinekolojik kanserdir. Son yıllarda endometrium kanserinde artış dikkati çekmektedir. Bunun nedeninin giderek artan obezitenin östrojen yapımı üzerine etkisi, ortalama yaşam süresindeki artış, toplumlarda bilinçlenme seviyesinin gelişmesi sonucu periyodik kontrol muayenesinde artış ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (28).

Bu kadar sık görülmesine karşılık diğer kanserlerden farklı olarak endometrium kanserinde etkili bir tarama yöntemi yoktur, erken tanıda duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek bir tümör belirteci kesin olarak kullanıma girememiştir. Hem erken tanıya sağlayabileceği katkı, hem de ileri evrelerde cerrahi sonrası tekrarlama riski yüksek olabilecek hastalarda izlemde kullanılabilecek tümör belirteci ihtiyacı son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Bu konuyla ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalarda özellikle diğer kanserler için çalışılmış ve daha sonra endometrium kanserinde de etkinliği araştırılmış; CA 125, CEA, SCC, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, SAP, GGT, OVX1 antijeni, CYFRA 21-1, plasental protein 4, IGF-1, Adiponektin, C Peptid, UGF, M-CSF gibi moleküller bulunmaktadır. Ama hiç birinin rutin tarama programlarına alınacak düzeyde yeterli etkinlikleri tam kanıtlanamamıştır. Literatürde farklı moleküllerle bu amaçla yapılmış çalışmalar bulunsa da, bu çalışmalarda ortak bir konsensus yoktur, bazı moleküllerin etkinliği tekrarlayan çalışmalarda gösterilememiş ve sonuç olarak hala endometrium kanseri için uygun ve etkinliği yüksek bir tümör belirteci bulunamamıştır.

CA-125 mezotel hücrelerinden oluşmuş (periton, plevra, perikard) dokularda veya çölemik epitelden kaynaklanan dokularda (endoserviks, endometriyum, tubalar) bulunmaktadır. CA125 her ne kadar over kanseri için sensitivitesi yüksek bir tümör belirteci olsa da, bu belirtecin endometrium kanserinde de ileri evre, yüksek grade, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, peritoneal tutulum veya lenf nodu tutulumuyla korelasyon gösterebileceğiyle ilgili çalışmalar vardır. Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, CA-125 değerinin 40 U/mL üzerinde olması, yüksek evre, myometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı riskinde artış ile birlikte olduğu sonucunda ulaşımlar (129). Pek çok

çalışma sonucunda ortalama kesme değeri 35 U/ml alındığında evre 1'de %15,2; evre 2'de %33,3; evre 3'de %61,5; evre 4'de %100 arttığı belirlenmiştir. Powell ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, CA-125'in ekstrasuterin endometrial kanserin saptanmasında büyük başarı sağladığı sonucuna ulaşmışlar, kesme değeri 35 U/mL alındığında %63 sensitivite ve %88 spesifisite ile derin myometrial invazyonla ve yüksek gradele ilişkili bulmuşlardır (130).

Fakat CA 125'in özellikle erken tanı için kullanılabilir bir belirteç olamamasının sebebi; özellikle pek çok benign, bazı malign hastalıklarda da yükselebilmesi ve over kanseri için diagnostik tanı gücünün daha yüksek olmasıdır.

Birçok laboratuvar CA 125'in normalin üst sınırını 35 U/mL olarak kabul etmektedir. Bizim çalışmamızda, preoperatif serum CA-125 değerleri açısından kontrol ve endometrium kanser grupları kıyaslandığında, kanser grubundaki preoperatif serum CA 125 ortanca değeri belirgin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (kontrol grubu 6,00 U/ mL, kanser grubu 12,5 U/ mL,  $p < 0,0001$ ). Aradaki bu belirgin farka rağmen her iki gruptaki CA-125 değerlerinin laboratuvarlarda kabul edilen standart üst sınırının altında olması, acaba endometrium kanseri için CA-125 kesme değerinde değişiklik yapılmalı mıdır sorusunu akla getirmektedir. CA125'in endometrium kanseri tanısındaki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $AUC=0,877$ ;  $p < 0,001$ ). Kesme değeri (cut-off value) 7,45 U/ mL alındığında sensitivite %90, spesifisite %68 bulundu. Bu sonuçlara göre CA-125 kesme değerini standart sınır değerden daha düşük kullanılarak endometrium kanserli hastaların ayırt edilmesindeki tanı gücünün yükseltilebileceği düşünülmektedir.

Özellikle yapılan bazı çalışmalarda CA-125'in prognostik faktörlerle ilişkili olduğu, myometrial invazyonu, lenfovasküler alan invazyonu ve ekstrasuterin kanser yayılımının operasyon öncesi tahmininde başarılı olabileceği belirtilse de; bizim çalışmamızda, prognostik faktörlerle istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Alt uterin segment tutulumu, servikal stromal tutulumu, lenfovasküler alan invazyon pozitifliği, pelvik lenf nodu tutulumu olan vakalarda CA 125 seviyeleri bir miktar yüksek olduğu görülse de, bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

HE4 ilk kez distal epididimis epiteli üzerinde bulunup, sperm maturasyonunda görevli bir proteaz inhibitörü olarak keşfedilmiştir (114,115). Zamanla HE4'ün respiratuar, reproduktif, üriner, kolon mukozal yapıların normal epitelyum dokularında bulunduğu fark edilmiştir. Bu yüzden son yıllarda over, kolon, akciğer, endometrium, meme kanserlerinde HE4 seviyeleri ve gen ekspresyonları araştırılmaya başlanmıştır (118). Hellstrom'un yaptığı çalışmada over tümörlü hastalarda HE4 proteini CA 125 ile aynı sensitiviteye sahip, fakat malign benign ayırımında daha yüksek spesifisiteye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır(120). Özellikle CA 125 ve HE4 belirteçlerinin over kanserinde birlikte kullanımı, tek başına CA125 ya da HE4'e göre artmış sensitiviteye sahip olduğu gözlenmiştir (121). Bu çalışmaların sonucu olarak yurt dışındaki bazı merkezlerde, over kanserinin riskinin belirlenmesinde HE4 ve CA 125 belirteçlerinin birlikte kullanıldığı ROMA ( Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) indeksi adlı program geliştirilmiştir. Montagnana ve arkadaşlarının HE4'ün pelvik kitlelerde kullanımı ile ilgili yapmış oldukları çalışmada ise, özellikle over kanserinde HE4'ün CA125'e göre daha erken evrelerde yüksekliğinin saptanmasını, HE4'ün daha düşük moleküllü bir yapısının erken evrede vücuda salınmasına, fakat CA-125'in salgılanmasının daha kompleks olmasına bağlamışlardır (123). Aynı zamanda HE4'ün endometrium kanserinde de faydalı olabileceğine değinmişlerdir. 'HE4 endometrium kanserlerinde de etkili bir protein olabilir mi?' sorusu, son yıllardaki çalışmalara zemin oluşturmaktadır. Özellikle Moore ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada, HE 4'ün CA125 ile karşılaştırıldığında endometrium kanserinin özellikle erken evrelerinde yakalanmasında daha üstün olabileceğini öne sürmüşlerdir (122, 123,131). Moore'un bu çalışmasında HE4'ün endometrium kanserinin tüm evrelerinde yükseldiği, buna ek olarak sağlıklı gruptan endometrium kanserinin ayırımında etkinliğinin daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır (%95 spesifisiteyle; sensitivite HE-4'ün %45,5 iken, CA-125'in %24,6) (122). Yine Moore ve arkadaşlarının yapmış oldukları başka çalışmada ise, HE4'ün endometrium kanserinde preoperatif lenf nodu diseksiyonun gerekliliğinin belirlenmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir, özellikle 70 pmol/L'den yüksek değerlerde %94 sensitivite ve %97 negatif prediktif değerlerle evre 1a'nın (<%50'den az myometrial invazyon) evre 1b'den (≥ 50% myometrial invazyon) ayırımında yardımcı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (131). Zhang ve arkadaşlarının yapmış olduğu yakın zamandaki

çalışmada ise özellikle CA-125 ve HE4'ün birlikte kullanımının, endometrium kanserini erken evrede yakalamada çok daha faydalı olduğu sonucuna ulaşmışlardır (132).

HE4 ile endometrium kanseri arasındaki ilişkinin belirlenmesi için henüz yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Endometrium kanserinin tanısında ve takibinde sensitivite ve spesifitesi yüksek olabilecek tümör belirteci arayışları, son zamanlarda HE4'ün etkinliğinin araştırılmasına zemin hazırlamaktadır.

Bizim çalışma sonuçlarımıza bakıldığında da, yapılan bu iki çalışmayla paralellik göstermektedir. Preopatif serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında; HE-4 kanser hastalarında belirgin yüksek bulunmuştur (kontrol grubunda HE-4 ortanca değeri 40,56 pmol/L iken, kanser grubunda 88,87 pmol/L,  $p < 0,0001$ ). Bunun yanında, HE-4 serum değerleri evreler arası da farklı olup, bu farklılık da istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,012$ ). Üç evre arasındaki bu belirgin farkın evre 1 ve 2'nin farkından kaynaklandığı sonucuna ulaşıldı. Özellikle HE-4'ün ortalama seviyelerinde evre 3'deki düşüklüğü dikkat çekmiştir (ortalama değerleri; evre 1'de 150,78 pmol/L, evre 2'de 192,17 pmol/L ve evre 3'de 135,95 pmol/L). Bu durumun evre 3'deki hasta sayısının azlığına bağlı olabileceği ya da evre 3 hastalarının genelde non-endometrioid histolojik tip olduğundan, nonendometrioidlerde ileri evrelerde bu belirtecin ekspresyonunda azalma olmuş olabileceği yorumu yapılmıştır.

Hastalar erken evre (evre1) ve geç evre (evre 2) olarak ayrıldığında ise HE-4 seviyesinin geç evrede belirgin arttığı (erken evre ortanca değeri 60,71 pmol/L; geç evre ortanca değeri 105,04 pmol/L) ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır ( $p = 0,004$ ). HE4'ün histolojik gradeler arasında farklılık göstermediği görülmüştür.

HE4'ün prognostik faktörlerle ilişkisine baktığımızda ise Moore ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde myometrial invazyon ayırımında yardımcı olabilecek sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre, HE4'ün myometrial invazyon olmayıp endometriuma sınırlı veya %50'den az myometrial invazyon vakalarında ortalama değer  $95,18 \pm 80,64$  pmol/L iken myometrial invazyonun %50'nin üzerinde olduğu vakalarda ise  $280,26 \pm 566,21$  pmol/L gelmiştir, aradaki bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p = 0,001$ ).

Çalışmamızda HE4 diğer önemli prognostik faktörlerde de belirgin olarak anlamlı yüksektir. Alt uterin segment tutulumu olmayan grupta ortalama HE4 seviyesi  $82,94 \pm 49,95$  pmol/L iken, alt uterin segment tutulumu pozitif grupta  $160,56 \pm 122,57$  pmol/L olup, bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,017$ ). Endoservikal stromal tutulumu baktığımızda, tutulum olmayan grupta ortalama  $148,93 \pm 396,03$  pmol/L iken tutulum olan grupta  $181,70 \pm 130,60$  pmol/L bulunmuş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,013$ ). Daha belirgin fark ise özellikle lenfovasküler aralık tutulumunda izlenmiştir. Buna göre LVAI negatif olan grupta ortalama  $84,56 \pm 71,64$  pmol/L iken, LVAI pozitif olan grupta ortalama  $259,67 \pm 510,14$  pmol/L olup bu belirgin fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,0001$ ).

Bunlara ek olarak , HE-4'ün endometrium kanseri tanısındaki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksek bulundu ( $AUC=0,882$ ;  $p<0,001$ ), bu nedenle tanı değeri yüksek olarak değerlendirildi. Kesme değeri  $36,30$  pmol/L alındığında sensitivite %94, spesifisite %36 olarak hesaplandı.

YKL-40 glikoproteininin, inflamatuvar ve kanser hücrelerinden salgılandığı, özellikle inflamasyon, hücre proliferasyonu, differensiasyonu, ekstrasellüler matris yıkımı ve anjiyogenezde rol aldığı düşünülmektedir (133). Kanser dışında romatoid artrit, hepatik fibrozis ve osteoartrit gibi durumlarda da bir miktar yükseldiği gösterilmiştir. Jinekolojik kanserlerden over kanserinde de incelenen çalışmalarda, belirgin olarak epitelyal over kanserinde yükseldiği görülmüş ve CA 125 ile kombine edildiğinde ise over kanseri tanısında etkili olabileceği savunulmuştur (134). Catherine ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada ise endometrium kanserinde YKL-40 seviyesi hastaların %76'sında  $61$  ng/mL'nin üzerinde olduğu gözlenmiştir (124). Yine bu çalışmada YKL-40'ın kötü klinik gidişle ilişkili olduğu fakat tümör evre, grade ve histolojik tip göstergesinde istatistiksel belirgin bir fark bulunamadığı belirtilmiştir. Fan ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada ise YKL-40'ın endometrium kanserinin tanı ve prognozunda faydalı olabileceği konusuna değinmişlerdir (135). Peng ve arkadaşlarının normal, hiperplastik ve neoplastik endometriumlarda YKL-40'ın immunoreaktivitesini inceledikleri çalışmalarında, yüksek immunoreaktivitenin özellikle ileri evre, yüksek histolojik grade, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı olan hastalarda belirgin olduğu sonucuna ulaşmışlar (125). YKL-40'ın



endometrium kanseri ile ilişkisi az sayıdaki bu çalışmalarda ortaya konmuştur. Daha fazla çalışmalarla YKL 40'ın endometrium kanserindeki etkinliğinin araştırılması gerekliliği üzerinde durulmaktadır (126). YKL-40 seviyeleri endometrium kanseri dışında kolorektal kanseri, glioblastoma, metastatik meme kanseri ve küçük hücreli akciğer kanseri ile AML ve melanoma gibi kanserlerde de belli bir miktar yükselebilir.

Bizim çalışmamızda da kontrol grubunda YKL-40 ortanca değeri 57,37 ng/mL, kanser grubunda 119,87 ng/mL olup aradaki bu fark istatistiksel olarak belirgin anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ). Catherine ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer olarak evreler arasında belirgin farklılık gözlenmezken, o çalışmadan farklı olarak non-endometrioid kanser tipinde, endometrioid kanser tipine göre belirgin yüksek ortanca değerine sahip olduğu görülmüştür. Bunun yanında histolojik grade artımı ile, belirgin bir yükseklik artışı gözlenirse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Çalışmamızda YKL-40'ın, incelenen endometrium kanseri prognostik faktörleri ile belirgin bir ilişkisi bulunamıştır (tablo-21). YKL-40'ın endometrium kanseri tanısındaki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $AUC=0,823$ ;  $p < 0,001$ ), kesme değeri 54,95 ng/mL alındığında sensitivite %94, spesifisite %48 hesaplanmıştır. Bu sonuçlar, YKL-40'ın endometrium kanserindeki tanı değerinin iyi olduğunun göstergesi olabilir.

DKK-3 proteini Wnts sinyal ailesinde antagonist olarak yer almaktadır. Wnt sinyal iletim aşaması, hücre oluşumunda, bölünmesinde ve embriyogenezis sırasında hücre ölüm belirlenmesinde önemli bir aşamadır. DKK-3'ün tümör büyümesinde neo-vaskülarizasyon sırasında önemli bir pro-anjiyogenik faktör olduğu saptanmıştır. Bundan yola çıkarak DKK-3 akciğer, prostat, kolon, mesane ve renal hücreli kanserlerde çalışılmıştır. Bu molekül jinekolojik kanserlerde çok az çalışılmıştır. Literatürde DKK-3 ile jinekolojik kanserlerin ilişkisini konu alan tek yayın Jiang ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bu çalışmada, DKK-3'ün endometrium kanserlerinin yakalanmasında ve tanı koymada etkin olabileceği sonucuna ulaşmışlardır, yaptıkları çalışmada DKK-3'ün over kanserli hastalarda, sağlıklı gruba göre belirgin düşükken, endometrium ve serviks kanserlerinde yüksek olduğu izlenmiştir (128). Özellikle DKK-3'ü serviks ve endometrium kanserinin evreleri ile ilişkilendirmişlerdir. Daha farklı sonuç olarak yapılan başka bir çalışmada DKK-3

geninin birçok kanserde down-regüle olduğu ve bu yüzden bir tümör supressör geni olabileceği öne sürülmüştür (136).

Bizim çalışmamızdaki sonuçlara bakıldığında DKK-3 serum değerlerinin, normal ve endometrium kanser grupları arası, evreler arası ve histolojik gradeler arası farklılık göstermediği sonucuna ulaşıldı. Prognostik faktörlerle de belirgin bir ilişki kurulamadı. DKK-3'ün endometrium kanseri tanısındaki yeri açısından çizilen ROC eğrisinde, eğrinin altında kalan alan 0,461 idi ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,506$ ).

## **6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER**

Endometrium kanseri, jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanserdir. Bu kadar sık görülmesine rağmen diğer kanserlerden farklı olarak endometrium kanserinde etkili bir tarama yöntemi yoktur, buna ek olarak erken tanıda sensitivitesi ve spesifisitesi yüksek bir tümör belirteci kesin olarak kullanıma girememiştir. Hem erken tanıya sağlayabileceği katkı, hem de ileri evrelerde cerrahi sonrası tekrarlama riski yüksek olabilecek hastaların izleminde kullanılacak tümör belirteci ihtiyacı son yıllarda oldukça önem kazanmıştır.

Çalışmamızda endometrium kanserli hastalarda serum CA-125, YKL-40 ve HE-4 seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

CA-125 kesme değerini, standart olarak kullanılan sınır değerden daha düşük kullanılarak bu belirtecin endometrium kanserinde tanı değeri yükseltilebilir. Fakat başta over kanserinde daha çok kullanılan bir belirteç olması aynı zamanda overe spesifik bir molekül olmayıp, diğer jinekolojik ve non-jinekolojik hastalıklarda da artması nedeniyle etkinliğinin düşük olduğu bilinmektedir.

Çalışmamızda YKL-40 ve HE-4 moleküllerinin endometrium kanserinin tanısında CA 125'e göre belirgin olarak üstün olduğu görülmüştür. YKL-40'ın nonendometrioid kanserleri saptamada etkinliği yüksek olmasına rağmen; evre, histolojik grade ve diğer prognostik faktörlerle anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Fakat HE-4'e gelince, her ne kadar histolojik gadeler arası farklılık izlenmese de; evreler arası farklılık göstermesi buna ek olarak en önemli prognostik faktörlerle belirgin ilişkisi nedeniyle YKL-40'dan daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır.

Endometrium kanseri ile DKK-3 molekülü arasında belirgin bir ilişki kurulamamıştır.

Bu sonuçlara göre, HE4 ve YKL-40 moleküllerinin endometrium kanserinin erken zamanda saptanmasında ve yüksek riskli hastaların operasyon öncesinde tespitinde başarılı olabileceği daha geniş serili araştırmalarla desteklenebilir ve bu veriler geleceğe ışık tutulabilir.

## **7. KAYNAKLAR**

1. Cancer facts and figures. American Cancer Society, 2006.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E ve ark. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 2009;59(4):225-49.
3. Diefenbach CS, Shah Z, Iasonos A. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. Gynecol Oncol 2007;104(2):435-42.
4. Gusberg SB, Milano C. Detection of endometrial carcinoma and its precursors. Cancer 1981;47: 1173-1179
5. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi Gi Perrine L. Ca 15-3 as a tumor marker in gynecological malignancies. Gynecol Oncol 1988;30:265-73.
6. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? Am J Obstet Gynecol 2000;182:1328-34
7. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? Gynecol Oncol 2002;86(1):28-33.
8. Renkema GH, Boot RG, Muijsers AO. Purification and characterization of human chitotriosidase, a novel member of the chitinase family of proteins. J Biol Chem 1995;270(5):2198-202
9. Matsumoto T, Tsurumoto T. Serum YKL-40 levels in rheumatoid arthritis: correlations between clinical and laboratory parameters. Clin Exp Rheumatol 2001;19(6):655-60.
10. Tran A, Benzaken S, Saint-Paul MC. Chondrex (YKL-40), a potential new serum fibrosis marker in patients with alcoholic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2000;12(9):989-93.
11. Cinton C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA. Serum YKL-40 and colorectal cancer. Br J Cancer. 1999;79(9-10):1494-9.
12. Tanwar MK, Gilbert MR, Holland EC. Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. Cancer Res. 2002;62(15):4364-8.

13. Yamac D, Ozturk B, Coskun U, Tekin E ve ark. Serum YKL-40 levels as a prognostic factor in patients with locally advanced breast cancer. *Adv Ther.* 2008;25(8):801-9.
14. Johansen JS, Drivsholm L, Price PA. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer.* 2004;46(3):333-40.
15. Bergmann OJ, Johansen JS, Klausen TW. High serum concentration of YKL-40 is associated with short survival in patients with acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2005;11(24 Pt 1):8644-52.
16. Schmidt H, Johansen JS, Gehl J ve ark. Elevated serum level of YKL-40 is an independent prognostic factor for poor survival in patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2006;106(5):1130-9.
17. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2773.
18. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R ve ark. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular protease inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357.
19. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
20. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19(6):847-53.
21. Nakamura RE, Hackam AS. Analysis of Dickkopf3 interactions with Wnt signaling receptors. *Growth Factors* 2010;28(4):232-42.
22. Jiang T, Huang L ve ark. Clinical significance of serum Dkk-3 in patients with gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2010;36(4):769-73.
23. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H ve ark. Nüfus tabanlı kanser kayıt merkezleri veri havuzu: sekiz il, 2004-2006 değerlendirmesi.6.sayfa
24. Orezolli J, Sioletic S, Olawaiye A ve ark. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: Clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009;113:316-323
25. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL. Carcinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986; 151: 25

26. Madison T, Schottenfeld D, James SA, ve ark: Endometrial cancer: Socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. *Am J Public Health* 2004; 94:2104,
27. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL ve ark. SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2001
28. Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20 (2): 363–77.
29. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM ve ark. Risk factors for young menopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):575-80.
30. Frederic Amant, Philippe Moerman, Patrick Neven ve ark. Endometrial cancer 2005; 366: 491–505
31. Williams Gynecology John O. Schorge ve ark, 2008, 1th edition, p687
32. Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE ve ark. Endometrial cancer, obesity and body fat distribution. *Cancer Research* 1991; 51: 568-572.
33. Strom BL, Schinnar R, Weber AL ve ark. Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 2006;164:775
34. Lacey JV Jr, Brinton LA, Lubin JH ve ark. Endometrial carcinoma risks among menopausal estrogen plus progestin and unopposed estrogen users in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005; 14:1724
35. Schottenfeld D. Epidemiology of endometrial neoplasia. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 23:151
36. Wernli KJ, Ray RM, Gao DL ve ark. Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women. *Cancer Causes Control* 2006; 17:949
37. Pettersson B, Adami HO, Bergstrom R, Johansson ED. Menstruation span  $\pm$  a time-limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta Obstetrica et Gynaecologica Scandinavica* 1986; 65: 247-255.
38. Pillay OC, Te Fong LF, Crow JC ve ark. The association between polycystic ovaries and endometrial cancer. *Hum Reprod* 2006; 21:924

39. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E ve ark. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1991; 164: 522-527
40. McPherson CP, Sellers TA, Potter JD ve ark. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. The Iowa Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology* 1996; 143: 1195-1202.
41. Van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW ve ark. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343:448,
42. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK ve ark. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:527
43. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 153–158.
44. Lynch HT, Shaw MW, Manguson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206–12.
45. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 411–17.
46. Hemminki K, Granstrom C. Familial clustering of ovarian and endometrial cancers. *Eur J Cancer* 2004; 40: 90–95.
47. Morimoto LM, Newcomb PA, Hampton JM ve ark. Cholecystectomy and endometrial cancer: A marker of long-term elevated estrogen exposure? *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16:1348
48. Lawrence C. Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987; 59: 1665-9
49. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR ve ark. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57:5077,
50. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3575-3581
51. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG*. 2009;116(13):1697-705

- 52.** Viswanathan AN, Feskanich D, De V I ve ark. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses' Health Study. *Int J Cancer* 2005; 114:996
- 53.** Stanford JL, Brinton LA, Berman ML ve ark. Oral contraceptives and endometrial cancer: Do other risk factors modify the association? *Int J Cancer* 1993; 54:243
- 54.** Maxwell GL, Schildkraut JM, Calingaert B ve ark. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Gynecol Oncol* 2006; 103:535
- 55.** Tao MH, Xu WH, Zheng W ve ark. Oral contraceptive and IUD use and endometrial cancer: A population-based case-control study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2006; 119:2142
- 56.** Espindola D, Kennedy KA, Fischer EG. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2007;34: 717–37
- 57.** Lacey JV Jr, Chia VM. Endometrial hyperplasia and the risk of progression to carcinoma. *Maturitas*. 2009;63(1):39-44
- 58.** Trimble CL, Kauderer J, Zaino R ve ark. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 2006
- 59.** Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of 'untreated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56: 403–12
- 60.** Mariani L, Sedati A, Giovinazzi R, Sindico R, Atlante G. Postmenopausal endometrial hyperplasia: role of danazol therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1994;44: 155–9
- 61.** Grimbizis G, Tsalikis T, Tzioufa V, Kasapis ve ark. Regression of endometrial hyperplasia after treatment with the gonadotrophin releasing hormone agonist triptorelin: a prospective study. *Hum Reprod* 1999;14: 479–84
- 62.** Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K ve ark. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: Clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14:348



- 63.** Orr J, Chamberlain D. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, no. 65, August 2005: Management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413
- 64.** Garuti G, Mirra M, Luerti M. Hysteroscopic view in atypical endometrial hyperplasias: A correlation with pathologic findings on hysterectomy specimens. *J Minim Invasive Gynecol* 2006; 13:325
- 65.** Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:27
- 66.** Gredmark T, Kvint S, Havel G ve ark. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:133,
- 67.** Iatrakis G, Diakakis I, Kourounis G ve ark. Postmenopausal uterine bleeding. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24:157
- 68.** Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65: 41.
- 69.** Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1986; 29: 440- 445.
- 70.** Gu M, Shi W, Barakat RR ve ark. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 2001; 45:555,
- 71.** Schorge JO, Hossein SM, Hynan L ve ark. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338,
- 72.** Simsir A, Carter W, Elgert P ve ark. Reporting endometrial cells in women 40 years and older: Assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005;123:571
- 73.** Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of strategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81:968,
- 74.** F. P. Dijkhuizen ve ark. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta analysis. *Cancer* 89 (2000); 1765: 1772.
- 75.** Obermair A, Geramou M, Gucer F ve ark. Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage

endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D&C) versus hysteroscopy and D&C. *Cancer* 2000; 88:139

**76.** Zerbe MJ, Zhang J, Bristow RE ve ark. Retrograde seeding of malignant cells during hysteroscopy in presumed early endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 79:55,

**77.** Powell JL, Hill KA, Shiro BC ve ark. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med* 2005; 50:585,

**78.** Dirk Timmermana, Thierry Van den Boscha. Diagnostic strategies in endometrial cancer International Congress Series 1279,2005

**79.** R-Smith-Bindman ve ark. Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities, *JAMA* 280 ,199; 1510- 1517.

**80.** Timmerman D, Verguts J, Konstantinovic ML, Moerman P. The pedicle artery sign based on sonography with color Doppler imaging can replace second-stage tests in women with abnormal vaginal bleeding. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;22(2):166-71.

**81.** Saarelainen SK, Kööbi L, Järvenpää R ve ark. The preoperative assessment of deep myometrial invasion by three-dimensional ultrasound versus MRI in endometrial carcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2012 ;91(8):983-90

**82.** Goff BA. Kato D, Schmidt RA ve ark. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 264- 268.

**83.** Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of endometrium: a histopathologic and clinical study of 97 cases. *Gynecol. Oncol.* 1991: 40: 207- 217.

**84.** Abeler VM. Kjørstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 321- 326

**85.** Lax SF, Kurman RJ, Tashiro H ve ark. A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced-stage tumors with favourable prognosis. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1201–08.

**86.** Zaino RJ, Kurman R, Herbold D ve ark. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68:2293-2302.

**87.** Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986;10:568-576.

88. Jordan LB, Abdul-Kader M, Al Nafussi A. Uterine serous papillary carcinoma: Histopathologic changes within the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11:283,
89. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F ve ark. Tumors of the uterine corpus (epithelial tumors and related lesions). In Tavassoli FA, Devilee P (eds): *World Health Organization Classification of Tumours*, Lyon, IARC Press, 2003, p 221
90. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB ve ark. Uterine serous carcinoma: A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600
91. Kurman RJ, Norris HJ: Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 4th ed, New York, Springer-Verlag, 1994, p 411
92. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K ve ark. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. *Br J Cancer* 2006; 94:642,
93. Lacey JV Jr, Mutter GL, Ronnett BM, Ioffe OB. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2008;68(14):6014-20
94. Lax SF, Kendall B, Tashiro H ve ark. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer.* 2000;88(4):814-24.
95. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT ve ark. Surgical staging in endometrial cancer: clinicopathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63: 825-832.
96. Chan JK, Cheung MK, Huh WK ve ark. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer. *Cancer* 2006;107: 1823-1830.
97. Creasman W, Odicino F, Maisonneuve P ve ark. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. 2006, p 5105
98. Williams Gynecology John O. Schorge ve ark. 2008, 1th edition, p697-8
99. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL ve ark. Hematogeneous dissemination in corpus cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80: 233

- 100.** Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE ve ark. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753-1757.
- 101.** Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of total population. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1992;2: 9-32.
- 102.** Schink JC, Lurain JR, Wallermark CB. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 216- 219.
- 103.** Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791- 2794.
- 104.** DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC ve ark. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151:1009-1015.
- 105.** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN ve ark. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer (a Gynecologic Oncology Group Study). *Cancer* 1987; 60: 2035–41.
- 106.** Havrilesky LJ, Cragun JM, Calingaert B ve ark. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2005; 99: 689–95.
- 107.** Fishman DA, Roberts KB, Chambers JT ve ark. Radiation therapy as exclusive treatment for medically inoperable patients with stage I and II endometrioid carcinoma with endometrium. *Gynecol Oncol* 1996; 61:189,
- 108.** Orr J, Chamberlain D: ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, no. 65, August 2005: Management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106:413,
- 109.** Susumu N, Sagae S, Udagawa Y ve ark. Japanese Gynecologic Oncology Group. Randomized phase 3 trial of pelvis radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate and high risk endometrial cancer. A Japanese Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2008; 108: 226–33.
- 110.** Scambia G, Gadducci A, Benedetti-Panici P ve ark. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54: 292–7

111. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA ve ark. The value of serum CA 125 and the association Ca 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20: 315–7
112. Lo SS, Khoo US, Cheng DK . Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999;23: 397–400
113. Lo SS, Cheng DK, Ng TY ve ark. Prognostic significance of tumour markers in endometrial cancer. *Tumour Biol* 1997;18: 241–9.
114. Kirchhoff C,Habben I,Ivell R ve ark. A major human epididymis-specific cDNAencodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod* 1991;45:350-357
115. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95
116. Clauss A,Lilja H,Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. *Biochem J* 2002;368:233-242.
117. Bingle L,Singleton V,Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4(WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002; 21:2768-2773.
118. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 2006;19(6):847-53.
119. Wang K, Gan L, Jeffrey E ve ark. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene* 1999; 229:101-108.
120. Hellstörn I,Raycraft J,Hayden-Ledbetter M ve ark. The HE4(WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-3700.
121. Moore GR,Brown AK,Miller MC ve ark. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008; 108-2:402-408
122. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):196-201.

- 123.** Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, Bresciani V. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal.* 2009;23(5):331-5
- 124.** Ralph A. Francescone, Steve Scully, Michael Faibish, Sherry L Taylor. Role of YKL-40 in the Angiogenesis, Radioresistance, and Progression of Glioblastoma. *J Biol Chem.* 2011;286(17):15332-43
- 125.** Diefenbach CS, Shah Z, Iasonos A, Barakat RR. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104(2):435-42.
- 126.** Peng C, Peng J, Jiang L ve ark. YKL-40 protein levels and clinical outcome of human endometrial cancer. *J Int Med Res.* 2010;38(4):1448-57.
- 127.** Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas.* 2010;67(1):46-53.
- 128.** Jiang T, Huang L, Wang S, Zhang S. Clinical significance of serum Dkk-3 in patients with gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(4):769-73.
- 129.** Chen YL, Huang CY, Chien TY, Huang SH. Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2011;51(5):397-402.
- 130.** Powell JL, Hill KA, Shiro BC ve ark. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *J Reprod Med.* 2005;50(8):585-90.
- 131.** Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(7):1185-90.
- 132.** Zhang AM, Zhang P. Clinical value of combined detection of serum human epididymal secretory protein HE4 and CA-125 in the diagnosis of endometrial carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012;47(2):125-8.
- 133.** Johansen JS, Schultz NA, Jensen BV. Plasma YKL-40: a potential new cancer biomarker? *Future Oncol.* 2009;5(7):1065-82.
- 134.** Zou L, He X, Zhang JW. The efficacy of YKL-40 and CA125 as biomarkers for epithelial ovarian cancer. *Braz J Med Biol Res.* 2010;43(12):1232-8.
- 135.** Fan JT, Si XH, Liao Y, Shen P. The diagnostic and prognostic value of serum YKL-40 in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2012

**136.** Hayashi T, Asano H, Toyooka S. DNA methylation status of REIC/Dkk-3 gene in human malignancies. Tsukuda K J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(5):799-809