

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİUM KANSERİNDE SERUM CA-125 VE HE4
DÜZEYLERİNİN TANI VE PROGNOZ ÖNGÖRÜSÜNDEKİ
YERİ

Dr. Gürkan GÜRSOY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİUM KANSERİNDE SERUM CA-125 VE HE4
DÜZEYLERİNİN TANI VE PROGNOZ ÖNGÖRÜSÜNDEKİ
YERİ

Dr. Gürkan GÜRSOY

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. İzzet YÜCESOY

Etik Onay No: KÜ GOKAEK 2018/145

KOCAELİ

2018

İÇİNDEKİLER

Sayfa Numarası

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKKÜR.....	3
BEYAN.....	4
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	5
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	7
TABLO DİZİNİ.....	8
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
2 GENEL BİLGİLER	10
2.1. İnsidans	10
2.2. Epidemiyoloji.....	10
2.3. Risk Faktörleri	11
2.4. Koruyucu Faktörler	15
2.5. Endometriyum Kanseri Klinik ve Teşhis.....	16
2.6. Histopatoloji ve Patogenez	20
2.7. Evreleme	23
2.8. Yayılım	25
2.9. Prognostik Faktörler.....	25
2.10. Tedavi	29
2.11. Biyokimyasal Belirteçler	31
2.11.1. CA-125	31
2.11.2. HE4	32
3 GEREÇ VE YÖNTEM	33
4 BULGULAR	34
5 TARTIŞMA.....	42
6 SONUÇ	48

7	ÖZET	49
8	ABSTRACT	50
9	KAYNAKLAR	52



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. İzzet Yücesoy olmak üzere , Prof.Dr. Aydın Çorakçı'ya, Prof.Dr. Gülseren Yücesoy'a, Prof.Dr. Birol Vural'a, Doç.Dr. Emek Doğer'e ve abim Doç.Dr. Ahmet Yiğit Çakıroğlu'na ayrıca asistanlığım sürecinde çalışma fırsatı bulduğum ,yardımlaştığım ve tezimde emeği geçen tüm doktor arkadaşlarıma ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın vefakar tüm çalışanlarına en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezim sürecinde desteklerini esirgemeyen başta Prof.Dr. Hale Maral Kır'a ve tüm biyokimya laboratuvar çalışanlarına teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde sonsuz sevgisi ve emeği olan, benim her zaman yanımda olan annem Aysel Gürsoy'a babam Metin Gürsoy'a ve ablam Sıdika Birinkulu'na ne kadar teşekkür etsem azdır.

Dr. Gürkan Gürsoy

2018, Kocaeli

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu , tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını , bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynak listesine aldığımı , yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr.Gürkan GÜRSOY

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ABD : Amerika Birleşik Devleti

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA125: Cancer Antigen 125 (Kanser antijen 125)

DM: Diabetes Mellitus

D&C: Dilatasyon&küretaj

EH: Endometrial hiperplazi

EİN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

ER: Östrojen reseptörü

FİGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu

G: Grade

g: Gravity

GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu

HE4: Human Epididymis Antigen 4 (İnsan epididim antijen 4)

HNPPC: Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanseri

HT: Hipertansiyon

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

L: Litre

LVSİ: Lenfovasküler invazyon

mm: milimetre

mRNA: messenger ribonucleic asid (mesajcı RNA)

MM: Menometroraji

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

PCR: Polymerase chain reaction (polimeraz zincir reaksiyonu)

PET/BT: Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi

PLND: Pelvik lenf nodu disseksiyonu

Pmol/ml: Pikomol bölü mililitre

PMK: Postmenopozal kanama

PPLND: Pelvik-paraortik lenf nodu disseksiyonu

TAH-BSO: Total abdominal histerektomi + bilateral salpingoooforektomi

TVUSG: Transvajinal ultrasonografi

U/ml: Unite bölü mililitre

VKI: Vücut kitle indeksi

WAP: Whey asidik protein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

µg: Microgram

µL: Microlitre

3. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa Numarası

Şekil 1:2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi.....	17
Şekil 2:Endometrial karsinogenezisin alternatif modelleri.....	21
Şekil 3:Serum HE4 ve CA-125 ilişkisi	41
Şekil 4:Evrelerin Pasta Grafiği.....	45
Şekil 5:HE4 ile Myometriyal İnvazyon İlişkisi.....	48

4. TABLOLAR DİZİNİ

	Sayfa Numarası
Tablo 1: Endometrium Kanseri İçin Risk faktörleri.....	8
Tablo 2: Postmenopozal Uterin Kanama Sebepleri.....	9
Tablo 3: Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histolojik Sınıflaması.....	14
Tablo 4: Endometrioid Adenokarsinomların Histolojik Derecelendirilmesi.....	14
Tablo 5: 2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi.....	17
Tablo 6: Endometrium Kanseri Prognostik Faktörler.....	18
Tablo 7: Demografik Verilerin Karşılaştırılması	37
Tablo 8: Semptomların Hasta ve Kontrol grubunda karşılaştırılması.....	44
Tablo 9: Grade	47
Tablo 10: Tümör Karakteristikleri.....	51

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir ve tüm kadın kanserleri arasında meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sıradadır¹. Sıklıkla hayatın altıncı-yedinci onyılında görülen bu kanser, en sık semptomu olan anormal uterin kanama sayesinde genellikle erken evrelerde tanı alır ve prognozu oldukça iyidir². Bununla birlikte ileri evrelere geçen süreçte bazı olgularda prognoz kötü seyretmektedir³.

Endometrium kanserine bağlı gerçekleşen ölümlerin nedenleri, tanı gecikmesinin yanı sıra hastalığın prognozunun önceden tahmin etmedeki yetersizlik ve buna bağlı tedavi başarısızlıkları, ileri evrelerde kemoterapiye ve hormonoterapiye verilen cevabın az olması olarak kabul edilebilir⁴. Bu durum göz önüne alındığında halen uygulanmakta olan klasik tanı yöntemlerinin yanında endometrium kanserinde hem tanı, hem de tedavi amaçlı terapötik hedef olarak bize yardımcı olabileceği yeni biyokimyasal belirteçlerin kullanımına ihtiyaç vardır.

Biyokimyasal belirteçler içinde en yaygın kullanılan CA-125 endometrium kanserlerinde özellikle lenf nodu metastazı olan hastalarda yükselmektedir⁵. Yalnız hassasiyeti ve özgüllüğü düşüktür, bu yüzden endometrium kanserlerinde klinik pratikte rutin kullanılmaz⁶. Bunun yanında son çalışmalarda human epididim protein 4'ün (HE4) endometriyal kanserin ve tanı ve tedavisinde CA-125'e göre daha özgül ve hassas olduğu belirtildi⁷.

Bu çalışmanın amacı; histopatolojik olarak endometrium kanseri tanısını almış hastalarda ve seçilmiş kontrol grubu hastalarda, CA-125 ve HE4 düzeylerini ölçmek, değer farklılıklarını belirtmek; evre, grade, myometriyal invazyon ile ilişkisini göstermek; tanı ve prognozu öngörmeye anlamlı bir biyobelirteç olup olmadığını tanımlamaktır. Aynı zamanda çalışma ve kontrol grubu arasında HE4, CA-125'in özgüllüğü ve hassaslığı karşılaştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İNSİDANS

Endometrium kanseri kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser olmakla birlikte tüm kanserler içinde en sık görülen dördüncü kanser tipidir¹. ABD verilerine göre kadınlarda kansere bağlı ölümlerde yaklaşık 9000 bin ölümlle sekizinci sırada yer almaktadır⁸. İnsidansı kıtalar arasında değişmekle birlikte gelişmiş ülkelerde daha yüksektir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da kadınlarda görülen kanserlerin %8-10' unu oluştururken bu oran Afrika ve Asya'da %2-4'tür⁹.

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Endometrium kanseri olgularının % 95'i 40 yaş üzerindedir. % 70'i postmenopozal, % 25'i premenopozal dönemde görülür. Sadece % 5'i 40 yaş altındadır. Genellikle altıncı ve yedinci onyıda görülür; ortalama görülme yaşı 65'tir².

Endometrium kanseri erken evrede bulgu verdiği için genellikle iyi prognozlu olarak kabul edilir; çünkü birçok örnekte tümör sadece uterusla sınırlı izlenmiş, bu da hastanın başarılı bir şekilde tedavi görmesini sağlamıştır. 5 yıllık sağkalım oranları tümörün evresine göre; evre 1'de %80, evre 2'de %60, evre 3'te %30, evre 4'te %5 olarak rapor edilmiştir¹⁰.

Obezite, karşılanmamış östrojen alımı, nulliparite, diabetes mellitus, polikistik over sendromu, Lynch Sendromu ve tamoksifen tedavisi endometrium kanseri gelişiminde bilinen risk faktörleridir².

Endometriyal karsinomlar klinik, histolojik ve prognostik faktörlere göre iki grupta incelenmektedir;

I. Grup; Tip 1 Endometrial Karsinom

En sık görülen grup olup endometroid adenokarsinomdan oluşur. Östrojen seviyesi ile ilişkili olup genelde hiperplazi zemininden gelişir ve düşük derecede malign karakterdedir^{11,12}. Tip 1 endometrial karsinomların yaklaşık %80'i premenopozal ve erken postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülür ve iyi prognoza sahiptir; 5 yıllık sağkalım oranı %74'tür^{13,14}.

II. Grup; Tip 2 Endometrial Karsinom

Non-endometroid karsinomlar; seröz papiller, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomlardan oluşur¹⁴. Östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkili olmayıp; prekanseröz yapılar ve atrofik endometriumdan gelişir^{15,16}. Genelde geç menopozal dönemde görülmekte olup, yüksek dereceli malign karakterdedir^{13,17}. Kötü prognozlu olup; 5 yıllık sağkalım oranı %27-42'dir¹⁸.

2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

2.3.1. Sosyo-Ekonomik Seviye

Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski daha yüksektir. Bazı çalışmalarda, östrojen içerikli doğum kontrol ilaçlarının ve östrojen replasman tedavisinin eğitimli kadınlarda daha fazla kullanılmasına bağlı olarak endometrium kanseri görülme insidansı daha yüksek görülmüştür^{19,20}.

2.3.2. Heredite ve Aile Öyküsü

Endometrium kanserinde heredite ve aile öyküsünün rolü açık değildir. Bazı çalışmalarda, endometrium kanseri aile öyküsü olan kadınlarda endometrium kanseri riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir²¹. Ayrıca aile öyküsü olan, 50 yaş altındaki kadınlarda bu risk daha yüksektir^{22,23}. Aile öyküsünde herediter non-polipozis kolorektal kanseri (HNPCC) bulunan genç kadınlarda endometrium kanseri görülme riski artmıştır.

HNPCC-gen mutasyonuna sahip kadınlarda genellikle 50 yaşından önce endometrium kanseri gelişebilmektedir^{23,24}.

2.3.3. Menstrüel Faktörler

Birçok çalışmada 11-12 yaşından önce menarş olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riskinin 1,5- 4 kat arttığı ve geç yaşta menopoza giren kadınlarda görülme riskinin 2,4 – 4 kat arttığı rapor edilmiştir^{21,25-27}. Bu durum, endometrial kavitenin daha uzun süre östrojen ile uyarılması nedeniyle açıklanır. Özellikle de bu duruma daha çok anovuluar siklusların neden olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada menarş ve menopoz arasındaki yıllar (gebelik süresi hariç) menstrüasyon açıklığı olarak adlandırılmış ve menstrüasyon açıklığı 39 yıldan fazla olan kadınlarda menstrüasyon açıklığı 25 yıldan az olan kadınlara nazaran endometrium kanseri görülme riski 4.2 kat daha fazla olarak rapor edilmiştir²⁸.

2.3.4. Reprodüktif Faktörler

İngiltere’de yapılan bir çalışmada; bekar veya evli olup çocuğu olmayan kadınlarda endometrium kanserinden dolayı ölüm oranı, evli ve çocuklu kadınlardan daha yüksek olarak görülmüştür¹⁹. Ayrıca olgu-kontrollü birçok çalışmada nullipar kadınlarda endometrium kanseri riskinin 2-3 kat arttığı, doğum sayısının artmasıyla birlikte risk oranının azaldığı görülmüştür^{21,29}. Kadınların ilk doğumlarındaki yaşları ile endometrium kanseri arasında herhangi bir ilişki olmamasına rağmen son doğumlarındaki yaşları eğer ileri yaş ise bu kadınlarda endometrium kanseri görülme sıklığının belirgin olarak düşük olduğu tespit edilmiştir³⁰.

Nulliparite bir tür infertilitenin sonucu olduğu için, infertilite endometrium kanseri için başlıca risk faktörlerinden biridir. Olgu-kontrollü bir çalışmada infertiliteye (3 yıl ve daha uzun süre gebe kalınmaması olarak tanımlanmış) bağlı riskin 3,5 kat arttığı görülmüştür³¹. İnfertilite ile ilişkili durumlar, polikistik over sendromu, granüloza hücreli over tümörleri endometrium kanseri gelişimiyle ilişkili bulunmuştur³².

2.3.5. Östrojenler

Östrojenler endometrium kanseri gelişiminde direkt veya indirekt olarak etkilidir.

2.3.5.1. Endojen Östrojenler

Endojen östrojen seviyesi yüksek olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski yüksektir. Polikistik over sendromu ve granüloza hücreli over tümörlerinde endojen östrojen seviyesi yüksektir^{32,33}. Bu durum genç kadınlarda endometrium kanseri görülmesiyle ilişkilidir. Polikistik over sendromu tanısı konulan premenopozal kadınların yaklaşık %30'unda endometrium kanseri görüldüğü rapor edilmiştir³⁴.

2.3.5.2. Hormon Replasman Tedavisi

ABD'de 1962-1975 yılları arasında menopozal semptomların tedavisi için östrojen içeren preparatların kullanılmasıyla birlikte 1970'lerde endometrium kanseri insidansı artış göstermiştir³⁵. Östrojen replasman tedavisi kullanan ve endometrium kanseri tanısı konulan ilk olgu 1960'ların başında rapor edildi³⁶. Sonraki birçok olgu-kontrollü ve kohort çalışmada östrojen replasman tedavisini sürekli kullanan ve hiç kullanmayan hasta grupları incelenmiş; sürekli kullanan hasta grubunda endometrium kanseri görülme riskinin rölatif olarak arttığı görülmüştür (%95 confidence interval 2,1-2,5)³⁷.

Progesteron östrojen reseptörlerini azaltarak ve östradiolü daha az potent metabolitlere metabolize eden enzimleri aktiveleştirerek östrojenin etkisini antagonize eder³⁸. Progesteronun 1980'li yıllarda hormon replasman tedavisinde yerini almasıyla birlikte 1984 ile 1993 yılları arasında endometrium kanseri görülme insidansında düşme izlenmiştir³⁹.

2.3.5.3. Oral Kontraseptifler

Kombine oral kontraseptiflerin (östrojen+progesteron) endometrium kanseri riskini azalttığı rapor edilmiştir^{40,41}. Uzun süreli kombine oral kontraseptif kullanımının endometrium kanseri riskini belirgin olarak düşürmekle birlikte bırakıldıktan uzun yıllar sonra dahi endometrium kanserine karşı koruyucu özelliği olduğu belirtilmiştir⁴¹.

2.3.5.4. Tamoksifen

Tamoksifen meme kanserli kadınlarda adjuvan tedavide kullanılan anti-östrojenik etkiye sahip selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Meme dokusu üzerinde anti-östrojenik, endometrium üzerinde östrojenik etkiye sahiptir. Meme kanserli tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri görülme sıklığı artmıştır. Tamoksifen tedavisi süresinin ve kümülatif dozun artmasıyla birlikte endometrium kanseri riski de artmaktadır⁴².

2.3.6. Obezite

Birçok çalışmada obezitenin endometrium kanseriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Postmenopozal obez kadınlarda adipoz dokuda androstenedionun aromatisasyonuna bağlı olarak endojen östrojen seviyesi zayıf kadınlardan daha yüksektir. Ayrıca obeziteye bağlı olarak serum seks hormon bağlayan globulin düzeyleri düşük; biyoaktif östrojen miktarı yüksektir⁴³.

2.3.7. Diabet ve Hipertansiyon

Diabet ve hipertansiyon obezite ile ilişkili olan endometrium kanseri risk faktörlerindedir. Vücut kitle indeksi (VKI) 25 kg/m²'den yüksek olan obez kadınlarda riskin arttığı görülmüştür⁴⁴.

Diabetik kadınlarda yüksek serum östrojen seviyesi, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve hiperinsülinemi durumu diabet-endometrium kanseri ilişkisini açıklayabilir^{45,46}.

2.3.8. Diyet ve Alkol

Birçok çalışmada yüksek yağ ve düşük karbonhidrat ve lif oranlarına sahip yiyeceklerin endometrium kanseri riskini arttırdığı gösterilmiştir⁴⁷. Yüksek dozlarda ve uzun süreli alkol kullanan kadınlarda serum östrojen seviyesinin yüksek olduğu ve endometrium kanseri riskinin yükseldiği görülmüştür⁴⁸.

Tablo 1.Endometrium Kanseri İçin Risk faktörleri

Risk Faktörü	Tahmini Rölatif Risk
Obezite	2.5-4.5
Nulliparite	2-3
Geç menopoz	2.4
Diabetes mellitus	2.8
Karşılanmamış östrojen tedavisi	4-8
Tamoksifen kullanımı	2-3
Atipik endometrial hiperplazi	8-29
Lynch II sendromu	20

2.4.Koruyucu Faktörler

2.4.1.Hormonal Kontrasepsiyon

Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptifler endometrial kanser riskini en az %30 oranında azaltır^{49,50}.

Hormonal kontraseptiflerin bu yararı içerdikleri progestinden kaynaklanır ve endometriyal proliferasyonu baskılar.Sadece progestin içeren depot medroksiprogesteron asetat , progesteron içeren intrauterin araçlar(Mirena) , cilt altı implantlar , endometriyal neoplazi gelişimini engeller ve endometriyumu korur^{51,52,53}.

2.4.2.Emzirme

En az 3 ay emzirmenin endometriyal kanser riskini azalttığına dair veriler mevcuttur⁵⁴.

2.4.3.Sigara

Sigara içmenin östrojenin hepatic metabolizmasını uyararak endometriyal neoplazi gelişimini engellediğine dair bulgular mevcuttur⁵⁵.

2.4.4.Fiziksel Aktivite

Artmış fiziksel aktivitenin endometriyal kanser riskini azalttığı gözlenmiştir⁵⁶. Fiziksel aktivite ile obezite ve santral yağlanmanın azalması , hormon düzeylerinin olumlu etkilenmesi ile açıklanmıştır⁵⁷.

2.5.Endometriyum Kanseri Klinik ve Teşhis

Asemptomatik hastalarda endometrium kanseri için önerilen bir tarama testi olmamakla birlikte ultrasonografik incelemede anormal endometrial kalınlık artışı, endometrial düzensizlik, endometriumun kistik dejenerasyonu olan hastalarda endometrial biopsi tanıda yardımcı olmaktadır. Bu nedenle perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlar endometrium kanseri semptomları hakkında bilgilendirilmelidir. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların %75-90'ında anormal uterin kanama mevcuttur⁵⁸. Bu yüzden herhangi bir anormal, beklenmedik vajinal kanama öyküsü olan hastalar mutlaka doktora başvurması için uyarılmalıdır. Böylece birçok hastaya erken evrede tanı konulabilecektir.

Aile öyküsünde HNPCC mevcut olan kadınlara 35 yaşından sonra yıllık endometrial biyopsi ile tarama önerilir⁵⁹. Aynı zamanda bu hastalara artmış endometrium kanseri ve over kanseri riski nedeniyle profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooforektomi önerilebilir.

2.5.1. Klinik Bulgular

Endometrium kanseri tanısı almış hastaların en sık başvuru şikayeti anormal uterin kanamadır. Hastaların %5'inden azı asemptomatiktir. İleri yaştaki hastalarda servikal stenoz sonucu hematometra, pyometra oluşabilir, bu hastalarda pürülan vajinal akıntı şikayetleri görülebilir. Uterus dışı yayılım, ileri evre veya uterusun ileri derecede global olarak büyüdüğü vakalarda pelvik bası ve rahatsızlık hissi olabilir². Postmenopozal dönemde uterin kanama sebepleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Postmenopozal Uterin Kanama Sebepleri

Kanamaya Sebepleri	Sıklık (%)
Endometrial atrofi	60- 80
Östrojen etkisinde endometrium	15- 25
Endometrial polip	2- 12
Endometrial hiperplazi	5- 10
Endometrial kanser	10

2.5.2.Tanı

2.5.2.1. Muayene:

Eksternal genital organlar, vajina, serviks uteri ve forniksler dikkatli bir şekilde muayene edilmelidir. Uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksiyel tutulum, parametrial tutulum, cul-de-sac nodüleritesi açısından bimanuel pelvik muayene ve rektovajinal muayene yapılmalıdır.

2.5.2.2.Papanicolaou testi :

Papanicolaou testi endometrium kanseri tanısında çok sık kullanılan bir yöntem olmasa da rastlantısal olarak endometrium kanserini tespit edebilir. Yapılan bir çalışmada

endometrium kanser tanısı alan hastaların retrospektif papanicolaou testi sonuçlarına bakıldığında %55 anormal sonuç olduğu görülmüştür⁶⁰.

Postmenopozal kadından alınan papanicolaou testinde endometrial hücre varlığı rapor edilmişse ve hasta herhangi bir hormon replasman tedavisi almıyorsa, bu hastalarda %3-5 oranında endometrium kanseri riski mevcuttur⁶¹. Bu yüzden asemptomatik bile olsa bu bulgu varlığında hastaya endometrial örnekleme yapılmalıdır.

2.5.2.3. Endometrial Biyopsi:

Endometrial patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde pipelle biyopsi ilk tercih edilen yöntemdir. Biyopsi sonucu negatif olmasına rağmen semptomlar devam ediyorsa ya da pipelle yeterli materyal elde edilememişse klasik dilatasyon&küretaj (D&C) tanıyı kesinleştirmek için gereklidir.

2.5.2.4. Histeroskopi

D&C ile tanı konulamayan ve semptomları devam eden hastalarda histeroskopi ile endoserviks ve endometrial kavite doğrudan görüntülenerek şüpheli bölgelerden biyopsi alınması sağlanır.

2.5.2.5. Laboratuvar Testleri

Endometrium kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilecek tümör belirteci CA-125 ve HE4 tür. Operasyon öncesi yükselmiş CA125 değerleri, daha çok ileri evrenin göstergesi ve lenf nodu metastazıyla ilişkili olabilir⁶². Klinik pratikte tedaviye yanıtın izleminde, ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanılır. Fakat bu durum varlığında bile kullanımı sınırlıdır.

2.5.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.5.3.1. Ultrasound

Anormal uterin kanama öyküsü olan kadınlarda transvajinal ultrasonografi (TVUSG) basit, hızlı, ucuz ve radyasyon etkisi olmadığı için öncelikle tercih edilen noninvaziv görüntüleme yöntemidir. Endometrium kanserli hastaların TVUSG değerlendirmesinde

endometriumun kalınlaştığı, anterior-posterior mesafesinin arttığı görülür. Postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlığın 5mm'den büyük olduğu durumlarda TVUSG'nin endometrium kanseri tanısında duyarlılığı %96, özgüllüğü ise %61'dir⁶³. Myometrial invazyon varlığını tespit etmede duyarlılığı %69, özgüllüğü ise %70'dir⁶⁴. Servikal yayılım, parametrial invazyon veya lenfadenopati varlığını gösterdiğine dair TVUSG ile ilgili yeterli bilimsel veri yoktur⁶⁵.

2.5.3.2. Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kontrastlı BT'de endometrium kanseri endometrial kavitede hipodens ve kontrast tutmayan kitle gibi görülür. Fakat bu görüntü spesifik olmayıp, submukozal myom, endometrial polip gibi diğer hipodens endometrial kitlelerden ayırıcı tanısı zordur. BT'nin myometrial invazyonun ve servikal tutulumun gösterilmesinde duyarlılığı ve özgüllüğü manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'ye göre daha düşüktür⁶⁶. Genellikle BT, hastalığın ileri dönemlerinde lenf nodu tutulumu ve metastazları göstererek evrelemede kullanılmaktadır.

2.5.3.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG yumuşak dokuyu çok net gösterdiğinden dolayı endometrium kanseri olgularında tedavi öncesi evrelemede oldukça başarılıdır. Myometrial invazyon derinliği önemli bir prognostik faktördür. MRG ile myometrial invazyon derinliği T2-ağırlıklı sekanslarda oldukça başarılı bir şekilde görülmektedir⁶⁷. Servikal invazyon varlığını görüntülemede MRG'nin duyarlılığı, özgüllüğü ve doğru tanı başarısı çok yüksek olup dinamik MRG'de %100'e ulaşmaktadır⁶⁸. Ayrıca barsak, mesane gibi komşu organ tutulumları MRG ile çok net görülmektedir. 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sınıflamasında revizyon yapılarak lenf nodu tutulumu da sınıflamada yerini almıştır. Ultrasmall Supermagnetic Iron Oxide (USPIO) MRG, diffüzyon MRG ve Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) ile operasyon öncesi lenf nodu tutulumları görüntülenerek operasyonda rutin olarak yapılan lenfadenektomi erken evre endometrium kanserinde artık önerilmemektedir⁶⁹.

2.6. Histopatoloji ve Patogenez

Endometrium kanseri tanısında patolojik inceleme en önemli basamaklardan biridir. 2003 yılında WHO sınıflaması hücre tipine dayanmakta olup tablo 3’te verilmiştir. Makroskopik ve mikroskopik inceleme dikkatlice yapılmalıdır. Tümörün boyutu, yerleşimi (Ör; fundus, alt uterin segment, serviks), myometrial invazyonun derinliği, komşu organ tutulumu mutlaka değerlendirilmelidir.

Tablo 3. Endometrial Karsinomun WHO 2003 Histolojik Sınıflaması

○	Endometrioid adenokarsinom
▪	Skvamöz farklılaşma gösteren
▪	Villoglandüler
▪	Sekretuar
▪	Silli
▪	Diğer
○	Müsinöz adenokarsinom
○	Seröz adenokarsinom
○	Şeffaf hücreli adenokarsinom
○	Mikst adenokarsinom
○	Skvamöz hücreli karsinom
○	Transizyonel hücreli karsinom
○	Küçük hücreli karsinom
○	Andiferansiye karsinom

2.6.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrium kanseri olgularının yaklaşık % 80’i endometrioid tip olup histopatolojik değerlendirmede değişen derecelerde differansiyasyon gösteren endometrial glandlardan oluşur⁷⁰. Endometrioid adenokarsinomların histolojik değerlendirilmesi Uluslararası

Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu'nun (International Federation of Gynecology and Obstetrics-FİGO) üç grade'li sistemidir (Tablo 4).

Tablo 4. Endometrioid Adenokarsinomların Histolojik Derecelendirilmesi

Grade 1	İyi differansiye	Tümörde % 5'in altında solid büyüme alanının varlığı
Grade 2	Orta differansiye	Tümörde % 5-50 arasında solid büyüme alanının varlığı
Grade 3	Kötü differansiye	Tümörde % 50'den fazla solid büyüme alanının varlığı

Tümörde izlenen sitolojik atipi çok belirgin ise tümörün grade'i 1 arttırılarak 1 iken 2; 2 iken 3 olarak yeniden belirlenir⁷¹. Grade 1 iyi, grade 2 orta, grade 3 kötü prognoza sahip olup grade 3 derin myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumuyla ilişkili olarak görülür.

Tümöral hücreler proliferatif faz endometriumda izlenenden daha büyük olup değişken nükleer pleomorfizm gösteren oval nükleuslar içerir. Bazı tümörlerde intrasitoplazmik müsin bulunur fakat tipik bir özellik değildir. Mitotik figürler ve apoptotik cisimler görülmekle birlikte; fokal veya yaygın nekroz alanları görülebilir. Klasik morfolojisine ek olarak skuamöz farklılaşma, villoglandüler büyüme, sekretuar değişiklikler, silli hücreler gibi çeşitli morfolojik özellikler içerebilir⁷².

2.6.2. Müsinöz Adenokarsinom

Endometrial karsinomların %0,6-5'ini oluşturan müsinöz adenokarsinomların tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında intrasitoplazmik müsin görülür. Morfolojik olarak endoservikal tip müsinöz hücrelere benzerler. Düşük histolojik dereceli olmakla birlikte myometrial invazyon olguların yaklaşık yarısında izlenir⁷³.

2.6.3. Seröz Adenokarsinom

Endometrial karsinomların yaklaşık %5-10'luk kısmını oluşturan seröz adenokarsinomlar tip 2 endometrial karsinomların prototipi olup genellikle ileri evre tümörler şeklindedir ve endometrial karsinoma bağlı ölümlerin %40'ından sorumludur⁷⁴. Hücrelerin sitoplazmaları eozinofilik olup nükleuslarında belirgin

pleomorfizm ve nükleolus saptanır. Olguların %30'unda psammom cisimciği bulunur. Hücrelerin kompleks papiller büyüme paterni tipik histolojik görünümüdür. Seröz papiller over ve tuba tümörlerine benzer histolojiye sahip olup over, tuba ve periton gibi bölgelerin tutulumu eş zamanlı görülebilir. Seröz adenokarsinomlar genellikle derin myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumuyla ilişkilidir⁷⁴.

2.6.4. Şeffaf Hücreli Adenokarsinom

Endometrial karsinomların %5'ini oluşturur. Tip 2 endometrial karsinomlardandır. Papiller, tübülokistik ve solid paternlerin bir arada izlendiği yapıyla karakterizedir. Endometrial şeffaf hücreli adenokarsinom, over, vajina ve serviksten kaynaklı şeffaf hücreli karsinomalara benzer. Şeffaf hücreli adenokarsinom derin myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumuyla seyreden agresif paterne sahiptir⁷³.

2.6.5. Mikst Adenokarsinom

Tip 1 ve tip 2 endometrial adenokarsinomların bir arada görülmesi olup her bir bileşen tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır. Prognoz en agresif bileşenin tipi ve oranına bağlıdır. Bu yüzden patologlar tarafından her bir bileşenin tipi ve oranı raporda belirtilmelidir⁷³.

2.6.6. Skuamöz Hücreli Karsinom

Endometrial karsinomların %0,1-0,5'ini oluşturur. Tanı esnasında endometrioid adenokarsinomun skuamöz varyantı ve serviksin primer skuamöz hücreli karsinomunun endometrial yayılımı ekarte edilmelidir. Nadir görülmesine rağmen kötü prognozlu bir tümördür⁷³.

2.6.7. Transizyonel Hücreli Karsinom

Çok nadir görülen bir tip olup histolojik olarak üriner traktın transizyonel hücreli karsinomuna benzer⁷⁵.

2.6.8. Küçük Hücreli Karsinom

Çok nadir görülen bir tip olup histolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer⁷².

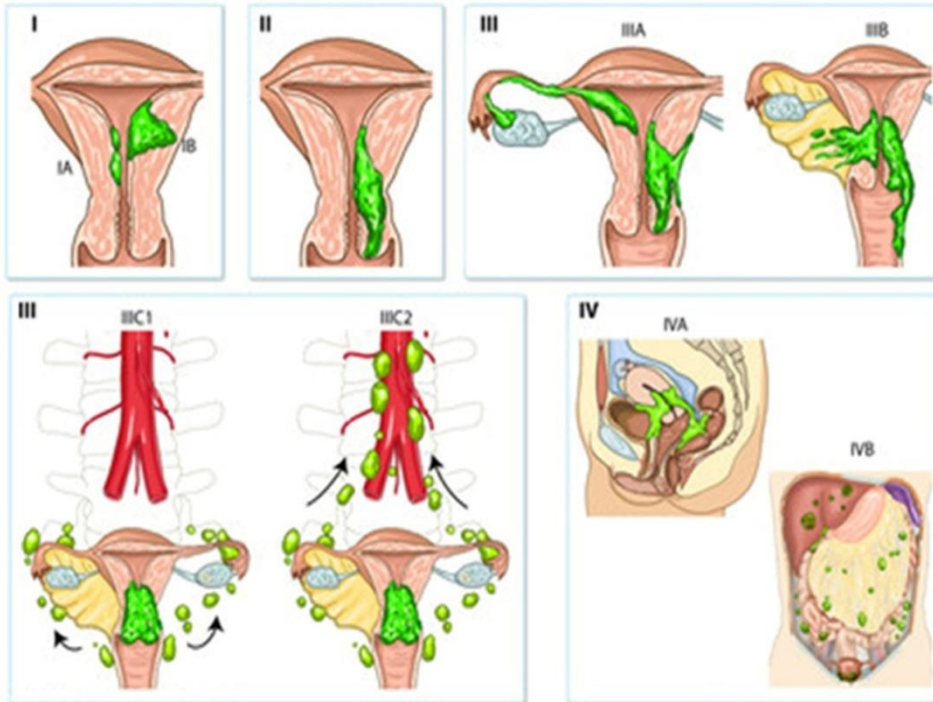
2.6.9. Andiferansiye Karsinom

Yeterli miktarda histolojik incelemeye rağmen hiçbir yönde differansiyasyon göstermeyen tümörlerdir. Belirgin nükleer atipi gösteren büyük hücrelerden oluşur. Kötü prognoza sahiptir⁷².

2.7. EVRELEME

Endometrium kanseri 2009 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi olarak evrelendirilir. (Şekil 1/Tablo 5).

Şekil 1. 2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi



Tablo 5. 2009 FIGO Evreleme Sistemine Göre Endometrium Kanseri Evrelemesi

EVRE I*	Tümör uterus korpusuna sınırlı
IA*	Tümör uterusu sınırlı, < ½ myometrial invazyon
IB*	Tümör uterusu sınırlı, > ½ myometrial invazyon
EVRE II*	Tümör uterusu sınırlı, servikal stromal invazyon var**
EVRE III*	Lokal ve/veya bölgesel yayılım var
IIIA*	Tümör seroza veya adnekslere yayılmış***
IIIB*	Vajinal ve/veya parametrial tutulum var***
IIIC*	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı var***
IIIC₁*	Pelvik lenf nodu tutulumu
IIIC₂*	Paraaortik lenf nodu tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu olan veya olmayan
EVRE IV*	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze ve/veya uzak metastaz
IVA*	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozasının tutulumu
IVB*	Uzak metastaz. Karın metastazı ve/veya inguinal lenf nodlar da dahil olmak üzere

*G1,G2,G3

**Tek başına endoservikal glandüler tutulum Evre I olarak kabul edilmelidir.

***Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeksizin ayrıca rapor edilmelidir.

Cerrahi evreleme için total ekstrasfasyal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme standart yöntem olarak

tanımlanmıştır⁷⁶. Yapılan çalışmalarda Evre IA; tüm grade'ler ve Evre IB; grade 1 ve 2' de histerektomiye ek olarak lenf nodu örneklemeinin faydasının olmadığı görülürken (şüpheli pelvik ve paraaortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır), ileri evre hastalarda lenf nodu örneklemeinin sağ kalım üzerine belirgin etkisi olduğu gösterilmiştir⁷⁷. Peritoneal sitoloji evreleme kriterleri içerisinde yoktur fakat ayrıca rapor edilmelidir. Yeterli bir evreleme yapabilmek için metastaz şüphesi olan tüm alanlardan biyopsi alınmalıdır. Omentektomi seröz ve şeffaf hücreli adenokarsinomlarda yapılmalıdır.

Obez, uterin prolapsusu olan ve düşük riskli endometrium kanseri (tümör çapı 2 cm den küçük, grade1-2 endometrioid tip adenokarsinom ve myometrial invazyon $<1/2$) olan hastalarda vajinal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi yeterli cerrahi olabilir.

2.8. Yayılım

Tip 1 Endometrioid adenokarsinom ve varyantlarının sırasıyla yayılım yolları:

- Direkt yayılım,
- Lenfatik yayılım,
- Hematojen yayılım,
- İntraperitoneal dökülme yoluyla yayılım

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

2.9. Prognostik Faktörler

Endometrium kanserinde tümörün cerrahi evresi en önemli prognostik faktördür. 5 yıllık sağkalım oranları tümörün evresine göre; Evre I'de %80, Evre II'de %60, Evre III'te %30, Evre IV'te %5 olarak rapor edilmiştir⁷⁸. Bunun dışında pek çok prognostik faktör tanımlanmıştır (Tablo 6). Prognostik faktörler hangi hastalarda adjuvan tedavinin gerekli olabileceğini belirlemede yardımcıdır.

Tablo 6. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler

Cerrahi evre
Yaş
Histolojik tip
Histolojik grade
Myometrial invazyon
Lenfovasküler alan invazyonu
İstmus-serviks yayılımı
Lenf nodu metastazı
Tümör büyüklüğü
Periton sitolojisi
Hormon reseptör yapısı
DNA ploidi
Genetik / moleküler değişiklikler

2.9.1. Yaş

İleri yaş sağkalım ve prognozu olumsuz etkileyen bir faktördür. Genellikle kötü differansiye tümörlü hastalar ileri yaşadır⁷⁹.

2.9.2. Histolojik Tip

Endometrial karsinomların farklı histolojik tipleri prognozu belirgin olarak etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranı endometrioid tip adenokarsinomda %74 iken seröz papiller adenokarsinomda %42, şeffaf hücreli adenokarsinomda %27 olduğu görülmüştür⁸⁰.

2.9.3. Histolojik Grade

Endometrium kanserinde oldukça önemli bir prognostik faktördür. Grade 3'te rekürrens riski grade 1 ve 2'ye göre dört kat artmıştır. Grade 1-2'de 5 yıllık sağkalım oranı %92 ve %86 olarak bildirilirken grade 3'te %64'e kadar düşmektedir⁸¹.

2.9.4. Myometriyal İnvazyon

Prognozu belirleyen en önemli faktörlerden biri de myometrial invazyondur. Myometrial invazyon arttıkça pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu ve ekstrauterin tutulum artmaktadır⁸².

2.9.5. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Lenfovasküler alan invazyonu, rekürrens ve tümöre bağlı ölüm açısından bütün histolojik tiplerde geçerli olmak üzere bağımsız bir risk faktörüdür⁸².

2.9.6. İstmik-serviks yayılımı

İstmus ve servikal tutulum hastalığın uterus dışı yayılımı, lenf nodu yayılımı ve rekürrens riski ile ilişkilidir. Sadece fundustaki tümörde rekürrens oranı %13 iken, alt uterin segment veya servikte tümör varlığında rekürrens oranı %44 olarak bulunmuştur⁸³.

2.9.7. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı önemli bir prognostik faktördür. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda lenf nodu tutulumu olmayan hastalara göre rekürrens riski 6 kat fazladır. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %90 iken lenf nodu tutulumu olanlarda bu oran %54'tür⁸⁴. Ekstrauterin risk faktörleri arasında paraaortik lenf nodu tutulumu en önemli prognoz belirleyicisidir⁸⁵.

2.9.8. Tümör Büyüklüğü

Tümör boyutu, lenf nodu tutulumu ve yaşam süresini öngörmeye önemli bir prognostik faktördür. Tümör boyutu < 2 cm olan hastalarda, tümör boyutu > 2 cm olan hastalara kıyasla lenf nodu tutulumu daha az, 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksektir⁸⁶.

2.9.9. Periton Sitolojisi

Pozitif peritoneal sitoloji ile genellikle grade 3 tümör, derin myometrial invazyon, adneksiyal metastaz, pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında korelasyon vardır⁸⁴.

2.9.10. Hormon Reseptör Yapısı

Östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği daha uzun sağkalımla ilişkili bulunmuştur. Rekürren ve ileri evre hastalarda reseptör pozitifliğinin tedaviyi olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir⁸⁷.

2.9.11. DNA Ploidi

Endometrium kanserinde prognoz ile DNA ploidi arasında bir korelasyon vardır. Aneuploidi arttıkça prognoz kötüleşir. Olguların %20-30'unda aneuploidi mevcuttur⁸⁸. 376 endometrium kanseri tanısı almış hasta üzerinde yapılan çalışmada; diploid ve aneuploidili hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %94 ve %83 olarak rapor edilmiştir⁸⁹.

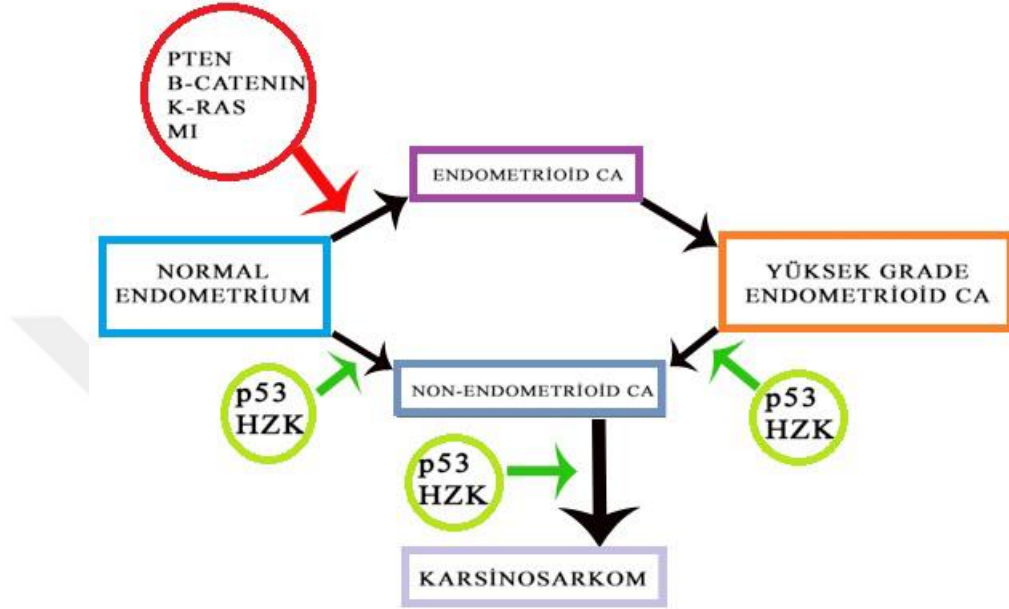
2.9.12. Genetik / Moleküler Değişiklikler

Normal endometrial hücrede genler düzeyinde meydana gelen multipl mutasyonlar sonucunda karsinom gelişir. Bu genler üç kategoriye ayrılır; proto-onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleri. Endometrium kanserinin iki tipi için moleküler anormallikler farklıdır⁹⁰.

Tip 1 Endometrial karsinomda görülen değişiklikler; mikrosatellit dengesizliği (%20-30), PTEN genindeki değişiklikler (%30-60), K-RAS gen mutasyonu (%10-30), B-catenin gen mutasyonu (%28-35) ve PIK3CA gen mutasyonu (%25)'dur⁹¹.

Tip 2 Endometrial karsinomda görülen değişiklikler; p53 gen mutasyonu, p16 geninin inaktivasyonu, HER-2/neu geninde ekspresyon artışı, hücre membranında E-cadherin azalması ve hücresel heterozigositenin kaybıdır(Şekil 2)⁹¹.

Şekil 2. Endometrial karsinogenezisin alternatif modelleri



*MI: Mikrosatellit insitabilitesi , *HZK: Heterozigosite kaybı

2.10. TEDAVİ

2.10.1. Cerrahi

Endometrium kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi işlem batın gözlemiyle başlar, sitolojik inceleme için sıvı alma ve pelvik, abdominal organların palpasyonu ile devam eder. Rutin cerrahi prosedür total abdominal histerektomi (tip 1 histerektomi) + bilateral salpingooforektomidir (TAH-BSO). Makroskopik olarak servikal tutulumu olan ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış yani Evre II hastalarda tip 3 radikal histerektomi yapılabilir⁹². Fakat bazı çalışmalarda radikal histerektomi yapılan ve tip 1 histerektomiye ek olarak postoperatif pelvik radyoterapi verilen hastalar incelenmiş; 5 yıllık sağkalım oranlarında anlamlı bir fark gözlenmemiştir⁹²⁻⁹³. Lenf nodu örnekleme endometrium kanseri cerrahisinde tartışılmalı konular arasındadır. Lenfadenektomi ile ilgili iki yaklaşım mevcuttur; ilkinde sonuçtan bağımsız bütün hastalara lenf nodu örnekleme

yapılması gerekliliği savunulmaktadır. Diğerinde ise erken evrede yüksek risk grubu hastalara lenf nodu örnekleme si yapmaktayken, düşük risk grubundaki hastalara ise lenf nodu örnekleme si yapılmaması ynndedir⁹⁴.

2.10.2. Postoperatif Tedavi

2.10.2.1. Radyoterapi

2.10.2.1.1. Primer radyoterapi

FİGO evrelemesine göre Evre I/II olan, operasyon için morbiditesi yüksek olan hastalarda cerrahiye alternatif olarak düşünülebilir. 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %87,5 ve %79,9'dur⁹⁵.

2.10.2.1.2. Adjuvan radyoterapi

Myometrial invazyon > 1/2 ve grade 3 histolojiye sahip tüm endometrium kanserli hastalarda radyoterapi endikasyonu mevcuttur. Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma (PORTEC) alışmasında Evre I endometrium kanserli (G1 myometrial invazyon > 1/2'den fazla, G2 herhangi myometrial invazyon ve G3 myometrial invazyon < 1/2'den az) hastalar tip 1 histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi sonrası gözlem veya adjuvan pelvik radyoterapi gruplarına randomize edildi. Adjuvan radyoterapi alan grupta 5 yıllık rekürens oranları % 4 iken izlem grubunda % 14 olarak tespit edildi. Fakat 5 yıllık sağkalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur⁹⁶.

Vajinal-Kubbe Brakiterapisi: Pelvik lenf nodu tutulumu cerrahi olarak dışlandıysa veya düşük riskli ise eksternal radyoterapi'nin yerini brakiterapi alabilir.

Eksternal Pelvik Işınlama: Özellikle cerrahi evreleme yapılamayan, fakat pelvik ve abdominal BT'leri normal olan yüksek riskli hastalarda uygun olabilir.

Genişletilmiş Saha Işınlaması: Biyopsi ile paraaortik lenf nodu tutulumu tespit edilen hastalarda paraaortik bölgenin işınlanmasıdır.

Tüm Abdomen Işınlaması: Omental, adneksiyal veya peritoneal tutulumu olup, komple rezeksiyon yapılmış hastalarda önerilir.

2.10.2.2. Adjuvan Kemoterapi

Lokal ileri evre hastalıkta doxorubisin-sisplatin bazlı kemoterapi önerilmektedir. GOG-122 (Gynecologic Oncology Group Study-122) çalışmasında Evre III ve metastatik olmayan Evre IV hastalar, abdominopelvik radyoterapi ve doxorubisin-sisplatin bazlı kemoterapi açısından karşılaştırılmıştır. Kemoterapi grubunda anlamlı şekilde progresyonsuz sağkalımda ve genel sağkalımda artış gözlenmiştir⁹⁷.

2.10.2.3. Hormonal tedavi

Adjuvan hormonoterapi rutin olarak önerilmemektedir. Grade 1 ve 2 tümörler genellikle progesteron reseptörü pozitif olması ve metastatik hastaların % 20'si progesteron tedavisine yanıt vermesine rağmen hormonoterapinin sağkalıma katkısı gösterilememiştir⁹⁸.

Çok nadir bir seçenek olarak, opere olması çok riskli hastalarda veya cerrahi ve radyoterapinin yetersiz görüldüğü ve kemoterapiye uygun olmayan hasta grubunda, fertilité arzusu olan erken evre hastalarda progestinlerin (megestrol asetat 400mg/gün) kullanılabileceği belirtilmektedir.

2.11. Biyokimyasal Belirteçler

Biyokimyasal parametreler günümüz tıp pratiğinin olmazsa olmazlarındandır. Özellikle kanser cerrahisinde kullanılmaya başlanmasından sonra bize hastanın operasyon öncesinde ve sonrasında karar verme, izlem ve takibi hakkında birçok konuda yol göstermektedir. Çıkan yeni biyobelirteçler ise yakın gelecekte bize daha çok yardımcı olacaktır.

2.11.1. CA-125

Kanser antijen 125 (CA-125) birçok tümör hücresinden salgılanan yüzey epitel antijenidir. Genellikle over kanserlerinin takibinde kullanılır⁹⁹. Ancak 1984'te Niloff nüks eden ve takip edilen endometriyal kanser hastalarında CA-125 seviyesinin yüksek

olduğunu göstermiştir¹⁰⁰. Bundan sonraki yıllarda ise artık bu belirteç endometriyal kanserin tanı ve takibinde kullanılmaya başlanmıştır¹⁰¹. Ve yapılan çalışmalarda CA-125'in prognostik faktör olarak ameliyat öncesinde bakılmasının daha anlamlı olduğu gösterilmiştir^{102,103}.

2.11.2. HE-4

Human epididim antijen 4 (HE4) bir peptit üzerine 4 sülfid çekirdeğinin oturmasıyla oluşan bir proteindir¹⁰⁴. Bunun dışında HE4 iki adet asidik protein (WAP) içerir. Memeli popülasyonuna baktığımızda WAP içeren proteinler genellikle salgılayıcı rol üstlenen dokularda bulunur. Diğer yandan WAP alanı içeren proteinler serin proteaz inhibitör aktivitesi taşıdığından pro-inflamatuar özellik gösterip bu proteinleri mikroorganizmalara karşı doğal savunmada rol oynadığı düşünülmüştür.

Sitogenetik olarak baktığımızda ise HE4 insan kromozomunun 20-q12-13.1 bölgesinde kodlanmaktadır. İlginç bir şekilde, insan kromozomunun 20-q13 bölgesinin ağız, akciğer, over, mide, pankreas ve uterusun maligniteleri dahil bir çok kanser tipinde mutasyona uğradığı görülmüştür. Bu da bu kromozom bölgesi; bir çok kanser için potansiyel biobelirteç alanı yapmıştır. İlk olarak 1991 yılında Kirchhoff tarafından erkekte distal epididimin epitel hücrelerinde tanımlanmıştır¹⁰⁵. Sonraki çalışmalarda ise gerçek zamanlı PCR ile epididim, trakea ve akciğerde yüksek seviyelerde HE4 mRNA ; prostat, endometriyum ve memede orta düzey; kolon, over, karaciğer, plasenta ve çizgili kaslarda ise çok az HE4 mRNA kodlaması saptanmıştır¹⁰⁶⁻¹¹². Günümüzde HE4 Jinekolojik Onkoloji pratiğinde sıklıkla overyan kanserlerde kullanılmaktadır¹¹³⁻¹¹⁴. Ancak son yıllarda yapılan meta-analizli çalışmalarda endometriyum kanserinde de HE4'ün %78 özgül ve %90 hassas olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapılmıştır^{111-112,115}. Özellikle erken evre endometriyum kanserlerinde, myometriyal invazyonu öngörmede ve cerrahi planlamada yol göstericidir¹¹⁵.

Endometriyum kanser tanılı hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yapılan çalışmalarda; Kanserli hastaların serum HE4 düzeyleri, aynı şekilde tek başına CA-125 ile yapılan çalışmalara göre daha özgül ve serum düzeyleri daha yüksek düzeylerde bulunmuştur¹¹⁶⁻

119.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafında KÜ GOKAEK 2018/145 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yerel etik kurul onayı sonrasında, 2017 – 2018 tarihleri arasında endometriyum kanseri nedeniyle opere olmuş 75 hasta çalışmaya dahil edildi ve bu tanılar ile opere edilen 75 olgu yazılı aydınlatılmış onamları alınması sonrasında çalışmaya alındı. Çalışma dışı bırakılma kriterleri: a. Neo-adjuvan tedavi almış olmak, b. 18-80 yaş arasında olmamak , c. Yazılı onamın kabul edilmemesi olarak belirlendi.

Hastalardan dosya analizi yaparak yaş, diyabet , hipertansiyon ,parite ,ek hastalık,boy,kilo bilgileri alındı. Hastanın operasyon öncesinde rutin yatış esansında alınan kan panelinden hastanın rızası ile arta kalan serum örneğinden çalışma için 2cc serum , 2ayrı eppendorf'a alındı. Örnekler çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı.

Hastaların nihai patoloji raporlarına göre vakalara Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından patoloji rapor taraması ile ulaşıldı;cerrahi evreleri,kanser tipi , myometriyal invazyon , servikal tutulum, lenfovasküler invazyon ve gradeleri not edildi.

Endometriyal örnekleme yapılmış ve benign karakterde olan 36 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilip, onamları alınarak serumları saklandı. Kontrol grubu hastalarının da yaş , parite ,diyabet , hipertansiyon , ek hastalık , boy, kilo bilgileri alındı .

Bütün örnekler toplandıktan sonra toplu bir şekilde +4 dereceye çözdürülüp CA-125 ve HE4 elisa kitlerinde sıra ile çalıştırıldı. Biyokimyasal analiz ALİSEİ cihazı ile spektrofotometrik microelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi.

Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistiksel sürekli değişkenler için ortalama standart sapma veya medyan (minumum-maksimum) biçiminde , kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson's Ki-Kare testi ve Fisher's Exact Testiyle değerlendirildi.. Parametrik değişkenler arasındaki korelasyon analizi, spearman korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. P değeri <0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu tez çalışmasında 2017 ve 2018 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı servisinde opere olmuş ve patoloji sonucu endometrium kanserinin farklı evreleri gelen 75 hastaylaile kontrol grubu olarak kullanılan patoloji sonucu benign gelen 36 hastanın kan serum materyali kullanılarak CA-125 ve HE4 serum değerleri açısından karşılaştırıldı; hassasiyeti ve özgüllüğü tanımlandı.

Hastaların ortalama yaşı $60 \pm 0,5$ idi. En düşük yaş 29 en yüksek yaş 80 olarak saptandı. Hastaların 61'i postmenopozal dönemde tanı alırken, 14'ü premenopozal dönemde tanı almıştır. Kontrol grubunda ise ortalama yaş $51 \pm 0,76$ olarak bulundu. Endometrium kanseri hastalarında yaş anlamlı olarak daha fazlaydı. Pariteler karşılaştırıldığında ortalama parite endometrium kanserinde $3,5 \pm 0,07$ SD iken kontrol grubunda $3 \pm 0,33$ SD idi. Hipertansiyon oranı kanserli grupta %79,7, kontrol grubunda %20,3 bulunmuştur; aralarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır ($p=0,004$). Diyabet oranı kanserli grupta %33,3, kontrol grubunda %25 bulunmuştur; aralarında istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamıştır. ($p=0,373$) Kanama durumları karşılaştırıldığında kanser hastalarının çoğunluğu postmenopozal kanama (%81,3) bulunurken kontrol grubunda olguların yalnızca (%38,9) postmenopozal kanama semptomu idi. İstatistiki olarak postmenopozal kanamalarda kanser anlamlı olarak daha çok idi ($p<0,001$). Hastaların demografik verileri tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7. Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik veriler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş	60±0,5 SD*	51±0.25 SD*	<0,01**
Parite	3,5±0,07 SD*	3±0,33 SD*	0,709***
VKI	25.305	27,672	0,617***
Diabet	25/75 (n) (%33,3)	9/36 (n) (%32,4)	0,502***
Hipertansiyon	42/75(n) (%62,7)	12/36 (n) (%32,4)	0,007***

*SD:standart deviasyon

**student T test

***chi-square

Hasta grubunda ortalama endometriyal kalınlık 16mm iken kontrol grubunda ise 11,6mm olarak hesaplanmış ve istatıksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Vücut kitle indekslerine baktığımızda ise kanser grubunun 27.6 kg/m² ve kontrol grubunun ise 25.3 kg/m² olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 8. Semptomların Hasta ve Kontrol grubunda karşılaştırılması

KANAMA DURUMU	HASTA	KONTROL	P DEĞERİ
PMK	61/75 (n) (%81,3)	14/35 (n) (%38,9)	<0,01***
MM	14/75 (n) (%18,7)	21/35 (n) (%61,1)	0,716
ENDOMETRİAL KALINLIK	16 mm	11,6 mm	<0,01***

*SD:standart deviasyon

**student T test

***chi-square

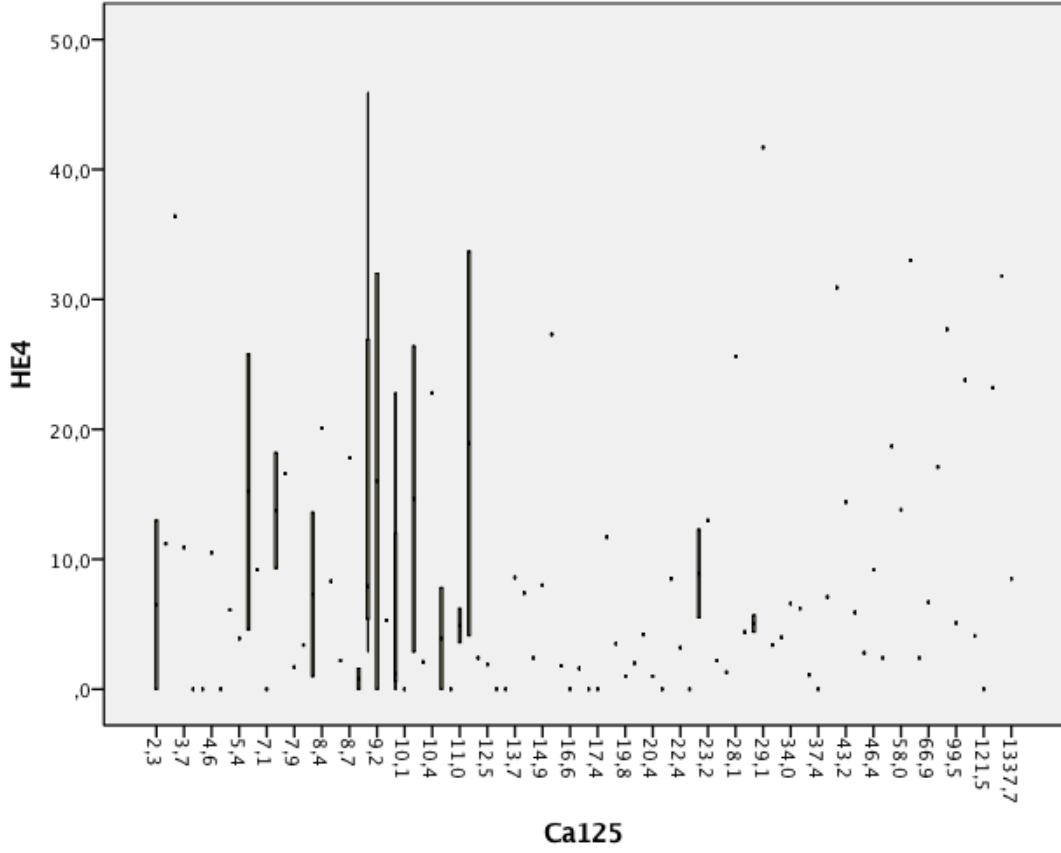
Eşlik eden risk faktörlerine bakıldığında 25 hastada (%33,3) diabetes mellitus, 47 hastada (%62,7) hipertansiyon bulunmaktaydı. Kanser tanısı alan hastaların 61'i (%81,3) postmenopozal kanama şikayetiyle başvurmuştu.

Hastaların tamamına tedavi yöntemi olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmış olup, 5 hastaya tümör endometriumda sınırlı ve ya miyometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'den az olması nedeniyle tedaviye lenf nodu diseksiyonu eklenmemiştir. 25 hastaya yalnızca pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, 46 hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır.

17 hastada lenfovasküler invazyon görüldü. Lenfovasküler invazyon ile HE4 ve CA-125 düzeyleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı olarak birliktelik göstermediği izlendi ($p=0,188, p=0,194$).

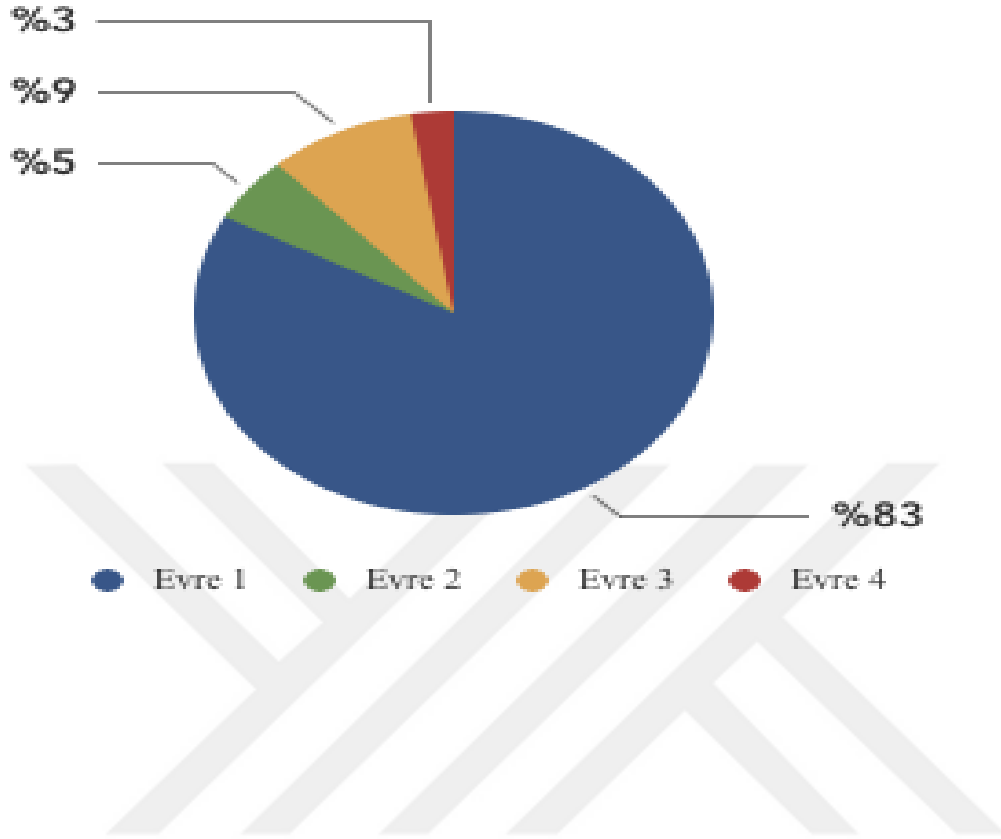
Diğer yandan ise HE4 ve CA-125 düzeyleri kombine değerlendirildiğinde aralarında korelasyon izlenmediği ve bağımsız değerler gösterdiği izlendi. Şekil 3 ile HE4 ve CA-125 değerleri gösterilmiştir.

Şekil 3. Serum HE4 ve CA-125 ilişkisi



Çalışmamızdaki hastalara baktığımızda, 3 hastada miyometrial invazyon yok , 46 hastada $\frac{1}{2}$ 'den az; evre IA, 14 hastada miyometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'den fazla; evre IB, 4 hasta evre II, 7 hasta evre IIIC, 2 hasta ise uzak metasaz ile evre IV olarak belirlenmiştir. Hastaların evreleri pasta grafik ile aşağıda gösterilmiştir(Şekil 4).

Şekil 4. Evrelerin Pasta Grafiği



Hastaların histopatolojik sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 34'ü grade 1 , 31'inde grade 2 ve 10'unda grade 3 tümör izlenmiştir(Tablo 9.)

Tablo 9. Grade

GRADE DERECESİ	HASTA SAYISI	YÜZDE
Grade 1	34	45
Grade 2	31	41
Grade 3	10	11

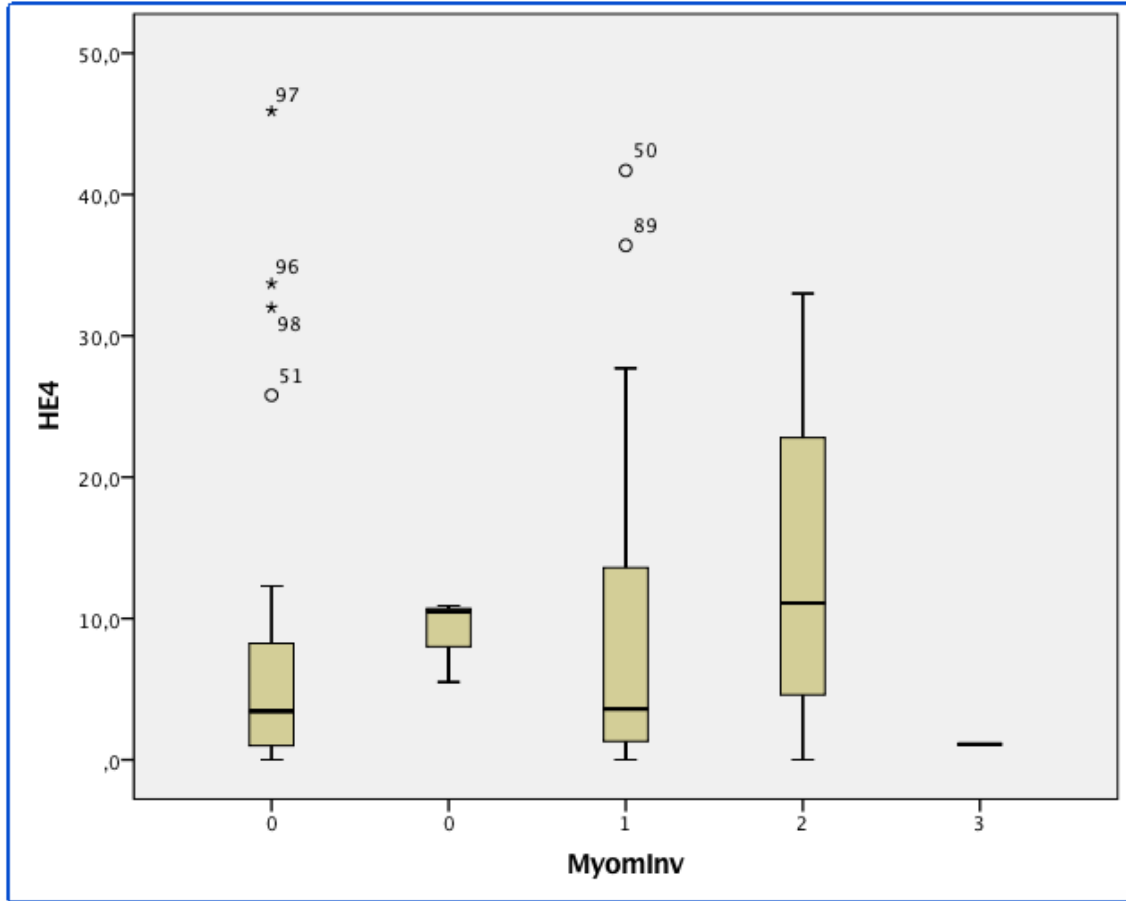
Tablo 10. Tümör Karakteristikleri

	Hasta Sayısı(N)	Yüzde
Evre		
Evre I	63	%82,8
Evre II	4	%5,2
Evre III	7	%9,2
Evre IV	2	%2,6
Miyometrial invazyon		
Yok	3	%3,9
½'den az	49	%64,4
½'den fazla	23	%30,2
Lenfovasküler invazyon		
Var	17	%23,6
Yok	58	%76,4
CA-125	HASTA GRUBU 47,3 U/ml	KONTROL GRUBU 20,1 U/ml
HE4	9,9 pmol/ml	7,0 pmol/ml

CA-125 ve HE4 düzeyleri , hasta ve kontrol grubunda serum seviyeleri değişlik göstermektedir. Sadece CA-125'in evre ile anlamlı bir şekilde arttığı gözlemlenmiştir ($p<0,01$). HE4 ise myometriyal invazyonu olan hastalarda yüksek değerde bulunmuştur. HE4 ve CA-125 kombine değerlendirilmesinde myometriyal invazyon açısından daha az anlamlı olduğu gösterilmiştir ($p=0,45$). Öte yandan HE4'ün serum değerlerinin hastanın evre,grade ve lenf nodu metastazından bağımsız değerler gösterdiği ortaya konulmuştur.CA-125 ile beraber değerlendirildiğinde de bu değişmemektedir.

HE4 ve myometriyal invazyon ilişkisi Şekil 5'te gösterilmiştir.

Şekil 5. HE4 ile Myometriyal İnvazyon İlişkisi



5. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında endometrium kanseri tanısı almış 75 hasta ile patoloji sonucu benign olan 36 kontrol grubu hastanın serum HE4 ve CA-125 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Güncel literatür ile uyumlu şekilde artmış CA-125 düzeylerinin ileri evre endometriyum kanserleriyle ilişkili olduğunu saptadık. Yine çalışmamızda HE4 'ün yükselmiş değerlerinin derin myometrial invazyonla ilişkili olduğunu gösterdik. Ve ayrıca HE4'ün tek başına myometrial invazyonu göstermedeki hassaslığı ve özgüllüğünün ; CA-125 ile HE4'ün kombine edilmesinden daha anlamlı olduğunu gösterdik. Böylece preoperatif HE4 değerlendirilmesinin bizi hastanın risk durumunu belirlemede ve ona uygun tedavi seçeneklerini öngörmeye ve belirlemede yardımcı olacağını düşündük.

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir.^{1,2} Özellikle serviks kanseri sayısının tarama yöntemleri ile azaltılması, endometrium kanserine verilen önemi arttırmıştır. İngiltere'de 2015 yılında 9000'in üzerinde yeni endometrium kanseri vakası bildirilmiş olup, veriler endometrium kanserinin üzerinde durulması gereken bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır.¹²⁰ 2017 yılında Cancer Epidemiology dergisinde yayınlanan aralarında İzmir'in de olduğu çok merkezli bir çalışmada Türkiye'de kadınlar arasında % 6.1 ile endometrium kanseri 4. sırada yer almıştır.¹²¹ Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında 61,380 yeni endometrium kanseri tanısı ve 10,920 endometrium kanserine bağlı ölüm öngörülmektedir.¹²²

Endometrium kanseri için rutin tarama önerilmemektedir^{123,124}. Rutin Papanicolaou (Pap) testi endometrial sitoloji için nonspesifiktir ve kullanışlı değildir¹²³⁻¹²⁷. Uterusun ultrasonografik muayenesi ve endometrial biyopsi tarama için oldukça pahalı görünmektedir.

Endometrioid adenokarsinom endometrium kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometrial hiperplazi zemininden gelişir. Genellikle grade 1 ve grade 2 tümörlerdir. Patolojik olarak azalmış stromal zeminde glandların düzensiz dizilimi ile karakterizedir. Genişlemiş çekirdek ve kromatin kümelenmesi, geniş papiller çıkıntılar ve skuamöz epitel diferansiasyonu mevcuttur. Adenokarsinom diferansiasyonu ve tümör evresi prognostik olarak önemlidir.

Endometrium kanserlerinde histolojik grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86 iken, grade 3 tümörlerde bu oran %64'e düşmektedir. Bununla birlikte, nüks oranları grade 1 tümörlerde %7.7, grade 2 tümörlerde %10.5 ve grade 3 tümörlerde %36.1 olarak bulunmuştur. Artmış tümör anaplazisi, derin miyometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile de ilişkilidir⁴.

Endometrium kanserinin değerlendirilmesinde yararlı olabilecek biyokimyasal tümör belirteci CA-125 ve HE4 tür. Operasyon öncesi yükselmiş CA-125 ve HE4 değerleri, daha çok ileri evrenin göstergesi ve lenf nodu metastazıyla ilişkili olabilir.

Endometrioid adenokarsinom endometrium kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometrial hiperplazi zemininden gelişir. Genellikle grade 1 ve grade 2 tümörlerdir. Patolojik olarak azalmış stromal zeminde glandların düzensiz dizilimi ile karakterizedir. Genişlemiş çekirdek ve kromatin kümelenmesi, geniş papiller çıkıntılar ve skuamöz epitel diferansiasyonu mevcuttur. Adenokarsinom diferansiasyonu ve tümör evresi prognostik olarak önemlidir.

Endometrium kanserlerinde histolojik grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86 iken, grade 3 tümörlerde bu oran %64'e düşmektedir. Bununla birlikte, nüks oranları grade 1 tümörlerde %7.7, grade 2 tümörlerde %10.5 ve grade 3 tümörlerde %36.1 olarak bulunmuştur. Artmış tümör anaplazisi, derin myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile de ilişkilidir¹²⁸.

Hasta ve kontrol grupları, yaş, parite, VKI, diyabet, hipertansiyon, kanama durumu, serum CA-125 ve HE4 düzeyleri yönünden karşılaştırıldı. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması $60 \pm 0,5$ SD, kontrol grubunun ise $51 \pm 0,25$ SD idi. Kanseri tanısı alan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti.

Demografik veriler literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında Adrian A. Suarez ve arkadaşları'nın 2016 yılında 356 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada endometrium kanserini diyabet ve hipertansiyon ile ilişkilendirmişler, hastaların %60,5'unda diabetes mellitus, %49'unda hipertansiyon olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle tip 1 endometrium kanserinde bu risk faktörlerinin aşikar olduğu, tip 2 endometrium kanserinde ise daha az

görüldüğü vurgulanmıştır^{129,122}. Diabetes mellitus artmış endometrium kanseri sıklığı ile ilişkilidir. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 seviyelerinin yüksekliği artmış östrojen düzeyi ile birlikte neoplastik potansiyeli arttırarak endometrium kanserine zemin hazırlar. Diabet endometrium kanseri riskini 2.8 kat arttırır. Bizim sonuçlarımızda diabetes mellitus oranı %36,8, hipertansiyon oranı ise %61,4 idi ve hipertansiyon açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu. ($p < 0,01$ sırasıyla %61,4-%38,6)

Diğer parametrelere baktığımızda ise Smith ve arkadaşlarının 2003 yılında ,Beral ve arkadaşlarının 2005'te, Lesko ve arkadaşlarının 1985'te ve birçok endometrial kanser çalışmasında değinilen yaş, VKİ ve paritenin endometriyal kanser gelişiminde risk teşkil ettiği gösterilmiştir¹³⁰⁻¹³¹⁻¹³². Bizim çalışmamızda da yaş, parite, VKİ özellikle kanser grubunda istatistiksel olarak yükselme eğilimindedir.

Sladkevicius'un 2016 yılında yayınladığı 350 hastayı içeren postmenopozal kanama ile başvuran ve endometriyal kalınlığı 4,5mm'den fazla olan hasta grubunda ve Giannella'nın 2014 yılında 624 hastayla yaptığı postmenopozal kanama semptomlu ve endometriyum kalınlığı 4mm'den fazla olan hastaları histereskopiyle değerlendirdiği çalışmalarda endometriyal kalınlık ve postmenopozal kanamanın endometriyum kanserindeki anlamlı oluşunu ortaya koymuştur¹³³⁻¹³⁴. Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda ortalama endometriyum kalınlığı 16mm ölçülmüştür istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,01$) ve hastaların %81,3'ü postmenopozal kanama şikayeti ile başvurmuştur.

Bir diğer husus histopatolojik tetkikler halen endometriyum kanseri tanısında ve prognozu öngörmeye altın standart olarak yerini korumaktadır ve bunun yerine geçecek girişimsel olmayan bir test henüz mevcut değildir¹³⁵. Bazı tanısal testler günümüzde yüksek riskli hastalarda kullanılmaktadır. Meme kanseri, metabolik sendrom ve Lynch sendromu bunlardan örnek verilebilecek olanlardır¹³⁶⁻¹³⁷. Endometriyum kanseri için ise şuan geçerli bir tarama testi olmamakla birlikte CA-125 ve HE4 iyi bir potansiyel biobelirteç olarak düşünülebilir^{135,138-141}.

Son 10 yılda CA-125'in endometriyal kanseri tanısını ve prognozunu belirlemede tek başına ya da diğer tümör belirteçleri ile kombine olarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur¹⁴²⁻¹⁴⁶. Nicklin ve arkadaşlarının 2012 yılında, aynı şekilde Chen ve

arkadaşlarının 2011 yılında serumCA-125 düzeyleri ile endometriyum kanser tanımlı hastalarda yaptığı çalışmada; yükselmiş serum CA-125 düzeylerinin yüksek grade,yüksek evre ve artmış myometriyal invazyon ve lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve ekstra-uterin metastaz ile kolere olduğu gösterilmiştir^{143,144}.Bizim alışmamızda ise artmış CA-125 düzeylerinin sadece evre ile kolere olarak anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir(p=0,001).

Zanotti ve arkadaşlarının 2012 yılında HE4 serum düzeyleri ve endometriyum kanserli hastalarda yaptığı çalışmada CA-125 ve HE4'ün kombine değerdendirilmesinin tek başına CA-125 ile yapılandır daha iyi bir tanısal ve prognostik potansiyele sahip olduğu ortaya konulmuştur¹⁴⁷.Bizim alışmamızda ise HE4 ve CA-125 değerdleri değışkenlik göstermekte olup prognozün öngörülmesinde kombine olarak kullanıldığında daha yüksek tanısal ve prognostik değerd göstermediği belirlenmiştir.

Slovenya'da Tamara K. ve arkadaşları'nın 2017'de 133 endometriyum kanserli hastayla yaptığı çalışmada tanısal amaçlı serum HE4 ve CA-125 ile VKI'yi kombine edip daha anlamlı bir sonuç bulmuşlardır¹⁴⁸.Bizim alışmamızda ise kanserli hastalarda VKI kontrol grubuna göre artma eğilimde olup istatikseld olarak ise anlamlı bulunmuştur (p=0,014).

Yine Tamara K. ve arkadaşlarının 2017'de yaptığı aynı çalışmada serum HE4 düzeylerinin hastalardaki lenfovasküler ve derin myometriyal invazyonu göstermede anlamlı olduğunu göstermişlerdir.CA-125 'in ise HE4'e nazaran bu parametrelerde eksikliği mevcuttur.Hatta HE4 için eşik değerd olarak 70 pmol/L alınmış, bu değerd üstü derin myometriyal invazyon için dikkat edilmesi gereken değerd olarak gösterilmiştir¹⁴⁸.Brennan D.J. ve arkadaşlarının 2014 yılında yapmış oldukları çalışmada yine artmış serum HE4 değerdleri ile myometriyal invazyonun kolere olduğu gösterilmiştir.

Önemli olan diğer bir konu ise düşük gradeli hastalarda dahi derin myometriyal invazyonu göstermede HE4'ün hassasiyeti %90,9 ve özgüllüğü %72,5 olarak gösterilmiştir¹⁴⁸.Bizim alışmamızda ise bu verilerle kolere olarak hastanın grade'inden bağımsız olarak artmış myometriyal invazyon ile yükselmiş HE4 düzeyi istatikseld olarak anlamlı bulunmuştur.Myometrial invazyon ½'den fazla olan grubun, myometrial invazyon

½'den az olan gruba kıyasla istatistiksel anlamlı olarak HE4 düzeyleri daha yüksek olarak saptanmıştır. Yine çalışmamızda myometriyal invazyonu göstermede; tek başına HE4'ün , CA-125 ve HE4'ün kombine değerlendirilmesinden daha anlamlı olduğu gösterilmiştir. Bu HE4'ün endometriyum kanseri tanılı hastanın myometriyal invazyonunu öngörmeye değerli olduğunu bize göstermektedir.

Rizner ve arkadaşlarının 2016'da biobelirteç ve endometriyal kanserli hastalarla yaptığı çalışmada artmış CA-125 değerlerinin lenf nodu metastazı ile kolere olduğu gösterilmiştir¹³⁵. Bizim çalışmamızda ise CA-125 değerleri lenf nodu metastazlarıyla bağımsız bir değer skalası göstermektedir. Myriokefalitaki E. ve arkadaşları 2015'te artmış CA-125 ve HE4 düzeylerinin ekstra-uterin yayılım, daha kısa sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişler¹⁵⁰.

Brennan D.J. ve arkadaşlarının 2015 yaptığı diğer çalışmada serum HE4 düzeylerinin nüks endometriyum kanserli olguları göstermede yaptığı çalışmada kombine HE4 ve CA-125'in , tek başına HE4 serum düzeyinin hassasiyeti ve özgüllüğünü arttırmadığını göstermiştir. Bizim hasta grubumuzda şuana kadar nüks gösterilemediği için bu parametre ile ilgili analiz yapılamamıştır.

Özet olarak baktığımızda serum CA-125 ve HE4 düzeyleri tanısız olarak potansiyeli iyi olan biobelirteçler olup, serum HE4 düzeylerinin ise bazı parametrelerde CA-125'e üstünlüğü mevcuttur. Prognostik faktör olarak ele aldığımızda ise HE4'ün myometriyal invazyonu öngörmeye karakteristik bir anlamlılığı olduğunu görüp CA-125'ten daha anlamlı değerlere ulaştığı sonucuna vardık.

Bununla beraber preoperatif bakacağımız HE4 düzeyi ile hastaların risk durumunu değerlendirmede bize yardımcı olabileceğini ve aynı zamanda onlara uygulayabileceğimiz daha agresif tedavi yöntemini seçme konusunda bize yardımcı olabileceğini düşündük. Aynı şekilde gereksiz aşırı tedaviyi de kısıtlamamızda bize yol gösterici olabilir.

Çalışmamızın eksik kalan yönleri ise ; HE4 ve CA-125'in endometriyum kanseri nükslerini göstermedeki değerliliğinin çalışmamızda tanısı yeni konan hastalar mevcut olduğu için tanımlanamamış olmasıdır.

Bizim çalışmamız endometriyum kanseri tanısı olan hastalarda serum HE4 ve CA-125 düzeylerinin ölçülmesi ve karşılaştırılması üzerineydi. 76 tane patolojisi bize ait olan ve bizde opere olan hastalar ile 35 tane patolojisi benign olan kontrol grubunun kan serumlarında yapmış olduğumuz ölçümlerde CA-125'in evre ile HE4'ün ise myometriyal invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı kaydedilmiş olup güncel literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.



6. SONUÇ

Son dönemde kullanımı artan biyokimyasal belirteçler ,özellikle tanı ve prognozu belirlemede ciddi anlamda bize yardımcı olmaktadır.Bunun yanısıra riskli olabilecek hastalar hakkında bize öngörüde bulunmaya yardımcı olabilmektedirler.

Çalışmamızda endometrial kanser tanılı hasta ile kontrol grubununun serum HE4 ve CA-125 düzeylerini ölçtük.

Artmış CA-125 düzeylerinin ileri evre endometriyum kanserleriyle ilişkili olduğunu istatistiksel olarak saptadık.Bulgularımız güncel literatür ile uyumlu çıktı.

Yine çalışmamızda HE4'ün yükselmiş değerlerinin derin myometrial invazyonla ilişkili olduğunu gösterdik. Ve ayrıca HE4'ün tek başına myometrial invazyonu göstermedeki duyarlılık ve özgüllüğünün ; CA-125 ile HE4'nün kombine edilmesinden daha anlamlı olduğunu gösterdik.

Böylece preoperatif HE4 değerlendirilmesinin bizi hastanın risk durumunu belirlemede ve ona uygun tedavi seçeneklerini öngörmede ve belirlemede yardımcı olacağı sonucuna vardık. Hastaya daha uygun ve yararlı bir tedavi uygulamamız ve ona göre bir cerrahi plan çizmemizde ve operasyon sonrasındaki takibi hakkında bize fikir verebilir. Ayrıca tanı, prognoz tahmini ve tedavi hedefi belirlemek için; özellikle nüks endometriyum kanseri olgularında ileride yapılacak araştırmalarda, daha geniş serilerde tekrar değerlendirilmesinin yararlı olacağını düşünüyoruz.

7. ÖZET

Amaç: Endometrium kanserlerinde serum CA-125 ve HE4 düzeylerini karşılaştırmak

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafında KÜ GOKAEK 2018/145 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yerel etik kurul onayı sonrasında, 2017 – 2018 tarihleri arasında endometriyum kanseri tanısı almış 76 hasta ve 35 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi ve bu tanılar ile opere edilen toplam 111 olgu yazılı aydınlatılmış onamları alınması sonrasında çalışmaya alındı. Hastaların ve kontrol grubunun dosya analizi yaparak yaş, diyabet, hipertansiyon, parite, ek hastalık, boy, kilo bilgileri alındı. Hastanın operasyon öncesinde rutin yatış esansında alınan kan panelinden hastanın rızası ile arta kalan serum örneğinden çalışma için 2cc serum 2ayrı eppendorf a alındı. Örnekler çalışılacağı güne kadar -80°C'de saklandı. Hastaların nihai patoloji raporlarına göre vakalar Bilgi İşlem Daire Başkanlığı tarafından patoloji rapor taraması ile ulaşıldı; cerrahi evreleri, kanser tipi, myometriyal invazyon, servikal tutulum, lenfovasküler invazyon ve grade'leri not edildi. Bütün örnekler toplandıktan sonra toplu bir şekilde +4 dereceye çözdürülüp CA-125 ve HE4 elisa kitlerinde sıra ile çalıştırıldı. Biyokimyasal analiz ALİSEİ cihazı ile spektrofotometrik mikroelisa yöntemiyle ölçüldü. Uygunluğu teyit edilip kaydedildi Veriler IBM SPSS Statistics 20 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. $p < 0,05$ sonuç için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda endometrium kanseri olgularında artmış CA-125 değerlerinin ileri evre ile ilişkili olduğunu saptadık ($p=0,001$). Yine yüksek HE4'ün ise artmış myometriyal invazyonla ilişkili olduğunu istatistiksel olarak saptadık ($p=0,01$). HE4 ile CA125 arasında ise korelasyon izlenmedi ($r=0.065$; $p=0,58$).

Sonuç: Bu çalışmamızda HE4 ve CA125'in endometriyum kanseri için önemli prognostik faktör olduğunu belirledik. HE4'ün artmış myometrial invazyonla ilişkili olduğunu gösterdik. Yine artmış CA-125'in ileri evre endometriyum kanseri ile ilişkili olduğu sonucuna vardık. Böylece serum HE4 ve CA-125 seviyelerinin hastalarının risk durumunu belirlemede ve ona uygun tedaviyi planlamada yardımcı olacağını düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, HE4, CA125

8. ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to compare the levels of CA-125 and HE4 in endometrium cancer and control group.

Material and Methods: This study is supported by the Kocaeli University Scientific Research Projects Coordination Unit - KU GOKAEK 2018/145- as a scientific research project and was approved by the ethics committee.

After the local ethics committee approval in the department of obstetrics and gynecology of Kocaeli University Medical Faculty, 76 patients with the diagnosis of endometrium cancer in between 2017-2018 and 35 control patients were included and in total 111 cases were enrolled in the study after fulfilling the written informed consent. After review of the patient data files, age, presence of diabetes, hypertension, parity, additional disease, height, and weight information were obtained. Two cc serums were taken into 2 eppendorfs from the blood sample remaining from the routine blood sampling during the hospitalization process in the pre-operative period. The samples were stored at -80 ° C until the day of examination. According to the final pathology reports of the patients, the results were searched through the Data Process Centre by pathology report scan; surgical stages, cancer type, myometrial invasion, cervical involvement, lymphovascular invasion and grade were noted. After all the samples were collected, they were dissolved in +4 degrees in a batch, and CA125 and HE4 were sequentially run in the elisa kits. Biochemical analysis was performed by spectrophotometry with the ALISE device. Adequacy was assessed and recorded. Statistical analysis was performed by IBM SPSS statistics 20. $p < 0.05$ was statistically significant.

Results: In our study, we found that elevated CA-125 levels in endometrial cancer cases were associated with advanced stage ($p = 0.001$). We have also shown that statistically higher HE4 levels were associated with increased myometrial invasion ($p = 0.01$). There was no correlation between HE4 and CA125 levels ($r = 0.065$, $p = 0.58$).

Conclusion: In this study, we have specified that HE4 and CA125 are important prognostic factors for endometrium cancer. We have shown that HE4 is related with increased myometrial invasion. We have deduced that increased CA125 levels are related with advanced stage endometrium cancer. Therefore, we suppose that serum HE4 and CA125 levels may be helpful for the determination of the risk condition of the patient and

for the appropriate planning of the treatment modality.

Keywords: Endometrial carcinoma, HE4, CA125



9. KAYNAKÇA

1. Strom, B.L., R. Schinnar, A.L. Weber, G. Bunin, J.A. Berlin, M. Baumgarten, et al., Case-control study of postmenopausal hormone replacement therapy and endometrial cancer. *American journal of epidemiology*. 2006;1648:775-786.
2. Arora, V. and M.A. Quinn, Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2012;263:311-24.
3. Ferlay, J., H.R. Shin, F. Bray, D. Forman, C. Mathers, and D.M. Parkin, Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: Globocan 2008. *International journal of cancer*. 2010;12712:2893-2917.
4. Purdie, D.M. and A.C. Green, Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*. 2001;153:341-354.
5. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer* 2011;104(9):1418-1425.
6. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H , et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomyin surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol oncol* 2002;86(1):28-33.
7. Brennan DJ, Hackethal A, Metcalf AM, et al. Serum HE4 as a prognastic marker in endometrial cancer--a population based study. *Gynecol Oncol* 2014;132(1) : 159-165.
8. Siegel, R., J. Ma, Z. Zou, and A. Jemal, Cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2014;641:9-29.
9. Purdie, D.M. and A.C. Green, Epidemiology of endometrial cancer. *Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology*. 2001;153:341-354.
10. Semple, D., Endometrial cancer. *Br J Hosp Med*. 1997;576:260-2.
11. Hecht, J.L. and G.L. Mutter, Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol*. 2006;2429:4783-91..
12. Ryan, A.J., B. Susil, T.W. Jobling, and M.K. Oehler, Endometrial cancer. *Cell Tissue Res*. 2005;3221:53-61.
13. Ryan, A.J., B. Susil, T.W. Jobling, and M.K. Oehler, Endometrial cancer. *Cell Tissue Res*. 2005;3221:53-61.

14. Salvesen, H.B., N. MacDonald, A. Ryan, O.E. Iversen, I.J. Jacobs, L.A. Akslen, et al., Methylation of hMLH1 in a population-based series of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2000;69:3607-13.
15. Ambros, R.A., M.E. Sherman, C.M. Zahn, P. Bitterman, and R.J. Kurman, Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human pathology.* 1995;2611:1260-1267.
16. Wheeler, D.T., K.A. Bell, R.J. Kurman, and M.E. Sherman, Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol.* 2000;246:797-806.
17. Emons, G., G. Fleckenstein, B. Hinney, A. Huschmand, and W. Heyl, Hormonal interactions in endometrial cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2000;74:227-42.
18. Salvesen, H.B. and L.A. Akslen, Molecular pathogenesis and prognostic factors in endometrial carcinoma. *Apmis.* 2002;11010:673-89.
19. Ewertz, M., G. Schou, and J.D. Boice, Jr., The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1988;242:189-94.
20. Egeland, G.M., K.A. Matthews, L.H. Kuller, and S.F. Kelsey, Characteristics of noncontraceptive hormone users. *Prev Med.* 1988;174:403-11.
21. Kelsey, J.L., V.A. LiVolsi, T.R. Holford, D.B. Fischer, E.D. Mostow, P.E. Schwartz, et al., A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol.* 1982;1162:333-42.
22. Gruber, S.B. and W.D. Thompson, A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.* 1996;56:411-417.
23. Parslov, M., Ø. Lidegaard, S. Klintorp, B. Pedersen, L. Jønsson, P.S. Eriksen, et al., Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2000;1821:23-29.
24. Berends, M.J., J.H. Kleibeuker, E.G. de Vries, M.J. Mourits, H. Hollema, E. Pras, et al., The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999;822:139-41.
25. Elwood, J.M., P. Cole, K.J. Rothman, and S.D. Kaplan, Epidemiology of endometrial cancer. *Journal of the National Cancer Institute.* 1977;594:1055-1060.

26. La Vecchia, C., E. Negri, S. Franceschi, B. D'avanzo, and P. Boyle, A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *British Journal of Cancer*. 1994;705:950.
27. Kalandidi, A., A. Tzonou, L. Lipworth, I. Gamatsi, D. Filippa, and D. Trichopoulos, A case-control study of endometrial cancer in relation to reproductive, somatometric, and life-style variables. *Oncology*. 1996;535:354-359.
28. Pettersson, B., H.-O. Adami, R. Bergström, and E.D. Johansson, Menstruation span-a time-limited risk factor for endometrial carcinoma. *Acta obstetrica et gynecologica scandinavica*. 1986;653:247-255.
29. Logan, W., Marriage and childbearing in relation to cancer of the breast and uterus. *The Lancet*. 1953;2626797:1199-1202.
30. Parazzini, F., C. La Vecchia, E. Negri, L. Fedele, and F. Balotta, Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;1642:522-527.
31. Henderson, B., J. Casagrande, M. Pike, T. Mack, I. Rosario, and A. Duke, The epidemiology of endometrial cancer in young women. *British journal of cancer*. 1983;476:749.
32. Mansell, H. and A.T. Hertig, Granulosa-Theca Cell Tumors and Endometrial Carcinoma: A study of their relationship and a survey of 80 cases. *Obstetrics & Gynecology*. 1955;64:385-394.
33. Wood, G. and R. Boronow, Endometrial adenocarcinoma and the polycystic ovary syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1976;1242:140-142.
34. Gallup, D.G. and R.J. Stock, Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;643:417-420.
35. Kennedy, D.L., C. Baum, and M.B. Forbes, Noncontraceptive estrogens and progestins: use patterns over time. *Obstetrics & Gynecology*. 1985;653:441-446.
36. Gusberg, S. and R.E. Hall, Precursors of Corpus Cancer: III. The Appearance of Cancer of the Endometrium in Estrogenically Conditioned Patients. *Obstetrics & Gynecology*. 1961;174:397-412.
37. Grady, D., T. Gebretsadik, K. Kerlikowske, V. Ernster, and D. Petitti, Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 1995;852:304-313.
38. Tseng, L. and E. Gorpide, Effects of progestins on estradiol receptor levels in

- human endometrium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1975;412:402-404.
39. Ziel, H.K., W.D. Finkle, and S. Greenland, Decline in incidence of endometrial cancer following increase in prescriptions for opposed conjugated estrogens in a prepaid health plan. *Gynecologic oncology*. 1998;683:253-255.
 40. Voigt, L.F., Q. Deng, and N.S. Weiss, Recency, duration, and progestin content of oral contraceptives in relation to the incidence of endometrial cancer (Washington, USA). *Cancer Causes & Control*. 1994;53:227-233.
 41. Weiderpass, E., H.-O. Adami, J.A. Baron, C. Magnusson, A. Lindgren, and I. Persson, Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes & Control*. 1999;104:277-284.
 43. Mignotte, H., C. Lasset, V. Bonadona, A. Lesur, E. Luporsi, J.F. Rodier, et al., Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *International journal of cancer*. 1998;763:325-330.
 44. Austin, H., J.M. Austin, E.E. Partridge, K.D. Hatch, and H.M. Shingleton, Endometrial cancer, obesity, and body fat distribution. *Cancer research*. 1991;512:568-572.
 45. Weiderpass, E., I. Persson, H.-O. Adami, C. Magnusson, A. Lindgren, and J.A. Baron, Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes & Control*. 2000;112:185-192.
 46. Parazzini, F., C. La Vecchia, E. Negri, G. Luca Riboldi, M. Surace, G. Benzi, et al., Diabetes and endometrial cancer: An Italian case-control study. *International journal of cancer*. 1999;814:539-542.
 47. Troisi, R., N. Potischman, R.N. Hoover, P. Siiteri, and L.A. Brinton, Insulin and endometrial cancer. *American journal of epidemiology*. 1997;1466:476-482.
 48. Levi, F., S. Franceschi, E. Negri, and C. La Vecchia, Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer*. 1993;7111:3575-81.
 49. Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk Factors among young women with endometrial cancer ; A Danish case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 23-29.
 50. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in large cohort

- study , 1968-2004. *Br J Cancer* 2006;95:385
51. Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* 1996;41:428.
 52. Kaunitz AM. Depot medroxyprogesterone acetate contraception and risk of breast and gynecologic cancer. *J Reprod Med* 1996; 41:419.
 53. Soini T , Hurskainen R , Grenman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:192.
 54. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE, et al. Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from epidemiology of endometrial cancer consortium. *Obstet Gynecol* 2017; 129:1059
 55. Zhou B, Yang L, Sun Q, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: meta-analysis. *Am J Med* 2008 ; 121:501.
 56. Schmid D, Behrens G, Keimling M , et al. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk . *Eur J epidemiol* 2015;30:397 .
 57. Friedenreich CM, Orenstein MR. Physical activity and cancer prevention ; etiologic evidence and biological mechanism. *J Nutr* 2002; 132:3456S
 58. Seebacher, V., M. Schmid, S. Polterauer, K. Hefler-Frischmuth, H. Leipold, N. Concin, et al., The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometrial cancer: a retrospective multi-center study. *BMC cancer*. 2009;91:460.
 59. Balmaña, J., D.H. Stockwell, E.W. Steyerberg, E.M. Stoffel, A.M. Deffenbaugh, J.E. Reid, et al., Prediction of MLH1 and MSH2 mutations in Lynch syndrome. *Jama*. 2006;296:12:1469-1478.
 60. Gu, M., W. Shi, R.R. Barakat, H.T. Thaler, and P.E. Saigo, Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta cytologica*. 2001;454:555-560.
 61. Simsir, A., W. Carter, P. Elgert, and J. Cangiarella, Reporting Endometrial Cells in Women 40 Years and Older Assessing the Clinical Usefulness of Bethesda 2001. *American journal of clinical pathology*. 2005;1234:571-575.
 62. Powell, J.L., K.A. Hill, B.C. Shiro, S.J. Diehl, and W.H. Gajewski, Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer. *The Journal of reproductive medicine*. 2005;508:585-590.

63. Smith-Bindman, R., K. Kerlikowske, V.A. Feldstein, L. Subak, J. Scheidler, M. Segal, et al., Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities. *Jama*. 1998;280:17:1510-1517.
64. Ascher, S.M. and C. Reinhold, Imaging of cancer of the endometrium. *Radiologic Clinics of North America*. 2002;403:563-576.
65. Barwick, T., A. Rockall, D. Barton, and S. Sohaib, Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clinical radiology*. 2006;617:545-555.
66. Hardesty, L.A., J.H. Sumkin, C. Hakim, C. Johns, and M. Nath, The ability of helical CT to preoperatively stage endometrial carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176:3:603-606.
67. Beddy, P., A.C. O'Neill, A.K. Yamamoto, H.C. Addley, C. Reinhold, and E. Sala, FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging. *Radiographics*. 2011;32:1:241-254.
68. Murakami, T., H. Kurachi, H. Nakamura, K. Tsuda, A. Miyake, K. Tomoda, et al., Cervical invasion of endometrial carcinoma—evaluation by parasagittal MR imaging. *Acta Radiologica*. 1995;36:3:248-253.
69. Todo, Y., H. Watari, S. Kang, and N. Sakuragi, Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology research*. 2014;40:2:317-321.
70. Amant, F., P. Moerman, P. Neven, D. Timmerman, E. Van Limbergen, and I. Vergote, Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366:9484:491-505.
71. Amant, F., P. Moerman, P. Neven, D. Timmerman, E. Van Limbergen, and I. Vergote, Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366:9484:491-505.
72. Brown, L., Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:6:433-47.
73. Brown, L., Pathology of uterine malignancies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008;20:6:433-47.
74. Havrilesky, L.J., A.A. Secord, V. Bae-Jump, T. Ayeni, B. Calingaert, D.L. Clarke-Pearson, et al., Outcomes in surgical stage I uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2007;105:3:677-82.
75. Lum, D., Primary transitional cell carcinoma of the endometrium. *Pathology*. 2005;37:6:554-7.

76. Pecorelli, S., Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;1052:103-4.
77. Chan, J.K., M.K. Cheung, W.K. Huh, K. Osann, A. Husain, N.N. Teng, et al., Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. *Cancer.* 2006;1078:1823-30.
78. Semple, D., Endometrial cancer. *Br J Hosp Med.* 1997;576:260-2.
79. Abeler, V.M. and K.E. Kjorstad, Endometrial adenocarcinoma in Norway. A study of a total population. *Cancer.* 1991;6712:3093-103.
80. Abeler, V.M. and K.E. Kjorstad, Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer.* 1992;692:488-95.
81. Lax, S.F., R.J. Kurman, E.S. Pizer, L. Wu, and B.M. Ronnett, A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advance-stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *The American journal of surgical pathology.* 2000;249:1201-1208.
82. Christopherson, W.M., P.J. Connelly, and R.C. Alberhasky, Carcinoma of the endometrium V. An analysis of prognosticators in patients with favorable subtypes and stage I disease. *Cancer.* 1983;519:1705-1709.
83. DiSaia, P.J., W.T. Creasman, R.C. Boronow, and J.A. Blessing, Risk factors and recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;1518:1009-15.
84. Zaino, R.J., R.J. Kurman, K.L. Diana, and C.P. Morrow, Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: The importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--A gynecologic oncology group study. *Cancer.* 1996;776:1115-1121.
85. Morrow, C.P., B.N. Bundy, R.J. Kurman, W.T. Creasman, P. Heller, H.D. Homesley, 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. *Gynecologic oncology.* 1991;401:55-65.
86. Schink, J.C., A.W. Rademaker, D. Miller, and J.R. Lurain, Tumor size in endometrial cancer. *Cancer.* 1991;6711:2791-2794.
87. Moore, T.D., P. Phillips, S. Nerenstone, and B. Cheson, Systemic treatment of

- advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *Journal of clinical oncology*. 1991;96:1071-1088.
88. Hetzel, D.J., T.O. Wilson, G.L. Keeney, P.C. Roche, S.S. Cha, and K.C. Podratz, HER-2/neu expression: a major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1992;472:179-185.
 89. Lundgren, C., G. Auer, B. Frankendal, B. Moberger, B. Nilsson, and B. Nordström, Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2002;121:110-118.
 90. Persson, I. and H.-O. Adami, Endometrial cancer. *Textbook of Cancer Epidemiology*. New York: Oxford University Press. 2002;359-77.
 91. Matias-Guiu, X., L. Catasus, E. Bussaglia, H. Lagarda, A. Garcia, C. Pons, et al., Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol*. 2001;326:569-77.
 92. Sartori, E., A. Gadducci, F. Landoni, A. Lissoni, T. Maggino, P. Zola, et al., Clinical behavior of 203 stage II endometrial cancer cases: the impact of primary surgical approach and of adjuvant radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;116:430-7.
 93. Ayhan, A., C. Taskiran, C. Celik, and K. Yuce, The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2004;931:9-13.
 94. Soliman, P.T., M. Frumovitz, W. Spannuth, M.J. Greer, S. Sharma, K.M. Schmeler, et al., Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2010;1192:291-4.
 95. Shenfield, C.B., R.G. Pearcey, S. Ghosh, and G.S. Dundas, The management of inoperable Stage I endometrial cancer using intracavitary brachytherapy alone: a 20-year institutional review. *Brachytherapy*. 2009;83:278-83.
 96. Creutzberg, C.L., W.L. van Putten, P.C. Koper, M.L. Lybeert, J.J. Jobsen, C.C. Warlam-Rodenhuis, et al., Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. *Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma*. *Lancet*. 2000;3559213:1404-11.
 97. Randall, M.E., V.L. Filiaci, H. Muss, N.M. Spirto, R.S. Mannel, J. Fowler, et al.,

- Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2006;241:36-44.
98. Martin-Hirsch, P.L., R.J. Lilford, and G.J. Jarvis, Adjuvant progestagen therapy for the treatment of endometrial cancer: review and meta-analyses of published randomised controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;652:201-7.
 99. N. Zamani, M. Moderas Gilani, F. Zamani, M.H. Zamani , Utility of pelvic MRI and tumor markers HE4 and CA125 to predict depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer, *J Family Reprod Health* 9 (2015) 177-183
 100. J.M.Niloff , T.L. Klug, E.Schaetzl , V.R. Zurawski Jr. , R.C. Knapp , R.C. Bast Jr. , Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube , endometrium and endocervix, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148 (1984) 1057-1058
 101. B.W.Kim, Y.E. Jeon, H.Cho, E.J. Nam , S.W.Kim , et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil. and monocyte, *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 38(2012) 48-56.
 102. J.Nicklin, M.Janda, V. Gebiski, T. Jobling, R. Land , T. Manolitsas, et al. , The utility of serum CA125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer. *Int. J Cancer* 131 (2012) 885-890
 103. Y.L.Chen, C.Y. Huang, T.Y. Chien, S.H. Huang, C.Y. Wu, C.M. Ho, Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer, *Aust. N.Z. J. Obstet. Gynaecol.* 51 (2011) 397-402.
 104. Kirchhoff C. Habben I , Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991 ;45: 350-357.
 105. Kirchhoff C. Habben I , Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991 ;45: 350-357.
 106. Zhen S, Bian LH, Chang LL, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 and Carbohydrate antigen 125 as marker in ovarian cancer: meta-analysis. *Mol Clin Oncol.* 2014;2 559-566.
 107. Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential

- diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;167:81-85. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.10.036.
108. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al. Serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis; systematic review. *J Clin Pathol.* 2013;66:273-281. doi: 10.1136/jclinpath-2012-201031.
 109. Lin JY, Qin JB, Li XY, et al. Diagnostic value of human epididymis protein 4 compared with mesothelin for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13:5427-5432.
 110. Cheng D, Sun Y, He H. The diagnostic accuracy of HE4 in Lung cancer: meta-analysis. *Dis Markers.* 2015;2015:352-670. doi: 10.1155/2015/352670.
 111. Bie Y, Zhang Z. Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:169. doi: 10.1186/1477-7819-12-169.
 112. Zhang J, Wang YJ, et al. Human epididymis protein 4 in early diagnosis of endometrial cancer: a systematic review. *Chin J Evid-based Med.* 2014;14: 72-78.
 113. Fawzy A, Mohamed MR., Ali MA, et al. Tissue CA125 and HE4 gene expression levels offer superior accuracy in discriminating benign from malignant pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:323-333.
 114. Wu L, Dai ZY, Qian YH, et al. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1106-1112.
 115. Angioli R, Miranda A, Aloisi A, et al. A critical review on HE4 performance in endometrial cancer: where are we now? *Tumour Biol.* 2014;35:881-887.
 116. R.G. Moore, A.K. Brown, M.C. Miller, D. Badgwell, Z. Lu, W.J. Allard, et al. Utility of a novel serum biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol. Oncol.* 110 (2008) 196-201.
 117. E. Bignotti, M. Ragnoli, L. Zanotti, S. Calza, M. Falchetti, S. Lonardi, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial

- carcinoma patients, *Br. J. Cancer* 104 (2011) 1418-1425.
118. L. Zanotti, E. Bigotti, S. Calza, E. Bandiera, G. Ruggeri, C. Galli, et al. Human Epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome, *Clin. Chem. Lab. Med.* 50 (2012) 2189-2198.
 119. S.L. Antonsen, E. Hodgall, I.J. Christensen, M. Lydolph, A. Tabor, A. Loft Jakobsen, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients; a prospective multicenter study (ENDOMET), *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 92 (2013) 1313-1322.
 120. Siegel RL, Miller KD, Jemal A, *CA Cancer J Clin.* 2017 Jan;67(1):7-30i. doi:10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5.
 121. Anton-Culver H., Chang J, Bray F, Znaor A, Stevens L, Eser S, Silverman B, Nimri O, Pavlou P, Charalambous H, Demetriou A, Ward K, Zigoas A, Cancer burden in four countries of the middle East Cancer Consortium (Cyprus, Jordan, Israel, Izmir) with comparison to United States surveillance; epidemiology and end result program. *Cancer Epidemiol.* 2016 Oct;44:195-202.
 122. Suarez AA, Felix AS, Chon DE Bokhman Redux: Endometrial cancer 'types' in the 21st century. *Gynecol Oncol* 2016 Dec. 16. pii:S0090-8258(16)31668-7.
 123. Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet Gynecol* 1984;64:1-11.
 124. Abayomi O, Dritschilo A, Emami B, et al. The value of 'routine tests' in staging evaluation of gynecologic malignancies: a cost effective analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1982;8:241-244.
 125. Guidos BJ, Selvaggi SM, Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn. Cytopathol.* 2000;23:260.
 126. Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R, et al. ThinPrep detection of cervical and endometrial adenocarcinoma: a retrospective cohort study. *Cancer* 2002; 96:338.
 127. Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometrial carcinoma. *Acta Cytol.* 2001;45:555.
 128. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage 1 adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol.* 1991 Jul;78(1):63-9.

129. Jeppesen MM, Jensen PT, Gilsa Hansen D, Lachina M, Mogensen O . The nature of early ,stage endometrial cancer recurrence a national cohort study. *Eur J Cancer*. 2016 Dec;69;51-60.
130. Smith, J.S. , Green, J., Berrington de Gonzales, A., Appleby, P., Peto, J., Plummer, M., et al., 2003. Cervical cancer and use hormonal contraceptive: a systematic review. *Lancet* 361, 1159-1167.
131. Beral V., Bull D., Reeves G., Million Women Study C, 2005. Endometrial Cancer and hormone-replacement therapy in million women study. *Lancet* 365 1543-1551.
132. Lesko S.M. , Rosenberg L. , Kaufman D.W. , Helmrich S.P. , Miller D.R. , Storm B., et al. , 1985. Cigarette smoking and risk of endometrial cancer. *N. Engl. J. Med.* 313, 593-596.
133. Sladkevicius P. ,Valentin L., 2016. Prospective validation of two mathematical models to calculate the risk of endometrial malignancy in patient with postmenopausal bleeding and sonographic endometrial thickness ≥ 4.5 mm. *Eur J. Cancer* 59, 179-188.
134. Giannella L., Mfuta K., Setti T., Cerami L.B., Bergamini E., Boselli F., 2014. A risk scoring model for prediction of endometrial cancer among symptomatic postmenopausal women with endometrial thickness ≥ 4 mm. *Biomed. Res. Int.* 2014, 130569.
135. T.L. Rizner, Discovery of biomarkers for endometrial cancer: current status and prospects, *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 15 (2016) 1315-1336.
136. B. Trabert , N. Wentzensen, A.S. Felix, H.P. Yang, M.E. Sherman, L.A. Brinton, Metabolic Syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-medicare linked database, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 24 (2015) 261-267.
137. K.H. Lu, M. Dinh, W. Kohlmann, P. Watson, J. Green, S.Syngal, et al. Gynecologic cancer as a 'sentinel cancer' for women with hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome, *Obs. Gynecol.* 105 (2005) 569-574.
138. E. Bignotti ,M. Ragnoli, L. Zanotti, S. Calza. M. Falchetti, S. Lonardi, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients *Br. J. Cancer* 104 (2011) 1418-1425.

139. S.L. Antonsen, E. Hodgall, I.J. Christensen, M. Lydolph , A. Loft Jacobsen, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients : a prospective multicenter study (ENDOMET) , *acta Obstet, Gynecol. Scand.* 92 (2013) 1313-1322.
140. B. Omer , S. Genc , O. Takmaz , A. Dirican , Z. kusu-kiraz, S. Berkman, et al. The Diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients, *Tuour Biol.* 34 (2013) 2645-2650.
141. S.K. Saarelainen, N. Peltonen, T. Lehtimaki, A. Perheentupa, M.H. Vuento, J.U. Maenpaa, Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 209 (142) (2013) e1-6.
142. B.W. Kim, Y.E. Jeon, H. Cho, E.J. Nam, S.W. Kim, et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte, *J. Obstet. Gynecol. Res.* 38 (2012) 48-56.
143. J.Nicklin, M. Janda, V. Gebiski, T. Jobling, R. Land, T. Manolitsas, et al. The Utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer, *Int. J. Cancer* 131 (2012) 885-890.
144. Y.L. Chen, C.Y. Huang , T.Y. Chien, S.H. Huang, C.J. Wu, C.M. Ho., Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer, *Aust, N.Z. J. Obstet. Gyneacol.* 51 (2011) 397-402.
145. A. Chao, Y.H. Tang, C.H. Lai, C.J. Chang, S.C. Chang, T.I. Wu, et al. Potential of an agestratified CA125 cut-off value to improve the prognostic classification of patients with endometrial cancer, *Gynecol. Oncol.* 129 (2013) 500-504.
146. B.P. Goksedef, H. Gorgen, S.Y. Baran , M. Api, A. Cetin, Preoperative serum CA125 level as a predictor for metastasis and survival in endometrioid endometrial cancer, *J.Obstet. Gynecol Can.* 33 (2011) 844-850.
147. L. Zanotti, E. Bignotti, S. Calza, E. Bandiera, G. Ruggeri, C. Galli, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Cli. Chem Lab. Med.* 50 (2012) 2189-2198.
148. Tamara K., Josko O., Spela S., Irena T., Katya V., Andrej B., Snjezana F.G., Tea L.R., et al. Novel algorithm including CA-125, HE4 and body mass index in the diagnosis of endometrial cancer *Gynecologic Oncol* 147 (2017) 126-132.

149. D.J. Brennan, A. Hackethal, A.M. Metcalf , J.Coward, K. Ferguson, M.K. Oehlar, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer- population based study, *Gynecol, Oncol.*, 132 (2014) 159-165.
150. E. Myriokefalitaki, G. Vorgias, G. Vlahos, A.Rodolakis, Prognostic value of preoperative CA125 and Tag72 serum levels and their correlation to disease relapse and survival in endometrial cancer, *Arch. Gynecol. Obstet.* 292 (2015) 647-654.
151. D.J. Brennan, A. Hackethal, K.P. Mann, I. Mutz-Dehblaie, H. Fiegl, C. Marth, et al., Serum HE4 detects recurrent endometrial cancer in patients undergoing routine clinical surveillance, *BMC Cancer* 15 (2015) 33.

