T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

# ENDOMETRİUM KANSERİNİN KALLİKREİN (KLK) GEN AİLESİ EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

**Dr. Mesut AVAN**

**UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL - 2019**

**T.C.**
**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI**
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ**

# ENDOMETRİUM KANSERİNİN KALLİKREİN (KLK) GEN AİLESİ EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

**Dr. Mesut AVAN**

**UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Semra Kayataş ESER

Danışman Yardımcısı: Dr. Öğr. Üyesi M. Banu YILMAZ

**İSTANBUL - 2019**

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ..... iv
KISALTMALAR ..... v
TABLOLAR ..... vi
ÖZET ..... vii
ABSTRACT ..... ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ ..... 1
2. GENEL BİLGİLER ..... 4
3. MATERYAL VE METOD ..... 36
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR ..... 39
5. TARTIŞMA ..... 43
6. REFERANSLAR ..... 46

# ÖNSÖZ

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlık eğitimim süresince benimle bilgi ve deneyimini benimle paylaşan başta hocam, tez danışmanım ve başhekimimiz sayın Doç. Dr. Semra Kayatas Eser' e teşekkürlerimi sunarım.

Bilgilerini ve sevgilerini esirgemeyen eğitim sorumlumuz Doç. Dr. Mustafa Eroğlu' na,

Tez yazım sürecinde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışman yardımcım Dr. Öğr. Üyesi Müşerref Banu Yılmaz' a,

Uzmanlık eğitim sürecime katkısı olan, mesleki bilgi ve deneyimlerinin yanı sıra cesaret aldığım hocalarım Prof. Dr. Ateş Karateke' ye, Prof. Dr. Murat Api' ye Prof. Dr. Selçuk Ayas' a, Doç. Dr. İlhan Şanverdi' ye Doç. Dr. Canan Kabaca Kocakuşak' a, Doç. Dr. Oya Demirci' ye , Doç. Dr. Belgin Devranoğlu' a, Doç Dr Murat Muhçu' ya, Doç. Dr. Sadık Şahin' e , Doç. Dr Hüseyin Tayfun Kutlu' ya, , Doç. Dr Ebru Çöğendez' e, Doç. Dr. Enis Özkaya' ya, Doç. Dr. Mesut Polat' a, Doç. Dr Pınar Kumru' ya ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca bizleri yetiştirmek için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği uzmanlarına,

Tezimin patoloji verilerine katkılarından dolayı Doç. Dr. Ecmel Kaygusuz'a,

Tezimin genetik çalışmalarına katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üyesi Esra Güzel' e ve araştırma görevlisi Tuğba Okyay' a,

Asistanlığım boyunca beraber çalışmaktan onur duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hiç bir zaman esirgemeyen canım anneme, canım babama ve canım kardeşlerime,

Sevgisini hiç esirgemeyen yol arkadaşım, eşim Kübra' ya en derinden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut AVAN

# KISALTMALAR

| | |
|---|---|
| ABD | : Amerika Birleşik Devletleri |
| EK | : Endometrium Kanseri |
| FİGO | : International Federation of Gynecology and Obstetrics |
| TNM | : T: Tümör, N: Lenf Nodu, M: Metastaz |
| TAH | : Total Abdominal Histerektomi |
| BSO | : Bilateral-Salpingooferektomi |
| PPLND | : Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Disseksiyonu |
| LND | : Lenf Nodu Disseksiyonu |
| RNA | : Ribo Nükleik Asit |
| NT | : Nükleotid |
| ncRNA | : Non-coding RNA, kodlanmayan RNA |
| sncRNA | : Small non-coding RNA |
| lncRNA | : Long non-coding RNA |
| miRNA | : Micro RNA |
| SEER | : Surveillance, Epidemiology, and End Results |
| EIN | : Endometrial İntraepitelyal Neoplazi |
| MELF | : The Microcystic, Elongated And Fragmented |
| WHO | : Dünya Sağlık Örgütü |
| EIK | : Endometrial İntraepitelyal Karsinom |
| TCGA | : Kanser Genom Atlası, The Cancer Genome Atlas |
| TLH | : Total Laparoskopik Histerektomi |
| TH | : Total Histerektomi |
| NCCN | : Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı |
| SGO | : Jinekolojik Onkoloji Derneği |
| KLK | : Kallikrein |

# TABLOLAR

**Tablo 1:** Endometrium Kanseri İçin Risk Faktörleri ..... 5
**Tablo 2:** Endometrial karsinom: Histolojik alt tipler ..... 7
**Tablo 3:** FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi ..... 23
**Tablo 4:** Biyopsi sonucu normal olan endometrium dokularında bulunan KLK'lar ..... 33
**Tablo 5:** Endometrium kanseri hastalarının endometrium dokularında bulunan KLK' lar ..... 33
**Tablo 6:** Hedef Gen Kuantifikasyonu için cDNA Sentezi ..... 37
**Tablo 7:** Hedef gen kuantifikasyonunda kullanılan qRT-PCR karışımı ..... 38
**Tablo 8:** Araştırmaya alınan EK ve kontrol grubu hastaların özelliklerinin Karşılaştırılması ..... 39
**Tablo 9:** Endometrium kanserli hasta preparatlarının RNA izolasyonları ..... 40
**Tablo 10:** Biyopsi sonucu normal olan kadınların patoloji preparatlarının RNA izolasyonları ..... 41
**Grafik 1:** Endomerium kanseri ve biyopsi sonucu normal kadınlardaki endometrium dokusunda KLK 4 mRNA düzeyleri ..... 42

# ÖZET

## ENDOMETRİUM KANSERİNİN KALLİKREİN (KLK) GEN AİLESİ EKSPRESYONU İLE İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ

AVAN MESUT, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2019.

**Amaç:** Endometrium kanserli hastalar ile kanser dışı nedenlerle histerektomi yapılmış kadınların formalin ile fikse parafine gömülü doku bloklarından KLK 4 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırması amaçlandı.

**Materyal Metod:** Çalışmamıza etik kurul onayının alınmasından itibaren Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilimdalı'na 2015-2018 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle histerektomi yapılmış 40 hasta ile kanser dışı nedenlerle histerektomi yapılmış 20 kadının endometrium dokusunu içeren patoloji preparatları dahil edildi. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri sisteminden belirlenen kriterlere uyan hastalar seçildikten sonra Patoloji bölümünde incelenen parafinli bloklar Genetik laboratuarına transfer edildi. Doku örneklerinden izolasyon yapılıp ilgili genler çalışıldı.

**Sonuçlar:** Araştırmaya alınan kişilerin yaşlarına bakıldığında EK grubunda ortalama yaş 55,5, kontrol grubunda ise 52.4' tü. ($p<0,05$). Kanserli grupta hastaların 6' sının nullipar(%15), 34' ünün multipar olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise %10 nullipar hasta saptandı(2 hasta). 15 hastanın perimenapozal dönemde olduğu görülürken, 8 hastanın postmenapozal evrede tanı aldığı saptandı (%37,5,%20). Normal grupta ise 4 hasta perimenopozal(%20), 11 hasta postmenapozal evredeydi(%55). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p<0.05$) . Çalışmamızda KLK 4 mRNA ekspresyonu biyopsi sonucu normal olan hastalarda azalmıştır. KLK 4 geninin ifade düzeyi endometrium kanserli dokularda normal dokuya nispetle artmış bulundu.

**Tartışma:** Çalışmamızda KLK 4 mRNA ekspresyonunun normal dokuda azalmış bulunması daha önce normal dokuda mRNA sinyaline rastlanmadığını bildiren çalışmalarla kıyaslanınca ilk kez ortaya çıkarılmış bir bulgudur. Genin ifade düzeyinin kanserli dokuda normal dokuya nispetle artmış bulunması önceki çalışmalarda bildirilen

kanserli dokuda protein artışına da referans olmaktadır KLK 4 ün diğer KLK'larla korelasyonlu çalışmalarının yapılması, mRNA ekspresyon değişikliklerinin protein sentezi ile birlikte değerlendirilmesi onkogenezdeki rolünün daha iyi aydınlatılmasına yol açacaktır. Histopatolojik bulgularla ve diğer genetik biyomarkerle gen ekspresyon düzeyi ilişkisinin belirlenmesi tanı ve takipte yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın bu bağlamda yapılacak çalışmalara referans olacağı inancındayız.

**Anahtar Sözcük:** Endometrium Kanseri, Kallikrein Gen Ailesi, KLK4

# ABSTRACT


**DETERMINATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN ENDOMETRIUM CANCER WITH THE EXPRESSION OF KALLİKREİN GENE FAMİLY**

AVAN MESUT, Zeynep Kamil Women and Children' s Diseases Training and Research Hospital, Thesis in Obstetrics and Gynecology, İstanbul, 2019.

**OBJECTİVES**: The aim of this study was to compare KLK 4 expression levels of formalin-fixed paraffin-embedded tissue blocks in women with endometrial cancer and hysterectomy for non-cancer reasons.

**MATERİAL METHODS:** From the receipt of the approval of the ethics committee, Zeynep Kamil Women and Children's Diseases Training and Research Hospital, Department of Pathology, Between 2015-2018, 40 patients who underwent hysterectomy due to endometrial cancer and 20 women who underwent hysterectomy for non-cancer reasons were included in the pathology preparations including endometrial tissue. After the patients selected according to the criteria determined in the hospital data system, the paraffin blocks examined in the Pathology Department were transferred to the Genetics Laboratory. After isolation from tissue samples, genes were studied.

**RESULTS:** The mean age of the subjects in the study group was 55.5 years in the EC group and 52.4 years in the control group. ($P < 0.05$). Six of the patients in the cancer group were nulliparous (15%) and 34 were multiparous. The control group had 10% nulliparous patients (2 patients). While 15 patients were in the perimenopausal period, 8 patients were diagnosed at postmenopausal stage (37.5%, 20%). In the normal group, 4 patients were perimenopausal (20%) and 11 patients were postmenopausal (55%). There was no statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$). In our study, KLK 4 mRNA expression was decreased in patients with normal biopsy results. The expression level of the KLK 4 gene was found to be increased in the endometrial cancer tissues compared to normal tissue.

**DİSCUSSİONS:** In our study, the presence of decreased KLK 4 mRNA expression in normal tissue was the first time that no evidence of mRNA signal was found in normal

tissue. The fact that the expression level of the gene is increased compared to normal tissue in cancerous tissue is also a reference to the increase in protein in cancerous tissue reported in previous studies. Correlation studies of KLK 4 with other KLKs and the evaluation of mRNA expression changes with protein synthesis will lead to a better illumination of the role of oncogenesis. The determination of the relationship between histopathological findings and other genetic biomarkers and gene expression level will guide the diagnosis and follow-up. We believe that our study will be a reference to the studies to be done in this context.

**Keywords:** Endometrial Cancer, Kallikrein Gene Family, KLK4

# 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Uterin kanser gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir. (serviks kanseri daha yaygındır). Uterin kanserlerin en sık görülen histolojik tipi, endometrial adenokarsinomdur. Anormal uterin kanama, endometrium kanserinin(EK) kardinal semptomudur. Nadiren de, anormal uterin kanaması olmayan EK' li kadınlar, servikal sitolojide anormal bulgular gösterir [1-3].

2012 yılında dünya çapında 527.600 kadına uterus kanseri tanısı kondu [4]. Ölüm oranı 100.000 kadın için 1.7 ila 2.4 arasındaydı. Amerika Birleşik Devletleri(ABD)' nde, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, uterin kanser en sık görülen jinekolojik malignite idi, 60.000' den fazla yeni vaka ve her yıl hastalıktan 10.000' den fazla ölümle sonuçlandı [5].

Endometrial karsinomlar arasında, insidans, östrojenlere cevap verme ve klinik davranış açısından farklılık gösteren iki histolojik kategori vardır. En yaygın uterus kanseri tipi olan endometrioid (tip I) endometrial karsinom, tipik olarak iyi bir prognoza sahiptir ve östrojene duyarlıdır. Tip II endometrial karsinomlar(örneğin, grade 3 endometrioid karsinom, karsinosarkom, seröz, berrak hücreli) daha kötü prognoza sahiptir [6-7].

Tip I endometrial karsinom için ana risk faktörü, bir progestin ile karşılanmamış endojen veya eksojen östrojen fazlalığıdır (örneğin, bir progestin olmadan menopoz sonrası östrojen tedavisi). Diğer risk faktörleri arasında tamoksifen tedavisi, obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyon bulunur [8]. Endometrium kanseri, endometrial biyopsi, endometrial kürtaj veya histerektomi numunesin değerlendirilmesi sonucu elde edilen histolojik bir tanıdır. Tek başına ameliyat, genellikle hastalığın kalıcılığı veya nüks riski düşük olan kadınlar için iyileştiricidir. Orta veya yüksek riskli hastalığı olan kadınlar adjuvan tedaviden fayda görebilir.

Endometrium kanseri cerrahi evrelemesi 2017 FİGO / TNM sınıflama sistemine göre yapılır [9]. Total abdominal histerektomi(TAH) ile birlikte bilateral-salpingooferektomi (BSO), bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu (PPLND) EK için standart evreleme prosedürüdür [10]. Sitoredüksiyon sıklıkla metastaz belirgin olduğunda yapılır. Evreleme tipik olarak minimal invaziv bir yolla gerçekleştirilir, robot destekli laparoskopi veya konvansiyonel laparoskopi cerrahi, ekstirpasyon için en yaygın yollardır. Ek yollar (laparotomi veya vajinal) ise genellikle her hastanın patolojisine göre uyarlanır.

Endometrium kanseri için adjuvan tedaviye ilişkin kararlar klinikopatoloji faktörlere (örneğin, derece, tümör büyüklüğü ve hastanın yaşı) dayanmaktadır. Diğer faktörler, adjuvan tedavi kararlarını da etkileyebilir (örneğin, alt uterin segment tutulumu, pozitif periton sitolojisi). Doğurganlığını korumak isteyen düşük riskli EK' i olan kadınlar, progestin tedavisi (örneğin, megestrol asetat) için aday olabilir. Lezyonun uterusla sınırlı olduğunu ve 1. veya 2. derece olduğunu doğrulamak için tıbbi tedaviden önce (örneğin, dilatasyon ve küretaj, görüntüleme çalışmaları) kapsamlı bir değerlendirme yapılması gerekir. Bununla birlikte, önemli bir husus, düşük riskli bir hastalığı olduğu tahmin edilen kadınların histerektomi sırasında yüksek riskli özelliklere sahip olabileceğidir [11].

Endometrium kanserinin prognozu öncelikle hastalığın evresi ve histolojisi (hem sınıf hem de histolojik alt tip dahil) ile belirlenir. Neyse ki, EK' i olan kadınların çoğunda olumlu prognoz vardır, çünkü hastaların çoğu endometrioid histolojiye sahiptir ve erken evre hastalık ile kendini gösterir. Genel olarak, evre I hastalığı için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 80 ila 90' dır, evre II için yüzde 70 ila 80' dir ve evre III ve IV için yüzde 20 ila 60' tır [12,13].

Kallikreinler, prostat ve meme de dahil olmak üzere çeşitli insan dokularında farklı rollere sahip geniş bir ilişkili serin proteaz ailesidir. Bu proteinler büyük ölçüde glandüler epitel hücrelerinin stoplazmasına lokalizedir ve bu dokularda hücre metabolizmasının ve neoplastik dönüşümün düzenlenmesinde rol oynar(14). Son araştırmalarda, bu genlerin kanserlerin doğuşunda, ilerlemesinde ve takibinde biyobelirteç olarak kullanılabilmesini araştırmayı ve neoplastik hücrelerin invazyon ve büyümesinin inhibisyonundaki etkisini ortaya koymayı hedeflenmiştir.

Endometrium kanseri ve KLK genleri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, EK' de normal endometrial dokuya kıyasla spesifik ve değişmiş ekspresyon paternleri gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmalarda endometriumda KLK 1, 3, 6, 8 ve 10'un hem kodladığı genin ekspresyonunun hem de sentezlenen proteinin miktarının anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir. Öte yandan bazı araştırmacılar normal dokuda da artmış KLK düzeyleri tespit etmişler, bunun üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili veriler ortaya çıkmış, dolayısıyla kanserli doku ile normal dokunun KLK ile ilişkilerinin net olarak ortaya konulması mümkün olmamıştır.

Veri tabanlarında KLK'lar içinde kanserle en çok ilişkilendirilmiş olan KLK 4'ün 27 farklı dokuda analizi yapıldığında, en yüksek miktarda prostatta bulunduğu; diğer endokrin dokulardan ise sadece adrenal bez, tiroid ve endometriumda bulunduğu saptandı.

Prostat kanseri ile yapılmış çok sayıda çalışma yapıldığı, endometrium kanserli hastalarla ilgili ise 1 çalışma olduğu görüldü.

Bu nedenle öncelikle EK'li hastalarda KLK 4 ekspresyon düzeyindeki değişimin saptanmasının protein düzeyi ölçülecek çalışmalara baz olabileceği ve gen ekspresyonu ve/veya protein tayininin yüksek risk altındaki hastaları tanımlamak ya da prognoz tayini için iyi bir biyobelirteç olabileceği düşünülerek, EK' li hastalar ile kanser dışı nedenlerle histerektomi yapılmış kadınların formalin ile fikse parafine gömülü doku bloklarından KLK 4 ekspresyon düzeylerinin karşılaştırması amaçlandı.

# 2. GENEL BİLGİLER

## 2. 1. Endometrium Kanseri

Uterin kanser gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise en sık görülen ikinci jinekolojik malignitedir(serviks kanseri daha yaygındır) [1]. 2012 yılında dünya çapında 527.600 kadına uterus kanseri tanısı kondu [4]. Ölüm oranı 100.000 kadın için 1.7 ila 2.4 arasındaydı. ABD' de, diğer gelişmiş ülkelerde olduğu gibi, uterin kanser en sık görülen jinekolojik malignite idi, 60.000' den fazla yeni vaka ve her yıl hastalıktan 10.000' den fazla ölümle sonuçlandı [5]. ABD' de yaşam boyu uterin kanser görülme riski yüzde 2,8 iken, yaş ortalaması 62 dir. Yeni vakaların yüzde 34,5' i 55-65 yaş arası kadınlardır.

2018' de yaklaşık 63.230 yeni ABD EK vakası teşhis edilmiştir (tüm yeni ABD kanser vakalarının % 3.6' sı); Bu kadınların yaklaşık 11,350 tanesi bu hastalıktan ölecektir (tüm kanser ölümlerinin % 1,9' u) [15].

## 2. 2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

En son Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) verileri, 2011-2015 vakalarına aittir ve bu, 100.000 kadın için 26 yaş grubundaki toplam yaş ayarlı bir insidansı göstermektedir [15]. Beyaz kadınlarda görülme sıklığı 100.000' de 25.4, siyah kadınlarda görülme sıklığı 100.000' de 26.6' dır [15].

Siyah kadınlarda ölüm oranı (100.000 kişi başına 8.3 ölüm), beyaz kadınlardan (100.000 kişi başına 4.3 ölüm) daha yüksektir. Asyalı / Pasifik Adalı kadınlar, tüm ırklar arasında en düşük ölüm oranına (100.000'de% 2.9) sahiptir [15].

Tip I endometrial karsinom için ana risk faktörü, bir progestin ile karşılanmamış endojen veya eksojen östrojen fazlalığıdır (örneğin, bir progestin olmadan menopoz sonrası östrojen tedavisi).

Diğer risk faktörleri arasında tamoksifen tedavisi, obezite, nulliparite, diabetes mellitus ve hipertansiyon bulunur [8]. EK vakalarının çoğu sporadik iken; Lynch II sendromu olarak bilinen herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) varlığında, EK gelişme riski yaklaşık %60' tır [16]. (Tablo 1)

**Tablo 1:** Endometrium Kanseri İçin Risk Faktörleri

| Risk Faktörleri | Rölatif Risk(RR) |
|---|---|
| İlerleyen yaş | % 1,4, 50 ile 70 yaş arası kadınlarda endometrial kanser prevalansı |
| Karşılanmamış östrojen tedavisi | 2–10 |
| Tamoksifen tedavisi | 2 |
| Erken menarş | MD |
| Geç menopoz (55 yaşından sonra) | 2 |
| Nulliparite | 2 |
| Polikistik over sendromu (kronik anovülasyon) | 3 |
| Obezite | Tip 1 EK için : OR :1.5 Fazla kilolu için (BMI 25.0 - <30 kg/$m^2$ ), 2,5 sınıf 1 obezite için (30.0 - <35 kg/$m^2$),4.5 sınıf 2 obezite için (35.0 - 39.9 kg/$m^2$) ve 7.1 sınıf 3 obezite için (≥40.0 kg/$m^2$)<br>Tip 2 EK için : OR :1.2 Fazla kilolu için (BMI 25.0 - <30 kg/$m^2$ ), 1.7 sınıf 1 obezite için (30.0 - <35 kg/$m^2$),2.2 sınıf 2 obezite için (35.0 - 39.9 kg/$m^2$) ve 3.1 sınıf 3 obezite için (≥40.0 kg/$m^2$) |
| Diyabetes mellitus | 2 |
| Östrojen salgılayan tümör | MD |
| Lynch sendromu (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) | % 22 ila 50 yaşam boyu risk |
| Cowden sendromu | % 13 ila 19 yaşam boyu risk |
| Ailede endometrial, over, meme veya kolon kanseri öyküsü | MD |

BMI: body mass index; OR: odds ratio MD: Mevcut Değil

"Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: Update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. CA Cancer J Clin 2001; 51:38."

“Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? J Clin Oncol 2013; 31:2607.”

## 2. 3. Histopatoloji, Patogenez ve Genetik

### 2. 3. 1. Sınıflama

Endometriyumda ortaya çıkan en sık malign neoplazmalar karsinomlardır (epitelyal malign neoplazmalar). EK’ leri geniş ölçüde klinikopatolojik özelliklere dayanan iki ana tipte sınıflandırılır [6,17]:

Tip 1 karsinomlar, tüm EK’ lerinin çoğunu kapsayan düşük dereceli endometrioid EK’ leridir (FİGO Grade 1 ve 2). Bu karsinomlar östrojen tarafından stimüle edilir. Tipik olarak öncesinde endometrial hiperplazi (endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak da bilinir) vardır. Erken evre, iyi prognozlu karsinomlardır [17].

Tip 2 karsinomlar, FiGO Grade 3 endometrioid EK' leri ve endometrioid olmayan histolojileri içerir: seröz, müsinöz, berrak hücreli, mikst hücreli, andifferansiye. Bu neoplazmalar östrojen duyarlı değildir ve sıklıkla bir atrofik endometriyum varlığında ortaya çıkar. Yüksek derecelidirler ve kötü prognozludurlar. Karsinosarkomlar da bu gruba girer [17].

### 2. 3. 2. Gros Patoloji

Endometrium kanseri için histerektomi yapılan kadınlarda uterus numunesinin genel muayenesi tipik olarak intraoperatif yapılır. Bu, lenf nodu değerlendirmesiyle ilgili kararları yönlendirmeye yardımcı olabilir (yani, lenfadenektomi yapılıp yapılmayacağı, lenfadenektomi derecesi ).

Gros incelemede :

- Lezyonun çapı - Tümör çapı > 2 cm, endometrioid EK' leri için lenf nodu metastaz riskinin dereceden bağımsız olarak artması ile ilişkilidir [18].
- Myometrial invazyon

Lenf nodu değerlendirmesiyle ilgili intraoperatif kararları yönlendirmek için, tümör derecesi ile birlikte myometrial invazyon derinliği, özellikle düşük dereceli tümörlerde, cerrahın lenf nodu değerlendirmesine olan ihtiyacı belirlemesine yardımcı olur. ABD’ deki

pek çok merkez, miyometriyal invazyonun derinliğini mikroskobik olarak değerlendirmek çin intraoperatif olarak frozen kullanır [19].

### 2. 3. 3. Histopatoloji

Endometrium kanseri histolojik açıdan Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından sınıflandırılmıştır [20]. Bir çalışmada her histolojik tipin göreceli oranları tabloda gösterilmektedir. (tablo 2 )

**Tablo 2:** Endometrial karsinom: Histolojik alt tipler

| **Histoloji** | **Endometrial karsinomların oranı (%)** |
|---|---|
| Endometrioid | 77 |
| Müsinöz | 1 |
| Seröz | 7 |
| Berrak Hücreli | 2 |
| Mikst Hücreli Tip | 8 |
| Karsinosarkom | 3 |
| Diğer Tipler | 1 |

" Steinhoff M, Brown University, 2016, personal communication. Data from 1300 cases from Women and Infants Hospital Cancer Registry 2010-2014, Providence, Rhode Island."

#### 2. 3. 3. 1 Endometrioid Karsinom

Endometrioid histoloji en sık görülen EK tipi olup, olguların yüzde 75 ila 80' ini oluşturur [20]. EK stromaya müdahale etmeyen sırt sırta vermiş glandları çevreleyen uzun silindirik hücrelerden oluşur. Kribriform (bir bez içindeki bez) paterni yaygındır. Bazen de, endometrioid EK ' leri belirgin bir papiller veya villoglandüler büyüme paternine sahiptir.

Skuamoz diferansiyon EK' de sık görülür ve solid büyüme derece belirlenirken değerlendirmeye dahil edilmez. Belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) dereceyi 1' den 2' ye veya 2' den 3' e arttırır. Endometrioid adenokarsinom için ikili bir FİGO derecelendirme şeması önerildi [21]. Skuamoz farklılalaşan karsinomlar ve belirgin sitoplazmik vakuoller içeren (sekretuar karsinom) gibi çeşitli endometrioid EK tipleri tanımlanmıştır.

Çoğu endometrioid EK' ler östrojen ve progesteron reseptörü proteinlerini ekprese eder. Miyometrial invazyon, eğer varsa, inflamatuar hücreler ve reaktif stromal fibrozis ile beraber infiltratif paterne (desmoplastik reaksiyon) veya daha ince bir itme paternine (büyük tümör yuvaları stromal bir reaksiyon ortaya çıkarmadan myometrium içine uzanır) sahip olabilir. Mikrosistik uzamış ve parçalanmış paternde (MELF) olan, alışılmadık bir paternde görülen endometrioid EK' leride, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir [22,23].

Endometrioid EK' leri, mimari modeli ve nükleer dereceyi değerlendiren FIGO sınıflandırma sistemi kullanılarak derecelendirilir:

- Grade 1 - % 5' ten az solid büyüme paterni
- Grade 2 - % 6-50 arası solid büyüme paterni
- Grade 3 - % 50 den fazla solid büyüme paterni

Grade 1 lezyonlar, iyi prognoza sahiptir. Grade 2 lezyonlar orta derecede prognoza sahiptir. Grade 3 kanserler kötü prognoz göstergesidir. Lenf nodu metaztazında ve miyometrial invazyonda artışla ilişkilidir.

### 2. 3. 3. 2. Müsinöz Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tanımına göre müsinöz EK, > % 50 müsin hücrelerinden oluşur ve tümörün geri kalanı endometrioid morfoloji gösterir [20]. Bunlar FIGO sistemi kullanılarak derecelendirilen tip 1 tümörlerdir. Bu tümörler tipik olarak iyi prognozlu düşük derecelidir. Bir müsinöz EK' nin biyopsi sonuçlarının yorumlanması zor olabilir ve bu tümör endoservikal adenokarsinom ile karışabilir veya biyopsi örneği, parçalanmış papiller büyüme paterni nedeniyle karsinomun tanısal özelliklerinden yoksun olabilir.

Bu tip bir tümörde KRAS mutasyonlarının prevalansı yüksektir [24].

### 2. 3. 3. 3. Seröz karsinom

Seröz karsinom ikinci en sık görülen EK tipidir, ancak vakaların yalnızca yüzde 10' unu oluşturur [20]. Çoğu seröz EK' lerinde, tanı anında sıklıkla klinik olarak gizli ekstrauterin hastalık olduğundan, daha kötü bir prognoza sahiptir [25]. Tümör, over karsinomuna benzer peritoneal yüzeylerde bulunabilir. Minimal miyometrial invazyonu

olan, cerrahi evrelemeden sonra uzak bir hastalığı olmayan ve endometriyumla (veya bir poliple) sınırlı seröz karsinomun iyi bir prognozu vardır. Seröz EK' de neoplastik hücreleri, papiller yapılar ve testere dişi gibi hatlara sahip bezler oluşturur. Hücreler, belirgin nükleoller ve sayısız mitotik figür ile nükleer atipi belirgindir. Nadiren seröz bir karsinom esas olarak bezlerden oluşur, ancak belirgin nükleer atipi uygun bir tümör sınıflamasının anahtarıdır. Psammoma cisimcikleri bulunabilir. Seröz karsinomlar sıklıkla miyometriuma yayılır ve over karsinomuna benzer şekilde geniş lenfovasküler invazyon ve peritoneal yayılıma sahip olabilirler.

Seröz karsinomlar mutant nükleer proteinin birikimini yansıtan genellikle immünohistokimya ile kuvvetli p53 proteini pozitiftir. p53-boş seröz karsinomu da mutasyonun antikor tarafından tespit edilmeyen bir protein ile sonuçlanması halinde görülebilir. Bu karsinomun yüksek proliferatif oranı, Ki67 (MIB-1) immünohistokimyası ile doğrulanabilir.

#### 2. 3. 3. 4. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli EK nadir görülen bir histolojik tiptir(EK < % 5) [20]. Seröz karsinom gibi, bu tümör tipik olarak yüksek derecelidir ve sıklıkla ileri bir aşamada ortaya çıkar. Berrak EK hücresi birkaç farklı mimari yapıya sahiptir: papiller, salgı bezi, tübülositik, diffüz ve bol berrak sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşan. Büyük anormal çekirdekler, "hobnail" paterni vererek, bezlerin lümenine yansıyabilir.

Şeffaf hücreli karsinomdaki papilla stroması karakteristik hyalinize camsı bir görünüme sahiptir. Berrak hücreli karsinomlar tipik olarak östrojen reseptörü proteini ve p53 proteini için negatiftir ve immünohistokimya ile Napsin A için pozitif olabilir. Bu, bu yüksek dereceli karsinoma formunu seröz karsinom ve endometrioid EK' nin salgı varyantı olan benzerliklerinden ayırmada yardımcı olabilir.

#### 2. 3. 3. 5. Mikst Hücreli Karsinom

Hem endometrioid hem de yüksek dereceli nonendometrioid paternlerle karışık (genellikle seröz) karsinom oluşabilir. İkinci bileşenin minimum miktarı yüzde 5 olarak belirlenmiştir, çünkü seröz bir bileşenin bu küçük miktarı bile daha kötü bir prognoza yol açmaktadır [26].

### 2. 3. 3. 6. Karsinosarkom (Malign Mikst Mülleriyen Tümör)

Karsinosarkomlar, hem malign epitel bileşen (karsinom) hem de malign stromal bileşen (sarkom) içeren nadir endometrial karsinomlardır (< % 5). Genellikle endometrial boşluğu tamamen doldurarak büyük bir polip oluştururlar. Sarkom bileşeni, genellikle düz kas ve endometrial stroma (homolog tümörler) gibi uterusta görülen hücre tiplerinden veya kıkırdak, kemik ve iskelet kası (heterolog tümörler) gibi alışılmadık dokulardan oluşabilir. Uterin karsinosarkomlar başlangıçta sarkomlar olarak sınıflandırıldı, ancak şimdi klonalite çalışmalarına dayanan metaplastik karsinom olarak kabul edildiler [27-29]. Bu histolojide, epitelyal bileşen (karsinom), sarkomun şekillerini oluşturan, mezenkimal transformasyon geçirmiştir. Epitel bileşeni sıklıkla seröz karsinomdur ve karsinosarkomlar yüksek dereceli tip 2 tümörler olarak kabul edilir.

### 2. 3. 4. Patogenez ve Genetik

### 2. 3. 4. 1. Endometrioid Karsinomlar (Tip 1)

Endometrioid EK, progesteron tarafından karşılanmamış endojen veya eksojen östrojene uzun süreli maruz kalmayla ilişkilidir. Bu endometriyumun proliferasyonunun devam etmesine neden olur ve endometrial hiperplazi ve ardından adenokarsinoma yol açar. Endometriumun östrojene maruz kalmasının artmasıyla ilişkili risk faktörleri arasında nulliparite, erken menarş, geç menopoz ve östrojen üreten tümörler (örn., Yumurtalık granulosa hücre tümörleri) bulunur. Progesteron içermeyen menopoz sonrası östrojen tedavisi, EK riskini arttırır. [30]

Obezite [31] ve tip 2 diabetes mellituslu kadınlar, adipoz dokusunda androstenedionun östrona aromatizasyonu nedeniyle göreceli olarak daha yüksek östrojen konsantrasyonu nedeniyle bu tip EK için yüksek risk altındadır. Diabetes mellitus ile ilişkili artmış riskin yalnızca eşlik eden obezite ile ilişkili olup olmadığı veya diyabetin bağımsız bir etkisi olup olmadığı açık değildir, çünkü insülin direnci bağımsız bir rol oynayabilir [32].

Endometrioid EK' leri en sık postmenopozal kadınlarda görülür. Bu neoplazma, kronik anovülasyon, polikistik over sendromu (PKOS) veya obezite bulunan genç (premenopozal) kadınlarda da görülebilir. PKOS' lu olmayan obez kadınlar, bunun ayrı bir risk faktörü olduğunu öne süren insülin direnci gösterir [32]. Bu karsinomlar genellikle progesteron reseptörü pozitif olduğundan, EK' li seçilmiş kadınlarda progestin tedavisi kullanılabilir. Bu neoplazmalarda PTEN, KRAS, ARID1A, PIK3CA ve CTNNB1' deki mutasyonlar ve MSI dahil birçok farklı genetik değişiklik tanımlanmıştır [33]. PTEN inaktivasyonu, karsinojenezde erken bir olay gibi görünmektedir ve endometrial

intraepitelyal neoplazi (EIN) veya atipik endometrial hiperplazi olarak bilinen erken premalign lezyonlarda tespit edilebilir [34]. MSI, endometrioid EK' lerin yaklaşık üçte birinde patoloji değerlendirmesinde bulunur ve en sık olarak mistmach repair proteini MLH1' in hipermetilasyonla etkisizleştirilmesinden kaynaklanır. Bu, herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC) ya da mistmach repair proteinlerinden birinde germline mutasyonunun olduğu Lynch sendromu ile ilişkili karsinomlarda görülenlerden farklı bir mekanizmadır [35]

p53 mutasyonları endometrioid EK' lerinde nadir görülür ve sadece Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) grade 3 endometrioid karsinomlarda görülür [36]. Bunun kanserojenezde geç  bir adım mı yoksa tamamen farklı bir yol mu gösterdiği belli değildir.

### 2. 3. 4. 2. Nonendometrioid Karsinomlar (Tip 2)

Nonendometrioid olmayan EK' ler seröz ve berrak hücreli karsinomları ve karsinosarkomları içerir. Seröz ve berrak hücreli EK' ler östrojen tarafından uyarılmaz ve genellikle östrojen veya progesteron reseptörleri eksprese etmez. Tipik olarak yaşlı erişkin kadınlarda atrofik endometriyumda veya endometrial polipte ortaya çıkarlar ve obezite ile ilişkili değildirler [37].

Endometrial intraepitelyal karsinom (EIK) adı verilen seröz karsinom için bir prekürsör lezyon tanımlanmıştır [39]. Bu intraepitelyal neoplazm, tek bir katmanda endometriyal boşluğun veya bir polibin yüzeyini kaplayan yüksek dereceli atipik (neoplastik) hücreler ile karakterize edilir. EIK, seröz karsinogenezde bunun erken bir olay olduğunu belirten seröz karsinomaya benzer p53 mutasyonları içerir. Seröz karsinomlar yüksek düzeyde anöploidi, human epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2) amplifikasyonu ve p16 değişiklikleri gösterir.

Berrak hücreli karsinomlar, seröz karsinom kadar iyi, üzerinde çalışılmamasına rağmen, berrak bir hücre intraepitelyal neoplazmı / karsinomu bu neoplazm için prekürsör bir lezyon olarak tanımlanmıştır [39,40]. Bu karsinomların mutasyon analizi, endometrioid EK' lerde görülen POLE, PTEN ve CTNNB1 gibi değişikliklerin bulunmadığını ve seröz karsinomlarda sıklıkla görülen birkaç mutasyonun varlığını göstermiştir, nadiren p53 muatsyonu görülür [41]. Erken bir çalışma, böbrek berrak hücreli karsinomuna benzer bir tümör profili gösterdiğini ortaya koymuş, bu tümör profilinin köken organına değil, tümörün morfolojisine paralellik gösterdiğini ortaya koymaktadır [42].

Karsinosarkomların patogenezi iyi anlaşılmamıştır. Bu malign neoplazmalar muhtemelen epitelyal ve mezenkimal transformasyona sahip yüksek dereceli bir karsinomdan kaynaklanmaktadır. Karsinosarkomlar önceki pelvik radyasyon tedavisi ile ilişkilendirilmiştir [43]. Moleküler ve genetik çalışmalar, sık sık MSI ve p53 defekti ile diğer EK' lerinkine benzer değişiklikler göstermiştir [44].

### 2. 3. 4. 3. Genomik Alt Tipler

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Kanser Genom Atlası (TCGA) 'nın Çalışmaları 373 EK' lerini dört ana genomik alt tipte sınıflandırdı [36,45,46]:

- POLE (DNA polimeraz ε) ultramutade grup - Bunlar, POLE ekzonükleaz alanında, spontan mutasyon oranlarını artıran ve tümör oluşumuna yol açan yüksek sayıda mutasyona sahip endometrioid tümörlerdir [47]. TCGA kohortunda düşük dereceli endometrioid EK' lerin yüzde 6,4' ünü ve yüksek dereceli endometrioid EK' lerin yüzde 17,4' ünü oluşturdular. POLE mutasyonlu tümörler genç yaşta (<60 yaş) ilişkilidir ve bu tümörlerin daha iyi prognoz gösterip göstermediğine dair çelişkili raporlar vardır [36,47].
- Hipermutade / mikrosatellit kararsız (MSI) grup - Bu tümörler düşük düzeyde somatik kopya numarası değişikliğine (genomun bölümlerinin kopyaları) sahip, ancak RTK / RAS / β-katenin yolu (yüzde 69.5) ve PIK3CA / PIK3R1-PTEN yolu (yüzde 95), ayrıca sık MLH1 promoter metilasyonu ve düşük MLH1 gen ekspresyonu değişiklikleri olan 21 gende mutasyon vardır. Bu grup, TCGA çalışmasında düşük dereceli endometrioid EK' lerin yüzde 28,6' sını ve yüksek dereceli endometrioid EK' lerin yüzde 54,3' ünü oluşturdu. KRAS mutasyonları bu gruptaki tümörlerin yüzde 35' inde mevcuttu. MSI durumunun EK' de klinik sonuç ile korele olduğu gösterilmemiştir [48].
- Kopya numarası düşük / mikrosatelit kararlı grup - Bu grupta, PI3K yolu (tümörlerin% 92'si), RTK / RAS / β-katenin yolunda değişiklikler (% 83) ve CTNNB1'de (% 52) somatik mutasyonlar olmak üzere 16 farklı gende mutasyona sahipti. Bu grupta düşük dereceli endometrioid EK' ler (yüzde 60), yüksek dereceli endometrioid EK' ler (yüzde 8,7), seröz karsinomlar (yüzde 2,3) ve karışık histoloji karsinomları (yüzde 25) vardı.
- Kopya numarası yüksek (seröz benzeri) grup - Bu grup, TCGA kohortunda seröz karsinomların yüzde 97,7' sini, mikst histoloji karsinomlarının yüzde 75' ini, düşük

dereceli endometrioid EK' lerin yüzde 5' ini ve 3. derece endometrioid EK' lerin yüzde 19,6' sını içermekteydi. Bu tümörler, sıklıkla p53 mutasyonları (yüzde 90) yanı sıra MYC ve ERBB2 onkogenlerinin amplifikasyonları ile birlikte yüksek derecede somatik kopya sayısı değişikliklerine (genomun bölümlerinin kopyaları) sahiptir. Bu tümörler önemli ölçüde kötü progresyonsuz hayatta kalma süresine sahiptir.

Dört genomik grubun hepsinin düşük dereceli endometrioid EK' ler içermesi dikkat çekicidir; bu, aynı histolojik yapıya sahip tümörlerde genomik profilinin çok farklı olabileceğini gösterir. İlginçtir ki, birçok derece 3 endometrioid EK' nin, kopya sayısı değişimleri ve p53 mutasyonları yüksek olan seröz karsinomlara benzer bir genomik profili vardı. Bu, derece 3 endometrioid EK' lerin tip 1 tümör olarak kabul edilip edilmemesi veya diğer yüksek dereceli tip 2 tümörlerle birlikte gruplandırılması gerekip gerekmediği konusundaki tartışmalara neden olmaktadır [49-51]. Böyle bir genomik bazlı sınıflandırma, altta yatan genetik olarak değiştirilmiş yolaklara ve tümördeki histolojik alt tip ve tümör derecesinden ziyade tümördeki bireysel genlere dayanan ileri hastalığın hedefli tedavisi ile yeni tanı ve tedavi yaklaşımlarına yol açabilir.

### 2. 3. 4. 4. Kalıtsal Kanser Sendromları

Endometrium kanseri riskinin artmasına neden olan kalıtsal kanser sendromları, Lynch ve Cowden sendromlarıdır [52,53].

- **Lynch sendromu** - Bu sendromlu kadınların yaşam boyu yüzde 60' ı EK riski taşımaktadır [53]. Lynch sendromunda (HNPCC) tüm histolojik tiplerdeki EK' ler görülebilir. Lynch sendromlu ve EK' li kadınlarda tanımlanmış olan histopatolojik özellikler alt uterin segment primer bölgeyi içerir, yüksek dereceli ("ayrıştırılmış") bir bileşen ve belirgin tümör infiltre edici lenfositlerin varlığı, bu hastalardan karsinomlarda daha önce tarif edilmişti [54]. Amerika Birleşik Devletleri' ndeki bazı büyük kanser merkezleri, karsinomdaki dört yanlış eşleşme onarım proteininin (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) kaybı için immünohistokimya ile, tüm yeni EK uterin numunelerinin evrensel taramasını gerçekleştirmiştir. Hem MLH1 hem de PMS2' nin eksiklikleri, hem MSH6 hem de PMS2, izole edilmiş MSH6 kaybı ve izole MSH2 kaybı dahil olmak üzere çok sayıda model tespit edilmiştir.
- **Cowden sendromu** - Bu otozomal dominant sendromlu hastalar germline PTEN mutasyonuna sahiptir ve yaşam boyu % 5 ila 10 riskle EK için artmış risk altındadırlar [53]

## 2. 4. Klinik Prezentasyon

Endometrial karsinom tipik olarak anormal uterin kanama ile ortaya çıkar ve en sık postmenapoz ve premenopozal kadınlarda görülür. Bazen, anormal uterin kanaması olmayan kadınlarda servikal sitolojide anormal bulgularla ortaya çıkar.

### 2. 4. 1. Anormal Uterin Kanama

Endometrial neoplazi varlığından şüphe edilmesi (neoplastik endometrial hiperplazi veya karsinom) semptomlara, yaşa ve risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Anormal uterin kanama, endometrial karsinomu olan kadınların yaklaşık yüzde 75 ila 90' ında mevcuttur [1-3]. Kanama miktarı, kanser riski ile ilişkili değildir. Farklı hasta popülasyonlarında, aşağıdaki kanama paternleri için endometrial değerlendirme yapılması teşvik edilmelidir:

- **Postmenapozal kadınlar** - Lekelenme veya herhangi bir kanama. Menopoz sonrası kanaması olan kadınların yüzde 3 ila 20' sinde endometrial karsinom, % 5 ila 15' inde endometrial hiperplazi tespit edilmiştir.[1,55-57]
- **45 yaştan meanpoza kadar** - Ovulatuar kadınlarda intermenstruel kanama da dahil, sık ( kanama epizodları 21 günden kısa ) , ağır (toplam > 80 mL) veya uzun (yedi günden uzun) olan herhangi bir kanama . Ek olarak, uzun süren amenore dönemlerinde (altı veya daha fazla ay) anovülasyonu olan kadınlarda endometrial neoplaziden şüphelenilmesi gerekir. EK, 35 ile 45 yaş arasında % 5 görülürken, 45 ile 54 yaş arası % 17 görülür. [15]
- **45 yaş öncesi -** Persiste anormal uterin kanama, karşılanmamış östrojen maruziyeti öyküsü (obezite, kronik anovülasyon) veya kanamanın tıbbi tedavi başarısızlığında veya endometriyal kanser riski yüksek olan kadınlarda. Endometrial neoplazi ile ilgili endişenin artması için eşik olarak 45 yaşın kullanılması, endometrial hiperplazi ve karsinom riskinin 45 yaşından önce oldukça düşük olduğunu ve ilerleyen yaşla birlikte arttığını gösteren kanıtlarla desteklenmektedir.[15,58] Bu yaş eşiği aynı zamanda ACOG tarafından yayınlanan kılavuzlarla da uyumludur [59].

  Genel olarak, anormal uterin kanamanın çoğunluğu iyi huylu koşullardan kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte, endometrial neoplazi riski göz önüne alındığında, anormal uterin kanama, özellikle postmenopozal kanama, daha fazla değerlendirme gerektirir.

### 2. 4. 2. Servikal Sitoloji Bulguları

Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial neoplazi ile ilişkilidir. Servikal sitolojide şu bulgulara sahip kadınlar, endometrial neoplazi için değerlendirme gerektirir:

- **Adenokarsinom -** Adenokarsinom bazen servikal sitolojide görülür. Malign hücreler serviksten veya endometriyumdan kaynaklanabildiğinden, servikal ve endometrial biyopsi ile ileri değerlendirme gereklidir.
- **Atipik glandüler hücreler -** Servikal sitoloji ile tespit edilen atipik glandüler hücreler, bir endometrial neoplazmanın neden olup olmadığını belirlemek için bir endometrial (ve endoservikal) biyopsi ile araştırılmalıdır.
- **Endometrial hücreler -** Servikal sitolojide endometrial hücrelerin varlığı, 40 yaş ve üzeri kadınların sonuçlarında rapor edilmiştir. Asemptomatik, premenopozal kadınlarda normal endometrial hücrelerin sitolojide görülmesi nadiren patoloji ile ilişkilidir ve başka bir çalışmaya gerek yoktur [60]. Semptomatik veya yüksek riskli kadınlar uygun şekilde değerlendirmeye ihtiyaç duyarlar.

### 2. 4. 3. Görüntüleme Sırasında İnsidental Bulgu

Kalınlaşmış bir endometriyal çizgi bazen rastgele ultrason, bilgisayarlı tomografi (BT) veya başka bir endikasyon için yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) üzerinde de bulunabilir. Bu durum endometriyumun daha fazla değerlendirilmesini gerektirebilir.

### 2. 4. 4. Histerektomide İnsidental Bulgu

Endometrial karsinom veya hiperplazi bazen benign hastalık için histerektomi yapıldığında tesadüfen keşfedilir. Histerektomi öncesinde, anormal uterin kanaması olan tüm kadınlara endometrial örnekleme yapılması gerekir. Preoperatif endometrial neoplazinin tanısı cerrahi planlamaya yardımcı olur.

Metastatik hastalığa intraoperatif olarak rastlanırsa, tedavi cerrahın deneyimine bağlıdır. Varsa, jinekolog onkoloğun intraoperatif konsültasyonu istenmelidir. Bir jinekolog onkolog tarafından yapılan evreleme prosedürlerinin daha iyi hasta sonuçlarına yol açtığı görülmektedir [61]. Jinekolog onkolog bulunmuyorsa ve cerrah ameliyat (lenfadenektomi vb.) yönetiminde deneyimli değilse, hastanın kapatılması ve ikinci bir prosedür için bir uzmanla derhal istişare için yapılması tedbirlidir. Histerektomi numunesinin patoloji değerlendirmesinden sonra endometrial karsinom veya hiperplazi tespit edilirse, hasta uygun şekilde yönetilmelidir.

## 2. 5. Endometrial Neoplazi Şüphesi Olan Kadının Değerlendirilmesi

### 2. 5. 1. Fiziksel Muayene

Endometrial karsinom veya hiperplazi için şüpheli bir klinik tabloya sahip kadınlar, uterusun boyutunu, hareketliliğini ve eksenini değerlendirmek için pelvik muayeneye tabi tutulmalıdır. Elde edilen bilgiler, aynı zamanda endometriyal örnekleme sırasındaki komplikasyonlardan kaçınması için muayene eden kişiye de yardımcı olur (örneğin, uterus perforasyonu). Muayene pelvik kitleyi tespit edebilir, ancak endometrial hiperplazi veya erken evre endometrial karsinoması olan kadınlar tipik olarak genişlemiş uterusa sahip değildir. Boyutları artmış, fikse uterus, uterin leiomyomlar veya pelvik malignite ile uyumlu olabilir ve daha fazla değerlendirme yapılmasını gerektirir.

Ek olarak, pelvik muayene, kanama kaynağının uterus olduğunu doğrulamaya ve anormal uterin kanamanın diğer olası etiyolojilerini tanımlamaya yardımcı olur (örneğin, uterus fibroidleri). Ayrıca, cerrahi değerlendirme veya tedavi belirtilirse cerrahi planlamaya yardımcı olur. Büyük veya fikse bir uterus histerektomiyi zorlaştırabilir ve cerrahi yol seçimini etkileyebilir (örneğin, abdominal, laparoskopik).

### 2. 5. 2. Laboratuar Değerlendirmesi

Şüpheli endometrial hiperplazi veya karsinomu olan üreme çağındaki kadınlar, anormal uterin kanamanın bir etiyolojisi olarak gebeliği dışlamak ve endometriyal örneklemenin gebeliği bozmayacağından emin olmak için idrar veya serum insan koryonik gonadotropin testi yaptırmalıdır. Hematokrit veya pıhtılaşma çalışmalarının ölçümü sadece uterin kanama ağırsa ve anemi veya koagülopatiden şüpheleniliyorsa gereklidir.

### 2. 5. 3. Pelvik Sonografi

Şüphelenilen endometrial karsinom veya hiperplazisi olan kadınlar için, pelvik sonografi genellikle anormal uterin kanamanın diğer etiyolojilerini (örneğin uterin leiomyomları) değerlendiren ilk basamak görüntüleme yöntemidir.

Menopoz sonrası kadınlarda, endometrial kalınlığın transvajinal ultrason değerlendirmesi, seçilen kadınlarda endometrial neoplaziyi değerlendirmek için bir ilk çalışma olarak kullanılabilir. Bu kadınlar için, endometrial kalınlık < 4 mm ise endometrial örneklemeyi ertelemek makuldür. Bu yaklaşım, endometrial neoplazinin değerlendirilmesinde altın standart olan endometrial örneklemeye bir alternatiftir. Bununla birlikte, bir kadın endometrial < 4 mm' lik bir kalınlıkta bile kanamaya devam ederse,

biyopsi yapılmalıdır. Endometrial neoplazili şüpheli premenopozal kadınlarda, endometrial kalınlığın sonografik ölçümü endometrial örneklemeye alternatif olarak kullanılamaz.

### 2. 5. 4. Endometrial Örnekleme

Endometrial örnekleme, genellikle bir anestezi veya lokal anestezi olmadan ayakta tedavi ortamında yapılabilen ve en az invaziv yaklaşım olan bir ofis endometrial biyopsisi ile yapılır. Ofis tabanlı endometrial biyopsi teknikleri, özellikle Pipelle örnekleme, endometrial hiperplazi teşhisinde oldukça etkilidir.

Bazı klinik durumlarda, ofis endometrial biyopsisi dilatasyon ve küretaj (D&C) ile takip edilmelidir. Ofis biyopsisine tolerans gösteremeyen, ağır kanaması olan (D&C hem tanı hem de tedavi prosedürüdür) ve endometriyum kanseri riski yüksek olan kadınlar (örneğin Lynch sendromlu kadınlar) dahildir. Fokal lezyonların tanımlanmasını ve biyopsi yapılmasını garanti altına almak için bazı cerrahlar D&C ile histeroskopi yapıyor.

## 2. 6. Tanı

Endometrial karsinom, endometrial biyopsi, küretaj örneği veya histerektomi Numunesinin patolojik değerlendirilmesi sonucu elde edilen histolojik bir tanıdır.

## 2. 7. Ayırıcı Tanı

Endometrial karsinom veya hiperplazinin ayırıcı tanısı anormal uterin kanama ile başvuran diğer durumları içerir. Önceden uterin kanaması olan kadınlar, kan kaynağının uterus olduğunu ve genital sistemin veya anüsün veya rektumun başka bir parçası olmadığını doğrulamak için değerlendirilmelidir.

Ek olarak, servikal sitolojide anormal bulguları olan kadınlar için ayırıcı tanı, benign endometriyum ve servikal neoplaziyi içerir.

## 2. 8. Endometrial Örnekleme Sonrası Daha Fazla Değerlendirme

### 2. 8. 1. Negatif Endometrial Örnekleme

Endometrial örnekleme için duyarlılık yüzde 90 veya daha yüksektir. Yanlış negatif endometrial örnekleme için risk faktörleri kişisel bir kolorektal kanser öyküsü, endometrial polipler ve morbid obezitedir [62].

- **Yetersiz endometrial hücreli ofis endometrial biyopsisi –** Endometrial biyopsi sonucu yetersiz endometrial hücreler olan kadınlar, ofis biyopsisi veya dilatasyon

ve kürtaj (D&C) ile biyopsileri tekrarlanmalıdır. İki ofis endometrial biyopsisi başarısız olmuşsa, bir D&C gerçekleştirilmelidir. Başarısız bir biyopsinin ortak bir nedeni olan servikal stenoz, önceden hazırlanmış servikal hazırlık veya dilatasyon ile yönetilebilir. Ultrason rehberliği bazı kadınlarda endometrial örneklemeye yardımcı olmak için yararlı olabilir.

- **Persiste veya tekrarlayan kanama -** Benign bulgularla endometrial örneklemeden sonra kanama devam ederse veya tekrarlarsa, daha fazla değerlendirme yapılması gerekir. Bizim uygulamada, biz üç ila altı ay sonra bu tür vakaları yeniden değerlendiririz. Anormal uterin kanama semptomları endometrial neoplaziden başka bir etiyolojiye bağlı olabilir. Yapısal lezyonları (leiomyom, endometrial polip) dışlamak için transvajinal ultrason, sonohisterografi veya diagnostik histeroskopi yapılmalıdır. Bulunan yapısal lezyonlar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Yapısal lezyonların değerlendirilmesine ek olarak, endometrial hiperplazi veya karsinomu dışlamak için endometrial örneklemeyi tekrarlamak önemlidir. Persiste veya tekrarlayan menopoz sonrası kanama nedeniyle değerlendirilen kadınlarda bildirilen endometrial neoplazi oranları yüzde 4 ile 21 arasında değişmektedir [57,63].

### 2. 8. 2. Pozitif Endometrial Örnekleme

- **Evreleme ve tedavi** - Endometrial karsinomu olan kadınlar uygun şekilde evreleme ve tedaviye tabi tutulmalıdır. Alternatif olarak, endometrial hiperplazi teşhis edilebilir. Endometrial karsinom ve hiperplazi tedavisi ayrı olarak detaylı bir şekilde tartışılmaktadır**.**

  Derecelendirmenin örnekleme prosedürleri yerine histerektomiye dayanması durumunda endometrial bir tümörün küçültülebileceğini belirtilmelidir. [64,65] Histerektomi örneği incelendiğinde, vakaların yüzde 30' una daha yüksek bir derece verilebilir. Sadece endometrial örneklem tarafından belirlenen grade, temel olarak tamamen cerrahi olarak evrelenmiş veya ameliyat edilemez durumda olan kadınlar için önemlidir.

- **Menapoz sonrası hormon tedavisi almayan kadınlar -** Postmenopozal ve östrojen eksikliği olan bir kadında endometrial hiperplazi veya karsinom gelişimi daha fazla değerlendirme gerektirir. Diğer östrojen kaynaklarının (örn. Östrojen tedavisi, şişmanlık) yokluğunda, bu tür kadınlar östrojen üreten bir tümör için değerlendirme gerektirir (seks kordonu stromal ve germ hücre tümörleri). Bu

kadınları serum estradiol ve estrone konsantrasyonları ile değerlendiriyoruz. Menopoz sonrası kadınlarda normal konsantrasyonlar: konjüge edilmemiş estradiol ≤ 20 pg / mL (73 pmol / L) ve estron ≤ 5.5 ng / dL (204 pmol / L); değerler laboratuvara göre değişebilir. Östrojen seviyeleri oldukça yükselirse, olası bir östrojen salgılayan tümörü değerlendirmek için adrenal bezlerin ve yumurtalıkların ultrasonu değerlendirmede kullanılabilir.

Konsantrasyonlar normalse, hasta tarafından başka östrojenik ilaçların, bitkilerin veya kremlerin kullanılıp kullanılmadığını belirlemeye çalışırız.

- **Lynch sendromu için risk faktörleri olan kadınlar -** Lynch sendromu, endometriyal kanser riskinde artış içeren genetik bir sendromdur. Endometrial kanser teşhisi konan kadınlar için, Jinekolojik Onkoloji Derneği, aşağıdaki kriterlerden herhangi birini karşılayanlar için Lynch sendromu için genetik değerlendirme yapılmasını önermektedir [52,66-68]:
- Endometriyal kanser, 50 yaşından önce teşhis edilmişse.
- Yaşa bakılmaksızın, senkronize veya metakron kolorektal veya diğer Lynch ilişkili tümörlerin varlığı.
- Tümör infiltrasyonlu lenfositler, peritümoral lenfositler veya farklılaşmamış tümör histolojisi olan; 60 yaşından küçük bir hastada alt uterin segment kökenli teşhis edilen endometrial kanser.
- Lynch'in tümörü, 50 yaşın altında meydana gelmiş bir veya daha fazla birinci derece akraba öyküsü
- Endometrial veya kolorektal kanser, yaşı ne olursa olsun, Lynch ile ilişkili tümörler ile iki veya daha fazla birinci veya ikinci derece akraba tanı aldı ise.
- Bilinen bir yanlış eşleşme onarım genine sahip birinci veya ikinci dereceden akraba olan hastalar.

## 2. 9. Endometrial Kanser Taraması

Çoğu kadın için endometrial karsinom için rutin tarama yapılmamasını öneririz. Lynch sendromlu kadınlar (herediter nonpolipozis kolon kanseri), endometriyum kanseri riskinde belirgin bir artışa sahiptir, tarama yapılmalı ve sonuç olarak risk azaltıcı histerektomi ameliyatı yapılmalıdır.

### 2. 9. 1. Ortalama Veya Daha Yüksek Risk Altındaki Kadınlar

Ortalama veya endometrial karsinom riski artmış asemptomatik kadınların rutin taranması tavsiye edilmez. Endometriyal kanser mortalitesini azaltmak için taramanın etkinliğini destekleyen yüksek kaliteli veri yoktur. Bu öneri, Lynch sendromlu kadınlar hariç, endometrial kanser için risk faktörleri olan kadınları içerir. Endometrial karsinom için bilinen bir risk faktörü olan tamoksifen ile ilgili olarak, asemptomatik hastalariçin rutin uterus kanseri taraması için uzman önerileri bulunmamaktadır. Tamoksifen kullanan hastalarda anormal uterin kanama daha ileri değerlendirmeyi garanti eder.

Endometrial karsinomun, rutin taramaya karşı öneride bulunan karekteristik özellikleri vardır. Yukarıda belirtildiği gibi, EK' i olan kadınların yüzde 75 ila 90' ı anormal uterin kanama ile ortaya çıkar [1-3]. Hastaların çoğuna uterusla sınırlı hastalık tanısı konulur ve yüzde 90' dan fazla beş yıllık sağkalım oranları vardır. Bu nedenle, bu hastalık için erken semptomların varlığı sekonder koruma sağlar.

Erken belirtiler çoğu EK' inin tespit edilmesini sağlar. Ama tümü erken evrede değildir. Taramanın önündeki diğer bir engel de budur. Hastalar ve klinisyenler için sensitif, spesifik ve kabul edilebilir bir tarama testi yoktur.

Endometrial karsinomu olan bazı kadınlar rahim ağzı sitolojisinde anormal bulgular gösterirken, bu hastalık için etkili bir tarama testi değildir. Konvansiyonel Pap smear' in EK için duyarlılığı yüzde 40 ila 55' tir; sıvı bazlı preparatların duyarlılığı daha yüksektir, yüzde 60-65' i [69-71].

Endometrial biyopsi duyarlı ve spesifik bir testtir, ancak rahatsız edici ve invazivdir. Transvajinal sonografideki endometriumun kalınlığı da postmenopozal kadınlarda EK tespit etmek için hassas bir testtir. Semptomatik kadınlara göre asemptomatiklerde duyarlılığın yüzde 20 daha düşük olduğu ve özgüllüğünün düşük olduğu (yanlış-pozitif oranın yüksek olduğu) tahmin edilmektedir. Bu nedenle, birçok kadın bir endometrial biyopsi ihtiyacı olacaktır.

Amerikan Kanser Birliği orta veya artmış EK geliştirme riski olan kadınların (Lynch sendromlu olanlar hariç) hastalığın gelişme riskleri hakkında bilgilendirilmelerini, menapoz başlangıcındaki semptomlar (özellikle beklenmedik kanamalar) hakkında eğitilmelerini önerir. Bu semptomları olan kadınların derhal sağlık uzmanlarına bildirmelerini şiddetle tavsiye eder [72].

### 2. 9. 2. Lynch Sendromlu Kadınlar

Lynch sendromlu kadınlar, genel popülasyondaki yüzde 3 ile karşılaştırıldığında, yaşam boyu EK riski yüzde 12 ila 54 kadardır. Bu kadınlarda endometrial kanserin taranması ve önlenmesi için stratejiler, endometrial örnekleme ve riski azaltan histerektomiyi içerir.

### 2. 9. 3. Diğer Genetik Sendromlar

Cowden sendromu, PTEN tümör süpresör genindeki bir mutasyondan türeyen nadir bir otozomal dominant sendromdur. Cowden sendromlu kadınlar ömür boyu yüzde 13 ila 28 arasında EK riskine sahiptir [73-76]. Cowden sendromu için endometrial tarama veya önleme konusunda belirlenmiş bir kılavuz yoktur [68]. Potansiyel stratejiler, endometrial örnekleme ve Lynch sendromuna benzer şekilde riski azaltan histerektomiyi içerir.

## 2.10. Evreleme ve Cerrahi Tedavi

### 2. 10. 1. Preoperatif Değerlendierme

Tedaviden önce, hastanın EK tanısını koymak için öykü, fizik muayene ve endometriyal örnekleme dahil tam bir değerlendirilmesi gerekmaktedir. Tedavi planlaması hastanın ameliyatı tolere etme kabiliyeti ve kanser histolojisi ve derecesi ile yönlendirilir. Ek testler, şüphelenilirse metastatik hastalığı değerlendirmek için görüntüleme veya tümör marker çalışmalarını içerebilir.

### 2. 10. 2. Hikaye ve Fizik Muayene

Cerrahi veya adjuvan tedavi planlamasını etkileyebilecek komorbiditeleri değerlendirmek için tıbbi ve cerrahi öykü alınır. Kanserlere kalıtsal duyarlılık taraması için tam bir aile kanseri öyküsü alınmalıdır. Uterus büyüklüğü pelvik ve abdominal muayene ile değerlendirilemiyor (ve eğer değerlendirmeden önce pelvik görüntüleme yapılmadıysa), pelvik ultrasonografi genellikle hastanın minimal invaziv histerektomi için aday olup olmadığını belirlemek için tercih edilen yöntemdir.

### 2. 10. 3. Görüntüleme

Akciğer metastazlarını dışlamak için ilk değerlendirmenin bir parçası olarak akciğer grafisi yapılmalıdır. Tip 1 EK' li kadınlarda karın ve pelvik görüntüleme nadiren yapılır fakat metastazı tip 2 EK’ den dışlamak için yapılır. Tip 2 kanserli kadınlarda preoperatif eksenel görüntülemenin amacı, peritoneal hastalığı saptamak ve minimal

invaziv bir yaklaşım yerine laparotomi ve sitoredüksiyon ihtiyacını tahmin etmektir. Nadiren, klinik evreleme amacıyla görüntüleme yapılır (standart EK evrelemesi cerrahi olmasına rağmen). Ameliyat planlanmadığında bu gerçekleşir, çünkü hasta ameliyatı tolere edemez veya doğurganlığın korunması istenir. Klinik evreleme için, gelişmiş MRG, ultrason veya bilgisayarlı tomografi ile karşılaştırıldığında kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MRG), miyometriyal invazyon, servikal tutulum veya lenf nodu metastazlarını saptamada en iyi radyografik yöntemdir. [77-82]

### 2. 10. 4. Tümör Belirteçleri

Bazı onkologlar serum kanseri antijeni (CA) 125 veya insan epididim proteini 4 (HE4) istemesine rağmen, EK ameliyatından önce tümör marker testi rutin olarak yapılmaz. Ekstrauterin hastalığın tespitinde bu tümör belirteçlerinin etkinliği ile ilgili sınırlı veri vardır.

Serum CA 125 testi ile ilgili olarak, EK' li 141 kadının retrospektif bir çalışmasında, lenf nodu metastazı için CA ünitesinin 40 ünite / mL' den büyük bir değerinin yüzde 78' lik bir duyarlılığa ve yüzde 81 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir [82]. Bu sonuçlar başkaları tarafından onaylandı, ancak optimal eşik (örneğin, > 20, > 35, > 40 ünite / mL) belirlenmedi [84-88]. Eğer başlangıçta serum CA 125 tahlili seviyeleri yüksek ise ilk tedaviden sonra hastaları takip etmek için yararlı olabilir.

HE4, derin myometrial invazyon ve ileri evre hastalık için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmıştır [89]. Ancak, duyarlılık ve özgüllük çok iyi belgelenmemiş ve normal değerler hala açıklanmaktadır.

### 2. 10. 5. Evreleme Sistemi

Endometrium kanseri, 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) / 2017 Tümör, Lenf Nodu, Metastaz (TNM) sınıflandırma sistemine göre cerrahi olarak hazırlanmıştır. Evreleme prosedürü TAH, BSO ve lenfadenektomi içerir. Pelvik yıkamalar artık cerrahi evreleme için gerekli değildir; ancak, periton boşluğunda kanser hücrelerinin varlığı kötü bir prognostik faktördür [90].

**Tablo 3:** FIGO 2009 Endometrium Kanseri Evrelemesi

| | |
|---|---|
| Evre I | Tümör uterusa sınırlı |
| Evre IA | Tümör endometriuma sınırlı veya < % 50 myometrial invazyon |
| Evre IB | ≥ % 50 myometrial invazyon |
| Evre II | Servikal stromal tutulum mevcut fakat uterus dışına uzanım yok |
| Evre III | Lokal veya rejyonel yayılım gösteren tümör |
| Evre IIIA | Seroza veya adneks veya her ikisinin tutulumu |
| Evre IIIB | Vajinal veya parametrial tutulum |
| Evre IIIC | Rejyonel lenf nodu tutulumu |
| Evre IIIC 1 | Rejyonel pelvik lenf nodu tutulumu |
| Evre IIIC 2 | Pelvik lenf nodu durumuna bakılmaksızın rejyonel paraaortik lenf nodu tutulumu |
| Evre IV | Mesane veya barsak mukozası tutulumu veya uzak metastaz varlığı (veya bunların herhangi bir kombinasyonu) |
| Evre IVA | Mesane veya barsak mukozası tutulumu veya her ikisinin birden tutulumu |
| Evre IVB | Uzak metastaz varlığı (inguinal lenf nodu, intraperitoneal yayılım, akciğer, kemik veya karaciğer metastazı) |

"Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2009. 105(2): p. 103-104., Morice, P., et al., Endometrial cancer. The Lancet, 2016. 387(10023): p. 1094-1108."

### 2. 10. 6. Uterusla Sınırlı Hastalık

Histerektomi ve BSO ameliyatı, EK, yönetiminin temel dayanağıdır. EK için cerrahi yaklaşım zamanla önemli ölçüde gelişmiştir. Geleneksel olarak, hastalar orta hat insizyonu ile eksploratif laparotomi uygulandı. Bugün, erken evre hastalığı olan kadınların çoğunluğu minimal invaziv cerrahi (MIS) geçirir. Buna ek olarak, retroperitoneal lenf nodu değerlendirmesine yaklaşımdaki değişiklikler zaman ve kurumlar arasında değişmiştir.

Cerrahi aday olan, uterusa sınırlı görünen(fizik muayeneye dayalı, pelvik görüntüleme ile veya olmadan) ve işlemin laparotomiye dönüşmeden tamamlanabilmesi beklenen hastalığı olan kadınlar için MIS (laparoskopi veya Robotik cerrahi) öneriyoruz. [91-101].

Cerrahiyi tolere etme kabiliyeti, hastanın mevcut durumunun ve komorbiditelerinin preoperatif tıbbi değerlendirmesine dayanarak belirlenir. Başarılı bir minimal invaziv işlem olasılığı, hastanın cerrahi öyküsü ve uterusun büyüklüğü gibi çeşitli faktörlere dayanır.

### 2. 10. 6. 1. Cerrahi yaklaşım seçimi

Endometrium kanserinin cerrahi tedavisinin amacı primer tümörü çıkarmak ve adjuvan tedavinin gerekli olup olmadığını belirlemek için prognostik faktörleri belirlemektir. Bu, çoğu durumda MIS (konvansiyonel laparoskopi veya robotik cerrahi) ile mümkün olan en az cerrahi morbidite yaklaşımı kullanılarak yapılır. BSO ile birlikte konvansiyonel total laparoskopik histerektomi (TLH) çoğu hasta için tercih edilen seçenektir, laparotomiye dönüşüm riski yüksek olan hastalarda robotik cerrahi kullanımı, MIS'i mümkün kılar (örneğin, obez hastalar).

- **Laparoskopi veya robotik cerrahi -** Randomize çalışmalar, EK evreleme, laparoskopik yardımlı vajinal histerektomi veya TLH gibi minimal invaziv yaklaşımların, onkolojik sonuçları olumsuz etkilemeden, laparotomiden daha düşük peri ve postoperatif komplikasyon oranlarına yol açtığını göstermiştir.
- **Robotik cerrahi -** Özellikle obez hastalar için robotik cerrahinin, geleneksel laparoskopik cerrahiden daha düşük laparotomiye dönüşüm oranları ile sonuçlandığına dair kanıtlar vardır. EK' li 49 hastadan oluşan bir seride robotik cerrahi, azalmış çalışma süreleri, daha az kan kaybı, daha yüksek lenf nodu verimleri ve konvansiyonel laparoskopiyle karşılaştırıldığında daha kısa hastanede kalmayla ilişkiliydi [98]. Bununla birlikte, uzman ellerde, geleneksel laparoskopik cerrahiyi robotik cerrahiden daha düşük bulmuyoruz. Robotik maliyetlerin daha yüksek olduğu göz önüne alındığında, hangi hasta kohortunun klinik ve maliyet etkinliği açısından en fazla fayda sağladığı belirsizdir [99]
- **Laparotomi -** Uterusa sınırlı, ancak MIS'in uygulanabilir olmadığı durumlarda(örneğin, aşırı uterin büyüklüğü, dik trendelenburg pozisyonunu tolere edememe veya bilinen adeziv hastalığı nedeniyle), cerrahi aday olan kadınlar için orta hat insizyonu yoluyla laparotomi uygun cerrahi yaklaşımdır. Nadir durumlarda, transvers (Pfannenstiel, Maylard veya Cherney) insizyonu ile erken evre EK için histerektomi düşünülebilir [102].

- **Vajinal histerektomi -** Özel durumlarda (örneğin, bölgesel anestezi gerektiren ve periton boşluğunun değerlendirilmesinin gerekli olmadığı hastalar), EK evrelemesi için vajinal histerektomi düşünülebilir [103]. Bu hastalarda retrospektif serilerde vajinal histerektominin düşük perioperatif komplikasyon oranı ve 5 ila 10 yıllık hastalığa özgü sağkalımlarının % 80 ve üzeri olduğu bildirilmiştir. [104,105]. Ek olarak, vajinal histerektomi maliyetinin (gerektiğinde laparoskopik lenfadenektomi ile birlikte) robotik histerektomi ile karşılaştırıldığında (gerektiği zaman robotik lenfadenektomi ile) daha düşük olduğu gösterilmiştir [106].

### 2. 10. 6. 2. Histerektomi ve ooforektomi prosedürü

Kadınların standart primer cerrahi tedavisi uterusa sınırlı hastalıkta total histerektomi (TH) ve BSO' dur.

Endometrium kanseri evrelemesine ilişkin hususlar aşağıda yer almaktadır. İşlemin temel bileşenleri şunlardır:

Periton boşluğuna MIS veya laparotomi ile girilir ve periton metastazı dışlamak için karın araştırılır. Metastazın klinik kanıtlarının varlığında, sitoredüksiyonun uygulanabilir olup olmadığının belirlenmesi zorunludur. Metastaz yokluğunda, periton sitolojisi örneklemesi düşünülebilir. 2009'dan beri EK' nin Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Obstetrik Federasyonu' ndan atılmasına rağmen, bazıları peritoneal metastazın hastalık sonuçları için prognostik bir faktör olduğunu öne sürdü. [107], diğerleri ise bu ilişkiyi tanımıyorlardı. [108] Uygulamamızda, bilginin adjuvan tedavi için karar vermeyi etkilemediği göz önüne alındığında, 2009'dan beri periton sitolojisinin rutin toplanması durdurulmuştur. Nadir durumlarda (klinik deneme uygunluğu için sitoloji gerektiğinde), periton boşluğuna girişte toplanır.

Histerektomi sırasında dikkat edilmesi gereken hususlar, ektoserviksin vajinadan ortaya çıkması ve ayrılmasını kolaylaştırmak için uterus manipülatörünün kullanılıp kullanılmayacağını içerir. Bir manipülatörün kullanımı, erken evre hastalığın yayılma riskini artırmaz [109]. Ayrıca, endometrial neoplazili bir uterus vajinadan sağlam bir şekilde çıkarılamazsa, neoplastik hücreleri yayabileceğinden, bir güç morsellatörü kullanılmamalıdır. Bu gibi durumlarda, küçük bir laparotomi insizyonunun kullanılması veya uterusun kontrollü vajinal morsellasyona sahip bir torbaya yerleştirilmesi seçeneklerdir [110].

Genel olarak, omental metastazın klinik kanıtlarının yokluğunda, mikroskobik hastalık oranının düşük olduğu göz önüne alındığında, omental biyopsi yapılmaz [111].

İstisnalar, mikroskopik omental metastaz oranının yüzde 5 kadar yüksek olabileceği endometrioid olmayan histolojilerin varlığında olabilir. [112]

Hastalar lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu diseksiyonu geçirecekse, histerektomi öncesinde enjeksiyon yapılır. Enjeksiyonun zamanlaması cerrahın tercihine ve izin verme amacına göre değişkendir. Enjeksiyon ve haritalama arasında en az 15 dakika sentinel düğümüne [lerine] ulaşmak için yeterli zamanı sağlar.

Ancak enjeksiyondan sentinel lenf nodu diseksiyonunun tamamlanmasına kadar bir saatten az (sekonder lenf nodlarının haritalanmasını önlemek için) zaman gereklidir. Retroperitoneal lenfadenektomi gerekli ise yapılır. Eğer intraoperatif uterus faktörlerinin değerlendirmesine dayanarak selektif lenfadenektomi yapılacaksa, uterus ektoserviksten, uterus lateralinden bilateral olarak fundusa kadar ikiye ayrılır. Tümör boyutunun ve invazyonun derinliğinin klinik veya patolojik değerlendirmesi cerrah ve kurumsal uygulamaya göre yapılır. Bir lenf nodu diseksiyonu (LND) yapılıp yapılmamasına ilişkin bir intraoperatif karar verilecekse, o zaman endometriyumun (invazyon derinliği, tümör çapı ve tümör derecesi için) gros veya patolojik değerlendirmesi yapılır.

Patoloji Değerlendirmesi, bu kadınların yumurtalık, kolon ve diğer kanser riski de olduğu için, Lynch sendromu için daha fazla teste ihtiyaç duyanları tespit etmek için EK' li tüm kadınlarda mikrosatellit instabilitesi numunenin testini içermelidir. [67]

### 2. 10. 6. 3. Servikal tutulumun yönetimi

Servikse EK' nin klinik olarak belirgin uzantısı olan kadınlar için, yönetim (1) patolojik faktörlere dayanan postoperatif radyasyon tedavisi ile radikal histerektomi, (2) postoperatif radyasyonla beraber ekstrafasyal histerektomi veya (3) primer radyasyon tedavisi ve ardından ekstrafasyal histerektomi içerebilir. [113]

Bu tedavi yaklaşımlarının prospektif bir karşılaştırılmasının olmaması göz önüne alındığında, servikse hastalık uzantısı olan hastaların yönetimi, patolojik ve diğer faktörlere göre bireyselleştirilmelidir. Normal bir klinik muayeneye sahip kadınlar için (ne serviksin "namlu şekli" nde genişlemesi, ne de ektoservikste görünür bir lezyon var ) ancak EK için pozitif endoservikal küretaj (ECC) ile birlikte, ekstrafasyal histerektomi ve ardından hacim yönlendirilmiş radyasyon (nihai patolojik özelliklere göre) genellikle kullanılır. Bu, yalnızca pozitif ECC' ye dayanan klinik evre II EK olan olguların % 50' sinden daha azında EK' nin servikal stromaya (patolojik evre II) patolojik uzamasına sahip olduğu gerçeğine dayanmaktadır . [114]

### 2. 10. 7. Lenf Nodu Değerlendirmesi

Endometrium kanserli kadınlarda lenf nodu değerlendirmesine yaklaşım tartışma konusudur. Uygulama farklı kurumlar veya cerrahlar arasında değişir. Bu seçimi bildiren veriler sınırlıdır, çünkü tüm seçenekler iyi tasarlanmış çalışmalarda doğrudan karşılaştırılmamıştır ve mevcut randomize denemeler bazı uzmanlar tarafından yüksek kalite olarak kabul edilir ve başkaları tarafından tasarım kusurları ile sınırlıdır.

Genel olarak, retroperitoneal lenf nodlarının yönetimi seçenekleri (metastatik bir hastalığın yokluğunda) şunları içerir:

- Lenf nodu diseksiyonu yok (LND)
- Sistematik LND sadece lenf nodu metastazı riski belirli bir eşiği aşarsa
- Rutin sentinel LND aşağıdaki lenfatik haritalama
- Tüm hastalarda sistematik LND

Endometrium kanseri için cerrahi sonrası adjuvan tedaviyi önerme kararı cerrahi evrelemeden (ve böylece retroperitoneal lenf nodlarının histolojik durumu) kuvvetli bir şekilde etkilendiğinden, farklı lenf nodu yönetim stratejilerinin farklı oranlarda (ve yöntemlerde) adjuvan terapisi kullanımını ile ilişkili olacaktır [115]

Endometrium kanserinde retroperitoneal lenf nodlarının tedavisi konusunda önemli tartışmalar vardır. İlk kohort çalışmalarında, artan tümör derecesi ve myometrial invazyon derinliği ile lenf nodu metastazı oranının arttığı gösterilmektedir [116]. Lenf nodlarının diseksiyonu evreleme, prognostik bilgi ve adjuvan tedavi ihtiyacını belirlemek için kullanılmıştır.

Endometrium kanserinde de lenf nodlarının cerrahi tedavisi dramatik bir şekilde değişti. 1980' lerin ortasından önce, sistematik bir retroperitoneal (pelvik ve para-aortik) LND yapılmamıştır. Daha sonra, 1980' lerde lenf nodu metastazı riskini artıran faktörler daha iyi tanımlandı. 1987 yılında, Jinekolojik Onkoloji Grubu 33 çalışması, EK' leride miyometriyuma daha derin, invaziv olanlarda ve daha yüksek dereceli olanlarda pelvik lenf nodu metastazı riskinin arttığını tanımladı [116]. O zaman, komplet LND, hem pelvik hem de aort lenf düğümlerinin giderilmesine yönelik terapötik ve prognostik bir fayda önerisi ile yönetime makul bir yaklaşım olarak kabul edildi. Bu yaklaşımın bir dezavantajı alt ekstremite lenfödeminin morbiditesini arttırmaktı.

Endometirum kanserinde hastalarının çoğunda metastaz olmadığı için araştırmacılar, lenfadenektominin terapötik bir değerinin olup olmadığını belirlemek için yola koyuldular. Rutin tam pelvik ve para-aortik LND paradigmasına iki randomize

çalışmanın yayınlanması ile itiraz edildi. Bu denemeler, sistemik LND' nin EK' li kadınlara hayatta kalma avantajı sağlamadığını göstermiştir [117,118]. Lenf nodu diseksiyonunun terapötik yararına dair kanıt bulunmamasına ek olarak, olası alternatifler olarak daha az invaziv teknikler ortaya çıkmıştır. EK' de lenfatik haritalama ve sentinel lenf nodu dissekdiyonu (SLND) tekniği rafine edilmiştir. Prospektif çalışmalar bu tekniğin fizibilitesini göstermiştir ve pozitif lenf nodlarının tespiti için düşük yanlış negatif bir oran bulmuştur [119]. birçok hekimin lenfadenektomi yerine SLND kullanmasına neden olmuştur. Bu aynı zamanda lenfödem gibi daha düşük komplikasyon oranlarının algılanmasına dayanır. SLND birçok jinekolojik onkoloğun coşkusuna maruz kalmıştır ve Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (NCCN) [119,120] ve Jinekolojik Onkoloji Derneği (SGO) [121] gibi kuruluşlar tarafından desteklenmektedir.

Görünüşe göre uterusa sınırlı EK olan kadınlarda lenf nodu değerlendirmesinde en iyi yaklaşım konusunda fikir birliği yoktur. Mevcut uygulamada, bireysel bir hastanın yönetimini belirlemek için kullanılan faktörler aşağıdakilerin tahminlerini içerebilir:

- Lenf düğümü metastazı önsel olasılığı
- Lenf bezlerine cerrahi olarak erişme imkanı
- Lenfödem riski riski ve kabulü
- Yardımcı tedavi kullanımının kabul edilebilir oranı (özellikle radyasyon tedavisi )

### 2. 10. 7. 1 Komplet Pelvik Lenfadenektomi

Rutin komplet bilateral PPLND, adjuvan tedaviyi planlamak amacıyla malignite derecesi hakkında en fazla bilgiyi sağlar, ancak evrensel kullanımına ilişkin birincil endişe, alt ekstremite lenfödem ve ilişkili selülitin morbiditesidir.

Bildirilen lenfödem riski çok değişkendir (yüzde 5 ila 38) [122,123]

- **Aort lenf nodu diseksiyonu -** EK' deki aort lenf düğümlerini inceleme kararı, pelvik lenf nodu metastazının varlığında aort metastazı riskinin arttığını [124,125], izole edilmiş aort lenf nodu nüksleri meydana geldiğini [125] ve aort LND pelvik LND ile birlikte alındığında sağkalım düzeldiğini [126] gösteren verilere dayanmaktadır.
- **Selektif lenfadenektomi -** Seçici LND kullanımı, LND' nin güvenli bir şekilde gözardı edilebileceği hastalar için, pelvik ve para-aortik LND' nin tamamlanmasına alternatif olarak ortaya çıkmıştır**.** Komplet LND uygulanan hastalarda adjuvan tedaviye ilişkin kararların çoğunun, LND' nin sonuçlarından etkilenmediği göz

önüne alındığında [127], işlemden en büyük etkiyi elde etmesi muhtemel popülasyonun seçilmesi LND' nin risklerini ve potansiyel faydalarını dengelemek için bir araçtır.

Bu yaklaşımla LND, yalnızca lenf nodu metastazı riski daha yüksek olan hastalarda yapılır. Her ne kadar "yüksek riskli" hastaların tanımı konusunda bir fikir birliği olmamasına rağmen, retroperitoneal lenf nodu metastazı olasılığının artması ile ilişkili gibi görünen faktörler şunlardır:

- Grade 3 endometrioid EK' ler ve endometrioid olmayan histolojiler: seröz, berrak hücreli, karma hücreli ve farklılaşmamış dahil Tip 2 neoplazmalar
- Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif değerlendirme üzerine derin invaziv (myometriumun yarısını veya daha fazlasını istila eden) tümörler
- Preoperatif görüntüleme veya intraoperatif değerlendirmede daha büyük ( > 2 cm) tümörler

Hem preoperatif endometriyal örnekleme sonuçları hem de intraoperatif gros muayene ve/veya frozen incelemesi, histerektomi sonrası LND' nin yapılması veya yapılmaması ile ilgili kararlar almak için kullanılır.

#### 2. 10. 7. 2. Sentinel Lenf Nodu Değerlendirmesi

Lenfatik haritalamayı takiben SLND, EK' de retroperitoneal lenf nodlarının tedavisi için standart bir seçenek haline gelmiştir. SLND kullanımını destekleyen veriler, lenf nodu metastazı tespitinin arttığını ve sistematik LND' ye kıyasla düşük yanlış-negatif oranını gösteren prospektif ve retrospektif çalışmaları içerir [119,120]. NCCN [128] ve SGO [121], EK' li kadınların yönetiminde sentinel lenfadenektomi' nin rolünü desteklemektedir.

### 2. 10. 8. İleri Evre Hastalık

Metastatik hastalığın klinik veya radyografik kanıtı olan hastalarda cerrahi tipik olarak kesin bir tanı koymak, semptomların ve hastalık belirtilerinin hafifletilmesi veya onkolojik sonuçları iyileştirmek için yapılır. [129] Genel olarak, bu işlemler orta hat kesi ile laparotomi ile yapılır. Bazı hastalarda sitoredüksiyon yapılır.

#### 2. 10. 8. 1. Sitoredüksiyon

Sitoredüksiyonun EK’ de pelvik veya karın içi yayılımı olan kadınlara sağkalım avantajı sağladığı görülüyor, ancak yüksek kalitede veri yok ve yönetim genellikle yumurtalık kanseri için sitoredüksiyon hakkındaki literatürden hesaplanır. Bununla birlikte,

bu hastalıkta sağkalım, yumurtalık kanseri için sitoredüksiyon geçiren kadınlardan daha düşüktür [130].

### 2. 10. 9. Prognoz

Endometrium kanserinin prognozu, öncelikle hastalık evresi ve histoloji ile belirlenir ( hem evresini hem de histolojik alt tipini içerir ). EK' li kadınların çoğu, çoğunluğu endometrioid histolojiye sahip olduğu ve erken evrede ortaya çıkan hastalıklar nedeniyle olumlu bir prognoza sahiptir.

Genel olarak evre I hastalığı için beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık yüzde 80 ila 90, evre II yüzde 80, evre III yüzde 50 ila 70 ve evre IV yüzde 20' dir.[12,13] 2. 11. Özellikli Klinik Durumlar.

### 2. 11. 1. Doğurganlığın korunması

Düşük riskli EK olan üreme çağındaki kadınlara doğurganlığı korumak isteyip istemedikleri sorulmalıdır. Doğurganlığın korunmasına aday olan kadınlar için en yaygın yaklaşım çocuk doğurmanın bitimine kadar progestin tedavisi ve cerrahi evrelemenin ertelenmesidir (histerektomi ve bilateral salpingo-oforektomi dahil).

Doğurganlığı koruyan bir tedavi yaklaşımının kullanılması, ileri veya tekrarlayan hastalık için düşük risk altındaki uygun adaylarla sınırlıdır. Hastalara tekrarlayan veya inatçı hastalık riskinin histerektomiye göre daha yüksek olduğu bilgisi verilmelidir.

Konservatif tedaviye başlamadan önce, kanser derecesini ve miyometriyal invazyon derinliğini değerlendirmek için kapsamlı bir değerlendirme gereklidir. Bu tıbbi öykü, uterus büyüklüğü ve mobilitesinin fizik muayenesi ve metastatik hastalık kanıtları, endometrial örnekleme ve pelvik ve abdominal görüntülemeden oluşur.

Buna ek olarak, hastalar, genetik bir mutasyon varlığında doğurganlık korumasının güvenirliği bilinmemektedir (özellikle Lynch sendromlu bir kadında yumurtalık kanseri gelişme riski göz önüne alındığında), Lynch sendromunun bir sonucu olarak EK gelişme riski açısından da değerlendirilmelidir.

### 2. 11. 2. Ameliyat Edilemeyen Hastalar

Klinik evre I EK olan ve ameliyat edilmek istemeyen veya uygun olmayan kadınlar için primer radyasyon tedavisi kabul edilebilir tedavi olabilir. 1971 yılında kabul edilen Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum Federasyonu sistemine göre bu kadınlar için klinik evreleme yapılmalıdır [131]. Klinik bir evreleme prosedürü anestezi altında

muayeneyi, uterusun ultrasonunu, endoservikal küretajı, histeroskopi, sistoskopi, proktoskopi ve görüntüleme çalışmalarını içerir. Çalışmaların çoğu, gelişmiş manyetik rezonans görüntülemenin, miyometriyal invazyonu saptamak için yaklaşık yüzde 80 ila 90 (yüzde 57 ila 100) arasında bir duyarlılığa sahip olduğunu bildirmektedir. Servikal invazyon için duyarlılık bulguları tutarsızdı ve yüzde 56 ile 100 arasında değişiyordu. Bu nedenle, olumsuz bir çalışma, invazyon olmadığına dair güvence sağlamamaktadır [132].
2. 11. 3. Senkron over ve endometriyal kanser

Endometriyum ve overin senkron primer kanserleri, EK' li kadınların yüzde 5' inde ve over kanserli kadınların yüzde 10' unda bulunur [133,134]. EK' li kadınlar için, premenopozal kadınlarda risk daha yüksek görünmektedir; burada yüzde 5 ila 29 arasında senkron over malignitesi vardır [135].

## 2. 12. Endometrial Kanserin Adjuvan Tedavisine Yaklaşım

### 2. 12. 1. Düşük Riskli Endometrial Kanser

Düşük riskli EK' li kadınlar için, ameliyattan sonra adjuvan tedavi önerilmez. Bununla birlikte, bazı kadınlar, 1. derece EK' n biyopsi ile kanıtlanmış bir teşhisine rağmen, gelecekteki doğurganlığı korumak isteyebilirler. Bu hastalar, progestin tedavisi (örneğin, megestrol asetat) kullanılarak konservatif tedavi için aday olabilir, ancak uygun hastaların dikkatli seçilmesi gerekir.

Ameliyattan sonra, düşük riskli EK' li hastalarda primer risk lokal rekürrensdir (örneğin, vajinal kasada). Ancak, risk yüzde $\leq$ 5' tir [137-141]. Bu nedenle, tüm hastaların patolojik olarak doğrulanmış düşük riskli endometriyum kanseri nedeniyle ameliyat sonrası sürveyans almasını öneriyoruz. Postoperatif (veya adjuvan) tedaviyi önermiyoruz.

### 2. 12. 2 Orta riskli endometriyal kanser

Orta riskli EK' li kadınlar, ameliyat sonrası radyasyon tedavisinden (RT) en fazla yararlanır. Bununla birlikte, bazı klinisyenler, yüksek riskli, orta riskli endometrial kanserli kadınlara adjuvan kemoterapi sunabilir ( bu yaklaşımın yararı açık olmasa da ). Evre I orta riskli hastaları içeren bir çalışmada hastaların tamamına histerektomi ve vajinal brakiterapi uygulandıktan sonra gözlem ve pelvik RT karşılaştırılmış; genel sağkalım açısından heri iki grup arasında farklılık görülmezken, pelvik radyoterapi alan hastalarda lokorejyonel rekürrens oranı daha düşük saptanmıştır. [142]

### 2. 12. 3. Yüksek Riskli Endometrial Kanser

Ameliyat geçiren yüksek riskli endometrial kanserli kadınlara adjuvan kemoterapi önerilmelidir. RT için ek bir fayda olup olmadığı tamamen açık değildir.

Yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun, daha iyi onkolojik sonuçlara sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. [143-145] Yakın dönemde sonuçları yayınlanan PORTEC-3 çalışmasında, yüksek riskli hastalarda radyoterapi sonrasında veya radyoterapi ile eş zamanlı kemoterapi kullanımı karşılaştırılmış, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun genel sağkalımı arttırmadığı; KRT'nin ise 5 yıllık rekürrenssiz sağkalımı, tek başına radyoterapiye göre arttırdığı saptanmıştır [146]

Endometrium kanseri hastalarının çoğunda, tanıdan itibaren ilk 3 yıl içerisinde rekürrens gelişmektedir. Çoğu rekürrens, asemptomatik bir hastanın taranması ile değil; semptomatik hastanın değerlendirilmesiyle saptanmaktadır. Rutin kontrollerde vajinal sitolojinin, lokal rekürrensi saptamadaki yeri tartışmalıdır. [147,148]

## 2. 13. Kallikrein Gen Ailesi

Kallikreinler, prostat ve meme de dahil olmak üzere çeşitli insan dokularında farklı rollere sahip geniş bir ilişkili serin proteaz ailesidir. Bu proteinler büyük ölçüde glandüler epitel hücrelerinin stoplazmasına lokalizedir ve bu dokularda hücre metabolizmasının ve neoplastik dönüşümün düzenlenmesinde rol oynar. [14] Son araştırmalar, bu bilgi taşıyıcılarının çeşitli kanserlerin doğuşunda, ilerlemesinde ve hastalık için biyobelirteç olarak kullanılabilmesindeki önemini açıklığa kavuşturmaya çalışmıştır; neoplastik hücrelerin invazyon ve büyümesinin inhibisyonu için olası hedefler olarak önerilmiştir.

Kallikrein gen ailesi, genomda kodlanmış yaklaşık 180 serin proteazdan biridir ve S1 ailesinin A subgrubuna dahildir. 19. Kromozomun q13.3-q13.4 bölgesinde yer almaktadır. Özellikle protein metobolizması, embriyogenez, gebelik, koagülasyon kaskadı, kompleman aktivasyonu ve yara iyileşmesinde görev almaktadır. [149] Ayrıca çalışmalarda hücre metabolizmasının ve neoplastik dönüşümün düzenlenmesinde rol oynadığı keşfedilmiş, kanserin ilerlemesinde ve takibinde biyobelirteç olarak kullanılabileceği gündeme gelmiştir.

Endometrium kanseri ve KLK genleri arasındaki ilişki üzerine çalışmalar, EK' de normal endometrial dokuya kıyasla spesifik ve değişmiş ekspresyon paternleri gösterdiğini ortaya koymuştur. Çalışmalarda KLK 1.3.6.8 ve 10'un hem kodladığı genin

ekspresyonunun hem de sentezlenen proteinin miktarının anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir [150].

**Tablo 4:** Biyopsi sonucu normal olan endometrium dokularında bulunan KLK' lar

| **ENDOMETRİUM, NORMAL** | |
|---|---|
| Ekspresyon seviyeleri (mRNA) | KLK |
| | |
| Belirlenmemiş | 4, 5, 7, 9, 11-15 |
| Mevcut | 1-3, 6, 8, 10 |
| | |
| Ekspresyon seviyeleri (Protein) | KLK |
| | |
| Belirlenmemiş | 2, 9, 15 |
| Mevcut | 1, 3-8, 10-14 |

**Tablo 5:** Endometrium kanseri hastalarının endometrium dokularında bulunan KLK' lar

| **ENDOMETRİUM, KANSER** | |
|---|---|
| Ekspresyon seviyeleri (mRNA) | KLK |
| | |
| Belirlenmemiş | 2-5, 7, 9, 11-15 |
| Artmış | 6, 8, 10 |
| Azalmış | 1 |
| | |
| Ekspresyon seviyeleri (Protein) | KLK |
| | |
| Belirlenmemiş | 1-3, 5-7, 9-15 |
| Artmış | 4, 8 |

Öte yandan bazı araştırmacılar nomal dokuda da artmış KLK düzeyleri tespit etmişler, bunun üzerine yapılan çalışmalarda çelişkili veriler ortaya çıkmış, dolayısıyla

kanserli doku ile normal dokunun KLK ile ilişkilerinin net olarak ortaya konulması mümkün olmamıştır.

Doku kallikrein (KLK 1) ve kallikrein ile ilişkili peptidaz (KLK 2-15) genleri, kan basıncının düzenlenmesi, hormon işlenmesi ve doku remodelingi gibi çok sayıda fizyolojik role sahip olan 15 homolog salgılanmış serin proteaz alt grubunu kodlar. KLK' lerin ekspresyonu, temel olarak steroid hormonlar tarafından düzenlenen geniş bir insan dokusu spektrumunda tespit edilir. Birçok insan malignitesinde sunulan KLK' ların anormal ekspresyonu, bu gen ailesinin erken teşhis, prognoz ve kanser hastalarının izlenmesi için önemini vurgulamaktadır.

KLK' lerin düşük ve yüksek riskli kanser hastalarını tanımlamak ve kanser hastalığının seyrini ve akciğer, beyin, cilt, baş ve boyun, böbrek, idrar kesesi ve gastrointestinal sistemin kanserlerine ek olarak üreme sistemi malignitelerine yakalanmış erkek ve kadın hastaların kanser terapötiklerine yanıtını tahmin etmek için klinik değere sahip oldukları düşünülmektedir. Yüksek riskli kanser hasta gruplarında, bu proteazlar yalnızca prognoz ve tedaviye cevap için biyobelirteçler olamaz, aynı zamanda küçük boyutlu kanser terapötikleri için değerli hedefler olarak işlev görür ve sonuçta tümör hücresi yayılması ve metastaz sürecinin azalmasına neden olur. [151]

Kanserin sistemik tedavisine günümüzde sıklıkla yetersiz olan yaklaşım, genellikle "deneme yanılma" veya "herkese uyan tek beden" taktiği olarak adlandırılır. Bununla birlikte, kanser hastaları için kişiselleştirilmiş bir tedavi sağlamak için, kanser alt gruplarının karakterizasyonu, prognoz, kanser terapötiklerine yanıt ve tedavi ile ilgili ciddi toksisite öngörülmesi için anlamlı bir doku ile ilgili veya kan kaynaklı biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. [152] Odaklanan kanser biyobelirteçleri için, KLK ailesinin onbeş üyesinin birçoğunun, çeşitli katı habis tümörlere sahip hastalar için bu prognostik ve prediktif biyobelirteçler olarak hizmet ettiği düşünülmektedir. Yüksek oranda kabul edilmiş, yayınlanmış kanıtlar bazı kanser hastalıklarının seyrini ve bu hasta gruplarında kanser tedavisine yanıtı tahmin etmek için çeşitli KLK'lerin güçlü bir klinik değerini desteklemektedir. [149]

Batı dünyasında, jinekolojik malignite insidansı endometriyum kanseri için en yüksek, onu rahim ağzı ve yumurtalık kanseri takip etmekte, ölüm oranı yumurtalık kanseri için en yüksek, ardından rahim ağzı ve endometriyum kanseri gelmektedir. [151] KLK' lerin, erkek veya kadın hastaların üreme sisteminin hormona bağımlı kanserlerinde yer aldığı bilinmektedir; yumurtalık, meme, prostat. [153-156] Dikkat çekici bir şekilde, kadınlarda KLK ailesi üyelerinin tarama, tanı, prognoz veya tedavi yanıtı tahmini için yeni

biyobelirteçler olarak klinik etkileri esas olarak over kanseri hastalarında araştırılmıştır. [153,157-158]

Şu anda, risk altındaki endometrial karsinom hastalarını sınıflandırmak için etkili bir serolojik veya doku biyobelirteçleri mevcut değildir. Buna rağmen, immünoenzimometrik testler, uterusun doku ekstraktlarında (KLK1, 4, 6, 9 ve 11-14), on beş KLK' nin sekizi için uterus doku ekstraktlarında tespit edildiğini gösterdi. mRNA seviyesinde, altı KLK' nin altı ila orta değerleri tespit edildi (KLK1, 3, 10-12 ve 14).

Normal endometriyumda KLK ekspresyonu için mRNA ve protein seviyesinde bilgilendirici veriler mevcuttur. Altı KLK mRNA' nın (KLK1-3, 6, 8 ve 10) eksprese edildiği bulundu, diğer dokuz KLK için mRNA ekspresyon verileri rapor edilmedi. İmmünohistokimyasal boyamayla yapılan değerlendirme on iki KLK' nin (KLK1, 3-8 ve 10-14) protein ekspresyonunu göstermiştir, diğer üç KLK' nin normal endometriyumunda protein ekspresyonu ile ilgili veri mevcut değildir. [159]

Endometrial karsinomda KLK' lerin mRNA / protein ekspresyon paternleri hakkında yayınlanmış bilgilerin çoğu mevcut değildir. MRNA seviyesinde, KLK 1' in downregüle olduğu bulundu, buna karşın KLK 6, 8 ve 10 upregüle olduğu tespit edildi. KLK 4 ve 8 proteinleri upregüledir; diğer on üç KLK' nin protein ekspresyonuna ilişkin bu malignite için veri mevcut değildir.

# 3. MATERYAL VE METOD

## 3. 1.Hasta Seçimi

Çalışmamıza etik kurul onayının alınmasından itibaren Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Anabilimdalı'na 2015-2018 yılları arasında endometrium kanseri nedeniyle histerektomi yapılmış 40 hasta ile kanser dışı nedenlerle histerektomi yapılmış 20 kadının endometrium dokusunu içeren patoloji preparatları dahil edildi.

## 3. 2. Çalışma Protokolü ve Etik Prosedür

Bu çalışmada primer olarak normal ve kanserli endometrium dokularında KLK 4'ün ekspresyon değişiminin belirlenmesi amaçlandı. Araştırılan gen literatür derlemesi ve kanser-gen/protein veri tabanlarından yapılan tarama ile belirlendi. Çalışma retrospektif tanımlayıcı çalışma olarak planlandı.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi veri sisteminden belirlenen kriterlere uyan hastalar seçildikten sonra Patoloji bölümünde incelenen parafinli bloklar Genetik laboratuarına transfer edildi. Doku örneklerinden izolasyon yapılıp ilgili genler çalışıldıktan sonra preparatlar Patoloji arşivine iade edildi.

## 3. 3. Doku Örneklerinden RNA İzolasyonu

% 70 etanol ile RNA izolasyonu yapacağımız ortam temizlendi. Preparatlar ile mikrosantrifuj tüpleri eşleştirildi. Bistüri ile parafin gömülü bloklardan homojen bir şekilde doku örnekleri alındı. 1 ml trizol solüsyonu doku örnekleri içerisine pipet yardımıyla eklendi. Tüpler vortekslenerek iyice homojenize edildi. Homojenize edilen örnekler trizol' de oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi ve nükleik asitlere bağlanan proteinlerin nükleik asitlerden tamamen ayrışması sağlandı.

Sonrasında 200 µl kloroform eklendi ve oda sıcaklığında 2-3 dakika bekletildikten sonra 4°C'de 12000g' de 15 dakika santrifüjlendi. Faz ayrışması sonrasında üstteki RNA içeren fazlar yeni mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı. Ardından tüplere 500 µl izopropanol eklendi. Örnekler oda sıcaklığında 10 dakika bekletildi. Ardından tüpler 4°C'de 12000g' de 10 dakika santrifüjlendi. Beyaz renkte ya da renksiz çökelti şeklinde görülebilen RNA' lar %75 etil alkolle yıkanarak 4□C' de 7500g' de 5 dakika santrifüjlendi. Kurumaya bırakılan RNA' lar iyice kuruduktan sonra nükleaz içermeyen moleküler grade su

içerisinde çözüldü. RNA konsantrasyon ve saflıkları spektrofotometre yardımıyla ölçüldü ve RNA integriteleri jel elektroforez yardımıyla kontrol edildi.

### 3. 4. Kantitatif Eş Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (qRT-PCR) ile KLK gen ailesinin doğrulanması

Endometrium dokularından elde edilen RNA örneklerinde KLK 4,5,7,9 genlerinin ekspresyon değişimleri hasta ve kontrol grup arasında tespit edildi. 500 ng RNA kullanılarak cDNA sentezi yapıldı. cDNA sentezi için hazırlanan reaksiyon karışımı Tablo 6' de verilmektedir. cDNA sentezi "Roche Transcriptor High Fidelity cDNA Synthesis Kit" kullanılarak üretici firmanın protokolüne göre yapıldı.

**Tablo 6:** Hedef Gen Kuantifikasyonu için cDNA Sentezi

| **Reagent** | **Volume (µL)** | **Final Concentration** |
|---|---|---|
| Total RNA | değişken | 0,5 µg |
| Anchored-oligo(dT) Primer | 1 | 2.5 mM |
| PCR Grade Water | değişken | toplam hacim 11.4 µl'ye tamamlanır |
| Transcriptor RT Reaction buffer, 5x | 4 | 1x(8mM MgCl2) |
| Protector RNase Inhibitor (40 U/µl) | 0.5 | 20 U |
| dNTP Mix 10mM | 2 | 1mM each |
| DTT | 1 | 5 mM |
| Transcriptor Reverse Transcriptase | 1.1 | 10 U |
| Total | 20 | |

Ekspresyon analizi real-time PCR SYBR Green metodu kullanılarak gerçekleştirildi. İnternal kontrol olarak B actin geni kullanıldı. Optimizasyon çalışmaları bütün primerler için gerçekleştirildi. Real time PCR karışımı Tablo 7' de verilmiştir.

**Tablo 7:** Hedef gen kuantifikasyonunda kullanılan qRT-PCR karışımı

| İçerik | Hacim (µL) / reaksiyon |
|---|---|
| Diluted cDNA template (1/5 dilution) | 2.5 |
| Nuclease-free water | 1.5 |
| Primer Forward and Reverse | 1 |
| 2X Master Mix | 5 |
| Total | 10 |

### 3. 5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler log-dönüştürülmüş veriler üzerinde "two-sided Student's t-test" ile yapıldı ve veriler ortalama ± standart hata olarak verildi. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi. Tüm deneysel aşamalar her bir örnek için üç tekrarlı olacak şekilde çalışıldı. İstatiksel veri analizlerinde SPSS 21 kullanıldı. Grup ortalamaları (x)±, Standart hata (SE) arasında anlamlılık One Way ANOVA'yı takiben Tukey's testi ile analiz edilmesi hedeflendi. Gerçek zamanlı PCR deneylerinin sonuçlarının rölatif kantitasyon analizi delta-delta-CT metodu kullanılarak gerçekleştirildi.

# 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ VE BULGULAR

Araştırmaya alınan kişilerin yaşlarına bakıldığında EK grubunda ortalama yaş 55,5, kontrol grubunda ise 52,4 idi ($p<0,05$). Kanserli grupta hastaların 6' sının nullipar(%15), 34' ünün multipar olduğu görüldü. Kontrol grubunda ise %10 nullipar hasta saptandı(2 hasta). 15 hastanın perimenapozal dönemde olduğu görülürken, 8 hastanın postmenapozal evrede tanı aldığı saptandı (%37,5,%20). Normal grupta ise 4 hasta perimenopozal(%20), 11 hasta postmenapozal evredeydi(%55). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p<0.05$)(Tablo 8).

**Tablo 8:** Araştırmaya alınan EK ve kontrol grubu hastaların özelliklerinin karşılaştırılması

| Özellikler | EK (n:40) | Kontrol (n:20) | P değeri |
|---|---|---|---|
| **Yaş (yıl)** | 55,5 | 52,4 | NS |
| **Nullipar** | 6 | 4 | NS |
| **Multipar** | 34 | 16 | NS |
| **Perimenapoz** | 8 | 4 | NS |
| **Postmenapoz** | 15 | 11 | NS |

Kanser grubunda 8 hastada oral kontraseptif veya HRT tedavisi öyküsü mevcuttu(%20). Kanser dışı nedenlerle histerektomi yapılan hastalarda hormon kullanımı öyküsü konusunda yeterli veriye ulaşılamadı.

Kanser grubunda preoperatif endometrial biopsi sonuçları 7 hastada atipili endometrial hiperplazi, 4 hastada endometrial intraepitelyal neoplazi, 29 hastada adenokanser olduğu görülürken postoperatif histopatolojik tanılar hepsinde endometrial adenokanser olarak raporlanmıştı.

Endometrium kanserli hastaların % 95'inde (38 hasta) myometrial invazyon saptanırken, 17 hastada (%42.5) lenfovasküler tutulum olduğu görüldü.

DNA izolasyonu sonrasında kanserli grupta DNA konsantrasyonlarının daha fazla olduğu saptandı(Tablo 9,10). mRNA ekspresyonunun normal dokuda tespit edilmesi literatürde ilk defa bildirilecek olması nedniyle önemli bir bulgu olarak değerlendirildi.

**TABLO 9:** Endometrium kanserli hasta preparatlarının RNA izolasyonları

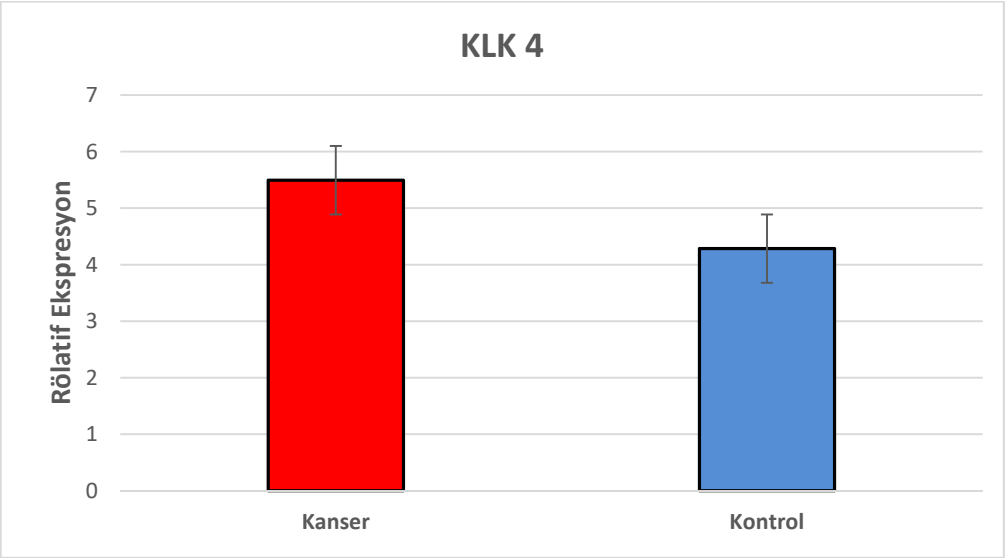
| KONSANTRASYON | 260/280 | Cdna | NO |
|---|---|---|---|
| 247,9 | 1,62 | 38,3 | C3 |
| 153 | 1,52 | 36,9 | C4 |
| 187,9 | 1,58 | 38,6 | C5 |
| 241 | 1,63 | 33,5 | C6 |
| 53,2 | 1,42 | 76,1 | C7 |
| 130,5 | 1,5 | 35,3 | C8 |
| 177 | 1,5 | 39,9 | C9 |
| 318 | 1,69 | 41 | D1 |
| 235 | 1,61 | 38,8 | D2 |
| 114,2 | 1,5 | 58,4 | D3 |
| 232,1 | 1,59 | 38 | D4 |
| 91,5 | 1,45 | 40,3 | D5 |
| 102,2 | 1,46 | 40,5 | D6 |
| 185 | 1,53 | 40,3 | D7 |
| 258,9 | 1,64 | 40,2 | D8 |
| 186,2 | 1,53 | 40,6 | D9 |
| 107,5 | 1,46 | 38,8 | E1 |
| 206,9 | 1,57 | 42,7 | E2 |
| 102,7 | 1,46 | 40,1 | E3 |
| 296,6 | 1,63 | 41,5 | E4 |
| 193,6 | 1,53 | 41,5 | E5 |
| 815,9 | 1,42 | 43,5 | E6 |
| 160,6 | 1,51 | 40,3 | E7 |
| 438,6 | 1,81 | 41,5 | E8 |
| 106,1 | 1,49 | 39,3 | E9 |
| 279,7 | 1,69 | 40,7 | F1 |
| 264,7 | 1,66 | 40,5 | F2 |
| 259,1 | 1,67 | 39,7 | F3 |
| 375,3 | 1,81 | 41,1 | F4 |
| 345,9 | 1,73 | 40,7 | F5 |
| 299,4 | 1,66 | 40,7 | F6 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 49,1 | 1,42 | 39,3 | F7 |
| 301,1 | 1,71 | 40,9 | F8 |
| 178,2 | 1,58 | 39,6 | F9 |
| 234,5 | 1,6 | 38,6 | G1 |
| 178,1 | 1,56 | 40,4 | G2 |
| 269,9 | 1,63 | 39,7 | G3 |
| 220,4 | 1,6 | 40,4 | G4 |
| 476,5 | 1,39 | 42,1 | G5 |
| 359,9 | 1,75 | 40,1 | G6 |

**TABLO 10:** Biyopsi sonucu normal olan kadınların patoloji preparatlarının RNA izolasyonları

| KONSANTRASYON | 260/280 | 260/230 | cDNA | NO |
|---|---|---|---|---|
| 61,3 | 1,41 | 0,17 | 37,7 | A1 |
| 61,7 | 1,42 | 0,22 | 37,9 | A2 |
| 95,2 | 1,44 | 0,25 | 40 | A3 |
| 113,5 | 1,44 | 0,32 | 38,8 | A4 |
| 100,1 | 1,45 | 0,24 | 39,3 | A5 |
| 145,4 | 1,49 | 0,28 | 38,5 | A6 |
| 102,8 | 1,45 | 0,24 | 39,3 | A7 |
| 117,4 | 1,46 | 0,25 | 39,5 | A8 |
| 59,6 | 1,41 | 0,2 | 39,1 | A9 |
| 68,1 | 1,4 | 0,21 | 39,2 | B1 |
| 80,7 | 1,43 | 0,18 | 39,2 | B2 |
| 87,1 | 1,41 | 0,23 | 39,3 | B3 |
| 112,6 | 1,47 | 0,26 | 39,2 | B4 |
| 141,6 | 1,48 | 0,28 | 38,7 | B5 |
| 224,8 | 1,58 | 0,47 | 42,1 | B6 |
| 76,1 | 1,43 | 0,19 | 39 | B7 |
| 74,8 | 1,41 | 0,25 | 39,5 | B8 |
| 73,4 | 1,41 | 0,22 | 40 | B9 |
| 37 | 1,35 | 0,24 | 39,3 | C1 |
| 74,4 | 1,42 | 0,17 | 39,5 | C2 |

**Grafik 1:** Endomerium kanseri ve biyopsi sonucu normal kadınlardaki endometrium dokusunda KLK 4 mRNA düzeyleri




(Kanser :5,49435, Kontrol:4,283619, p=0,025)

KLK 4 mRNA ekspresyonunun kontrol grubunda kanser grubuna göre daha az olduğu izlendi($p<0.05$). KLK 4 geninin ifade düzeyi endometrium kanserli dokularda normal dokuya nispetle fazla olması sekrete edilen serin proteaz miktarının da fazla olduğu tezini güçlendirdi.

# 5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri, 2015 Türkiye Kanser istatistikleri verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü en sık rastlanan kanser olup kansere bağlı ölümlerin sekizinci en sık nedenidir [160]. ABD istatistiklerine göre 2012 yılında 47130 yeni endometrium kanseri tanısı konmuş, 8010 kadın endometrium kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir [161] Ülkemizde de kansere sebebiyle ölüm nedenlerinde üst sıralarda yer alan endometrium kanseri jinekolojik maligniteler içinde erken tanı ve erken tedavi ile yüz güldürücü sonuçları olabilen kanser türüdür.

Son yıllarda EK hakkında belirgin ilerlemeler kaydedilmiştir. Etyolojisinde yaygın olarak bilinen risk faktörleri arasında genetik nedenler ön plana çıkmıştır. Hastalığın molekuler biyolojisinin daha iyi anlaşılması, genetik yolakların aydınlatılması konusunda yapılan çalışmalarla bazı genetik mutasyonların ve gen ekspresyon değişimlerinin sınıflama sistemleri geliştirilmesini sağlamış, tanı, tedavi ve takipte kullanılabilecek genetik biyomarkerlar gündeme gelmiştir.

Doku kallikrein (KLK1) ve kallikrein ile ilişkili peptidaz (KLK2-15) genleri, kan basıncının düzenlenmesi, hormon işlenmesi ve doku remodelingi gibi çok sayıda fizyolojik role sahip olan 15 homolog salgılanmış serin proteaz alt grubunu kodlar. KLK' lerin ekpresyonu, esas olarak steroid hormonlar tarafından düzenlenen geniş bir insan dokusu spektrumunda tespit edilir. Birçok insan malignitesinde ortaya çıkan KLK' lerin anormal ekspresyonu, kanser hastalarının erken teşhisi, prognozu ve izlenmesi için bu gen ailesinin önemini vurgulamaktadır. [162].

Meme ve overin jinekolojik malignitelerinin ardından, KLK6 ve KLK7, sırasıyla uterus papiller seröz ve servikal karsinomlarda potansiyel prognostik önem arz eder. Özellikle, uterus papiller seröz karsinomundan muzdarip kadınlarda, yüksek KLK6 ekspresyon seviyeleri ve KLK6 serum konsantrasyonları gösterilmiştir.

Bu anormal konsantrasyonlar, bu bireyleri normal endometriuma sahip olan hastaları endometrioid karsinom hastalarından ayırt edebilir. Bununla birlikte, bu KLK' nın prognostik etkisinin daha fazla açıklığa ihtiyacı vardır. Benzer şekilde, lenf nodu metastazı olan serviks kanseri hastalarında yüksek KLK 7 transkripsiyon seviyeleri gösterilmiş, bu şekilde bu genin serviks kanseri için olumsuz prognostik değerinin karakterizasyonu ortaya konmuştur (153).

Şu anda, risk altındaki endometrial karsinom hastalarını sınıflandırmak için etkili bir serolojik veya doku biyobelirteçleri mevcut değildir. Buna rağmen, immünoenzimometrik testler, uterusun doku ekstraktlarında (KLK1, 4, 6, 9 ve 11-14) on beş KLK' nin sekizi için düşük ila orta dereceli protein seviyelerinin belirlendiğini ortaya çıkardı. MRNA düzeyinde, altı KLK' nin altı ila orta arası değerleri tespit edildi (KLK1, 3, 10-12 ve 14). Bilgilendirici veriler, normal endometriyumda KLK ekspresyonu için mRNA ve protein seviyesinde mevcuttur. Altı KLK mRNA' nın (KLK1-3, 6, 8 ve 10) eksprese edildiği bulundu, diğer dokuz KLK için mRNA ekspresyon verileri rapor edilmedi.

İmmünohistokimyasal boyamayla yapılan değerlendirme on iki KLK' nin (KLK1, 3-8 ve 10-14) protein ekspresyonunu göstermiştir, diğer üç KLK' nin normal endometriyumunda protein ekspresyonu ile ilgili veri bulunmamaktadır. Endometrial karsinomda KLK' lerin mRNA / protein ekspresyon paternleri hakkında yayınlanmış bilgilerin çoğu mevcut değildir. MRNA seviyesinde, KLK1' in downregüle olduğu bulundu, buna karşın KLK6, 8 ve 10 upregüle idi. KLK4 ve 8 proteinleri upregüledir; diğer on üç KLK' nin protein ekspresyonuna ilişkin bu malignite için veri mevcut değildir (150).

Kallikrein ile ilişkili serin proteaz ailesinin tanı, prognostik ve tedavi izleme biyomarkerleri olarak umut verici değeri, iyi belgelenmiş ve çok çeşitli insan malignitelerinde çözülmüştür. Bunların düzensiz ekspresyonu, malign dokulardaki mRNA ve protein seviyelerinin yanı sıra, kan dolaşımındaki anormal varlığı da, hemen hemen bütün aile üyeleri için ortaya kondu.

KLK' lerin tümör hücresi büyümesinin patofizyolojisine ve malignitenin oluşumuna katılımı, anjiyogenez, tümör invazyonu ve / veya metastazın uyarılması yoluyla hastalığın ilerlemesinin teşvik edilmesinin yanı sıra, KLK' lerin, kanser prognozunun ve hastaların çeşitli tedavi programlarına yanıtlarının tahmininde biyobelirteç olarak önemini vurgulanmaktadır. [163]

KLK aracılı kaskad yolları ve aile üyelerinin substrat özgüllüğü analizi ile ilgili ortaya çıkan ve devam eden araştırma çabaları, daha fazla KLK' lerin klinik değerlendirmesini desteklemek ve zenginleştirmek için daha fazla bilgi sağlamak zorundadır. Bu, araştırmacıların ve hekimlerin kazanmak zorunda olduğu kumar olan kanser yönetim etkinliğinin iyileştirilmesine neden olacaktır.

Ek olarak, çok sayıda insan malignitesinde KLK eklenmiş varyantların yoğun varlığı ve bunların düzenleyici rolü göz önüne alındığında, bu izoformların ekspresyon analizi, KLK' lerin karsinogenezde tutulumu için yeni ve önemli bilgiler sağlayabilir ve kanser tanısı, prognoz ve izleme alanındaki ufukları genişletebilir. Ayrıca, KLK üyelerini

içeren biyomarker panelleri, birçok kritik biyokimyasal yolda deregülasyonlar ve karmaşık hastalık oluşumları içeren insan neoplazmları ile başarılı bir şekilde yüzleşmesi sorununa cevap olabilir.

Kallikrein gen ailesi ve proteinin anormal ekspresyonu çalışmalarda birçok malignite ile ilişkilendirilmiş, kanser hastalarının erken teşhisi, prognozu ve izlenmesi için aydınlatılması hedeflenen genetik yolaklar üzerinde önemli bir role sahip olmuştur.

Endometrium kanseri ve KLK genleri arasındaki ilişki üzerine yapılan çalışmalar, EK' de normal endometrial dokuya kıyasla spesifik ve değişmiş ekspresyon paternleri gösterdiğini ortaya koymuştur.

Çalışmamızda endometrial kanserli hastalarda ekspresyon düzeyine bakılan KLK 4, özellikle prostat kanserinde anlamlı olarak artmış bulunmasının ardından hormon duyarlı kanserlerden over ve endometriumda gündeme gelmiş, over kanserinde KLK 4 mRNA ve protein düzeyi artışı hücresel differansiasyonun azalmasıyla ilişkilendirilmiş, endometrial kanserle yapılan çalışmada ise estrojen ve progesteron reseptörlerine duyarlılığı artırdığı tezi ortaya atılmıştır.

Bizim çalışmamızda KLK 4 mRNA ekspresyonunun normal dokuda azalmış bulunması daha önce normal dokuda mRNA sinyaline rastlanmadığını bildiren çalışmalarla kıyaslanınca ilk kez ortaya çıkarılmış bir bulgudur.

Genin ifade düzeyinin kanserli dokuda normal dokuya nispetle artmış bulunması önceki çalışmalarda bildirilen kanserli dokuda protein artışına da referans olmaktadır KLK 4 ün diğer KLK'larla korelasyonlu çalışmalarının yapılması, mRNA ekspresyon değişikliklerinin protein sentezi ile birlikte değerlendirilmesi onkogenezdeki rolünün daha iyi aydınlatılmasına yol açacaktır.

Histopatolojik bulgularla ve diğer genetik biyomarkerle gen ekspresyon düzeyi ilişkisinin belirlenmesi tanı ve takipte yol gösterici olacaktır. Çalışmamızın bu bağlamda öncü olacağı inancındayız.

# 6. REFERANSLAR


1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106:413.
2. Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometrial cancer. Int J Gynaecol Obstet 2004; 85:145.
3. Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. BMC Cancer 2009; 9:460.
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2015; 65:87.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; 67:7.
6. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983; 15:10.
7. Felix AS, Weissfeld JL, Stone RA, et al. Factors associated with Type I and Type II endometrial cancer. Cancer Causes Control 2010; 21:1851.
8. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? J Clin Oncol 2013; 31:2607.
9. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int J Gynaecol Obstet 2000; 70:209.
10. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet 2009; 105:103.
11. Zaino RJ, Kauderer J, Trimble CL, et al. Reproducibility of the diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer 2006; 106:804.
12. Lewin SN, Herzog TJ, Barrena Medel NI, et al. Comparative performance of the 2009 international Federation of gynecology and obstetrics' staging system for uterine corpus cancer. Obstet Gynecol 2010; 116:1141.
13. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 Suppl 1:S105.

14. Udager et al, Molecular Pathology of Prostate Cancer, Diagnostic Molecular Pathology, 2017
15. SEER Stat Fact Sheets: Endometrial Cancer. seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html.
16. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. Clin Genet 2009; 75:141.
17. Morice, P., et al., Endometrial cancer. The Lancet, 2016. 387(10023): p. 1094- 1108.
18. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. Gynecol Oncol 2014; 133:216.
19. Stephan JM, Hansen J, Samuelson M, et al. Intra-operative frozen section results reliably predict final pathology in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2014; 133:499.
20. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH. World Health Organization Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. IARC, Lyon, 2014. Copyright © 2014.
21. Conlon N, Leitao MM Jr, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. Am J Surg Pathol 2014; 38:1583.
22. Han G, Lim D, Leitao MM Jr, et al. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. Histopathology 2014; 64:389.
23. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. Int J Gynecol Pathol 2014; 33:127.
24. Xiong J, He M, Jackson C, et al. Endometrial carcinomas with significant mucinous differentiation associated with higher frequency of k-ras mutations: a morphologic and molecular correlation study. Int J Gynecol Cancer 2013; 23:1231.
25. Huang CY, Tang YH, Chiang YC, et al. Impact of management on the prognosis of pure uterine papillary serous cancer - a Taiwanese Gynecologic Oncology Group (TGOG) study. Gynecol Oncol 2014; 133:221.
26. Quddus MR, Sung CJ, Zhang C, Lawrence WD. Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases. Reprod Sci 2010; 17:673.

27. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? J Clin Pathol 2002; 55:321.
28. Lopez-Garcia MA, Palacios J. Pathologic and molecular features of uterine carcinosarcomas. Semin Diagn Pathol 2010; 27:274.
29. Berton-Rigaud D, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann JA, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine and ovarian carcinosarcoma. Int J Gynecol Cancer 2014; 24:S55.
30. Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, et al. Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. N Engl J Med 1985; 313:969.
31. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet 2008; 371:569.
32. Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G, et al. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. Cancer 2006; 106:2376.
33. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. Lancet Oncol 2014; 15:e268.
34. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. J Natl Cancer Inst 2000; 92:924.
35. Djordjevic B, Broaddus RR. Role of the clinical pathology laboratory in the evaluation of endometrial carcinomas for Lynch syndrome. Semin Diagn Pathol 2014; 31:195.
36. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature 2013; 497:67.
37. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. Gynecol Oncol 2013; 129:277.
38. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol 1995; 26:1260.
39. Fadare O, Liang SX, Ulukus EC, et al. Precursors of endometrial clear cell carcinoma. Am J Surg Pathol 2006; 30:1519.
40. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. Am J Cancer Res 2013; 3:70.

41. Hoang LN, McConechy MK, Meng B, et al. Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma. Histopathology 2015; 66:664.
42. Zorn KK, Bonome T, Gangi L, et al. Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer. Clin Cancer Res 2005; 11:6422.
43. Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, et al. Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. Gynecol Oncol 2006; 103:948.
44. Taylor NP, Zighelboim I, Huettner PC, et al. DNA mismatch repair and TP53 defects are early events in uterine carcinosarcoma tumorigenesis. Mod Pathol 2006; 19:1333.
45. McConechy MK, Ding J, Cheang MC, et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. J Pathol 2012; 228:20.
46. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. Clin Chem 2014; 60:98.
47. Billingsley CC, Cohn DE, Mutch DG, et al. Polymerase ε (POLE) mutations in endometrial cancer: clinical outcomes and implications for Lynch syndrome testing. Cancer 2015; 121:386.
48. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E, et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2013; 88:154.
49. Alkushi A, Köbel M, Kalloger SE, Gilks CB. High-grade endometrial carcinoma: serous and grade 3 endometrioid carcinomas have different immunophenotypes and outcomes. Int J Gynecol Pathol 2010; 29:343.
50. Voss MA, Ganesan R, Ludeman L, et al. Should grade 3 endometrioid endometrial carcinoma be considered a type 2 cancer-a clinical and pathological evaluation. Gynecol Oncol 2012; 124:15.
51. Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? Am J Surg Pathol 2012; 36:753.
52. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND, et al. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. Gynecol Oncol 2007; 107:159.
53. Committee opinion no. 634: Hereditary cancer syndromes and risk assessment. Obstet Gynecol 2015; 125:1538.

54. Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. Am J Surg Pathol 2009; 33:925.mc
55. 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.
56. Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv 2004; 59:368.
57. Ronghe R, Gaudoin M. Women with recurrent postmenopausal bleeding should be re-investigated but are not more likely to have endometrial cancer. Menopause Int 2010; 16:9.
58. Reed SD, Newton KM, Clinton WL, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol 2009; 200:678.e1.
59. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice bulletin no. 128: diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Obstet Gynecol 2012; 120:197. Reaffirmed 2016.
60. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low Genit Tract Dis 2007; 11:201.
61. Vernooij F, Heintz P, Witteveen E, van der Graaf Y. The outcomes of ovarian cancer treatment are better when provided by gynecologic oncologists and in specialized hospitals: a systematic review. Gynecol Oncol 2007; 105:801.
62. Torres ML, Weaver AL, Kumar S, et al. Risk factors for developing endometrial cancer after benign endometrial sampling. Obstet Gynecol 2012; 120:998.
63. Twu NF, Chen SS. Five-year follow-up of patients with recurrent postmenopausal bleeding. Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei) 2000; 63:628.
64. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, et al. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. Obstet Gynecol 1995; 86:38.
65. Frumovitz M, Singh DK, Meyer L, et al. Predictors of final histology in patients with endometrial cancer. Gynecol Oncol 2004; 95:463.

66. Randall LM, Pothuri B, Swisher EM, et al. Multi-disciplinary summit on genetics services for women with gynecologic cancers: A Society of Gynecologic Oncology White Paper. Gynecol Oncol 2017; 146:217.
67. Committee on Practice Bulletins-Gynecology, Society of Gynecologic Oncology. ACOG Practice Bulletin No. 147: Lynch syndrome. Obstet Gynecol 2014; 124:1042.
68. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#genetics_colon (Accessed on January 17, 2018).
69. Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. Diagn Cytopathol 2000; 23:260.
70. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Cancer 2002; 96:338.
71. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. Acta Cytol 2001; 45:555.
72. Dash RC, Doud LG. Correlation of pap smear abnormalities in endometrial adenocarcinomas (Abstract). Acta Cytol 2001; 45:835.
73. Heald B, Mester J, Rybicki L, et al. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. Gastroenterology 2010; 139:1927.
74. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, et al. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. Hered Cancer Clin Pract 2010; 8:6.
75. Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. J Med Genet 2011; 48:505.
76. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Clin Cancer Res 2012; 18:400.
77. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK, et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. Radiology 1999; 212:711.
78. Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al. Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2012; 262:530.
79. Selman TJ, Mann CH, Zamora J, Khan KS. A systematic review of tests for lymph node status in primary endometrial cancer. BMC Womens Health 2008; 8:8.

80. Park JY, Kim EN, Kim DY, et al. Comparison of the validity of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the preoperative evaluation of patients with uterine corpus cancer. Gynecol Oncol 2008; 108:486.
81. Horowitz NS, Dehdashti F, Herzog TJ, et al. Prospective evaluation of FDG-PET for detecting pelvic and para-aortic lymph node metastasis in uterine corpus cancer. Gynecol Oncol 2004; 95:546.
82. Kitajima K, Murakami K, Yamasaki E, et al. Accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in detecting pelvic and paraaortic lymph node metastasis in patients with uterine cancer. Eur Radiol 2009; 19:1529.
83. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? Gynecol Oncol 2002; 86:28.
84. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? Am J Obstet Gynecol 2000; 182:1328.
85. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2003; 188:1265.
86. Powell JL, Hill KA, Shiro BC, et al. Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. J Reprod Med 2005; 50:585.
87. Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85:1501.
88. Kim HS, Park CY, Lee JM, et al. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. Gynecol Oncol 2010; 118:283.
89. Kalogera E, Scholler N, Powless C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2012; 124:270.
90. Seagle BL, Alexander AL, Lantsman T, Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. Am J Obstet Gynecol 2018; 218:329.e1.
91. DeNardis SA, Holloway RW, Bigsby GE 4th, et al. Robotically assisted laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy and lymphadenectomy for endometrial cancer. Gynecol Oncol 2008; 111:412.

92. Mäenpää MM, Nieminen K, Tomás EI, et al. Robotic-assisted vs traditional laparoscopic surgery for endometrial cancer: a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2016; 215:588.e1.
93. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study. J Clin Oncol 2012; 30:695.
94. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, et al. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2009; 27:5337.
95. Janda M, Gebski V, Davies LC, et al. Effect of Total Laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease-Free Survival Among Women With Stage I Endometrial Cancer: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 317:1224.
96. Galaal K, Bryant A, Fisher AD, et al. Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2012; :CD006655.
97. Janda M, Gebski V, Brand A, et al. Quality of life after total laparoscopic hysterectomy versus total abdominal hysterectomy for stage I endometrial cancer (LACE): a randomised trial. Lancet Oncol 2010; 11:772.
98. Gehrig PA, Cantrell LA, Shafer A, et al. What is the optimal minimally invasive surgical procedure for endometrial cancer staging in the obese and morbidly obese woman? Gynecol Oncol 2008; 111:41.
99. Wright JD, Burke WM, Wilde ET, et al. Comparative effectiveness of robotic versus laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer. J Clin Oncol 2012; 30:783.
100. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. J Clin Oncol 2009; 27:5331.
101. Aarts JW, Nieboer TE, Johnson N, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; :CD003677.
102. Horowitz NS, Powell MA, Drescher CW, et al. Adequate staging for uterine cancer can be performed through Pfannenstiel incisions. Gynecol Oncol 2003; 88:404.

103. Beck TL, Morse CB, Gray HJ, et al. Route of hysterectomy and surgical outcomes from a statewide gynecologic oncology population: is there a role for vaginal hysterectomy? Am J Obstet Gynecol 2016; 214:348.e1.
104. Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy and abdominal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. Gynecol Oncol 2005; 96:362.
105. Chan JK, Lin YG, Monk BJ, et al. Vaginal hysterectomy as primary treatment of endometrial cancer in medically compromised women. Obstet Gynecol 2001; 97:707.
106. Nitschmann CC, Multinu F, Bakkum-Gamez JN, et al. Vaginal vs. robotic hysterectomy for patients with endometrial cancer: A comparison of outcomes and cost of care. Gynecol Oncol 2017; 145:555.
107. Garg G, Gao F, Wright JD, et al. Positive peritoneal cytology is an independent risk-factor in early stage endometrial cancer. Gynecol Oncol 2013; 128:77.
108. Scott SA, van der Zanden C, Cai E, et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in low-intermediate risk endometrial cancer. Gynecol Oncol 2017; 145:262.
109. Uccella S, Bonzini M, Malzoni M, et al. The effect of a uterine manipulator on the recurrence and mortality of endometrial cancer: a multi-centric study by the Italian Society of Gynecological Endoscopy. Am J Obstet Gynecol 2017; 216:592.e1.
110. Favero G, Anton C, Silva e Silva A, et al. Vaginal morcellation: a new strategy for large gynecological malignant tumor extraction: a pilot study. Gynecol Oncol 2012; 126:443.
111. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford TJ, et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis. Ann Surg Oncol 2015; 22:3695.
112. Freij MA, Burbos N, Mukhopadhyay R, et al. The role of omental biopsy in endometrial cancer staging. Gynecol Surg 2009; 6:251.
113. Cohn DE, Huh WK, Fowler JM, Straughn JM Jr. Cost-effectiveness analysis of strategies for the surgical management of grade 1 endometrial adenocarcinoma. Obstet Gynecol 2007; 109:1388.
114. Bijen CB, Vermeulen KM, Mourits MJ, de Bock GH. Costs and effects of abdominal versus laparoscopic hysterectomy: systematic review of controlled trials. PLoS One 2009; 4:e7340.

115. Matsuo K, Machida H, Takiuchi T, et al. Prognosis of women with apparent stage I endometrial cancer who had supracervical hysterectomy. Gynecol Oncol 2017; 145:41.
116. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 1987; 60:2035.
117. Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1707.
118. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet 2009; 373:125.
119. Rossi EC, Kowalski LD, Scalici J, et al. A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study. Lancet Oncol 2017; 18:384.
120. Ballester M, Dubernard G, Lécuru F, et al. Detection rate and diagnostic accuracy of sentinel-node biopsy in early stage endometrial cancer: a prospective multicentre study (SENTI-ENDO). Lancet Oncol 2011; 12:469.
121. Holloway RW, Abu-Rustum NR, Backes FJ, et al. Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: A Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations. Gynecol Oncol 2017; 146:405.
122. Todo Y, Yamamoto R, Minobe S, et al. Risk factors for postoperative lower-extremity lymphedema in endometrial cancer survivors who had treatment including lymphadenectomy. Gynecol Oncol 2010; 119:60.
123. Abu-Rustum NR, Alektiar K, Iasonos A, et al. The incidence of symptomatic lower-extremity lymphedema following treatment of uterine corpus malignancies: a 12-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Gynecol Oncol 2006; 103:714.
124. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2014; 132:38.
125. Talukdar S, Kumar S, Bhatla N, et al. Neo-adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced malignant germ cell tumors of ovary. Gynecol Oncol 2014; 132:28.

126. Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, et al. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis. Lancet 2010; 375:1165.

127. Ben-Shachar I, Pavelka J, Cohn DE, et al. Surgical staging for patients presenting with grade 1 endometrial carcinoma. Obstet Gynecol 2005; 105:487.

128. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (Accessed on February 22, 2018).

129. Barlin JN, Puri I, Bristow RE. Cytoreductive surgery for advanced or recurrent endometrial cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2010; 118:14.

130. Landrum LM, Moore KN, Myers TK, et al. Stage IVB endometrial cancer: does applying an ovarian cancer treatment paradigm result in similar outcomes? A case-control analysis. Gynecol Oncol 2009; 112:337.

131. In memoriam William Henry Daines Trubshaw 1908-1971. S Afr J Surg 1971; 9:172.

132. Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al. Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas. Gynecol Oncol 2012; 126:413.

133. Zaino R, Whitney C, Brady MF, et al. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. Gynecol Oncol 2001; 83:355.

134. Soliman PT, Slomovitz BM, Broaddus RR, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. Gynecol Oncol 2004; 94:456.

135. Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, et al. Coexisting ovarian malignancy in young women with endometrial cancer. Obstet Gynecol 2005; 106:693.

136. Colombo, N., et al., ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up, in Annals of Oncology. 2015. p. 16-41.

137. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol 1991; 40:55.

138. Eifel PJ, Ross J, Hendrickson M, et al. Adenocarcinoma of the endometrium. Analysis of 256 cases with disease limited to the uterine corpus: treatment comparisons. Cancer 1983; 52:1026.

139. Orr JW Jr, Holimon JL, Orr PF. Stage I corpus cancer: is teletherapy necessary? Am J Obstet Gynecol 1997; 176:777.

140. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, et al. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. Gynecol Oncol 2002; 84:194.

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

142. Aalders, J., et al., Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients.Obstetrics and gynecology, 1980. 56(4): p. 419-427.

143. Randall, M.E., N.M. Spirtos, and P. Dvoretsky, Whole abdominal radiotherapy versus combination chemotherapy with doxorubicin and cisplatin in advanced endometrial carcinoma (phase III): Gynecologic Oncology Group Study No. 122. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, 1995(19): p. 13-15.

144. Hogberg, T., et al., Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer–results from two randomised studies. European journal of cancer, 2010. 46(13): p. 2422-2431.

145. Maggi, R., et al., Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. British journal of cancer, 2006. 95(3): p.266.

146. de Boer, S.M., et al., Toxicity and quality of life after adjuvant chemoradiotherapy 38 versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC3): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology, 2016. 17(8): p. 1114-1126.

147. Textbook of Gyneacological Oncology. 4 th ed, ed. M.G. A Ayhan, P Dursun, N Reed. 2016, Ankara: Güneş Kitabevi.

148. Sohaib, S., et al., Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. Clinical radiology, 2007. 62(1): p. 28-34.

149. Schmitt M, Magdolen V. Using kallikrein-related peptidases (KLK) as novel cancer biomarkers. Thromb Haemost 2009; 101: 222-4.

150. Manfred Schmitt et al, Emerging clinical importance of the cancer biomarkers kallikrein-related peptidases (KLK) in female and male reproductive organ malignancies, Radiol Oncol. 2013 Dec; 47(4): 319–329.

151. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. Available at: http://globocan.iarc.fr/
152. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10-29
153. Borgoño CA, Diamandis EP. The emerging roles of human tissue kallikreins in cancer. Nat Rev Cancer 2004; 4; 876-90.
154. Krenzer S, Peterziel H, Mauch C, Blaber SI, Blaber M, Angel P, et al. Expression and function of the kallikrein-related peptidase 6 in the human melanoma microenvironment. J Invest Dermatol 2011; 131: 2281-8.
155. Pampalakis G, Sotiropoulou G. Tissue kallikrein proteolytic cascade pathways in normal physiology and cancer. Biochim Biophys Acta 2007; 1776: 22-31.
156. Sidiropoulos M, Pampalakis G, Sotiropoulou G, Katsaros D, Diamandis EP. Downregulation of human kallikrein 10 (KLK10/NES1) by CpG island hypermethylation in breast ovarian and prostate cancers. Tumour Biol 2005; 26: 324-36.
157. Avgeris M, Mavridis K, Scorilas A. Kallikrein-related peptidase genes as promising biomarkers for prognosis and monitoring of human malignancies. Biol Chem 2010; 391: 505-11.
158. Yousef GM, Diamandis EP. The human kallikrein gene family: new biomarkers for ovarian cancer. Cancer Treat Res 2009; 149: 165-87.
159. Petraki CD, Papanastasiou PA, Karavana VN, Diamandis EP. Cellular distribution of human tissue kallikreins: immunohistochemical localization. Biol Chem 2006; 387: 653-63.
160. 2015 Kanser İstatistikleri(TUİK)
161. Siegel et al 2012
162. Paliouras et al., 2007
163. Margaritis Avgeris et al, Kallikrein-related peptidase genes as promising biomarkers for prognosis and monitoring of human malignancies, Biol. Chem., Vol. 391, pp. 505–511, May 2010