T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMA TANISI ALAN HASTALARDA YKL-40 GLİKOPROTEİNİ SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür DİZİLİ

SAMSUN-2017

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMA TANISI ALAN HASTALARDA YKL-40 GLİKOPROTEİNİ SEVİYESİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür DİZİLİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr.Miğraci TOSUN

SAMSUN-2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki beceri ve ahlak konusunda yetişmemde büyük emek sahibi olan değerli hocalarıma, tez danışmanım Doç.Dr. Miğraci TOSUN'a, materyallerin biyokimya laboratuvarlarında incelenmesinde hoşgörü ve desteğini esirgemeyen Doç.Dr. Bahattin AVCI'ya, beraber çalıştığım değerli araştırma görevlisi, intern doktor arkadaşlarıma, hemşire ve diğer sağlık personeline teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, hoşgörü, sabır ve sevgilerini hiç bir zaman esirgemeyen, hayatım boyunca hayranlık duyduğum saygı değer annem, babama, fakülte yıllarında her durumda desteğini hissettiğim, uzmanlık eğitimimin zorlu dönemlerini de birlikte geçirdiğim, her türlü üzüntümü ve sevincimi paylaştığım canım dostum, sevgili eşime, sonsuz teşekkürler…

Dr.Özgür DİZİLİ

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO:

TEŞEKKÜR ..... **I**

İÇİNDEKİLER ..... **II**

SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **IV**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **VI**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **VII**

GRAFİK LİSTESİ ..... **VIII**

ÖZET ..... **IX**

1.GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. Endometrium Kanserinin Tanımı 2

2.2. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi Ve İnsidansı 2

2.3. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri 4

2.3.1. Endometrium kanseri riskini arttıran faktörler 4

2.3.2. Endometrium kanseri riskini azaltan faktörler 8

2.4. Endometrial Hiperplazi 10

2.5. Endometrial İntraepitelial Karsinoma 11

2.6. Endometrium Kanserinde Tarama, Belirti ve Bulgular 11

2.7. Endometrium Kanserinde Tanı 12

2.8. Endometrium Kanserinde Patoloji 14

2.8.1. Endometrioid adenokarsinom 15

2.8.2. Musinöz adenokarsinom 16

2.8.3. Seröz adenokarsinom 17

2.8.4. Clear cell (Berrak hücreli) adenokarsinom 18

2.8.5. Skuamöz hücreli karsinom 19

2.8.6. Andifferansiye karsinom 19

2.8.7. Miks karsinom 19

2.9. Endometrium Kanserinde Evreleme 20
2.10. Endometrium Kanserinde Korunma 21
2.11. Endometrium Kanserinde Prognoz 21
2.11.1. Histolojik tip 22
2.11.2. Grade 22
2.11.3. Myometrial invazyon 22
2.11.4. Tümörün boyutu 22
2.11.5. Lenfovasküler tutulum 23
2.11.6. Serviks ve adneks tutulumu 23
2.11.7. Peritoneal sitoloji 23
2.11.8. Yaş 23
2.11.9. Östrojen ve progesteron reseptör durumu 23
2.11.10. Diğer faktörler 24
2.12.Endometrium Kanserinde Yayılım 24
2.12.1. Direkt yayılım 24
2.12.2. Lenfatik yayılım 24
2.12.3. Hematojen yayılım 25
2.12.4. Tubal yayılım 25
2.13. Endometrium Kanserinde Tedavi 25
2.13.1. Cerrahi tedavi 25
2.13.3. Kemoterapi 26
2.13.4. Hormonal Tedavi 27
2.13.5. Ek tedavi 27
2.14. Endometrium kanserinde tümör belirteçleri 28

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....30

4. BULGULAR 33

5.TARTIŞMA 38

6.SONUÇLAR 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

ACOG : American Congress of Obstetricians and Gynecologists

ACS : American Cancer Society

AD : Anabilim dalı

BMI : Vücut kitle indeksi

BPLND : Bilateral pelvik lenf nodu disseksiyonu

BPPLND: Bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu

DNA : Deoksi nükleotid asit

D&C : Dilatasyon küretaj

DSÖ : Dünya sağlık örgütü

EB : Endometrial biyopsi

FDA : Food drug administration

FİGO : International Federation of Gynecologist and Obstetrics

GLOWN: The Global library of women's medicine

H&S : Histeroskopi

IARC : The International Agency for Research on Cancer

kDA : Kilo Dalton

KG : Kilogram

L&S : Laparoskopi

MLH1 : MutL homolog 1

MSH : MutS protein homolog

OMÜTF : Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

PCOS : Polikistik Over Sendromu

PTEN : Phosphatase and tensin homolog

RİA : Rahim içi araç

SEER : The Surveillance, Epidemiology and End Results Program

SEPAL : Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer

SPSS : Statistical Package for the Social Science

YKL-40 : Human Chitinase 3 like protein 1

TAH+BSO: Total abdominal histerektomi+ Bilateral salfingoooferektomi

TVUSG : Transvajinal ultrasonografi

VKİ : Vücut kitle indeksi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo I. GLOWN ‘a göre kadınlarda estradiol seviyeleri 6

Tablo II. Endometrium kanseri risk faktörleri 9

Tablo III. Yeni WHO sınıflandırması 10

Tablo IV. Endometrium kanserinin genetik özellikleri 14

Tablo V. Tip I ve tip II endometrium kanserinin klinik ve patolojik özellikleri 15

Tablo VI. Endometrial kanserin histopatolojik subtipleri 19

Tablo VIII.Endometrium kanseri FIGO evrelemesi 20

Tablo VII. Endometrial kanser FIGO histopatolojik grade sınıflandırması 21

Tablo IX. Endometrium kanseri kötü prognoz bulguları 24

Tablo X. Endometrium kanserinde cerrahi tedavi seçenekleri 26

Tablo XI. Gruplara göre demografik özelliklerin sınıflandırılması 33

Tablo XII. Gruplara göre şikayet türünün incelenmesi 33

Tablo XIII. Hasta grubuna yapılan operasyon türünün incelenmesi.....34

Tablo XIV. Endometrium kanseri tanılı hastaların histopatolojik tiplerine göre sınıflandırılması 34

Tablo XV. Endometrium kanseri tanılı hastaların kategorik parametrelere göre sınıflandırılması 35

Tablo XVI. YKL-40 düzeyi.....36

Tablo XVII. Hasta grubunda YKL-40 düzeyi 36

Tablo XVIII. YKL-40 ile nicel değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi.....36

Tablo XIX. YKL-40 düzeyinin kategorik parametrelere göre değerlendirilmesi.....37

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Endometrium kanserinin dünya çapındaki insidansı……2

Şekil 2. Endometrial intraepiteliyal karsinoma histolojik görüntüsü.....11

Şekil 3. Postmenapozal kanamada yönetim.....13

Şekil 4. Endometrial dokudaki morular formasyon 16

Şekil 5. Psamoma cisimciği 17

Şekil 6. Hobnail patterni.....18

Şekil 7. YKL-40'ın immunohistokimyasal boyanması.....28

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. SEER'e göre 5 yıllık relatif survey 3

Grafik 2. SEER yaşa göre yeni olgu oranı 6

Grafik 3. ACS evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları 22

ÖZET

Çalışmanın amacı: Endometrium kanserli olgularda YKL-40 adlı glikoprotein düzeyinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Ocak 2016-Temmuz 2016 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde endometrium kanseri tanısı almış otuz hasta ile kontrol grubu olarak ek sistemik hastalığı olmayan, infertilite nedeni ile aynı kliniğe başvuran otuz hasta dahil edildi. Kontrol grubunda kanser öyküsü olan, hepatit geçirmiş veya artriti olan hastalar çalışma dışı tutuldu. Olgular preoperatif YKL-40 değeri, yaş, gravida, parite, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, periton sitolojisi ve patoloji sonuçları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Preoperatif serum ortalama YKL-40 değeri endometrium kanser grubunda 510.45 pg/mL, kontrol grubunda 123.990 pg/mL olup, istatistiksel olarak anlamlı, bulundu ($p<0,001$). İki grubun demografik özelliklerinin karşılaştırılmasında boy ve gravida yönünden fark bulunmazken, vücut kitle indeksi, yaş, kilo, parite değerleri iki grup arasında farklı bulunmuştur. Serum YKL-40 düzeyi ile FIGO evresi arasında ilişki olmayıp hastaların inoperable olarak değerlendirilmesi için herhangi bir cut off değeri bulunmamıştır.

Serum YKL-40 düzeyi histolojik evre, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler tutulum, sitoloji tümör boyutu ile ilişkili değildir. Postop tümör yükü hakkında bize bilgi vermediği için ek sistemik hastalığı veya diğer nedenlerle opere edilemeyen hastaların tedavisinin seyrinde belirteç olarak kullanılamaz.

Sonuç: Serum YKL-40 seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endometrioid ve nonendometroid tip olmak üzere her iki endometrium kanserinde de yükseldiği tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: Endometrium kanseri, YKL-40

ABSTRACT:

Objective: The aim of this study is asessement of YKL-40 glycoprotein level in endometrial cancer cases.

Methods: Thirty patients who had been diagnosed with endometrium cancer at Ondokuzmayıs University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology Clinic between January 2016 and July 2016 were included in the study and control group included thirty patients who did not have any additional systemic disease and who applied to the same clinic for the reason of infertility. Patients with a cancer history, hepatitis or arthritis in the control group were excluded. The cases were evaluated in terms of preoperative YKL-40 values, age, gravida, parity, tumor size, myometrial invasion depth, lymphovascular invasion, peritoneal cytology and pathology results.

Results: Preoperative serum mean YKL-40 value was 510.45 pg / mL in the endometrium cancer group and 123.990 pg / mL in the control group and statistically significant ($p < 0.001$). There is no difference in height and gravida in comparing the demographic characteristics of the two groups but body mass index, age, weight, parity values were found to be different between the two groups. There was no relation between serum YKL-40 level and FIGO stage and there was no cut off value for the patients to be evaluated as inoperable.

Conclusion: When compared to the serum YKL-40 level control group, it was found that both endometrioid and nonendometroid types were elevated in endometrium cancers.

Keywords: Endometrial cancer, YKL-40

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri meme, akciğer, kolon kanserinden sonra kadınlarda en sık dördüncü sırada ve en sık görülen jinekolojik kanserdir. Her yıl dünyada yaklaşık olarak 142.0000 kadın endometrium kanserine yakalanmakta ve yılda 42 .000 kadın endometrium kanserine bağlı olarak hayatını kaybetmektedir (1). 50 yaşının üzerinde görülme riskinde belirgin artış olmakla birlikte yaşam boyu görülme riski % 2,7 dir (2). Günümüzde yaşam beklentisinin artması nedeniyle kadınların hayatının neredeyse üçte birlik dönemi postmenapozal dönemi kapsamaktadır. Yaşa göre endometrium kanseri insidansına bakıldığında menapozda endometrium kanseri insidansının belirgin arttığı görülmektedir.

Çağımızın hastalığı olarak değerlendirilen obezite ise endometrium kanseri gelişmesinde ayrı bir etkendir. Bu etkenlerden dolayı endometrium kanseri insidansında son 25 yıl içerisinde belirgin bir artış görülmektedir. Erken tanı konulduğu zaman %95' lere varan oranda 5 yıllık sağ kalımın olması erken tanının önemini bir kez daha göstermektedir (1). Ancak endometrium kanserinin erken tanısında yaygın olarak kullanıma girmiş spesifik bir tarama testi bulunmamaktadır. Son zamanlarda YKL- 40 adlı glikoproteinin çeşitli kanser türleri arasındaki ilişkisi araştırılmaktadır.

YKL-40 ilk olarak osteosarkomda tespit edilen kitinaz ailesinden bir glikoproteindir (3,4). Kondrositlerden, synovia hücrelerinden, nötrofillerden, makrofajlardan, vasküler düz kas hücrelerinden sekrete edilen YKL-40'ın tam olarak fonksiyonu bilinmese de ekstrasellüler matriksin yeniden şekillenmesinde anjiogeneziste ve apoptozisin önlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (5-9).

YKL-40; ovarian tümör, küçük hücreli akciğer kanseri, metastatik melanoma gibi bir çok solid tümörde yükselir (10-12). Tümörün agresif ve kötü prognozlu olduğunu gösterir (10). Bu bulgular tümörün erken tanısında esas rolü oynayabileceğini göstermektedir.

Bu çalışmada YKL-40 glikoproteini kullanılarak endometrium kanserinin erken tanısı ve hasta surveyi üzerine olumlu katkılarının araştırılması, endometrium kanserinde tümör markeri olarak kulanılma imkanını değerlendirmek amaçlanmıştır.

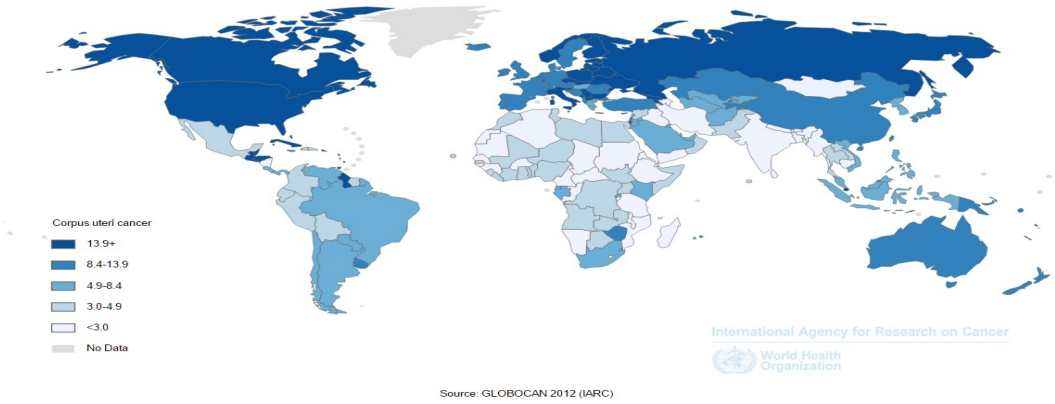
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Endometrium Kanserinin Tanımı

Endometrium kanseri uterusun iç kısmını döşeyen endometrium tabakasındaki hücrelerin kontrol dışı ve aşırı çoğalarak çevre dokulara yayılmasıdır ve bunun sonucu vajinal kanama pelvik ağrı, barsak ve mesane bulguları ile kendini gösterir. Özellikle de düzensiz vajinal kanama, vajinal akıntı şikayetlerinin endometrium kanserinin ön habercisi olabileceği ve erken tanı koyabilmek için mutlaka göz önünde bulundurmamız gerektiği hiç unutulmamalıdır.

2.2. Endometrium Kanserinin Epidemiyolojisi Ve İnsidansı

Her yıl dünyada yaklaşık 142.0000 kadının endometrium kanserine yakalandığı ve yılda 42 .000 kadının endometrium kanserine bağlı olarak hayatını kaybettiği tespit edilmiştir (1). Endometrium kanseri Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde meme, akciğer, kolon kanserinden sonra kadınlarda en sık dördüncü sırada görülen kanser ve en sık görülen jinekolojik kanserdir. Şekil 1'de Dünya çapında özellikle gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri insidansının daha yüksek olduğu görülmektedir.

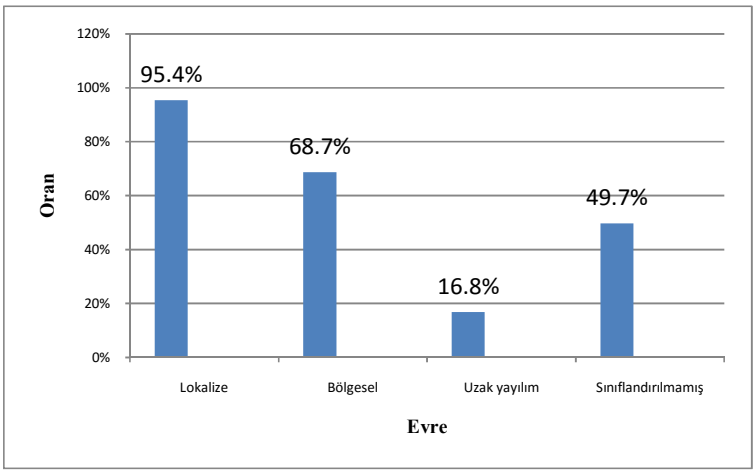


Şekil 1.Globocan 2012 verilerine göre endometrium kanserinin Dünya çapındaki insidansı göz önünde tutulduğunda gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri insidansının daha yüksek olduğu görülmektedir. Sayılar her 100.000 kişideki oranı göstermektedir

Endometrium kanserinde obezite, ileri yaş, nulliparite, polikistik over sendromu risk faktörleridir. Erken tanı hastalığın prognozunda oldukça önemlidir. En sık kendini, postmenapozal kanama ve perimenapozal adet düzensizlikleri ile gösterir. Amerikan

Kanser Cemiyeti‘nin raporlarına göre ABD‘ de 2015 yılında 54.870 yeni endometrium kanseri vakası tespit edilmiştir. Yaşam boyu görülme riski yaklaşık %3 oranındadır (2).

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık görülür ancak az gelişmiş ülkelerde risk faktörleri daha az etkili ve endometrial kanser riski daha az olmasına rağmen spesifik mortalite oranı daha yüksektir (13, 14). Amerikan Kanser Enstitüsü’nün The Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) adlı programına göre ilk tanı konulduğunda %68 oranında lokalize olarak tespit edilmektedir. Endometrium kanseri erken tanı konulduğu zaman oldukça iyi prognoza sahip olup 5 yıllık sağ kalım erken tanı konulan hastalarda %95 iken ileri evrede tanı konulan hastalarda %16’ya kadar düşmektedir (1) (Tablo I). Oranlar arasındaki bu dramatik düşüş, endometrium kanserinde erken tanının önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Ancak şu ana kadar endometrium kanserinde spesifik bir tarama yöntemi bulunamamıştır. Tedavide uygulanan yöntem lenf nodu disseksiyonu olsun veya olmasın total abdominal histerekomi ve bilateral salfingooferektomidir, ancak bazı olgularda oral, intravenöz progesteron veya progesteronlu rahim içi araç (RIA) kullanılabilir.



Grafik 1. SEER’e göre 5 yıllık relatif survey

2.3. Endometrium Kanseri Risk Faktörleri

2.3.1. Endometrium kanseri riskini arttıran faktörler

2.3.1.a) Östrojen hormonu

Östrojen hormonunun özellikle tip I endometrium kanseri patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir. Erken menarş ve geç menapoza giren hastalarda östrojen hormonuna maruziyet arttığı için endometrial kanser görülme riski de artar. Eksojen östrojen kaynağı olarak postmenapozal östrojen tedavisi ve tamoksifen sayılırken endojen olarakta obezite, anovulatuar menstrual sikluslar, östrojen salgılayan tümörler sayılabilir.

2.3.1.b) Tamoksifen tedavisi

Tamoksifen meme dokusunda antiöstrojenik nonsteroid bir hormondur ve ilk kez 1978 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından postmenapozal kadınlarda meme kanseri tedavisinde kullanımı onaylanmıştır. Günümüzde meme kanserinin tedavisinde adjuvan tedavi olarak, metastatik meme kanseri tedavisinde ve yüksek riskli kadınlarda meme kanseri insidansını azaltmak için her yaşta kullanılmaktadır (15). Meme kanseri rekurrensini ve mortaliteyi azaltmakla birlikte uterus üzerinde östrojen benzeri etkisi bulunmaktadır (16,17). Tamoksifen tedavisinin yaygınlaşması ile birlikte tamoksifen kullanan meme kanseri tanılı hastalarda, beraberinde endometrial karsinomda geliştiği yönünde çalışmalar yapılmış ve ilk kez 1985 yılında literatüre girmiştir (17,18). Ancak zaman içerisinde yapılan hayvan ve insan deneyleri sonrasında tamoksifen kullanımı ve endometrium kanseri arasındaki ilişki daha net ortaya çıkması ile birlikte Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi (IARC) tarafından tamoksifenin karsinojen olduğu onaylandı. Ayrıca vaginal kanama ve akıntı sıklığını arttırdığı, endometrial hiperplazi, polip gelişiminde rolü olduğu ispatlandı (19). Tamoksifen kullanan hastalarda oluşan endometrium kanseri daha agressif, prognozu daha da kötü olup ABD‘de yapılan bir çalışmada da endometrium kanseri riskini 2.5 kat arttırdığı gösterilmiştir (20,21).

Tamoksifen kullanan her hasta mutlaka endometrial proliferasyon, endometrial hiperplazi, endometrial kanser ve belirtileri açısından detaylı bilgilendirilmeli, anormal vajinal kanama, kanlı vajinal akıntı, lekelenme şikayetleri detaylı araştırılmalıdır.

Amerikan Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG)'ne göre tamoksifen kullanan hastalar, postmenapozal dönemde endometrial hiperplazi veya kanser semptomları açısından rutin monitörize edilmeli, premenapozal kadınlarda ise rutin jinekolojik kontrol dışında ekstra görüntüleme önermemektedir (20).

2.3.1.c) Kronik anovulasyon, PCOS

Anovulatuar kadınlarda artan östrojen hormonuna karşı yeterli progesteron üretimi olmadığından dolayı östrojenin etkisi ile endometrial hiperplazi gelişir. Polikistik over sendromu'unda (PCOS) yine aynı mekanizma ile endometrium kanser riski 2,7 kat artar (21). Ayrıca menstrual sikluslar arası süre uzayarak, atipili olsun veya olmasın endometrial hiperplazi oluşumuna zemin hazırlandığı tespit edilmiştir (22, 23).

2.3.1.d) Obezite

Çağımızın hastalığı olarak değerlendirilen obezite, artmış internal östojen üretimi nedeni ile endometrial kanser gelişimine katkıda bulunan en sık nedenlerden birisidir. Artmış adipöz doku içerisinde androstenedionun periferal aromatizasyonu ile estrona dönüşümü artar. Artmış olan estron seviyesi beyinde hipotalamus–hipofiz-over aksını bozar ve böylelikle anovulasyona neden olarak endometrium dokusu üzerinde sürekli östrojenik etki oluşur. Oluşan sürekli östrojenik etki, progesteron çekilme kanaması olmaması, endometriumda artmış profilakatik aktivite nedeni ile endometrial hiperplazi gelişir (24).

Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m2 ve üzerinde olan hastalarda endometrium kanseri riskinin 2.6 kat arttığı tespit edilmiştir (25,26).

2.3.1.e) Östrojen salgılayan tümörler

Seks kord stromal tümör, germ hücreli tümör gibi ovaryan patolojiler de sürekli salgıladıkları östrojen hormonu yüksekliğine bağlı olarak endometrium kanseri gelişimine yatkınlık yaratırlar. Bu nedenle postmenapozal kadınlarda kan östradiol ve

östron seviyelerine bakarak tümöral patoloji ekarte edilmelidir. Normalde postmenapozal dönemde konjuge östradiol seviyesi 10 pg/ml‘ nin altında olmalıdır (Tablo I).

Tablo I. GLOWN ‘a göre kadınlarda estradiol seviyeleri

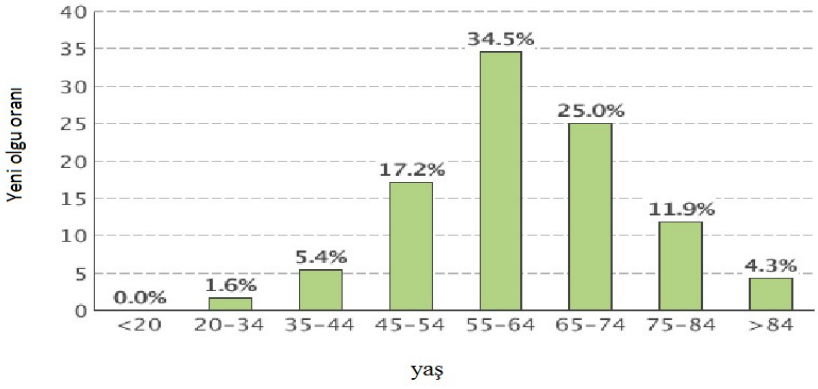
Normal değerler*		pg/ml		pmol/L
Proliferatif faz	<60-250	pg/ml	< 220-918	pmol/L
Luteal faz	<70-450	pg/ml	< 275-1650	pmol/L
Menapozda	< 10	pg/ml	< 40	pmol/L

***Normal değerler: Değerler labaratuardan labaratuara ve test protokollerine göre değişiklik arz edebilir.**

Granuloza hücreli tömörlerde yaklaşık %5-10 oranında endometrial adenokarsinom tespit edilmiş, %25‘ ten %50 oranına kadar endometrial hiperplazi ile birlikteliği gösterilmiştir (27-29).

2.3.1.f) İleri yaş

Endometrium kanseri insidansında özellikle son 25 yıl içerisinde artış görülmektedir. Bu artış ayrıca kansere karşı olan bilincin artması, giderek artan obezite, ortalama yaşam süresinde artış ve periodik kontrol muayeneleri sıklığındaki artış ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (30). Endometrium kanseri postmenapozal dönemde daha sık görülür. Ortalama tanı konulma yaşı 62 dir (Grafik 2).



Grafik 2. SEER yaşa göre yeni olgu oranı

2.3.1.g) Aile öyküsü

Aile öyküsü bir diğer risk faktördür. Yaklaşık olarak olguların %5'i aileseldir ve bunun büyük çoğunluğuda Lynch sendromu ile ilişkilidir (30). Bu sendrom otozomal dominant geçmekte olup MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 adlı onarıcı genlerdeki bozukluk sonucu oluşmaktadır (31-34). Bu genler Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) replikasyonu sırasında oluşan uyumsuzlukları gidermektedirler. Bu nedenle DNA onarımı olmadığı için mutasyonlar karsinogenezise yatkınlığı arttırarak endometrium kanseri riskini %40-60 oranında yükseltirler. Ayrıca yapılan çalışmalarda aile öyküsü olan hastalarda genellikle premenapozal dönemde endometrium kanseri görüldüğü tespit edilmiştir (35,36).

PTEN geni 10 nolu kromozomda bulunur ve tümor suppressor gen ailesindendir. Bu genin mutasyonu neticesinde hücre proliferasyonu artar, karsinogenezise yatkınlık oluşur, birçok kanser türüne yatkınlık artmakla birlikte, bu mutasyon endometrial kanserlerin %30-50' sinde ve endometrial hiperplazide ise %20 oranında bulunur (37). Endometrium kanseri riskini arttıran diğer bir genetik hastalıkta Cowden sendromudur, otozomal dominant geçen bu sendromda PTEN suppressor gen mutasyonu neticesinde multiple hamartomlarla birlikte artmış endometrial kanser riski bulunur.

2.3.1.h) Nulliparite ve infertilite

İnfertil veya hiç gebe kalmayan kadınlarda östrojen hormonuna maruziyet artıp endometrium kanseri riski 2-3 kat yükselirken progesteron salgısı gebelik boyunca daha fazla olduğu için gebeliğin endometrium kanserinden koruyucu etkisi bulunmaktadır (38,39). Bu nedenle 4 ve üzeri full term gebelikte endometrial kanser oranı infertil hastaların %6' sı kadardır. Ayrıca tamamlanmamış gebeliklerde bile endometrium kanseri oranı düşer (40).

2.3.1.ı) Diyabet ve hipertansiyon

Diyabet tek başına endometrium kanser riskini yaklaşık 2 kat arttırır (39,41). Özellikle obezite ve fiziksel inaktivite ile birlikte olursa endometrium kanseri riski yaklaşık olarak 2 ile 6 kat kadar artar (41).

Hipertansiyon, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak endometrial kanser riskini arttırır (25).

2.3.1.i) Hormon replazman tedavisi

Hormon replasman tedavisinde de tek başına östrojen verilmesi endometrium kanseri riskini arttırır. Bu nedenle tedaviye östrojenle birlikte progesteron da eklenmelidir.

2.3.1.j) Diyet

Son zamanlarda endometrial kanser ile diyet ilişkisini analiz eden çeşitli makaleler bize göstermektedir ki kırmızı et, margarin, yumurta gibi yağdan ve kolesterolden zengin gıdalar ile beslenenlerde endometrium kanserine daha sık rastlanılmaktadır (42). Ayrıca özellikle luteinden zengin meyve ve sebze ile beslenen kişilerde ise endometrium kanser riski azalmaktadır (42,43). Yapılan bazı çalışmalarda soya fasülyesi tüketiminin endometrium kanser riskini düşürdüğü gösterilmiştir (44).

2.3.2. Endometrium kanseri riskini azaltan faktörler

2.3.2.a) Sigara

Sigaranın başta akciğer kanseri olmak üzere birçok kanser gelişiminde rolü varsa da endometrium kanseri gelişimini azalttığı yönünde görüşler de mevcuttur. Yapılan çalışmalarda sigara kullanımının erken menapozu tetiklediği bunu da over üzerindeki toksik etkisi ile gösterdiği, östrojen metabolizmasını hızlandırarak ve merkezi sinir sisteminde hormon salınımı kötü yönde etkileyerek ve bütün bu faktörlerin etkisi ile östrojenin endometrium dokusundaki etkisini azaltarak, endometrial kanser riskini azalttığından şüphelenilmektedir (45).

Sigaranın endometrium kanseri üzerindeki etkisi ile ilgili bir diğer çalışmaya göre ise sürekli günde bir paket ve üzerinde sigara içen kişilerde endometrium kanseri riski en az %30 azalmaktadır (46).

2.3.2.b) Kombine oral kontraseptifler

12 yıl ve üzerinde düzenli kombine oral kontraseptif kullanımı endometrium kanseri riskini azaltmaktadır (47).

2.3.2.c) Grand multiparite

Ülkemizde yapılan bir epidemiyolojik çalışmada grand multiparitenin (5 ve daha üzeri full term doğum) endometrial kanser riskini %43 oranında düşürdüğü tespit edilmiştir (48). Ayrıca Finlandiya'da 86.978 grand multipar kadın üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırmada da grand multipar kadınlarda endometrium kanseri riskinin %30 oranında azaldığı tespit edilmiştir (49). Bu dramatik düşüşün nedeninin progesteron hormonunu olduğu söylenebilir.

2.3.2.d) Fiziksel aktivite

Fiziksel aktivite tüm kanserlerde olduğu gibi, endometrium kanseri riskini de azaltabilen en önemli faktörlerden biridir. Hannah ve arkadaşları 667 endometrium kanseri hastasını fiziksel aktivite, yaşam şekli yönünden araştırarak düzenli fiziksel aktivitenin endometrial kanser gelişim oranını azalttığını tespit etmişlerdir (50). Ayrıca yaşam şekli ve davranış değişikliği ile endometrium kanseri riskinin azaltılabileceğini belirten birçok makale bulunmaktadır (50-60).

Tablo II. Endometrium kanseri risk faktörleri

Risk faktörleri
-Obezite
-Polikistik over sendromu
-Uzun süre yüksek doz karşılanmamış östrojen kullanımı
-Erken yaşta menarş
-Geç yaşta menapoz
-İnfertilite
-Nulliparite
-Adet düzensizlikleri
-Beyaz ırk
-İleri yaş
-Yüksek doz tamoksifen kullanımı
-DM

2.4. Endometrial Hiperplazi

Endometrium kanserinin bilinen en sık ve tek prekürsör lezyonu endometrial hiperplazidir. Endometrial hiperplazi endometrium dokusunun glandüler hücrelerinin düzensiz sınırlarda ve boyutlarda çoğalarak sırt sırta vererek endometrial kalınlaşma yapması ile oluşup genellikle menapozda görülür. ACOG'a göre 35 yaşının üzerindeki hastalar, beyaz ırk, hiç gebe kalmamış olmak, PCOS, obezite, sigara kullanımı, ailede over, kolon, uterin kanseri öyküsü olması endometrial hiperplazi için risk faktörleridir.

Dünya sağlık örgütü 2014 yılında endometrial hiperplaziyi atipisiz endometrial hiperplazi ve atipili endometrial hiperplazi olarak iki gruba ayırarak yeniden sınıflandırdı (61,62) (Tablo III).

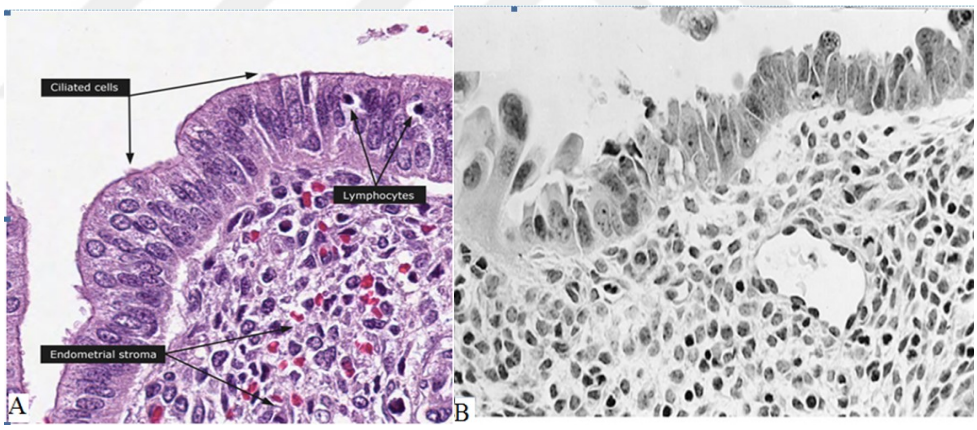
Tablo III. Yeni WHO sınıflandırması

Yeni Tanım	Sinonim	Genetik değişiklik	Beraberinde invaziv endometrial karsinom riski	İnvaziv kansere ilerleme
Atipisiz hiperplazi	-Benign endometrial hiperplazi -Basit atipisiz endometrial hiperplazi -Kompleks atipisiz endometrial hiperplazi	-Hemotoksin eozin boyamada morfolojik görünüm olmadan endometrial glandlardaki düşük derece somatik mutasyonlar	< 1 %	1-3 %
Atipili hiperplazi/ Endometrial intraepitheli al neoplazi	-Kompleks atipili endometrial hiperplazi -Basit atipili endometrialhiperplazi - Endometrial intraepitelial neoplazi	-Mikrosatellit instabilitesi -PAX2 inaktivasyonu -PTEN, KRAS, CTNNB1 mutasyonu	25-33 %	25-33 %

2.5. Endometrial İntraepitelial Karsinoma

Bu lezyonda; endometrium yüzey epitelinde ve altındaki gland dokusunda pleomorfik tümör hücreleri bulunmakta, ancak herhangi bir stromal invazyon bulunmamakta ve bu lezyon genellikle benign endometrial polip yüzeyinde görülmektedir (Şekil 2).

Ambross ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada invaziv seröz kanserin endometrial intraepitelial karsinoma ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (63). Ayrıca başka bir çalışmada da endometrial intraepitelial karsinoma'nın p53 gen mutasyonu sonucu p53 proteininin anormal şekilde düzensiz birikmesi sonucu oluştuğunu ileri sürmektedir (64).



Şekil 2. Şekil A' da normal endometrial doku izlenmektedir (www.proteinatlas.org).Şekil B' de endometrial intraepiteliyal karsinoma; endometrium yüzeyinde geniş ve atipik nukleus içeren mononükleer pleomorfik hücreler izlenmektedir (64)

2.6. Endometrium Kanserinde Tarama, Belirti ve Bulgular

Endometrium kanseri tanılı hastaları tüm yaş gruplarına göre değerlendirdiğimizde hastaların başvuru şikayetlerinin %90'nı kanama nedenlidir (65). Perimenopozal dönemdeki hastalar daha çok adet düzensizlikleri, lekelenme şikayetleri ile başvurmaktadırlar. Kadınlarda postmenapozal dönemde en sık kanama şikayeteri ile başvurmakta olup bütün kanama şikayetleri patolojik olarak değerlendirilerek

araştırılması gerekmektedir. Ayrıca pelvik ağrı, erken doyma hissi, barsak ve idrar düzensizlikleri de endometrium kanserinin habercisi olabilmektedir.

Birçok lezyon hormon duyarlı, düşük dereceli ve iyi prognozludur, özellikle rutin periodik muayenelerde alınan servikal yayma preparatlarıda endometrium kanseri hakkında fikir verebilmektedir. Bazı servikal sitoloji bulguları endometrial tümör ile birliktedir. Özellikle alınan servikal sitolojide atipik glandüler hücrelerin görülmesi bize olası endometrial kanser hakkında fikir vermelidir.

2.7. Endometrium Kanserinde Tanı

Eğer hastanın aktif bir şikayeti ya da semptomu yoksa ultrasonografide herhangi bulgu olmayabilir. Ancak postmenapozal dönemdeki bütün kanama şikayetleri araştırılmalıdır. Transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ilk efektif testtir. Bir çok çalışmada endometrium kalınlığı cut-off değeri 4 mm olarak tespit edilmiş olup yapılan TVUSG'de endometrium kalınlığı 4 mm'den fazla tespit edilen olgularda ileri tetkik açısından değerlendrilmelidir (66).

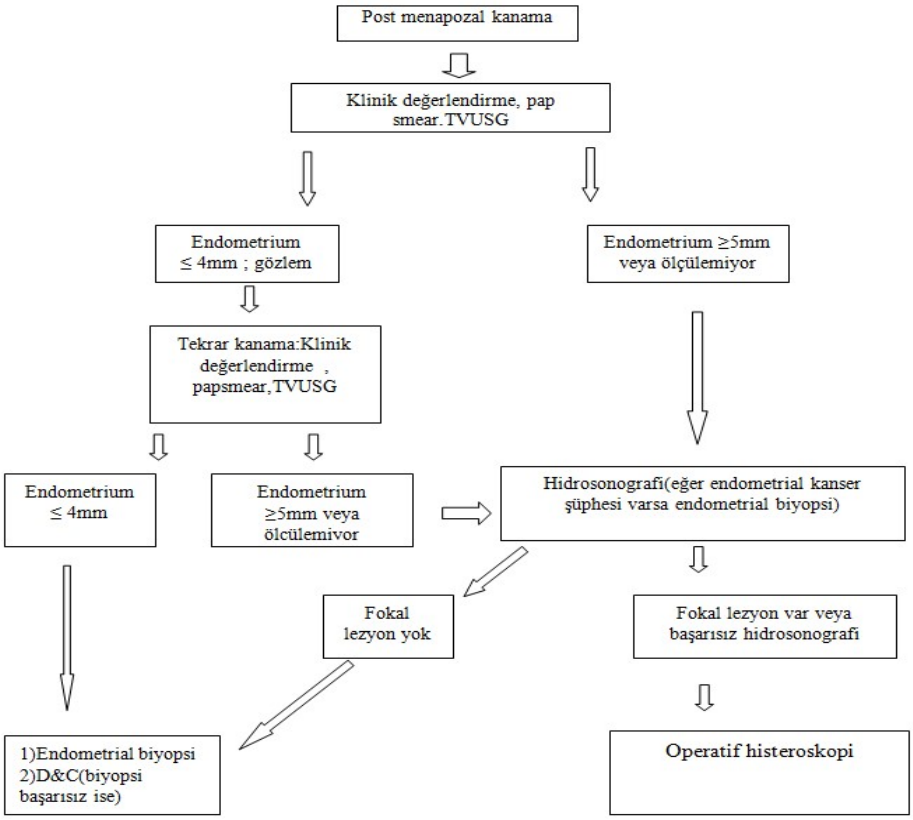
Manyetik görüntülemenin (MR) tanı koymada ilk tercih değildir. Ancak preoperatif olarak endometrium kanserinin ayırıcı tanısında, myometrial invazyon derinliğinin tespitinde, endometrium kanserinin preopeatif değerlendirilmesinde faydalıdır.

Endometrium kanserinde kesin tanı endometriyal biyopsi ile konulabilir. Yapılan biyopsi sonucu tanı koymada yetersiz kalırsa dilatasyon küretaj, histeroskopi işlemleri ile de endometrial örnekleme yapılabilir (Şekil 3). Servikal stenoz tespit edilen hastalarda yapılacak olan biyopsi işlemini olumsuz etkilediğinden dolayı işlem öncesi servikal olgunlaştırma veya dilatasyon yöntemleri uygulanmalıdır.

Dilatasyon küretaj (D&C) işleminin endometrium kanserinde %10 oranında negatif prediktivitesi vardır. Pipelle ile endometrial önreklemin D&C ve histeroskopi işlemine göre maliyeti daha ucuz, minimal invaziv ve hastanede kalma süresi açısından da zaman koruyucu bir işlem olup sensitivitesi ise daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur (%99.6) (64). Ancak tümör dokusu lokalize bir bölgede ise

veya endometrium dokusunun küçük bir alanının işgal etmekteyse D&C ve pipelle ile tanı koymak zorlaşabilir, bu olgularda en iyi tanı metodu ofis histeroskopi olabilir (67).

Torres ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrium kanseri tanılı hastaların yaklaşık dörte birinin daha önce tanı amacı ile yapılan endometrial biyopsi ve D&C sonuçlarının temiz olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalarada kolorektal kanser öyküsü varsa daha önceki yapılan endometriayal biyopsi ve D&C sonuçlarında benign endometrial polip tespit edilmiş ise, hastalarda morbid obezite mevcutsa endometrial kanser gelişme riski çok yüksektir ve bundan dolayı koruyucu olarak kombine oral kontraseptif önermektedir (68).



Şekil 3. Postmenapozal kanamada yönetim (67)

2.8. Endometrium Kanserinde Patoloji

Endometrium kanserlerinin belirgin ayırıcı makroskopik görünümü yoktur. Ülsere, ekzofitik, nodüler görünümde olabilir, diffüz ya da fokal, yüzeyel veya derin mometriyal invazyon yapabilir. Tanı konulduğunda fundusu ya da alt uterin segmenti tutmuş olabilir. Bazı çalışmalar endometrium kanserinin başlaması ve gelişiminde P53 mutasyonu, DNA tamir defekti, PTEN, KRAS, Beta Kathenin gen mutasyonu gibi bazı moleküler değişikliklerin rol oynadığını göstermektedir (69). PTEN tümör süpressör gen mutasyonu endometroid adenokarsinom gelişiminde en sık genetik mutasyondur ve özellikle tip I endometrial kanserlerde görülür (1,70) (Tablo IV).

Tablo IV. Endometrium kanserinin genetik özellikleri (73)

	Endometrioid karsinom	Non endometrioid karsinom
K-ras mutasyonu	%15-30	%0-5
PTEN mutasyonu	%35-50	%10
P53 mutasyonu	%10-20	%90
β-katenin mutasyonu	%31-47	%0-3

Endometrial adenokarsinom kendi arasında patogenetik olarak tip I ve tip II olarak iki gruba ayrılır, en sık %80-90 oranında tip I görülür ve patogenezinde genellikle progesteronla karşılanmamış östrojen hormonu rol oynar. Genellikle düşük dereceli östrojen bağımlı atipik endometrial hiperplaziden gelişir. Premenapozal kadınlarda daha sık görülüp genellikle erken evrede tespit edilir, tip II endometrium kanserine göre daha iyi prognoz sergilerler (71,72). Bunun aksine tip II endometrium kanseri %10-20 oranında görülüp karşılanmamış östrojenden ziyade genellikle atrofik endometrium zemininden köken alır, postmenapozal kadınlarda daha sık görülür, tip I‘ e göre daha az differansiye olup daha kötü prognozlu ve daha aggresif seyreder. Daha çok seröz hücre ağırlıklı ve prekürsör herhangi bir lezyon olmadan oluşabilir, metastaza daha çok yatkın olup mortalitesi daha yüksektir (73,74).

Tablo V. Tip I ve tip II endometrium kanserinin klinik ve patolojik özellikleri (75,76)

Özellikler	Tip I	Tip II
Yaş	- Premenapozal ve perimenapozal	- Postmenapozal
Karşılanmamış östrojen	- Var	- Yok
İlerleme	- Yavaş ilerler	- Hızlı ilerler
Histoloji	- Endometrioid	- Seröz, Berrak hücreli (clear cell)
Grade	- Düşük	- Yüksek
Derin invazyon	- Genellikle yüzeyel	- Genellikle derin
Prevalans	- %70-80 oranında	- %10-20 oranında
Risk faktörleri	- Obezite, anovulasyon, nulliparite, eksojen östrojen	- Atrofik endometrium zemininde
Genetik	- PTEN veya KRAS mutasyonu	- p53 mutasyonu

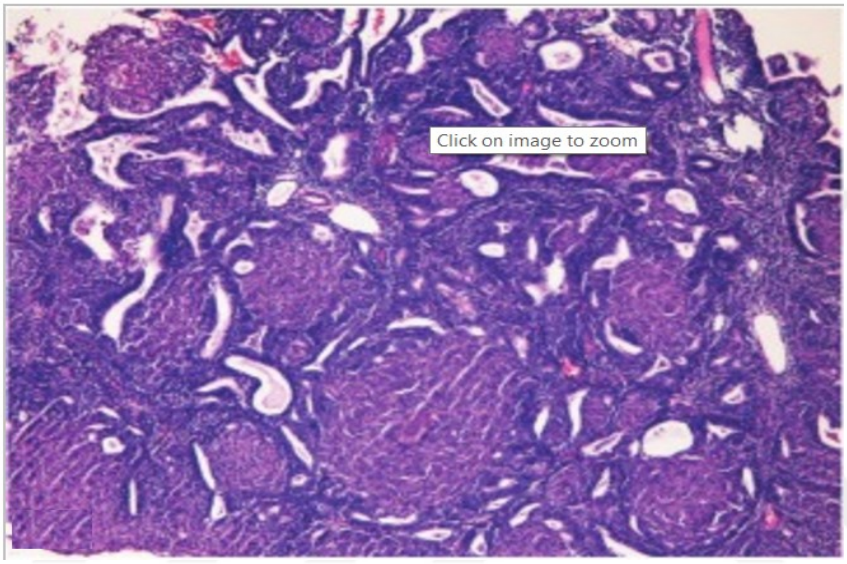
Günümüzde endometrium kanserinin histopatolojik sınıflandırması dünya sağlık örgütüne göre aşağıdaki şekilde yapılmaktadır.

2.8.1. Endometrioid adenokarsinom

En sık görülen tiptir ve tüm endometrial kanser tanısı konulan hastaların %75'i endometrial adenokarsinomdur. Skuamoz farklılaşma içeren, villoglandüler varyant, sekretuar ve silli hücreli olarak 4 alt gruba ayrılır, genellikle anormal uterin kanama sonrası alınan endometrial biyopsi ile tanı konulur (77,78).

Endometrioid adenokarsinomda karakteristik olarak bazı glandüler ve villoglandüler yapılar basit veya psödostratifiye kolumnar hücreler şeklinde dizilip nukleuslarındada polarizasyon görülür (62). Yapılan çalışmalarda endometrial karsinomalar %8 oranında beraberinde ovarian karsinoma izlenmiştir. Özellikle bu iki tümör iyi differansiye olup myometrial invazyon genellikle bulunmaz (79).

Endometrioid adenokarsinomda %20-50 oranında epitelial hücreler skamoz differansiasyon gösterirler. Skuamöz farklılaşmanın klinik önemi olmamakla birlikte skuomöz ve morular elementlerin artışı bize endometrial kanserde solid komponentlerin yüksekliğini gösterir (62) (Şekil 4).



Şekil 4. Endometrial dokudaki morular formasyon izlenmektedir (80)

Villoglandüler varyant ise ikinci en sık görülen tip olup hücreler fibrovasküler yapı etrafında papiller bir yapı oluşturlar ve endometrioid hücre karakterini gösterirler bu villöz yapılar genellikle düşük dereceli endometrial kanser ile birlikte görülür.

Sekretuar varyant ise nadir görülür, endometrial dokuda geniş hacimli genellikle subnükleer glukojen vakuolleri içeren gland yapıları izlenir ve minimal nükleer atipi izlenir.

Silyalı hücre varyantında ise çok nadir görülmekle birlikte Endometrial karsinomdaki silli hücrelerin hakimiyeti ile tanı konulur. Bu glandlar genellikle tubal epitel dokusunu yansıtırlar (62).

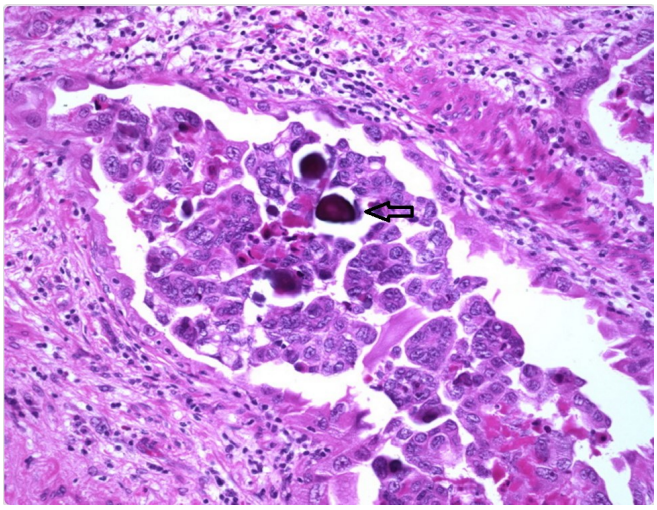
2.8.2. Musinöz adenokarsinom

Endometrium kanserinin çok nadir görülern formudur yaklaşık %10‘dan daha az oranda görülür.Endoserviksin müsinöz karsiomuna benzer bol miktarda musin içerir. DSÖ’ye göre %50‘nin üzerinde müsinöz komponent içermeli ve kalan tümör dokusu

endometrioid morfoloji göstermelidir. Bu tümörler genellikle düşük dereceli ve iyi prognoz gösterirler. Endoservikal adenokarsinomdan endometrial stromal elemanlarının ve normal endometrium dokusunun olması ve tipik endometrioid adenokarsinom alanlarının olması ile ayrılır. Musinöz endometrium kanserinde KRAS mutasyonu sık görülür (81,82).

2.8.3. Seröz adenokarsinom

Seröz adenokarsinom %5-10 oranında görülür, atrofik zeminden gelişir ve en agressif tiptir (83). Genellikle atrofik uterus içerisinde ekzofitik büyüyerek kendisini gösteririler. Kümeler halinde tabakalaşma gösteren atipik hücrelerle döşenmiş fibrovasküler uzantılardan oluşur. Oldukça agressif seyreden bu tümörde lezyonlar tipik özellikleri nedeniyle mikroskopik incelemede kolaylıkla görülebilir, yüksek anaplazi, papiller gelişim gösteririler ve sıklıkla erken evrede lenfatik yayılım yaparlar. Seröz adenokarsinom asit üretip peritoneal yüzeyler boyunca yayılmaya yatkındır (83). Ayrıca yaklaşık olguların %30'unda psammom cisimcikleri bulunur (84). Bu cisimcikler; yuvarlak kalsiyum birikimlerinden oluşup, papiller tiroid kanseri,seröz over adenokarsinomları, renal hücreli kanserlerde ışık mikroskopi ile incelemede görülebilirler.



Şekil 5. Psamom cisimciği (kaynak ; www.webpathology.com)

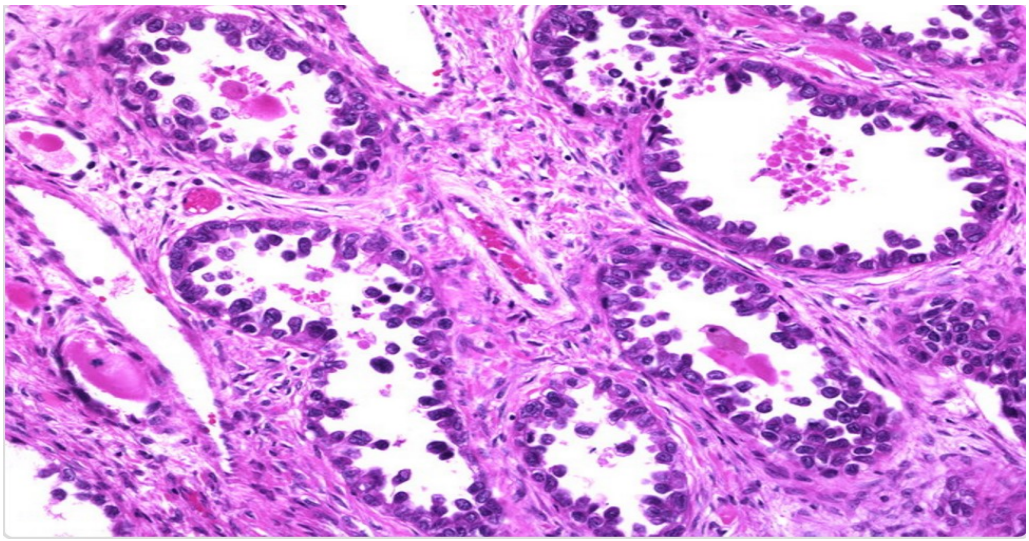
Seröz adenokarsinomdaki en sık mutasyon tipi % 90 oranında görülen p53 mutasyonudur. Bu mutasyonlar anormal şekilde intranükleer protein birikimine neden

olur, immunohistokimyasal olarak kolaylıkla ayırt edilebilirler, normal protein işlevini kaybettiğinden dolayı apoptozis önlenir ve tümör progresyonu oluşur.

Hendrickson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, FİGO evre I endometrium tanısı koyulan 256 hastanın, 26 tanesindeseröz papiller kanser tanısı konulmuş olup bu hastaların %50' sinde sonraki dönemde rekurrens tespit edilmiştir (83). Bu çalışma bize seröz adenokarsinomun ne kadar agresif olduğunu göstermede yeterlidir.

2.8.4. Clear cell (Berrak hücreli) adenokarsinom

Seröz karsinom gibi yüksek dereceli olan bu tümörde, hücreler glikojen içeriğinden dolayı berrak stoplazmalı poliglonal şekilde görülür ve sıklıkla ileri evrede tanı konulur. Berrak hücreli kanserde karakteristik olarak geniş anormal nukleuslar hücrelerin apikal kısmında toplanır ve stoplazma glukojen içeriğinden dolayı berrak görülür. Bu görünüme tipik olarak Hobnail patterni (Kabara çivisi görünümü) denilir (Şekil 5). Berrak hücreli karsinom tipik olarak östrojen reseptörü negatif ve p53 mutasyonu görülmez.



Şekil 6. Hobnail patterni; Şekilde hücre nükleusları geniş ve atipik hal alıp hücrelerin apikal kısmında toplanmasından dolayı çekirdekler lümendeymiş gibi görüntü vermektedir ve glikojen içeriğinden dolayı stoplazma berrak görülmektedir (kaynak ; www.webpathology.com)

2.8.5. Skuamöz hücreli karsinom

Postmenapozal dönemde ve nadir görülen endometrial tümörlerdir. Skuamöz hücreli karsinom tanısı koyabilmek için 1928 yılında yayınlanan ve Fluhmann kriterleri olarak adlandırılan şartlar aşağıdaki gibidir: (1) Beraberinde endometrium adenokarsinomu olmamalı, (2) tümör ile serviksin squamöz epiteli arasında bağlantı olmamalı ve (3) servikste primer skuamöz hücreli karsinom olmamalı (85). Çoğunlukla tanı esnasında servikal stenoz, kronik inflamasyon veya pyometra vardır. Hemen daima kötü prognozlu tümörlerdir (55).

2.8.6. Andifferansiye karsinom

Endometrium dokusunun kötü differansiye olmuş epiteliyal yapıda malign tümörü olup prognozu oldukça kötüdür.

2.8.7. Miks karsinom

Miks tip endometrium kanseri iki veya daha fazla epiteliyal hücre tipinin bir arada olup ve hücre tiplerinden birinin tümör miktarı histolojik olarak en az %10 oranında bulunmasıdır. Endometrium kanserinin miks tipi nadir görülür (Tablo VI).

Tablo VI. Endometrial kanserin histopatolojik subtipleri

A.Endometrioid adenokarsinoma
- Skuamöz faklılaşma içeren
-Villoglandüler varyant
-Silyalı hücreli
-Sekretuar varyant
B.Musinöz karsinom
C.Seröz karsinom
D.Berrak hücreli karsinom
E.Skuamöz hücreli karsinom
F.Andifferansiye karsinom
G.Miks karsinom
H.Metastatik karsinom

2.9. Endometrium Kanserinde Evreleme

FIGO‘nun 1988 yılında düzenlemiş olduğu sınıflandırma sistemi hala günümüzde geçerliliğini koruyan yaygın olarak kullanılan evreleme yöntemidir (Tablo VII). Ancak 2009 yılında FIGO bu evreleme yöntemini revize etti. Önceden pelvik ve paraaortik lenf noduna bakılmaksızın sınıflandırılırken artık pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumuna göre evre III, C1 ve C2 olarak iki gruba ayrıldı (86). Bu sistemde myometrial invazyon yüzdesi önem teşkil etmektedir ve bize cerrahi açıdan uygulamada kolaylık sağlamaktadır.

Tablo VII. Endometrium kanseri FIGO evrelemesi(13)

FİGO EVRESİ	
I	Tümör dokusu corpus uterinin içindedir.
IA	%50 den daha az myometrial tutulum var.
IB	%50 ve daha fazla oranda myometrial tutulum var .
II	Servikal tutulum mevcut ancak tümör dokusu uterus içindedir.
III	Tümörün lokal ve /veya regional yayılımı mevcuttur.
IIIA	Tümör corpus uterının serozasına ve/veya adnekslere ulaşmıştır.
IIIB	Tümör dokusunun vajina ve /veya parametrial tutulumu mevcuttur.
IIIC	Pelvik ve /veya paraaortık lenf nodu tutulumu mevcuttur.
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pelvik lenf nodu tutulumu olsun veya olmasın pozitif paraaortık lenf nodu tutulumu
IV	Tümör dokusu mesaneyi,barsak dokusuna ulaşmuş veya uzak metastazdan en az birinin olmasıdır.
IVA	Tümör mesane veya barsak mukozasına invaze olmuştur.
IVB	Uzak yayılım mevcuttur.

FIGO endometrium kanserini histopatolojik olarak 3 grade’e ayrılır. Grade I‘de iyi differansiye ve tümör dokusu içerisindeki solid alanlar %5‘ten daha az miktardadır. Grade II’de orta differansiye olup %6 ile %50 arasında solid alanlar içerir. Grade III‘te ise kötü prognozlu olup %50 nin üzerinde solid tümöral oluşumlar içermektedir (Tablo VIII).

Tablo VIII.Endometrial kanser FIGO histopatolojik grade sınıflandırması

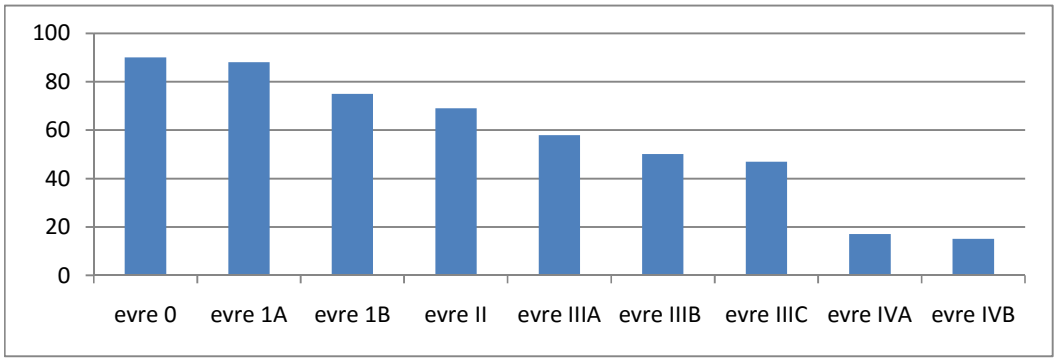
Grade
GX:grade değerlendirilemedi.
G1:iyi differansiye(%5'den daha az non skuamöz komponent içeren solid alanlar)
G2:orta derece differansiye(%5 ile % 50 arası solid alanlar)
G3:kötü differansiye(%50'den daha fazla solid alanlar)

2.10. Endometrium Kanserinde Korunma

En iyi korunma yöntemi eğitimdir bunun için toplum endometrium kanseri ve belirtilerine karşı bilinçlendirilmelidir. PCOS tanılı hastalar kilo vermeli, progestin desteği almalıdır. Postmenapozal dönemdeki kanamalardada hastalar düzenli aralıklarla muayene olmalıdır. Doğum kontrol ilaçlarının riski azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Diyabet hastalarının şeker regülasyonunun sağlanıp kontrol altına alınması, obez hastaların uygun kiloya erişmesi, menapozla ilişkili östrojen hormonu kullanılacaksa tedaviye progesteronunda eklenmesi endometrium kanseri riskini azaltır. Fizilksel aktivite tüm kanserleri önlemede en önemli faktörlerden birisidir. Bu nedenle düzenli arlıklarla spor yapılması önerilmeli ve toplum bu konuda bilinçlendirilmelidir

2.11. Endometrium Kanserinde Prognoz

Endometrium kanserinde prognozu belirleyen en önemli etken tanı konulduğu andaki tümörün histolojisi ve cerrahi evresidir. Endometrium kanseri erken dönemde kanama ile belirti verip genellikle erken evrede tespit edilmektedir. Erken evrede tespit edilirse 5 yıllık sağkalım yaklaşık % 88 civarında iken ileri evrelerde %15'e kadar düşmektedir (Grafik 3)



Grafik 3. ACS evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranları

2.11.1. Histolojik tip

Histolojik tip endometrium kanserinde prognozu belirleyen en önemli etkenlerden biridir özellikle non endometrioid tip olan seröz adenokarsinom ve berrak hücreli karsinom daha kötü prognoza sahiptir (74).

2.11.2. Grade

Endometrial kanserin grade'i arttıkça prognoz kötüleşir. Özellikle tip II endometrium kanseri grade III ve kötü prognozlu olma eğilimindedir.

2.11.3. Myometrial invazyon

Myometrial invazyon prognozu kötüleştirir; %50'nin üzerinde myometrial invazyon varsa prognoz kötüdür. Ancak papiller seröz karsinom ve berrak hücreli (clear cell) karsinom erken evrede, myometrial invazyon yapmadan uzak metastaz yapmaktadır ve bu tömörlerin rekurrens riski yüksek olup prognozu son derece kötüdür (87,88).

2.11.4. Tümörün boyutu

Tümör kitlesinin boyutu lenf nodu metastazı ile doğrudan ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada küçük buyutlu tümörlerde (<2 cm) lenf nodu metastazı %4 oranında görülür iken tümör boyutu 2 cm geçtiğinde lenf nodu metastazının %15'e çıktığı tespit edilmiştir(89).

2.11.5. Lenfovasküler tutulum

Endometrium kanserinin metastazı en sık pelvik ve paraaortik lenf nodlarına olmaktadır.

2.11.6. Serviks ve adneks tutulumu

Servikal tutulum, adnekslerin tutulumu endometrial kanserin prognozunu kötüleştirir. Özellikle derin servikal stromal invazyon bağımsız risk faktörü olup prognozu kötü olduğunu gösterir ve bu hastalar radyoterapiye adaydırlar (90,91).

2.11.7. Peritoneal sitoloji

Grimshaw ve arkadaşlarının 381 hasta üzerinde yapmış olduğu çalımalarda endometrium kanserinde peritoneal sitolojinin 5 yıllık sürveyi değiştirmediği görülmüştür (92). Ayrıca FIGO'ya göre peritoneal sitoji hastalığın derecesini arttirmaz. Birçok çalışma peritoneal sitolojinin önemli bir risk faktörü olmadığını vurgulamaktadır(93,94). Ancak bu konuda henüz tam görüş birliği bulunmamakla birlikte peritoneal sitolojinin surveyi kısalttığı yönünde birçok çalışmada bulunmaktadır (95,96).

Garg ve arkadaşları 14.704 erken evre endometrial kanser hastalarını incelemiş ve peritoneal sitoloji pozitifliğinin hastanın sağkalım oranını ciddi bir şekilde düşürdüğü ve erken evre endometrium kanseri tanılı hastalada peritoneal sitolojininde değerlendirilmesi geretiğini vurgulamıştır (96).

2.11.8. Yaş

Hastanınn genel durumu, ileri yaşta olması ve ek hastalığı olması hastalığın prognozunu kötü yönde etkiler.

2.11.9. Östrojen ve progesteron reseptör durumu

Hastalarda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği sürveye olumlu katkı yapmaktadır. Tip I endometrium kanseri östrojen reseptörü pozitif olup iyi prognoza sahiptir. Yapılan çalışmalarda progesteron reseptör pozitifliğinin sağkalımı

değerlendirmede estrojen reseptör pozitifliğinden daha değerli olduğu gösterilmiştir (97).

2.11.10. Diğer faktörler

HER-2/neu onkogeninin yüksek oranda ekspresyonuve p53 tümör baskılayıcı gen mutasyonu, endometrium kanserinde ileri evre ve rekürensle ilişkili olup kötü prognostik faktörlerdir (Tablo IX) (98). Anöploidi arttıkça hastalığın prognozu da kötüleşmektedir (99,100).

Tablo IX. Endometrium kanseri kötü prognoz bulguları

Kötü prognoz bulguları
- Grade 3 tümör - İleri yaş - Lenfovasküler yayılım - %50'den fazla myometrial invazyon bulguları - Non endometroid histoloji(seröz karsinom ve clear cell) - Servikal stromal tutulum - Östrojen ve progesteron reseptör negatifliği - Anöploidi,HER 2/neu mutasyonu - Peritoneal sitoloji pozitifliği

2.12.Endometrium Kanserinde Yayılım

Endometium kanseri hematojen veya lenfojen yolla yayılabilir. Direkt yolla servikse ve adnekslere uzanabilir.

2.12.1. Direkt yayılım

Endometrium kanseri ekspansif şekilde büyüyerek laterale doğru parametrium tutulumu yaparak prognozu kötü yönde etkileyebilir (101).Distale doğru serviks ve vagen üst dokusuna yayılım yapabilir veya her iki adneksi tutabilmektedir.Uterus dışında da mesane, barsaklar ve broad ligamente yayılım olabilmektedir.

2.12.2. Lenfatik yayılım

Endometrium kanseri en sık iliyak lenf nodları olmak üzere pelvik ve paraaortik lenf nodlarına yayılım yapar.

2.12.3. Hematojen yayılım

En çok akciğer sonra sırasıyla karaciğer, kemik, beyin ve adrenal beze metastaz yapar.

2.12.4. Tubal yayılım

Kanser hücrelerinin transtubal yayılımı ile periton içine dökülmesi sorumlu tutulmuştur. Endometrium kanserinde tubal yayılımı önlemek için tüp ligasyonu yapılması da çeşitli yayınlarda önerilmektedir (102,103). Bu nedenle periton sitolojisi alınmasının önemli olduğu vurgulanmıştır.

2.13. Endometrium Kanserinde Tedavi

2.13.1. Cerrahi tedavi

Tip Ia endometrium kanserinde temel yaklaşım total abdominal histerektomi ve bilateral salfingooferektomidir. Benedetti ve arkadaşları yaptığı çalışmada 514 hasta üzerinde evre I endometrial kanser olgusunda lenf nodu disseksiyonu yapılan ve yapılmayanları karşılaştırmışlar ve sistemik lenfadenektominin hastalıksız dönemi ve sürveyi arttırmadığını gözlemlemişlerdir (104).

Lenf nodu disseksiyonu bize prognoz ve adjuvan tedavi hakkında bilgi verir. Bundan dolayı birçok othör evre IA G3, IB ve IIB de komplet cerrahi evreleme önermektedir.

Keys ve arkadaşlarının 2010 yılında geriye dönük yaptığı geniş çaplı araştırmada, pelvik lenf nodu ile pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılan hastaları karşılaştırmış ve pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonunun sürveyi belirgin derece arttırdığı tespit edilmiştir. 2010 yılında yapılan retrospektif SEPAL çalışmasında sistemik pelvik ve paraaortik lenfedenektominin, sistemik pelvik lenfadenektomiye kıyasla sürveyi belirgin olarak uzattığı tespit edilmiştir.

Geleneksel olarak tip II endometrium kanserinde radikal histerektomi, bilateral salfingooferektomi, sistemik pelvik lenf nodu disseksiyonu ve /veya paraaortik lenf

nodu disseksiyonunu önerilir (65). Ayrıca yüksek riskli hastalarda omentektomi de operasyona eklenmelidir (Tablo X).

2.13.2. Radyoterapi

Radyoterapi, yüksek enerjili x ışınları kullanarak kanser tedavisinin yapılmasıdır.Uygulama sırasında tümör dokusu hedef alınırken bu arada normal dukuların korunması sağlanmalıdır. Radyoterapi sınırlarını belirleyen hastanın risk faktörleridir.Yüksek riskli hastalarda yerine vajinal brakiterapi uygulanabilir ve bu yöntem yaşam kalitesini arttırıp morbidite riskini azaltır (104).

Tablo X. Endometrium kanserinde cerrahi tedavi seçenekleri

Evre		Cerrahi tedavi
Evre I	IA G1-G2	- Histerektomi ve bilateral salfingoooferektomi
	IA G3	- Histerektomi ve bilateral salfingoooferektomi ±Bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu
	IB G1 G2 G3	- Histerektomi ve bilateral salfingoooferektomi ±Bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu
Evre II		- Radikal histerektomi bilateral salfingoooferektomi ve bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu
Evre III		- Hastanın genel durumunu kaldırabilecek maksimum cerrahi sitoredüksiyon
Evre IV	IVA	- Anterior ve posterior pelvik ekzenterasyon
	IVB	- Palyatif cerrahi

2.13.3. Kemoterapi

Kemoterapi sitotoksik tedavi anlamına gelip kanser hücrelerini öldürmek için kullanılan ilaçlardır. Bu ilaçlar kan dolaşımına girdiklerinde tüm vücudu etkiler, kanser hücrelerini öldürmelerinin yanında normal vücut hücrelerine de zarar verebilirler. Kullanılan ilacın tipine göre değişmekle birlikte bulantı, kusma, saç dökülmesi,

enfeksiyonlara yatkınlık, kolay yorulma gibi yan etkileri oluşabilmektedir. Ancak birçok yan etki tedavi uygulandıktan sonra zaman içerisinde geçer.

2.13.4. Hormonal Tedavi

Progesteron tedavisi ile endometrial hiperplazinin regrese olabileceği ilk kez 1959 yılında Kistner tarafından belirtilmiştir(105). O zamandan beri progesteron tedavisi ile ilgili birçok makale yazılmıştır. Yapılan bir çalışmada rastgele seçilmiş 208 Endometrial hiperplazi tanılı yastaya 3-5 ay progesteron tedavisi uygulandıktan sonra % 60'ının regrese olduğu görülmüştür (106).

Erken evre endometrium kanserinde düşük grade ve myometrial invazyon yoksa fertilite koruyucu yaklaşım olarak da progesteron tedavisi uygulanabilir. Bu nedenle genç hastalarda ve iyi differansiye tümörlerde hormon tedavisini düşünebiliriz.

Hormonal tedavide progesteron benzeri ilaçlar kullanılır. Bu hastaların tedavisinde uygulanan yumurtalıkların alınması tedavisi veya radyoterapi sonrası yumurtalıkların baskılanması östrojen miktarını azaltır ve kanser hücrelerinin büyümesini azaltır.

2.13.5. Ek tedavi

Yardımcı tedaviye karar verilirken yeni tanı konulmuş endometrium kanserinde tümörün grade'i, çapı, hastanın yaşı, endometrium kanserinin tekrarlama riski ve direnç riski, alt uterin segment tutlumu, pozitif peritoneal sitoloji olması verilecek tedavi şeklini etkiler.

Histolojik grade I veya II endometrium kanseri, kanser dokusu endometrium da sınırlı ise veya histolojık tipi berrak hücreli, seröz veya karsinosarkom gibi kötü prognozlu değil ise bu hastalarda adjuvant tedaviye gerek yoktur.

Ek olarak uygulanan tedavi yöntemi ise radyoterapi (RT) veya Evre IV kanserlerde olduğu gibi kemoterapi tedavisidir.

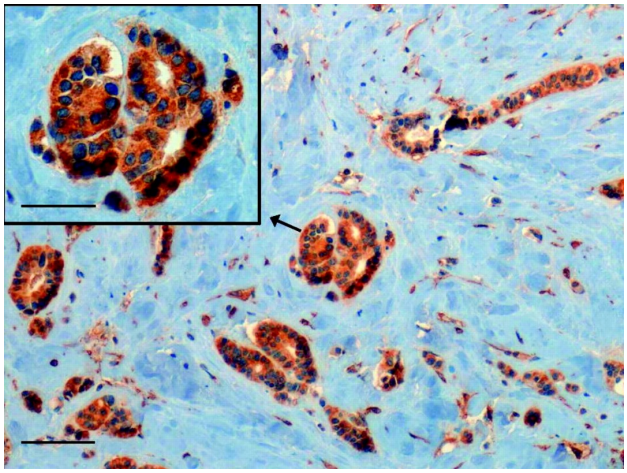
Endometrium kanserinde tümör dokusunun uterus dışına yayılımının değerlendirilmesinde bazı geleneksel faktörler kullanılmaktadır. Bu faktörler; derin

myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, lenfovasküler tutulum, tumor dokusu çapı sayılmaktadır. Bu faktörler tümör dokusunun ekstra uterin yayılımının potansiyel göstergesidir (107-109).

2.14. Endometrium kanserinde tümör belirteçleri

Endometrium kanserinin erken tanı konulduğu zaman %95‘lere varan surveyi mevcut olmasına rağmen rutin olarak kullanılan yaygınlaşmış bir belirteç malesef henüz yoktur. Son zamanlarda YKL-40 adı verilen bir glikoproteinin birçok solid tümörde yükseldiği tespit edilmiştir.

YKL-40; 40 kDA ağırlığında bir glikoprotein olup 1. kromozomun 1q31-q32 kolunda lokalizedir. Human kartilaj glikoprotein-39 ve Kitinaz -3-like-protein(CHI3L1) olarakta bilinmektedir (Şekil 7). Memeli kitinaz ailesinden bir glikoprotein olmasına rağmen kitinaz aktivitesi bölgesindeki glutamik asit yerine lösin aminoasidi yer aldığı için kitine bağlanır ancak kitinaz aktivitesi göstermez (5). YKL-40 tümör dokusunun gelişmesi ve büyümesini sağlar bu nedenle yüksek YKL-40 seviyesi kötü prognoz ve kısa hastalıksız dönem ile ilişkilidir. Ayrıca tümör invazyonu tümör etrafındaki inflamatuar proses, ekstrasellüler matriksteki anjiogenezis, remodelling‘ten de sorumuludur (7).



Şekil 7. YKL-40’ın immunohistokimyasal boyanması (www.cebp.aacrjournals.org)

YKL-40 glikoproteinin tam olarak fonksiyonu bilinmemekte ancak meme, akciğer, over, uterus ve böbrek tümör hücrelerinde de yükseldiği tespit edilmiştir.

Ayrıca myelosit, metamyelositlerden, makrofajlardan ve vasküler düz kas hücrelerinden de salınmakta ve ekstrasellüler remodelingi sağlamaktadır (5,70,110-112). YKL-40 konnektif doku proliferasyonu ve vasküler endotelial dokuda aktivasyon yapar. Bu nedenle tümör hücrelerinin gelişiminde ve anjiogeneziste rolü olduğu düşünülmektedir.

Endometrium kanseri dışında ayrıca romatoid artrit, osteoartrit, hepatik fibrozis, astım gibi hastalıklarda, osteosarkoma, tiroid, oligodendroglioma, malign melanom gibi malign hadiselerde de artar (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Ocak 2016-Temmuz 2016 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran hastaların verileri toplanarak gerçekleştirildi. Çalışma için gerekli izin Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'undan ve bilgilendirilmiş onam formu hastalardan alındı.

Çalışma grubu endometrial biyopsi sonucu endometrium kanseri tanısı konmuş 30 hastadan, kontrol grubu ise jinekoloji polikliniğine başvuran infertilite nedenli tanısal histeroskopi veya laparoskopi işlemi yapılan hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol gruplarının yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, özgeçmiş, soygeçmiş özellikleri, ek hastalığı olup olmadığı kaydedildi.

Çalışma ve kontrol grubu hastalardan operasyon öncesi içinde sitrat içermeyen steril tüpe 5 ml kan alındı.Tüpler oda ısısında pıhtılaşması için 20 dakika bekletildi.Test tüpleri 3000 xg.de 10 dk. Santrifüj(Shimadzu UV160A, SNo: 28006648, JAPAN) edildi ve serum örnekleri ayrılarak -80 °C de buzdolabında saklandı.

Endometrium kanseri tanılı olgulara laparoskopi veya laparatomi yolu ile histerektomi, bilateral salfingooferektomi, endikasyonu olan olgulara da pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapıldı.

Endometrium kanseri nedeni ile opere edilen hastalardan alınan pataloji spesmenleri aynı üniversite patoloji kliniğinde değerlendirildi. Bulgular evre, grade, myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon açısından kaydedildi.

Çalışma gününde tüm tüpler oda ısısına getirildi. Tıbbi Biokimya AD araştırma labaratuarında YKL-40 konsantrasyonları belirlendi.

CHİTİNASE 3-LIKE 1/ YKL 40 TAYİNİ

YKL-40 konsantrasyonları Chitinase 3-like 1/ YKL 40 Picokine ELISA Kit (Boster Biologica Tech.Co.Ltd., CatNo.EK0974, Pleasanton, CA) ticari kiti kullanılarak sandwich enzyme linked immunosorbent assay yöntemi kullanılarak belirlendi.

Reaktifler:

Lyophilized recombinant human Chitinase 3-like 1 standart :4000 pg/ml, 2000 pg/ml, 1000 pg/ml, 500 pg/ml, 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml konsantrasyonlarında 7 adet standart seri dilusyon yöntemi ile hazırlandı.

Biotinylated anti-human Chitinase 3-like 1 antibody : Antibody diluent buffer kullanılarak 1/100 dilusyon ile hazırlandı.

Avidin-Biotin-Peroxidase Complex(ABC): ABC diluent buffer kullanılarak 1/100 dilusyon ile hazırlandı.

Wash buffer (0.01 M PBS) *:* 8.5 g NaCl,1.4 g Na_2HPO_4 ve 0.2 g NaH_2PO_4 1000 ml distile suda çözüldü ve pH 7.2-7.6 aralığına ayarlandı.

TMB color develeopment agent : Kullanıma hazırdı.

TMB Stop solution*:* Kullanıma hazırdı.

Deney prosedürü:

Standart ve numuneler her biri kendilerine ait kuyucuklara 100µl olacak şekilde pipetlendi.Blank olarak sample diluent kullanıldı. Plate iyice karıştırıldıktan sonra adheziv strip ile kapatılarak +37^{0}C de 90 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plate'in her bir kuyucuğu otomatik mikroplate yıkayıcı ile aspire edilerek içeriği tamamen boşaltıldı, yıkama yapılmadı.

Daha sonra tüm kuyucuklara 100 µl Biotinylated anti-human Chitinase 3-like 1 antibody çalışma çözeltisi eklendi. Plate iyice karıştırıldıktan sonra adheziv strip ile kapatılarak +37^{0}C de 60 dk inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plate'in her bir

kuyucuğu otomatik mikroplate yıkayıcı ile aspire edildi ve 300 µl wash solüsyonu ile yıkandı ve bu işlem 3 kez tekrarlandı, plate absorbent kağıt ile kurulandı.

Daha sonra her bir kuyucuğa 100 µl ABC çalışma çözeltisi eklendi ve plate iyice karıştırıldıktan sonra adheziv strip ile kapatılarak +37^{0}C de 30 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda plate'in her bir kuyucuğu otomatik mikroplate yıkayıcı ile aspire edildi ve 300 µl wash solüsyonu ile yıkandı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı, plate absorbent kağıt ile kurulandı.

Daha sonra her bir kuyucuğa 90 µl TMB color develeopment agenteklendi ve plate iyice karıştırıldıktan sonra adheziv strip ile kapatılarak ışıktan korunarak karanlıkta +37^{0}C de 15-20 dakika inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonunda her bir kuyucuğa 100 µl TMB Stop solution pipetlendi ve 30 dk içinde TECAN marka Micro plate reader kullanılarak 450 nm. dalga boyunda absorbanslar okundu. Standart örneklerinin her biri çift çalışıldı.Yüksek çıkan numuneler ½ dilüsyon ile tekrar çalışılarak konsantrasyonları belirlendi.

YKL 40 konsantrasyonları 7 adet standart değeri kullanılarak oluşturulan standart eğriye göre hesaplandı ve konsantrasyonlar pg/mL olarak ifade edildi. Ticari kitin intra-assay % CV'si 5.1, inter-assay % CV'si 6,7 ve sensitivitesi <10 pg/ml olarak verilmiştir.

Hasta ve kontrol grubunun YKL-40 verileri IBM SPSS V23 ile analiz edilmiştir. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örnekler t-testi kullanılırken normal dağılım göstermeyenlerin incelenmesinde Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin incelenmesinde kikare testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler aritmetik ortalama ± standart sapma, normal dağılmayan veriler ise ortanca (min-mak) şeklinde sunuldu. Kategorik veriler ise frekans ve yüzde şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi (p değeri) 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya endometrial örneklemeler sonucu endometrium kanseri tanısı almış toplam 30 hasta dahil edildi. Yaşları 37 ile 79 arasında olup ortalama yaş 58 idi. Hastaların kiloları ise 45 kg ile 125 kg arasında olup ortamala kilo 87 kilogramdı. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri olan yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), gravida, parite özellikleri Tablo XI de belirtilmiştir. Gruplar arasında boy ve gravida açısından fark yokken vücut kitle indeksi, yaş, kilo, parite değerleri gruplara göre farklılık göstermektedir (Tablo XI).

Tablo XI. Gruplara göre demografik özelliklerin sınıflandırılması

	Kontrol Grubu (n=30)	**Hasta Grubu (n=30)**	**Test İstatistiği**	**p**
Yaş*	32,8 ± 6,1	58,6 ± 10,5	t=-11,63	**<0,001**
Kilo*	63,1 ± 8,9	87,2 ± 18,5	t=-6,4	**<0,001**
Boy**	158 (145-172)	159 (145-165)	U=421,0	0,665
Vücut kitle indeksi*	25,5 ± 3,5	35,8 ± 7,9	t=-6,5	**<0,001**
Gravida**	3 (1-6)	4 (1-8)	U=191	0,120
Parite**	2 (1-2)	3 (1-8)	U=124,5	**0,004**

*aritmetik ortalama ± standart sapma, ** ortanca(min-mak), t:Bağımsız örnek t test istatistiği,
U: Mann Whitney U test istatistiği

Endometrium kanseri hastaları polikliniğimize en sık kanama şikayeti ile baş vurmuşlardır (Tablo XII).

Tablo XII. Gruplara göre şikayet türünün incelenmesi

Şikayet	**n (%)**
Ağrı	5 (% 16,7)
Bacak Şişliği	1 (% 3,3)
Kanama	20 (% 66,7)
Karın Şişkinliği	1 (% 3,3)
Kontrol	2 (% 6,7)
Pis Kokulu Akıntı	1 (% 3,3)

Endometrium kanserli olgularda en sık total abdominal histerektomi, bilateral safingoooferektomi ve bilateral pelvik, paraaortik lenf nodu disseksiyonu operasyonu yapıldı (Tablo XIII).

Tablo XIII. Hasta grubuna yapılan operasyon türünün incelenmesi

Operasyon Türü*	n (%)
Laparoskopik Histerektomi + bilateral safingoooferektomi + bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu	4(% 13,3)
Laparoskopik histerektomi + bilateral safingoooferektomi	1(% 3,3)
Laparoskopik Histerektomi + bilateral safingoooferektomi + pevlik lenf nodu disseksiyonu	4(% 13,3)
Total abdominal histerektomi + bilateral safingoooferektomi	4(% 13,3)
Total abdominal histerektomi + bilateral safingoooferektomi + bilateral pelvik paraaortik lenf nodu disseksiyonu	12(% 40)
Total abdominal histerektomi + bilateral safingoooferektomi + pevlik lenf nodu disseksiyonu	5(% 16,7)

Operasyonda alınan spesmenler histopatolojik tiplerine göre sınıflandırıldığında en sık %83 oranında endometrioid tip endometrium kanseri tespit edildi (Tablo XIV).

Tablo XIV. Endometrium kanseri tanılı hastaların histopatolojik tiplerine göre sınıflandırılması

Histopatolojik Sonuç	n (%)
Andifferansiye tümör	2(% 6,7)
Endometroid tümör	25(% 83,3)
Miks epitelial tümör (seröz+şeffaf hücreli)	1(% 3,3)
Müsinöz tümör	1(% 3,3)
Seröz Adenokarsinom	1(% 3,3)

Cerrahi uygulanan hastaların evresi ve patoloji sonuçları tablo XV'de verilmiştir.

Tablo XV. Endometrium kanseri tanılı hastaların kategorik parametrelere göre sınıflandırılması

Değişkenler	n (%)
Figo evresi	
I	21 (%70)
II	1 (%3,3)
III	7 (% 23,3)
IV	1 (%3,3)
Grade	
1	14 (% 46)
2	10 (% 33,3)
3	6 (%20,7)
Derin myometrial invazyon	
Var	23 (%76,7)
Yok	7 (%23,3)
Servikal tutulum	
Yok	27 (%90)
Var	3 (%10)
Lenf nodu tutulumu	
Yok	22 (%73,3)
Var	8 (%26,7)
Lenfovasküler invazyon	
Var	6 (%20)
Yok	24 (%80)
Tümör boyutu	
<2cm	5 (%16,6)
>2cm	25 (%83,4)
Sitoloji	
Pozitif	2 (%6,7)
Negatif	28 (%93,3)

Serum ortalama YKL-40 değeri endometrium kanseri tanılı hastalarda 510.45 pg/mL, endometrioid tipinde 521.15 pg/mL, nonendometroid tipinde 486.39 pg/mL , kontrol grubunda 123.990 pg/mL tespit edilmiştir. Endometroid veya non endometroid tip olsun endometrial kanserlerde kontrol grubuna göre serum YKL-40 düzeyi anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo XVI).

Tablo XVI. YKL-40 düzeyi

	Kontrol Grubu (n=30)	Hasta Grubu (n=30)	Test İstatistiği	p
YKL40*	123,4 (47-205)	510,5 (605-1556)	U=900	**<0,001**

* ortanca(min-mak)

Endometrium kanseri tanılı olgular histopatolojik sonuçlarına göre endometrioid ve non endometrioid olarak sınıflandırdığında YKL-40 açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo XVII).

Tablo XVII. Hasta grubunda YKL-40 düzeyi

Hasta grubu	n	Median	Minimum	Maximum	P değeri
Endometroid	25	521.15	305	1556	P<0,327
Non endometroid	5	486.39	307	569	
Total	30	510.45	305	1556	

Hasta grubunda YKL-40 glikoproteini ile yaş, kilo, boy, VKİ, gravida, parite ve tümör boyutu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo XVIII).

Tablo XVIII. YKL-40 ile nicel değişkenler arasındaki korelasyonun incelenmesi

	YKL40	
Nicel değişkenler	**Korelasyon katsayısı (r)**	**p**
Yaş	-0,047	0,803
Kilo	-0,243	0,195
Boy	0,021	0,911
Vücut kitle indeksi	-0,130	0,493
Gravida	0,186	0,385
Parite	0,228	0,284
Tümör boyutu	-0,106	0,576

r:Spearman korelasyon katsayısı

Endometrium kanseri çalışma grubumuzda YKL-40 düzeyi ile FIGO evresi, histolojik evre, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, sitoloji arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Tablo XIX).

Tablo XIX. YKL-40 düzeyinin kategorik parametrelere göre değerlendirilmesi

	n (%)	**Ortanca (Min – Mak)**	**P değeri**
Figo Evresi			
I-II	22 (73,3)	503,8 (305-1556)	0,565
III-IV	8 (26,7)	534,5 (307-1310)	
Histolojik Evre			
1	14 (46)	503,8 (305-1556)	0,462
2 ve 3	16 (54)	530,5 (307-1310)	
Derin myometrial invazyon			
Var	7 (23,3)	539,9 (307 –1310)	0,335
Yok	23 (76,7)	486,4 (305-1556)	
Servikal tutulum			
Var	3 (10)	499,8 (313-829)	1,000
Yok	27 (90)	521,2 (305-1556)	
Lenf tutulum			
Yok	22 (73,3)	503,8 (305 – 1556)	0,565
Var	8 (26,7)	534,5 (307 – 1310)	
Tümör boyutu			
≤2 cm	6 (20)	503,8 (412-1556)	0,705
>2cm	24 (80)	510,5 (305-1310)	
Sitoloji			
Pozitif	2 (6,7)	510,5 (305-1556)	0,966
Negatif	28 (93,3)	567,9 (307-829)	
Patoloji			
Endometrioid	25 (83,3)	521,2 (305-1556)	0,327
Nonendometrioid	5 (16,7)	486,4 (307-569)	

5. TARTIŞMA

Endometrium kanseri dünyada en sık görülen jinekolojik kanserdir. Son 25-30 yıl içerisinde topumsal bilinçlenmenin artması, obesite ve uzayan yaşam süresi nedeni ile endometrial kanser insidansında artış görülmektedir. Endometrium kanseri erken tanısında kullanılabilecek yaygın, duyarlılığı ve özgünlüğü yüksek, üzerinde fikir birliği sağlanmış bir molekül henüz bulunamamıştır. Ancak son zamanlarda YKL-40 ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda endometrium kanserinde serum YKL-40 düzeyi yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da endometrium kanseri tanılı hastalarda YKL-40 düzeyi kontrol grubu ile kaşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur.

YKL-40 düzeyinin yüksekliği ile FIGO evresi arasında korelasyon olduğu, FIGO evresi ile YKL-40 düzeyinin ilişkili olduğu belirtilmiştir (69,113-116). Bazı çalışmalarda ise YKL-40 düzeyi ile FIGO evresi arasında bir korelasyon olmadığı vurgulanmaktadır (117-120). Çalışmamızda serum YKL-40 düzeyi ile FIGO evresi arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Serum YKL-40 düzeyi endometrioid karsinomada, non endometroid karsinomaya göre anlamlı yüksek bulunmasına rağmen (121) çalışmamızda endometroid ile non endometrioid kanser arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

YKL-40 yüksekliği ile tümör Grade'i arasında korelasyon olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (69,113,115,116,119,120,122). Ancak çalışmamızda dahil olmak üzere bazı çalışmalarda korelasyon bulunmamıştır (117,118,123).

Çalışmamızda olduğu gibi, YKL-40 yüksekliği ile tümör histolojik tipi arasında ilişki bulunmadığını belirten birçok makale mevcuttur (115,117,119,120,123).

YKL-40 yüksekliği ile hasta yaşı arasında ilişki olduğunu belirten makaleler mevcuttur (113,123). Bazı çalışmalarda ise bu ilişki bulunamamıştır (69,115,119,120). Çalışmamızda anlamlı bir ilşki bulunmamıştır.

YKL-40 yüksekliği ile tümör çapı arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Fark olmadığını belirten makaleler bulunmaktadır (114,123).

Türkoğlu ve arkadaşları yapmış olduğu 2013 yılındaki çalışmasında YKL-40 yüksekliği ile derin myometrial invazyon arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (124). Yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi YKL-40 yüksekliği ile derin myometrial invazyon arasında bir korelasyon bulunamamıştır (69,115,118-121)

Peng ve arkadaşlarının 2010 yılında yapmış olduğu çalışmasında YKL-40 yüksekliği ile lenfovasküler invazyon arasında korelasyon olduğunu belirmişlerdir(69). Çalışmamızda ise bazı çalışmalarda olduğu gibi YKL-40 yüksekliği ile lenfovasküler invazyon arasında bir korelasyon tespit edilmemiştir (118,121).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi birçok çalışmada YKL-40 yüksekliği ile peritoneal sitoloji arasında korelasyon bulunmamıştır (69,95,96,115,121). Ancak korelasyon olduğunu belirten çalışmalarda mevcuttur (92,93,94).

YKL-40 yüksekliği ile lenfatik yayılım arasında korelasyon olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (69,115). Çalışmamızda diğer çalışmalarda olduğu gibi bir korelasyon tespit edilmemiştir (114,118-121).

Türkoğlu ve arkadaşları endometrium kanserinde YKL-40 yüksekliği ve servikal tümöral tutulum arasında ilişki mevcuttur (124). Çalışmamızda başka bir çalışmada olduğu gibi bir korelasyon tespit edilmemiştir (121).

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza göre serum YKL-40 seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıdığında endometroid ve nonendometroid tip olmak üzere her iki endometrium kanserinde de yükselir.

Serum YKL-40 düzeyi ile FIGO evresi, histolojik evre, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu, sitoloji, histopatolojik sonuç arasında bir ilişki tespit edilmemiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen E.V, Vergote I.Endometrial cancer. The lancet 2005; 366(9484): 491-505.

2. Siegel RL,Miller KD,Jemal A.Cancer statistics.A Cancer Journal for Clinicians 2015;65(1):1-81.

3. Johansen JS, Williamson MK, Rice JS. ve ark. Identification of proteins secreted by human osteoblastic cells in culture. J Bone Miner Res 1992; 7: 501 – 512.

4. Thorn AP, Daugaard S, Christensen LH, Christensen IJ, Petersen MM.YKL-40 protein in osteosarcoma tumor tissue.APMIS. 2016 Jun;124(6):453-61.

5. Volck B , Price PA , Johansen JS. ve ark. YKL-40, a mammalian member of the chitinase family, is a matrix protein of specific granules in human neutrophils. Proceedings of the Association of American Physicians 1998; 110(4): 351-360.

6. Ringsholt M, Høgdall EVS, Johansen JS, Price PA, Christensen L.H. YKL-40 protein expression in normal adult human tissues – an immunohistochemical study. J Mol Hist 2007; 38: 33–43.

7. Francescone RA, Scully S, Faibish M ve ark. Role of YKL-40 in the angiogenesis, radioresistance and progression of glioblastoma. J Biol Chem. 2011; 286: 15332–15343.

8. Brochner CB, Johansen JS, Larsen LA. ve ark. YKL-40 is differentially expressed in human embryonic stem cells and in cell progeny of the three germ layers. J Histochem Cytochem. 2012; 60: 188–204.

9. Lee CG, Hartl D, Lee GR. ve ark. Role of breast regression protein 39 (BRP-39)/ chitinase 3-like-1 in Th2 and IL-13-induced tissue responses and apoptosis. JExp

Med. 2009; 206: 1149–1166.

10. Dehn H, Høgdall EV, Johansen JS. ve ark., Plasma YKL-40, as a prognostic Tumor marker in recurrent ovarian cancer, Acta Obstet Gynecol Scand 2003: 82: 287—293.

11. Johansen JS, Drivsholmc L, Price PA, Christensene J. High serum YKL-40 level in patients with small cell lung cancer is related to early death. Elsevier Lung Cancer 2004; 46: 333—340.

12. Krogha M, Christensen I, Bouwhuisg M, Johansen JS. ve ark. Prognostic and predictive value of YKL-40 in stage IIB-III melanoma. Melanoma Research 2016; 26(4): 367-376.

13. Ferlay J,Soerjomataram I, Dikshit R. ve ark. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in globocan 2012 . Int. J. Cancer 2014; 136: 359–386.

14. Madison T, Schottenfeld D, James SA, Schwartz AG, Gruber SB.Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival. Am J Public Health 2004; 94: 2104–2011 .

15. Comitee on gynecologic practice,Tamoxifen and uterin cancer ACOG committee opinion no. 601. American college of obstetricians and Gynecologists.Obstet. Gynecol. 2014; 123: 1394-7.

16. Assikis VS, V.Jordan VC. Risks and Benefits of Tamoxifen Therapy 1997; 11(2): 21-23.

17. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR. ve ark. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk, Oxford JournalsMedicine & HealthJNCI: Jnl of National Cancer Institute 1999; 91(19): 1654-1662.

18. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. Cancer Treat Rep 1985;69: 237–8.

19. International Agency for Research on Cancer (IARC), editor.Tamoxifen. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 1996; 66: 253–365.

20. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL. ve ark. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. JNCI J Natl Cancer Inst 1998; 90(18): 1371-1388.

21. Schindler AE, Progestogen deficiency and endometrial cancer risk. Maturitas 2009; 62: 334–7.

22. Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial Hyper plasia in polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2001; 98: 325–31.

23. Daniel A. Dumesic , Rogerio A. Lobo, Cancer risk and PCOS,Elsevier Steroids 2013;78: 782–785.

24. MacDonald PC, Edman CD,Hemsell DL ve ark. Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1978; 130(4): 448–455.

25. Furberg A.S, Thune I, Metabolic abnormalities (Hypertension,Hyperglycemia and Overweight), Lifestyle(High Energy İntake and Physical İnactivity) and Endometrial Cancer Risk İn A Norwegian Cohort. İnternational Journal Of Cancer2003; 104: 669-676.

26. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Diabetologia. 2007;50:1365-74.

27. Schumer ST, Cannistra SA, Granulosa Cell Tumor of the Ovary, Journal of Clinical Oncology, 2003; 21(6): 1180-1189.

28. Khosla D, Dimri K, Pandey KA, Mahajan R, Trehan R. Ovarian Granulosa Cell Tumor: Clinical Features, Treatment, Outcome, and Prognostic Factors. N. Am. J. Med. Sci. 2014; 6(3): 133–138.

29. Berek JS, Natarajan S.Ovarian and Fallopian Tube Cancer. Berek J.S. Berek & Novak's Gynecology, 14th Edition. California. Lippincott Williams & Wilkins. 2007 ;14: 1457-1547.

30. Hankey BF, Ries LA, Edwards BK. The Surveillance, Epidemiology, and End Results Program: A National Resource.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1999 ; 8(12): 1117-21.

31. Peltomaki P,Vasen HF. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis Colo-rectal cancer: Database and results of a collaborative study. The International Col-laborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal cancer. AGA journal 1997 ; 113 (4): 1146-1158.

32. Miyaki M, Konishi M, Tanaka K ve ark. Germline mutation of MSH6 as thecause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet. 1997; 17: 271–272.

33. Akiyama Y, Sato H, Yamada T. ve ark. Germline mutation of the hMSH6/GTBP in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. CancerRes. 1997; 57: 3920–3923.

34. Lawes D.A , Pearson T, SenGupta S and Boulos PB,The role of MLH1, MSH2

and MSH6 in the development of multiple colorectal cancers British Journal of Cancer 2005; 93:472 – 477.

35. Gayther SA, Pharoah PD. The inherited genetics of ovarian and endometrial cancer.Curr Opin Genet Dev. 2010 ; 20(3): 231–238.

36. Lancaster JM, Powell CB, Kauff ND ve ark. Society of Gynecologic Oncologists Education Committee Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. Science direct Gynecologic Oncology 2007; 07: 159–162.

37. Terakawa N, Kanamori Y, Yoshida S. International Congress on Hormonal Steroids and Hormones and Cancer Loss of PTEN expression followed by Akt phosphorylation is a poor prognostic factor for patients with endometrial cancer–Endocrine-related cancer.2003 ; 10: 203–208

38. Escobedo LG, Lee NC, Peterson HB, Wingo PA. İnfertility-associated Endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertilewomen. Obstetrics and gynecology. 1991; 77: 124-128.

39. Whife LN, An Overview of Screening and Early Detection of Gynecologic Malignancies.Cancer 1993;15:1400-1405.

40. Henderson BE., Casagrande JT., Pike MC. ve ark. The epidemiology of endometrial cancer in young women.Br. J. Cancer 1983; 47:749-756.

41. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A, Diabetes and Risk of Endometrial Cancer: A Population-Based Prospective Cohort Study,Cancer Epidemiol Biomarkers 2007;16 (2): 276-280.

42. Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR ve ark. . Diet, Body Size, Physical

Activity and the Risk of Endometrial Cancer. Cancer resources 1997; 57(22): 5077-85.

43. Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. Cancer 1993; 71: 3575-3581.

44. Myung S.K, Ju W, Choi H.J, Kim S.C. Korean Meta-Analysis (KORMA) Study Group. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a metaanalysis. An İnternational Journal of Obstetrics And Gynecology 2009; 116(13): 1697-705.

45. Zhou B, Yang L., Sun Q. ve ark. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer:a meta-analysis.The American journal of medicine 2008; 121(6): 501-508.

46. Lavrence C, Tessaro I, Durgerian S. ve ark. Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. Cancer 1987; 59: 1665-1669.

47. The Cancer and Steroid Hormone Study. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA 1987; 257: 796-800.

48. Özler A, Turgut A, Ağaçayak E. ve ark. The evaluation of diagnostic and clinical findings in grand multiparous patients with endometrial cancer. Dicle Medical Journal 2013; 40(3): 374-378.

49. Hinkula M,Pukkala E,Kyyrönen P,Kauppila A. Grand Multiparity and incidence of endometrial cancer:a population-based study in Finland,İnternational Journal Cancer 2002; 98(6): 912-915.

50. Arem H, Irwin M, Zhou Y, LU L, Risch H, Yu H. Physical activity and Endometrial cancer in a population-based case–control study. National institutes of health Cancer Causes Control. 2011 ; 22(2): 219–226.

51. Zheng W, Shu XO, McLaughlin JK, Chow W,Gao YT, Blot W. Occupational

Physical Activity and the Incidence of Cancer of the Breast, Corpus Uteri, and Ovary in Shanghai.Cancer. 1993: 71(11); 3620-3624.

52. Hirose K, Tajima K, Hamajima N. ve ark. Subsite (cervix/endometrium)-specific risk and protective factors in uterus cancer.Jpn J Cancer Res. 1996 ; 87(9): 1001-9.

53. Sturgeon S.R, Brinton L.A, Berman M.L. ve ark. Past and present physical activityand endometrial cancer risk. Br. J. Cancer 1993; 68: 584-589.

54. Moradi T, Nyrén O, Bergström R. ve ark. Risk for endometrial cancer in relation to occupational physical activity: a nationwide cohort study in Sweden.Int. J Cancer. 1998; 76(5): 665-70.

55. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, Yuen J, Lichtenstein P, Nyrén O. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. Int. J. Cancer. 1999 ; 82(1): 38-42.

56. Levi F, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Selected physical activities and the risk of endometrial cancer. Br J Cancer. 1993 ; 67(4): 846-51.

57. Moradi T, Weiderpass E, Signorello L.B. ve ark. Physical activity and Post-menopausal endometrial cancer risk (Sweden). Cancer Causes Control. 2000 ; 11(9): 829-37.

58. Cust AE, Armstrong BK, Friedenreich CM, Slimani N, Bauman A. Physical activity and endometrial cancer risk: a review of the current evidence, biologic mechanisms and the quality of physical activity assessment methods. Cancer Causes & Control.2007; 18(3): 243–258.

59. Friedenreich C.M, Orenstein M.R, Physical activity and cancer prevention: Etiologic evidence and biological mechanisms.The journal of nutrition. 2002; 132(11): 3456-64.

60. Littman A.J, Voigt L.F, Beresford S.A, Weiss N.S. Recreational physical activity and endometrial cancer risk. Am J Epidemiol. 2001; 154(10): 924-33.

61. Emons G, Beckmann MW,Schmidt D, Mallmann P and for the Uterus commission of the Gynecological Oncology Working Group (AGO). GeburtshilfeFrauen-heilkunde2015 ; 75(2): 135–136.

62. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. World HealthOrganization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 2003; 217-257.

63. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. Hum Pathol 1995; 26: 1260–67.

64. Mark E. Sherman, Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach, Mod Pathol 2000;13(3):295–308.

65. Colombo N, Preti E, Landoni F ve ark.Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.Annals of Oncology 2013;24(6):33-38.

66. Karlsson B,Granberg S,Wikland M, ve ark. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding — a Nordic multicenter study.American Journal of obstetrics gynecology.1995;172(5)1488–1494

67. Epstein E, Valentin L, Managing women with post-menopausal bleeding, Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2004 ; 18(1): 125-143.

68. Torres M.L, Weaver A.L,Kumar S, ve ark. Risk Factors for Developing Endometrial Cancer After Benign Endometrial Sampling, Obstet Gynecol. 2012 ; 120(5): 998–1004.

69. Peng C, Peng J, Jiang L ve ark. YKL-40 Protein Levels and Clinical Outcome of Human Endometrial Cancer.The Journal of International Medical Research 2010; 1448 – 1457.

70. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT ve ark. Altered PTEN expression as aDiagnostic marker for the earliest endometrial precancers. Journal of the National Cancer Inst. 2000 7;92(11):924-30.

71. Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y ve ark .Genetics of Endometrial Cancers. Obstet Gynecol Int 2010; 2010: 984013. Epub 2010 Apr 8 .

72. Potischman N,Hoover RN, Brinton LA ve ark. Case control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer, Journal of the National CancerInstitute, 1996; 88(16): 1127–1135.

73. Silverberg SG, Ioffe OB. Pathology of cervical cancer . Cancer Journal2003; 9(5): 335–347.

74. Uharcˇek P,Prognostic factors in endometrial carcinoma. J. Obstet. Gynaecol. 2008;34(5): 776–783.

75. Freeman MK, Endometrial cancer: updates in pharmacoterapy.U.S.Pharm.2010; 35(9): 4-7.

76. Chu CS, Lin L, Rubin SC. Cancer of the uterine body. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 2008; 8:1545.

77. Montgomery B.E, Daum G.S, Dunton C.J. Endometrial hyperplasia: a review. Obstet Gynecol Surv. 2004;59:368–378.

78. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1983;15:10–17.

79. Eifel P, Hendrickson M, Ross J, Ballon S, Martinez A, Kempson R. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. Cancer 1982; 50: 163–70.

80. Terada T, Extensive squamous metaplasia (morules) of the otherwise normal endometrium: a case report with immunohistochemical studies. Int J Clin Exp Pathol 2013; 6(3): 543-545.

81. He M, Jackson CL, Gubrod RB, Breese V, Steinhoff M, Lawrence WD, Xiong J. KRAS Mutations in Mucinous Lesions of the Uterus.Am J Clin Pathol.2015; 143(6): 778-84.

82. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH .WHO Classification of tumours of the female reproductive organs, 4. World Health Organization, 2014; 126- 150.

83. Hendrickson M.R, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. Am J Surg Pathol 1982; 6: 93–108

84. Chapman G, Papillary adenocarcinoma of the endometrium: a retrospective study of stage I and II disease .J Natl Med Assoc.1994 ; 86(2): 118–121.

85. Goodrich S, Kebria-Moslemi M, Broshears J, Sutton G.P and Rose P. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Endometrium: Two Cases and a Review of the

Literature. Diagnostic Cytopathology 2012; 41(9): 817-820.

86. Meeting Report. The new FIGO staging system for cancers of the vulva, cervix, endometrium and sarcomas. Gynecol Oncol 2009; 115:325-328.

87. Fusetti F, Pijning T, Kalk KH, Bos E and Dijkstra BW.Crystal Structure and Carbohydrate-binding Properties of the Human Cartilage Glycoprotein-39. The journal of biological chemistry 2003;278(39):37753–37760.

88. Hamilton CA, Cheung MK, Osann K ve ark. Uterine papillary serous and clear cell carcinomas predict for for poorer survival compared to grade 3 endometrioid corpus cancers. Br J Cancer 2006; 94(5): 642-646.

89. Schink C, Rademaker AW, Miller DS ve Lurain JR. Tumor Size in Endometrial Cancer.Cancer.1991;67(11):2791-94.

90. Ferriss J. S,Brix W,Tambouret R, DeSimone CP, Stoler M,Modesitt S. Cervical Stromal Invasion Predicting Survival in Endometrial Cancer. Obstet Gynecol. 2010 ;116(5):1035-41.

91. Amant F , Mirza MR ,Koskas M , Creutzberg CL. Figo cancer report 2015 Cancer of the corpus uteri.International Journal of Gynecology and Obstetrics 2015;131:96–104.

92. Grimshaw R.N, Tupper W.C, Fraser R.C, Tompkins M.G, Jeffrey J.F. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol. 1990;36: 97–100.

93. Kasamatsu T,Onda T, Katsumata N,Sawada M, Yamada T, Tsunematsu R, Ohmi K, Sasajima Y ve Matsuno Y. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus Br J Cancer. 2003 ; 88(2): 147-150.

94. Preyer O, Obermair A, Formann E ve ark. The impact of positive peritoneal washings and serosal and adnexal involvement on survival in patients with stage IIIA uterine cancer.Gynecol Oncol. 2002;86(3):269-73.

95. Creasman WT , Disaia PJ ,Blessing J ,Wilkinson RH,Johnston W,Weed JC. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals American Journal of Obstetrics and Gynecology 1981; 141(8):921-929.

96. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Mutch DG and Powell MA. Positive Peritoneal Cytology is an Independent Risk-Factor in Early Stage Endometrial Cancer.Gynecol Oncol. 2013 ; 128(1): 77–82.

97. Creasman,W.T, Prognostic Significance of Hormone Receptors in Endometrial Cancer.Cancer.1993;71(4): 1467-1470.

98. Zhang Y, ve arkadaşları. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis.World J Surg Oncol. 2015; 13: 208-220.

99. Lundgren C, Auer G, Frankendal B et al. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 110–118.

100. Hetzel DJ,Wilson TO,Keeney GL ve ark.HER-2/neuexpression: A major prognostic factor in endometrial cancer. Gynecologic Oncology 1992;47(2):179-185.

101. Sato R, Jobo T, Kuramoto H. Parametrial spread is a prognostic factor in endometrial carcinoma.Eur J Gynaecol Oncol. 2003;24(3-4):241-5.

102. Felix ASve arkadaşları.Relationships of Tubal Ligation to Endometrial Carcinoma Stage and Mortality in the NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group 210 Trial.J Natl Cancer Inst. 2015 ;107(9):158-93.

103. Riska A, Sund R, Pukkala E, Gissler M. and Leminen A. Parity, tubal sterilization, hysterectomy and risk of primary fallopian tube carcinoma in Finland, 1975–2004 Int. J. Cancer. 2007;120: 1351–1354.

104. Creutzberg CL, Nout RA. The Role of Radiotherapy in Endometrial Cancer: Current Evidence and Trends. Curr Oncol Rep. 2011 ; 13(6): 472–478.

105. Kistner RW. Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium. Cancer. 1959; 12: 1106–10.

106. Reed S.D, Voigt L.F, Newton K.M, ve ark.Progestin Therapy of ComplexEndometrial Hyperplasia With and Without Atypia, Obstet Gynecol. 2009 ;113(3): 655–662.

107. Euscher E, Fox P, Roland Bassett R va ark The Pattern of Myometrial Invasion As a Predictor of Lymph Node Metastasis or Extrauterine Disease in Low Grade Endometrial Carcinoma.Am J Surg Pathol.2013 ; 37(11): 1728–1736.

108. Creasman WT, Morrow P, Brian N. ve ark.Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: A gynecologic oncology group study. A Journal of the American Cancer Society.Cancer, 1987;60:2035-2041.

109. Mariani A, Dowdy S.C, Cliby W.A, ve ark. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer:A paradigm shift in surgical staging. Gynecol Oncol. 2008; 109(1): 11–18.

110. Johansen JS. Studies on serum YKL-40 as a biomarker in diseases with inflammation, tissue remodelling, fibroses and cancer. Danish Medical Bulletin 2006; 53: 172-209.

111. Rehli M, Niller H–H, Ammon C et al. Transcriptional regulation of CHI3L1, a marker gene for late stages of macrophage differentiation. Journal of Biologic Chemistry 2003; 278(45): 44058–44067.

112. Nishikawa KC, Millis AJT Gp38 k (CHI3L1) is a novel adhesion and migration factor foe vascular cells. Exp Cell Res 2003; 287(1): 79–87.

113. Dupont J, Tanwar MK, Thaler HT ve ark. Early Detection and Prognosis of Ovarian Cancer Using Serum YKL-40.2004; 22(16): 3330-39.

114. Mitsuhashi A, Matsui H, Usui H. ve ark. Serum YKL-40 as a marker for cervical adenocarcinoma. Annals of Oncology 2009; 20: 71-77.

115. Fan J, Si X, Yan L,Shen P. The diagnostic and prognostic value of serum ykl-40 in endometrial cancer.Arch Gynecol Obstet 2013; 287(1): 111-115.

116. Fan J.T, Li MJ, Shen P, Xu H, Li DH, Yan HQ. Serum and tissue level of YKL-40 in endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2014; 35(3): 304-8.

117. Diefenbach C.S.M, Shah Z, Iasonos A ve ark. Preoperative serum YKL-40 is a marker for detection and prognosis of endometrial cancer. Gynecologic Oncology 2007; 104: 435–442.

118. Taş Z.A, 2015, endometrium karsinomlarında matriks metalloproteinaz-7 ve ykl-40 ekspresyonları.Tıpta uzmanlık tezi. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi. Hatay.

119. Chen L, Lu D, Kong X, Expression of YKL-40 and NF-κB in endometrial carcinoma and their correlation. Journal of Clinical Medicine in Practice 2011.

120. Zhen J, Peng C, LIU Y ve ark. The Expression and the Significance of YKL40 in Endometrial Carcinoma , Heilongjiang Medical Journal 2007.

121. Karabacakoğlu P,Saatli B, Yıldırım N ve ark. Diagnostic and prognostic values of preoperative serum levels of YKL-40, HE-4 and DKK-3 in endometrial cancer. Gynecologic oncology 2016; 140(1): 64- 69.

122. Tanwar MK, Gilbert MR, Holland EC. Gene expression microarray analysis reveals YKL-40 to be a potential serum marker for malignant character in human glioma. Cancer Res. 2002 Aug 1; 62(15): 4364.

123. Johansen J.S, Christensen IJ, Riisbro R ve ark. High serum YKL-40 levels in patients with primary breast cancer is related to short recurrence free survival. Breast Cancer Research and Treatment 2003; 80: 15-2.

124. Turkoglu O , Baser E ,Togrul C ve ark. Serum ykl-40 is a significant marker for detection of endometrial cancer and deep myometrial invasion.İnternational journal of gynecological cancer; 2013;23(8) 1p. supplement:1.