



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL KARSİNOMUN
KARSİNOGENEZ BASAMAKLARININ
EPIGENETİK MODİFİKASYONUNDA
ROL ALAN DNMT-2 VE HDAC 4
GENLERİNİN EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsün ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cavit KART

TRABZON-2020



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL KARSİNOMUN
KARSİNOGENEZ BASAMAKLARININ
EPIGENETİK MODİFİKASYONUNDA
ROL ALAN DNMT-2 VE HDAC 4
GENLERİNİN EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Gülsün ÖZBAY

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Cavit KART

TRABZON-2020

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasının her aşamasında çok büyük emekleri olan ve hiçbir fedakarlığı benden esirgemeyen, tüm uzmanlık eğitimim boyunca her konuda daha iyi olabilmem için beni teşvik eden değerli danışman hocam Prof. Dr. Cavit KART'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübesiyle bu süreci başarılı bir şekilde tamamlamama yardımcı olan, Karadeniz Teknik üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli hocaları sayın Prof. Dr. Mehmet Armağan OSMANAĞAOĞLU'na, sayın Prof. Dr. Emine Seda GÜVENDAĞ GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Süleyman GÜVEN'e, sayın Prof. Dr. Turhan ARAN'a, sayın Dr. Öğr. Üyesi Gülseren DİNÇ'e teşekkür ederim.

Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen, hasta takibini, hastayı sahiplenmeyi gösteren, bir abi gibi koruyup kollayan, her zaman yanımda olan, destek olan ve örnek alacağım değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Ömer DEMİR'e teşekkür ederim.

Tez hazırlama sürecimde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip, her konuda destek olan, büyük emeği olan değerli hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Emre ERCİN'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin başlangıcında bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli hocalarına ve uzmanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca doğumhane, poliklinik, ameliyathane, servisler, perinatoloji ve tüp bebek ünitelerinde birlikte çalıştığım, zor günlerde yardımlarına başvurduğum tüm asistan, hemşire, ebe, teknisyen ve personel arkadaşlarıma tek tek teşekkür ediyorum.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, hiçbir zaman desteğini benden esirgemeyen, sevgilerini her zaman hissettiğim canım aileme teşekkür ederim.

Hayatı birlikte paylaştığım, her konuda ve her zaman desteğini hissettiğim, beni hiç yalnız bırakmayan, bana hep ne kadar şanslı olduğumu gösteren ve hissettiren, uzmanlık eğitimimin her döneminde olduğu gibi tez hazırlık aşamasında da sabır ve sonsuz anlayış gösteren, kıymetli eşim ve meslektaşım Dr. Ahmet Duhan ÖZBAY'a ve varlığı ile hayatımıza neşe katan canım kızıma sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gülsün Özbay

Trabzon / 2020



ÖZET

ENDOMETRİYAL KARSİNOMUN KARSİNOGENEZ BASAMAKLARININ EPIGENETİK MODİFİKASYONUNDA ROL ALAN DNMT-2 VE HDAC 4 GENLERİNİN EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Endometrial karsinomun karsinogenez basamaklarının epigenetik modifikasyonunda rol alan DNMT-2 ve HDAC4 genlerinin ekspresyonlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve yöntem: Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Ana Bilim Dalında 2009-2019 yılları arasındaki endometrial biyopsi materyallerine ait parafin blok arşivindeki vakalar proliferatif endometrium, atipisiz endometrial hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial endometrioid tip adenokarsinom (grade 1-2-3) olmak üzere her bir grupta n=18 olacak şekilde sınıflandırıldı. Arşiv taraması sonuçlarına göre elde edilen endometrial biyopsilerin yaş, gravida, ek hastalık, sigara öyküsü gibi demografik özellikleri ve tümör dereceleri bilgisayar kayıtları ve patoloji istem formlarından tespit edilerek kaydedildi. Olgulara ait Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi ve immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırma için normal dağılım gösteren gruplarda parametrik One-Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi ve Bonferoni düzeltilmeli Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. DNMT2 ve HDAC4 değerlendirilirken H skoru kullanıldı. p değeri 0,05 ve altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Grupların yaş ortalamasına bakıldığında endometrial kanserin ileri yaşta görüldüğü istatistiksel olarak tespit edilmiş olup anlamlı kabul edilmiştir (p=0,00). DNMT 2 stromal ekspresyonu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir(p=0,00). DNMT 2 stromal ekspresyonu açısından endometrial karsinom, endometrial intraepitelyal neoplazi ve atipisiz

endometrial hiperplazi ile proliferatif endometrium arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). DNMT 2 glandüler ekspresyonu açısından gruplar arasında endometrial karsinoma doğru artış izlenmiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p=0,00$). Endometrial karsinom, endometrial intraepitelyal neoplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). HDAC 4 stromal ekspresyonu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,00$). Endometrial karsinom ve endometrial intraepitelyal neoplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). HDAC4 glandüler ekspresyonu açısından gruplar arasında endometrial karsinoma doğru azalma izlenmiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p=0,00$). HDAC 4 stromal ekspresyonu açısından endometrial karsinom ve endometrial intraepitelyal neoplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$).

Sonuç: DNMT 2 ve HDAC 4 ‘ün endometrial kanseri prekanseröz lezyonlardan ayırt etmede yönlendirici olabileceği gözlemlendi. Klinisyenler için tanı ve tedaviyi belirleyecek iyi bir biobelirteç olmaları; gelecek için farklı birçok kanser türünde kullanılmasını sağlayacaktır. Çalışmamızın sonucuna göre endometrial karsinomda histon aracılı epigenetik değişikliklerin daha ayrıntılı bir araştırması yapıldığı takdirde, neoplastik sürecin daha iyi anlaşılmasının ve hedefe yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesinin mümkün olacağı düşünüldü.

Anahtar kelimeler: DNMT-2, Endometrium kanseri, HDAC-4

ABSTRACT

EVALUATION OF EXPRESSIONS OF DNMT-2 AND HDAC 4 GENES WHICH ARE ROLE IN EPIGENETIC MODIFICATION OF CARCINOGENESIS STEPS OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

Objective: To evaluate the expression of DNMT-2 and HDAC4 genes involved in epigenetic modification of carcinogenesis steps of endometrial carcinoma.

Material and Methods: The cases of the endometrial biopsy materials in the paraffin block between 2009-2019 were selected from the archives of the Medical Pathology Department of Karadeniz Tecnhnical University Faculty of Medicine. The cases were classified as proliferative endometrium, hyperplasia without atypia, endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial carcinoma (grade 1-2-3) having 18 cases in each group. The demographic characteristics of the cases that have been selected from the archive screening, such as age, gravida, comorbidity, smoking history, and tumor grades of endometrial biopsies were determined and recorded from computer records and pathology request forms. Hematoxylin & Eosin stained preparations of the cases were re-evaluated and suitable blocks representing the tumor were selected for immunohistochemical examination. IBM SPSS Statistics 22 was used for statistical analysis. For comparison between groups, parametric One-Way ANOVA test was used in groups with normal distribution, non-parametric Mann-Whitney U Test and Bonferoni corrected Kruskal-Wallis Test were used in groups that did not show normal distribution. H score was used when evaluating DNMT2 and HDAC4. P value of 0.05 and below was considered to be statistically significant.

Results: Considering the average age of the groups, it was found statistically significant that endometrial cancer was seen in advanced age ($p = 0.00$). The difference between the groups in terms of DNMT 2 stromal expression was considered statistically significant ($p = 0.00$). In terms of DNMT 2 stromal expression, a statistically significant difference was found between endometrial carcinoma, endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial hyperplasia without atypia and proliferative endometrium ($p < 0.05$). In terms of DNMT 2 glandular

expression, an increase was observed among the groups towards endometrial carcinoma, and this increase was considered statistically significant ($p = 0.00$).

A statistically significant difference was found between endometrial carcinoma, endometrial intraepithelial neoplasia and endometrial hyperplasia without atypia and proliferative endometrium groups ($p < 0.05$). The difference between the groups in terms of HDAC 4 stromal expression was considered statistically significant ($p = 0.00$). A statistically significant difference was found between endometrial carcinoma and endometrial intraepithelial neoplasia and proliferative endometrium ($p < 0.05$). In terms of HDAC4 glandular expression, a decrease towards endometrial carcinoma was observed among the groups. This decrease was considered statistically significant ($p = 0.00$). In terms of HDAC 4 stromal expression, a statistically significant difference was found between endometrial carcinoma and endometrial intraepithelial neoplasia and proliferative endometrium groups ($p < 0.05$).

Conclusion: It was observed that DNMT 2 and HDAC 4 could be a guide in distinguishing endometrial cancer from precancerous lesions. Being a good biomarker for clinicians to determine diagnosis and treatment; it will enable them to be used in many different types of cancers for the future. According to the results of our study, it was thought that if a more detailed investigation of histone-mediated epigenetic changes in endometrial carcinoma was conducted, it would be possible to better understand the neoplastic process and to develop new targeted therapies.

Keywords: DNMT-2, Endometrial cancer, HDAC-4

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
ÖZET	III
ABSTRACT.....	V
İÇİNDEKİLER	VII
TABLOLAR DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Uterus.....	4
2.1.1. Uterus Embriyolojisi	4
2.1.2. Uterus Anatomisi	4
2.1.3. UTERUS HİSTOLOJİSİ	6
2.2. ENDOMETRİUM KANSERİ.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji.....	6
2.2.2. Histopatoloji.....	7
2.2.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	10
2.3. ENDOMETRİUMUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI	14
2.3.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER	14
2.3.2. ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ	16
2.4. KLİNİK BULGULAR.....	20
2.5. TANI.....	20
2.5.1. Muayene	20
2.5.2. Papanicolaou testi.....	20
2.5.3. Endometrial Biyopsi	21
2.5.4. Laboratuar Testleri.....	21
2.6. PATOLOJİ	21
2.6.1. Histolojik Grade.....	22
2.6.2. Histolojik Tip.....	22
2.7. YAYILIM ŞEKİLLERİ	24
2.8. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler	24
2.8.1. Yaş	24

2.8.2.	Histolojik Tip.....	25
2.8.3.	Histolojik Grade.....	25
2.8.4.	Hormon Reseptör Yapısı	25
2.8.5.	DNA ploidi ve Proliferatif İndeks.....	25
2.8.6.	Tümör Büyüklüğü	25
2.8.7.	Myometrial İnvazyon	26
2.8.8.	Peritoneal Sitoloji.....	26
2.8.9.	Lenfovasküler Alan İnvazyonu	26
2.8.10.	İstmus ve Serviks Yayılımı.....	26
2.8.11.	Adneksiyal veya Uterin Serozal Tutulum	26
2.8.12.	Lenf Nodu Metastazı	26
2.8.13.	İntraperitoneal Metastaz	26
2.8.14.	Onkogen Amplifikasyonu	27
2.8.15.	İrk	27
2.9.	EVRELEME	27
2.9.1.	Evreleme Laparatomisi.....	28
2.10.	TEDAVİ.....	29
2.11.	Endometrium Kanseri Moleküler Yönü	29
2.11.1.	Kanser ve Moleküler Biyolojisi	29
2.11.2.	Epigenetik ve Kanser	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1.	Olgu Seçimi.....	39
3.2.	İmmünohistokimyasal İnceleme	39
3.3.	İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	39
3.4.	İstatistiksel Değerlendirme	40
3.5.	Finansal Destek ve Etik Kurul Kararı:.....	40
5.	BULGULAR.....	41
6.	TARTIŞMA.....	45
7.	SONUÇLAR.....	54
8.	KAYNAKÇA.....	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Endometrial kanser Tip 1 ve 2 özellikleri.....	9
Tablo 2: Endometrial hiperplazilerde kansere ilerleme oranları	15
Tablo 3: Endometrial patolojiler ve özellikleri	16
Tablo 4: EİN sınıflandırmasında kullanılan subjektif tanı kriterleri.	17
Tablo 5: WHO 94 ve EİN Sınıflama Sistemleri ile Elde Edilen Sonuçların Karşılaştırılması	18
Tablo 6: Posmenapozal dönemde uterin kanama sebepleri	20
Tablo 7: DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Endometrium kanseri histolojik sınıflama	21
Tablo 8: Endometrial Karsinomlarda FIGO Grade Tanımlaması	22
Tablo 9: EndometriumKorpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme, FIGO, 2009	28
Tablo 10: Grupların demografik verileri.....	41
Tablo 11: Ek hastalık	42
Tablo 12: Sigara kullanımı	42
Tablo 13: DNMT 2 stromal ve glandüler	43
Tablo 14: Endometrial karsinomun grade sınıflandırmasındaki DNMT 2 ekspresyonu Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
Tablo 15: HDAC 4 stromal ve glandüler	44
Tablo 16: Endometrial karsinom grade sınıflandırmasındaki HDAC 4 ekspresyonu.....	44

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC:	American Joint Committee on Cancer
AML:	Akut Myeloid Lösemi
Ark.:	Arkadaşları
BMI:	Body Mass Index, Vücut Kütle İndeksi
BRCA 1:	Breast Cancer 1 Mutation
βhCG:	β-Subunit of Human Chorionic Gonadotropin
BLPLD:	Bilateral Pelvik Lenf Nodu Diseksiyonu
BT:	Bilgisayarlı Tomografi
CA 125:	Kanser Antijen 125
DM:	.Diabetes Mellitus
D&C:	Dilatation and Curettage, Dilatasyon ve Küretaj
DNA:	Deoksiribonükleik Asit
DNMT-2:	DNA metil transferaz 2
ER:	Estrogene Receptor, Östrojen Reseptör
EH:	Endometrial Hiperplazi
EK:	Endometrial Kalınlık
EİN:	Endometrial intraepitelyal neoplazi
G:	Grade
FIGO:	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Gynecologic Oncology Group
HAT:	Histon asetil transferaz
HDAC:	Histon deasetilaz
HDACi:	Histondeasetilaz inhibitörü
HT:	Hipertansiyon
H/S	Histeroskopi
HER-2	Human epidermal growth factor 2
HNPPC:	Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri
IL:	Interleukin, İnterlökin
K-ras:	Kirsten rat sarkoma (onkogen)
Ki 67	Protein Ki67
K-ras	Kristen Rat Sarcoma (onkogen)
LN:	Lenf Nodu

LVAI: Lenfo vasküler alan invazyonu
MR: Manyetik Rezonans
MSI: Mikrosatellit instabilite
MLH 1: Mut-L protein Homolog 1
NK: Doğal öldürücü (Natural Killer)
PALND: Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu
PET-BT: Pozition Emision Tomografi
PR Progesterone Receptor, Progesteron Reseptör
PTEN: 10. Kromozom üzerinde fosfataz ve tensin homolog delesyonu
p53: Protein 53
p16: Protein 16
p21: Protein 21
PCOS: Polikistik Over Sendromu
PAP- smear: Papanikolaou smear testi
PMK: Post menapozal kanama
p16: Protein 16
p53: Protein 53
TAH-BSO: Total Abdominal Histerektomi-Bilateral Salpingoooferektomi
TVUSG: Transvajinal Ultrasonografi
USG: Ultrasonografi
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
WHO: World Health Organisation, Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanseri; günümüzde artan obezite oranları, azalmış fiziksel aktivite ve uzayan ortalama yaşam süresi ile, önemi artmaya devam eden jinekolojik kanserden biridir [1]. Son verilere göre, dünyada her yıl yaklaşık 400.000 yeni vakanın görüldüğü ve 90.000 civarı hastanın endometrial kanser ve ilişkili nedenlerden hayatını kaybettiği düşünülmektedir [2]. Ayrıca, bahsedilen yaşam tarzı ve ilişkili faktörler nedeniyle 2030 yılına kadar endometrial kanser sıklığında %55'e varan oranlarda artış beklenmektedir [3].

Çoğu vaka erken evrede tanı alır ve %75'inde ilk belirti postmenopozal kadınlarda görülen anormal vajinal kanama şeklindedir. Risk faktörleri arasında; hormon replasman tedavisi, obezite, nulliparite, erken menarş, geç menopoza, tamoksifen kullanımı ve polikistik over sendromu öyküsü gibi artmış östrojen maruziyetini içeren durumlar bulunur [4]. Ek olarak herediter non-polipozis kolorektal kanser (Lynch tip II sendromu) ve Cowden sendromları; endometrium karsinomlarında artmış risk ile ilişkili herediter sendromlardır [5].

Endometrium kanseri iki tipte sınıflandırılmıştır [6, 7]:

•**Tip 1 (grade 1 ve 2 endometrioid karsinom) endometrium kanseri**, en sık saptanan tipidir. Aşırı östrojen maruziyeti ile ilişkili olup, kompleks atipili hiperplaziden kaynaklanabilirler. Genellikle erken evrelerde tanı aldığı için prognozları göreceli olarak daha iyidir.

•**Tip 2 endometrium kanserleri** ise en az görülen endometrium tümörleridir. Grade 3 endometrioid tümör ile non-endometrioid histolojideki tümörleri içerir ve atrofik endometriumdan kaynaklanır. Hormon duyarlılıkları daha azdır. Geç evrelerde tanı aldıklarından dolayı genel olarak Tip 1 olanlara göre daha çok agresiftir ve prognozları daha kötüdür.

Tanı konulurken, anamnez ve fizik muayene sonrası genellikle ultrason ile değerlendirme yapılır [7]. Postmenopozal kadınlarda 4 mm üstü endometrial kalınlık endometrial patoloji açısından oldukça şüphelidir ve endometrial örnek alınmasını içeren ileri inceleme gerektirir [8]. Tanıda şüphe mevcut ise histeroskopi ile beraber dilatasyon ve küretaj yapılabilecek bir diğer ileri tetkiktir [9].

Endometrium kanseri evrelemesi cerrahi olarak yapılır ve Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) sistemi kullanılır[7].Endometrium kanserinin prognozu; evre, miyometriyalinvazyon derinliği, lenfovasküler boşluk invazyonu (LVSI), histolojik grade ve nodal durumu içeren bir grup faktöre bağlıdır. Bu faktörler arasından; hastanın genel sağ kalımı, lenf nodu (LN) metastazı varlığı ve grade ile korelasyongösterenmiyometriyalinvazyon derinliği önemli prognostik faktörlerdir [5, 10].

Günümüzde endometrial kanser tedavisinin, hastanın genel tıbbi durumu ve hastalığın risk sınıflandırmasındaki yerine göre uyarlanması önerilmektedir. Endometrium kanserinde cerrahi öncesi risk sınıflandırması, lenf nodudiseksiyonu yapıp yapmama kararı dahil, cerrahi tedavi planı seçimini etkiler.

Evre I endometrium kanserlerinde standart cerrahi yaklaşım; lenfadenektomiyle beraber veya lenfadenektomi olmadan, total histerektomi ve bilateralsalpingo-ooferektomiye içerir. Lenfadenektomi yapıp yapılmaması kararı hastalığın seyrinde ve adjuvan terapilerin düzenlenmesinde önemli sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle birçok yazar orta ve yüksek risk olarak sınıflanan hastalarda tam cerrahi evrelemeyi önerirken, lenfadenektominin sağ kalımda ek faydasının olmadığını ve yaşam kalitesini etkileyen morbiditeye yol açtığını gösteren çalışmaların olmasından dolayı, düşük risk grubundaki hastalara lenfadenektomi önerilmemektedir [11, 12]. Ek olarak, risk sınıflamasına göre seçilmiş bir grup hastaya over koruyucu cerrahiler ve fertilite koruyucu tedaviler planlanabilir [11].

Erken evre endometrial kanser için standart tedavi cerrahi olmasına rağmen, daha ileri evrelerde multimodalite tedavisi gerekebilir[13, 14] .Bu nedenle ileri evre endometrial kanser için gözlenen morbidite ve mortalite oranlarını azaltmak için yeni hedef tedaviler veya terapötik seçeneklere ihtiyaç duyulmaktadır [15, 16] .

Kanserin başlamasında ve ilerlemesinde genetik ve epigenetik süreçler yer almaktadır. Epigenetik değişiklikler geri dönüşümlü ve kalıtsal olup, primer DNA sekansında değişim yapmadan gen ekspresyonundaki değişimlere DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, post-transkripsiyonel küçük kodlama yapmayan mikroRNA'lar ile neden olmaktadır. Endometrial kanserde MLH1 / MSH2, PTEN ve progesteron reseptör genlerinin susturulmasında DNA hipermetilasyonu ve/veya histondeasetilasyonu (HDAC) önemli bir yer teşkil etmektedir [16]. HDAC ve

DNMT inhibitörlerinin in vitro ve in vivo ortamda endometriyal kanser hücrelerinin büyümesini, E-Kadherin upregülasyonu ve bcl-2 downregülasyonu ile inhibe ettiği gösterilmiştir [17].

Çalışmamızda endometrial karsinomunkarsinogenez sürecinde epigenetik modifikasyonunda yer alan DNMT-2 ve HDAC4 genlerinin ekspresyon düzeylerini proliferatifendometrium, atipisizendometrial hiperplazi, atipiliendometrial hiperplazi ve endometrial karsinom olgularında klinik verileri ile birlikte karşılaştırmalı olarak belirlemeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS

2.1.1. Uterus Embriyolojisi

Genital sistem mezodermal kökenlidir. Dişi ve erkek embriyoda paramezonefrik ve mezonefrik olmak üzere iki çift genital kanal bulunur. Dişi embriyolarda, testosteron hormonu bulunmadığı için mezonefrik kanallar gerilerken, paramezonefrik kanallar gelişir. Dişi cinsiyet gelişiminde ovaryumların ya da hormonların varlığı gerekmektedir. Paramezonefrik kanallar, mezonefrik kanallara paralel olarak pelvik bölgeye doğru uzanıp, pelvik bölgede mezonefrik kanalları ventralden çaprazlayarak birbirlerine yaklaşırlar ve orta hatta gebeliğin altmış üçüncü gününde birleşerek kabaca Y harfine benzeyen bir taslak oluştururlar. Uterovajinal primordium denen bu yapı, uterus ve vajinayı oluşturur. Endometrial stroma ve myometrium, komşu splanknik mezenşimden gelişir [18, 19].

Paramezonefrik kanallar birbirleriyle birleşirken iki peritoneal katlantıyı da orta hatta çekerek uterus broad ligamentlerini oluştururlar, uterus ve broad ligamentler yoluyla pelvik bölge rektouterin ve vezikouterin poşlara ayrılır [19]. Uterin korpus, endometrium, myometrium ve seroza katları gebeliğin dokuzuncu haftasında farklılaşmaya başlar. Bir hafta sonra ise endometriumdaki bezler oluşur, gebeliğin ilerleyen haftalarında endometrium ve myometrium gelişmeye devam eder. Doğumdan yaklaşık bir ay sonra annenin hormonal etkisini kaybederek, endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır [20, 21].

2.1.2. Uterus Anatomisi

Uterus, pelvis boşluğunda bulunan, mesane ile rektum arasında, çoğunlukla kas dokusundan meydana gelen bir iç genital organdır [22]. Yetişkin, doğum yapmamış, genç kadınlarda boyutları 8x5x2,5 cm, ağırlığı 40-50 gr kadardır. Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir [23]. Fundus uteri, uterusun en üst kısmı olup, tuba uterinaların uterusu açıldıkları alanın üzerinde kalan bölümüdür [24]. Korpus uteri, uterusun esas parçası olup, tuba uterinaların uterusu açıldıkları alandan istmusa kadar uzanır. Korpus uteri, fundustan istmusa giderek daralır ve iki yüzü vardır[24]

Facies anterior (vesicalis): Ön yüz vesicauritaria'ya uyar. Periton istmusa kadar iner ve buradan mesaneye atlar. Uterus ile mesane arasındaki boşluğa *ekscavatio vesicauterina* denir.

Facies posterior (intestinalis): Periton ile örtülüdür. Uterus ile rektum arasındaki çıkmaza *ekscavatio rectouterina* denir. Bu yüz sigmoid kolon ile komşudur [25].

İstmus 0,5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vajinanın duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Uterin serviks, istmusun kaudalinden başlar ve yaklaşık 3 cm uzunluğundadır. Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vajinaya açılır. Uterus önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise *Douglas* çıkmazı ile kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda *ligamentum latum*, uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşuluk yapar. Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır.

Ligamentum latum uteri (broad ligament), uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur, uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak parietal periton ile devam eder.

Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri); Uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır.

Ligamentum cardinale (Mackenrodt bağı); Serviks ve vajinanın üst kısmını pelvis yan duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır.

Ligamentum uterosacrale, Serviksin supravaginal kısmından rektumun yanlarına doğru uzanır. Rektumu yanlardan sardıktan sonra sakral 2-3 vertebraların üzerini örten faciada sonlanır. *Excavatio rectouterina* ve *douglas* çıkmazının lateral sınırını bu ligament oluşturur.

Ligamentum pubocervicale, uterusu alttan destekler[23].

Uterus çift taraflı internal iliak arterden gelen uterin arterlerle beslenir. Bu arterler üstte arteria ovarica, altta arteria vaginalis ile anastomoz yapar. Arteria uterinanın uterus duvarına giren dalları aa. Arcuatae anteriores ve aa. Arcuatae posteriores olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu dallar dairesel olarak myometriumdaki arterler ve karşı taraftan gelen dallar ile anastomoz yapar. Arteria arcuata myometriyumun derin tabakalarını besleyen ve endometriuma gidecek olan rami

radialesin spiral dalları (aa. Spirales) mukozaya geçer ve morfolojik olarak endometrial siklutan etkilenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Uterusun lenf damarları iki grup halindedir. Yüzeyel olanlar peritonun altında ve derin grup damarlar ise uterus duvarında yer alırlar. Uterusa gelen sinirler ligamentum latum uterinin tabanında vajinanın üst tarafında yer alan pleksus uterovaginalisten gelir. Bu pleksustan ayrılan bazı lifler, arteria vaginalis ile aşağıya serviks uteriye ve daha yukarı kısımlara gider. Serviks uteriye giden sinirler bir pleksus oluştururlar. Bu pleksus içinde küçük paraservikal gangliyonlar bulunur. Bunlardan biri diğerlerine göre daha büyüktür. Buna ganglion servikaleuterin adı verilir. Nervi uterinin dalları arterlerle beraber myometrium ve endometrium içinde dallara ayrılır. Preganglioner sempatik lifler medulla spinalisin T12-L1 segmentlerinden gelir. Preganglioner parasempatik lifler medulla spinalisin S2-4 spinal segmentlerinden gelir. Sempatik lifler uterusu kontraksiyon ve vazokonstriksiyon, parasempatik lifler uterusu inhibisyon ve vasodilatasyon sağlar.

2.1.3. UTERUS HİSTOLOJİSİ

Uterus üç tabakadan meydana gelmektedir.

Tunica Serosa (Perimetrium): En dış tabakadır. İnce bir bağ dokusu tarafından desteklenen peritondan oluşur.

Tunica Muskularis (Myometrium): Kan damarlarının, lenflerin ve uterusu gelen sinirlerin bulunduğu düz kas liflerinden oluşarak uterusun en büyük bölümünü oluşturur.

Tunica Mukoza (Endometrium): Tuba uterinaların da iç yüzünü döşeyen ve fimbria ovaricada periton ile birleşen en iç tabakayı meydana getirir. Endometrium morfolojik olarak iki kısımdan oluşur. Endometriumun 2/3 üst tabakası fonksiyonel tabaka, 1/3'lük alt tabaka bazal tabaka olarak tanımlanmıştır. Bu tabakada proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon olayları gerçekleşmektedir. Bazal tabaka ise menstruasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlamaktadır.

2.2. ENDOMETRİUM KANSERİ

2.2.1. Epidemiyoloji

Kadınlarda görülen tümörlere baktığımızda ilk sırada meme kanseri yer alır. Genital kanserler incelendiğinde ise gelişmiş ülkelerde endometrium kanseri en sık

görülen jinekolojik malignite iken; gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra 2. sırada yer aldığı görülmektedir. Her yıl dünya genelinde 287.100 kadın bu hastalığın tanısını almaktadır [26]. 2018 yılında eklenen 63230 yeni vaka ve 11350 ölen vaka ile Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık görülen jinekolojik malignite olan endometrium kanseri insidansı ve mortalitesi her geçen yıl artmaya devam etmektedir [27]. Endometrium kanseri insidansı ülkeler arasında geniş farklılıklar göstermektedir. Endometrium kanseri; Avrupa, Kanada, Yeni Zelanda, İngiltere, Avustralya ve Amerika'da yüksek; Afrika, Asya, Orta ve Güney Amerika'da düşük insidansa sahiptir [28].

Endometrium kanserinde hastalar erken dönemde semptom vermelerinden dolayı yaklaşık %75-80'i evre I de tanı almaktadır. Erken evre endometrium kanseri tanısı alan olgular iyi bir prognoza sahip olup, 5 yıllık genel sağkalım oranları yaklaşık %90 olarak gözlenmiştir. Tanı alan hastaların yaklaşık %20-25 'i ileri evrede tanı almakta ve III. veya IV. evrede başvurumaktadır. 5 yıllık sağkalım oranları ise evre 3 te %60, evre 4 te ise %20'dir [29]. Prognoz erken evreler için iyi olsa da endometrial kanserin insidansı ve nüks oranları artmaya devam etmektedir. Tahmine göre 2030 yılına kadar bu kanserin görülme sıklığında %55 artış olabileceğini öngörüyor[3]. Endometrium kanseri olgularının %95'i 40 yaş üzerindedir. Genellikle altıncı ve yedinci dekada görülür. Ortalama yaşı 65'tir. Endometrium kanserinin %70'i postmenopozal ve %25'i premenopozal dönemde görülür[30].

2.2.2. Histopatoloji

Endometrium karsinomları, histomorfolojik, etyolojik, genetik, patogenetik, prognozları ve tedavi yönetimleri olarak iki farklı tipi vardır [31, 32].

Tip I endometrium kanseri, endometrium kanserinin en sık görülen tipidir. Vakaların yaklaşık olarak %75'ini oluşturur. Aynı zamanda endometrial adenokarsinom olarak da bilinir. Yaklaşık %75'i çoğunlukla düşük grade, östrojen reseptörü pozitif, diploid genetik yapıda ve hiperöstrojenizm ile ilişkilidir. Tip I endometrium kanserinin öncül lezyonu atipik kompleks hiperplazi olarak tanımlanmaktadır [33, 34]. Hiperöstrojenizm obeziteye, anovulasyona, ekzojen östrojen kullanımına veya androjenlerin östrojene periferik dönüşümüne bağlı olabilir[32]. Diğer ilişkili bulgular arasında ise geç menopoz, nulliparite, diabetes

mellitus ve hipertansiyon vardır. Tip I endometrium kanseri tanı aldığında çoğunlukla erken evre ve düşük gradelidir[29].

Tip II endometrium kanseri, genellikle seröz veya berrak hücreli histolojide olup, sıklıkla anöploid yapıdadır. Tip II endometrium kanserleri, endometrium kanserlerinin yaklaşık olarak %10-20'sinden sorumludur. Genellikle atrofik endometrium zemininde gelişir. Tip I kansere göre yüksek grade ve daha agresif klinik süreç izlenir. Tanı aldıklarında genellikle uterus dışı yayılım göstermiş olurlar. Yüksek östrojen seviyeleriyle ilişkisiz, çoğunlukla obez olmayan yaşlı kadınlarda görülür [35].

Bu iki grup farklı moleküler değişikliklerle ilişkilidir. Tip I endometrium kanserinde sık görülen genetik değişiklikler PTEN [36-43], K-ras veya β -katenin genlerindeki [44-46] mutasyonları içerir. Tip II tümörde ise sıklıkla HER2 / neu, p53, p16, e-kaderin ve heterozigotluk kaybı görülür [47, 48]. Bu farklı moleküler değişiklikler, prognostik farklılıkların altını çizmektedir. Tip I endometrium kanseri hastalarının %70'inde tümör uterus ile sınır olup, hastaların 5 yıllık sağkalımı %85'in üzerindedir. Tip II endometrium kanseri, miyometrial invazyon hiç olmasa bile daha agresif bir klinik seyir ve kötü bir prognoz gösterir. Hastaların üçte birinden fazlasında tümör uterus dışına yayılmıştır ve 5 yıllık sağkalımı %20'dir[49-53]. PTEN tümör supresör genin inaktivasyonu, endometrium kanseri prekürsörlerinde en erken tespit edilen ve en sık izlenen (tip I olguların yaklaşık %83'ünde) genetik defektir [37]. PTEN gen kaybı hem endometrium kanserinde hem de endometrial hiperplazi olgularında gösterilmiştir. PTEN gen kaybı veya bu gendeki değişiklikler sonrasında mamaliantarget of rapamycin (mTOR) yolağının stimülasyonuna sebep olarak, bu da anormal hücre çoğalması ve apoptozis inhibisyonuna neden olmaktadır [54]. K-ras gen mutasyonları da PTEN gen mutasyonlarında olduğu gibi mTOR yolağında aktivasyona yol açmakta ve endometrioid tip kanserlerde yaklaşık %30 oranında görülmektedir [41]. K-ras gen mutasyon varlığı bağımsız bir olumsuz prognostik faktör gibi görünmektedir [55]. Endometrioid tip tümörler bazen de mikrosatellit instabiliteye (MSI) neden olan DNA mismatchrepair genlerinde (MLH1, MSH2, PMS2, MSH6) görülen sporadik mutasyonlar sonucu oluşur [24]. PTEN gen mutasyonu olan tümörlerde MSI'nin %60-80 oranında varlığı ortaya konmuştur. Mutasyona sahip bu gen

beraberliğine rağmen β -katenin gen mutasyonları ise genellikle izoledir ve endometrioid tip kanserlerde olguların yaklaşık üçte birinde görülmektedir [56].

P53 gen mutasyonları seröz tip endometrium kanserinde %90 oranında görülmektedir [57]. Normal bir hücrede, normal işleyiş içerisinde p53 gen ürünleri hücre siklusunu kontrol altında tutar ve eğer DNA hasarı gibi bir durum ortaya çıkmışsa bu durumda özellikle hücrenin apoptozisini uyarır. P53 gen mutasyonu varlığında ise hücre apoptozise uğramaz ve anormal bir şekilde çoğalmaya başlar. P16 geni de aynı şekilde tümör supresör aktiviteye sahiptir, bu gendeki inaktivasyon kontrolsüz hücre çoğalmasından sorumludur. P16 gen mutasyonları ise seröz tip endometrium kanserinin %45'inde görülmektedir [58]. HER2/neu geni iyi tanımlanmış bir onkogendir ve bu gendeki aşırı ekspresyon tümör gelişiminden ayrıca sorumludur. E-kadherin ise transmembran bir proteindir ve tip II endometrium kanserli olguların %87'sinde görülmektedir. E-kadherin'in azalmış ekspresyonu hücreler arası bağlantının kaybolmasına neden olur. Bu durumun özellikle tümör hücre motilitesine neden olduğu gösterilmiştir[37]. E-kadherin kaybı ise genellikle ileri evre ile ilişkilidir, aynı zamanda seröz ve berrak hücreli karsinomlarda görülür [59].

Tablo 1: Endometrial kanser Tip 1 ve 2 özellikleri

Endometrial kanser	TİP 1	TİP 2
Yaş	45-55	55 ve üzeri
Prognoz	İyi	Kötü
Menopoz durumu	Pre ve postmenopozal	Postmenopozal
Östrojene maruziyet	Var	Yok
Obezite ile ilişkisi	Var	Yok
Histolojik tip	Endometrioid	Seröz ve berrak hücreli
Tümör grade	İyi diferansiye	Kötü diferansiye
Miyometrial invazyon	Minimal ve yüzeysel	Derin
ER/PR reseptörü	+	-
Moleküler genetik	PTEN, K-ras, B-cadherin ve mikrosatellit	P53 overekspresyonu, HER-2/neu over ekspresyonu ve p16 inaktivasyonu
Ki-67 proliferasyonu	Az	Çok
İnsidans	%85	%15
Prekanseroz lezyon	AEH/proliferatif endometrium	EIC/atrofik endometrium
DNA ploidy	Diploid	Aneuploid

2.2.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Sosyo-Ekonomik Seviye: Sosyo-ekonomik düzeyi yüksek olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski daha yüksektir. Östrojen içerikli doğum kontrol ilaçlarının ve östrojen replasman tedavisinin eğitilmiş kadınlarda daha fazla kullanılmasına bağlı olarak endometrium kanseri görülme insidansı daha yüksek görülmüştür[60, 61].

Aile Öyküsü: Bazı çalışmalarda, endometrium kanseri aile öyküsü olan kadınlarda endometrium kanseri riskinde küçük bir artış olduğu gösterilmiştir [62]. Ayrıca aile öyküsü olan, 50 yaş altındaki kadınlarda bu risk daha yüksektir[63, 64]. Birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü olanlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski genel popülasyona kıyasla daha yüksek görülmüştür [65]. HNPCC-gen mutasyonuna sahip kadınlarda genellikle 50 yaşından önce endometrium kanseri gelişebilmektedir[64, 65].

Lynch Sendromu: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC) olarak da bilinen Lynch sendromlu kadınlarda genç yaşlarda diğer kanserler gibi over, kolon ve endometrium kanser gelişme riski de artmıştır. MLH1 ve MLH2 hata onarım genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Mutasyon taşıyıcıları yaşam boyu %27 ile %71 oranları arasında endometrium kanseri gelişme riskine sahiptir.

Cowden Sendromu: Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı geninde bir mutasyonun olduğu otozomal dominant bir sendrom olup, karakteristik mukokutanöz lezyonlara ilaveten yüksek oranda uterus leiomyomları ve endometrium, meme, tiroid, kolorektal ve böbrek kanseri riski yüksekliği ile karakterizedir[66].

BRCA Geni: BRCA genlerindeki mutasyon taşıyıcılarında, esas olarak meme ve over kanseri riski yüksektir. Bazı veriler BRCA1 mutasyonlarının endometrium kanseri ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir[67].

Meme Kanseri: Meme kanseri öyküsü olup tamoksifen kullanan kadınlar, endometrium kanseri gelişimi için bir risk faktörüdür. Gerek meme kanseri gerekse de endometrium kanserinin patofizyolojisinde genetik yatkınlık ve karşılanmamış östrojenik uyarı etkilidir[68, 69].

Menstrüel Faktörler: Erken menarşın ve geç menapozun endometrium kanseri riskini artırdığı düşünülmektedir [70, 71]. Özellikle anovulatuvar siklusların varlığı ya da menstrual siklusun devam ettiği yılların uzunluğu endometrium kanseri ile ilişkilidir[72].

Aşırı Östrojen Maruziyeti: Östrojen yüksekliği endojen ya da eksojen nedenlerle olabilir. Endojen nedenler arasında obezite, polikistik over sendromu ve östrojen salgılayan tümörler bulunmaktadır. Eksojen nedenler arasında ise en önemlileri tamoksifen tedavisi ve postmenopozal hormon replasman tedavisidir. Bir yıllık progesteron olmaksızın sistemik östrojen tedavisi kullanan kadınların %20-50'sinde endometrial hiperplazi geliştiği saptanmıştır[73]. Birçok vaka-kontrol ve prospektif çalışmalarda, endometrial karsinom insidansının artmış olduğu gösterilmekte olup, göreceli risk 1,1 ile 15 arasında değişmektedir [74-76]. Bu risk hem östrojen dozu hem de kullanım süresi ile ilişkilidir. Bazı over tümörleri östrojen üretir ve endometrium kanseri ile sonuçlanabilir. Granüloza hücreli tümörler endometrial neoplazi ile en çok ilişkilidir. Granüloza hücreli tümörlü hastalara yapılan endometrial biyopsiler sonucunda %25-50 endometrial hiperplazi ve %5-10 endometrium kanseri geliştiği saptanmıştır.

Anovulatuvar kadınlarda ise, seks steroid hormonları üretilir, fakat siklik olmayan düzensiz uterin kanamalarla sonuçlanır. Özellikle, yetersiz progesterona karşılık önlenemeyen östrojen üretimi, endometriumun sürekli proliferasyonuna neden olarak endometrial hiperplazi veya kansere yol açabilir [77].

Obezite: Obezite premenopozal ve postmenopozal endometrium kanseri için önemli bir risk faktörüdür. Üç milyondan fazla kadının yer aldığı 19 prospektif çalışmanın incelendiği bir metaanalizde, 5 kg / m²'lik vücut kitle indeksi (BMI) her bir artış, endometrial karsinoma gelişme riskini önemli derecede artırdığı saptanmıştır [1].

Obezite östrojen fazlalığı, insülin direnci ve inflamasyondan oluşan toksik bir durumdur. Östrojen fazlalığının nedeni yağ dokusunda adrenal androjenlerin östrojene aromatize edilmesidir. Endometriumun fazla ya da karşılanmamış östrojen ile uyarılması tümör gelişimini başlatmaktadır. Obezite insülin fazlalığı ve insülin direnci nedeni ile de endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. İnsülin artışı,

insülin-benzeri büyüme faktörü (IGF-I) bağlayıcı protein düzeyini düşürür. Bu durum IGF-I düzeyini artırarak PI3K-Akt-mTOR yolağını uyararak hücrel çoğalmayı artırır. Bu yolağın inhibitörü adiponektin isimli proteindir. Serumda adiponektin miktarı insülin direnci ile ters orantılıdır. Obezitede ortaya çıkan kronik yangısal durum birçok sitokinin ortaya çıkmasına ve tümör gelişimine katkıda bulunmaktadır [78].

Polikistik over sendromu: Androstenedion ve östron normalin 3-4 kat üstünde bulunur. Mevcut progesteron, artmış olan androstenedion ve östronu karşılayamaz ve hiperplazik değişiklikler oluşur.

Östrojen salgılayan tümörler: Granüloza hücreli tümör en sık östrojen salgılayan tümördür. Bu hastalara yapılan endometrial biyopsiler sonucunda eş zamanlı %25-50 endometrial hiperplazi ve %5-10 karsinom saptanmıştır [79].

Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri: Tamoksifen hem agonist hem de antagonist etki gösteren selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen, memede güçlü antiöstrojenik etki gösterirken endometriumda zayıf östrojenik etkinlik gösterir. Tamoksifenin endometrium kanseri riskini artırmasının nedeni, endometriumda karşılanmamış östrojen etkisi oluşturması ile ilişkilidir[80]. Tamoksifen kullanımı özellikle postmenapozal kadınlar için artmış endometrium kanseri riski ile ilişkilendirilirken premenapozal kadınlar için risk belirsizdir[81]. Bu etki doz ve süreye bağlıdır. 2 yıldan fazla kullanıldığında, endometrium kanseri riski 2-3 kat artmaktadır [82]. Endometrium kanseri insidansı tamoksifen kullanan kadınlarda %0,38, kullanmayanlarda %0,19 bulunmuştur. Tamoksifen kullanımı ve yaşı 35'in üzerinde olması ile endometrium kanseri arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Üç yıl ve daha fazla tamoksifen kullanım süresi olan hastalarda 4,08 kat artmış risk saptanmıştır [83].

Hormon replasman tedavisi (HRT): HRT'nin 5 yıl kullanımı sonrası endometrium kanseri riskinin 2-3 kat, 10 yılda ise 10 kat arttığı ve tedavinin kesilmesini izleyen 5 yıl ve sonrasında da riskin yüksek olduğu saptanmıştır [84].

Diabetes Mellitus ve Hipertansiyon: Diabetes mellitus (DM), hipertansiyon ve safra kesesi hastalıklarının varlığı endometrium kanseri ile ilişkilendirilmiştir [85, 86]. Çalışmalarda endometrium kanserli hastalarda bozulmuş glukoz toleransının,

endometrium kanseri olmayanlara göre daha sık olduğu görülmüştür. Öncelikle obezite olmak üzere komorbid faktörler risk artışının esas sorumlusu olduğu tespit edilmiştir [86-88]. Hipertansiyonun da DM'e benzer mekanizmayla, obez kadınlarda endometrium kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir. Tip 2 DM'lu hastalarda endometrium kanser gelişme riski tip 1 DM'lulara göre daha yüksektir. Diyabetes mellituslu hastalarda endometrium kanseri riskinin normale göre yaklaşık 2,5-3,4 kat arttığını tespit eden araştırmalar vardır [89]. Kan basınçları 140/90 mm Hg'nın üzerinde olan obez hastalarda endometrium kanseri gelişme riski ise yaklaşık 3,5 kat artmıştır [90].

Nulliparite ve İnfertilite: Endometrium kanser riski parite ile ters ilişkilidir. Nulliparite ve infertilite endometrium kanseri için bağımsız risk faktörleri olarak görülmemektedir; muhtemelen infertil kadınlarda anovulatuvar döngülerin sıklığı ile birliktelik vardır [91].

Diyet: Endometrium kanser riskini artıran spesifik yiyecek veya içecek yoktur. Çalışmalar da yüksek glisemik diyet ile gelişmekte olan endometrial karsinom arasında bir ilişki bulmuştur, fakat bu çoğunlukla obeziteye bağlıdır [92]. Hayvansal proteinden ve yağdan zengin besinlerle beslenme alışkanlığı olan kadınlarda endometrium kanseri görülme riski artmaktadır [93, 94].

İrk: Beyazlarda insidans, siyahlara göre daha yüksektir, fakat prognoz daha iyidir [95, 96].

Sigara: Sigaranın başta akciğer kanseri, kolon kanseri gibi pek çok kansere yol açtığı kanıtlansa da, sigara içenlerde endometrium kanseri daha az görülmektedir [87, 97]. Bunun nedeninin, nikotin karaciğerde östrojenin yıkımını arttırması ve metabolizmasını hızlandırması olabileceği düşünülmektedir.

Oral kontraseptifler(OK): Oral kontraseptiflerin en az bir yıllık kullanımı endometrium kanser riskini %30-50civarında düşürmektedir ve OKS kullanımı bittikten 30 yıldan daha fazla sürede bu olumlu etkinin devam ettiği gösterilmiştir[98, 99]. Hormonal kontraseptiflerin yararı, endometrial proliferasyonu baskılayan progesterondan kaynaklanmaktadır.

Emzirme: Yapılan 17 çalışmada 8.981 kadın içeren metaanaliz sonuçlarına göre emzirmenin endometrium kanserinde koruyucu bir faktör olduğu tespit edilmiştir.

Emzirmenin her dönemiyle endometrium kanser riskinde %11 azalmanın olduğu gösterilmiştir. Mevcut riskteki azalma için en az 3 aylık emzirme döneminin olması gerektiği ve 9 aydan sonra emzirmenin ise bu riskteki azalmayı etkilemediği görülmüştür [100].

2.3. ENDOMETRİUMUN PREKANSERÖZ LEZYONLARI

2.3.1. ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLER

Endometrium kanserine progrese olabilen ya da kanserle eş zamanlı bulunabilen, endometrial gland ve stromadaki düzensiz proliferasyondur. Endometrial hiperplazi endometriumdaki glandüler dokunun stromal dokuya oranının 1'den fazla olmasıdır. Endometrial hiperplaziler, karşılanmamış endojen veya eksojen östrojenik stimülasyona bir cevap olarak meydana gelmektedir. Bu bakımdan risk faktörleri tip 1 endometrium kanseri gelişiminde rol oynayan etkenlerle benzerdir. Hiperplazilerin en sık nedeni, anovulatuvar sikluslardır, diğer risk faktörleri ise obezite, nulliparite, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menopoza, ekzojen östrojen kullanımı (hormon replasman tedavisi, tamoksifen kullanımı), östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör, tekoma), adrenal androjen salgılayan tümörleri (adrenal androjenlerin periferik dönüşümü) içerir[101].

Endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesi gereken hasta grupları:

- >40 yaş anormal uterin kanama
- <40 yaş anormal kanamaları + risk faktörlerini taşıyan hastalar (PCOS, obezite, tamoksifen, aile hikayesi)
- Medikal tedaviye yanıt vermeyen kanama
- Karşılanmamış postmenopozal östrojen tedavisi alanlar
- Smear de anormal endometrial hücre varlığı
- 35 yaş üstü smearde atipik glandüler hücre (+) hastalar
- >40 yaş, smearde endometrial hücre saptananlar
- Hereditör non-polipozis kolorektal kanseri olan olgular (30-35 yaş)

Bugüne kadar endometrial hiperplaziler, birçok kez değişik şekillerde sınıflandırılmışlardır. Sınıflamaların terminolojisine baktığımızda Camphell ve Barter (1961), Beutler (1963), Gusberg ve Kaplan (1963), Gore ve Hertig (1966), Vellios (1972), Hendrickson ve Kempson (1979) ve Tavassoli ve Kraus (1978) tarafından çeşitli sınıflama sistemleri önerilmiştir [102]. 1985'te Kurman ve Norris

EH'leri glandüler karmaşıklık ve birikim varlığı ya da yokluğu gibi morfolojik yapıya dayanarak basit veya kompleks; sitolojik ve nükleer atipinin varlığına ya da yokluğuna göre de atipili veya atipisiz olarak tanımlamışlardır [103]. Bu sınıflandırma 1994 yılında World Health Organisation (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından kabul edilerek daha sık kullanılmaya başlanmıştır. WHO 94 şeklinde adlandırılan bu sınıflama günümüzde halen en sık kullanılan sınıflama sistemidir. WHO 94 sınıflaması 4 gruba ayrılmıştır.

- 1- Basit atipisiz hiperplazi:** Şekil ve boyut olarak farklılık gösteren ve bir kısmında kistik genişleme olan bezler vardır.
- 2- Basit atipili hiperplazi:** Basit atipisiz hiperplaziye sitolojik atipinin eklenmiş halidir.
- 3- Kompleks atipisiz hiperplazi:** Bezler birbiriyle yaklaşmış; ancak stroma ile ilişkisi seyrekleşmiştir. Nükleuslar proliferatif endometriumdaki gibi uniform, oval ve psödostratifiyedir. Nükleoluslar belirsizdir.
- 4- Kompleks atipili hiperplazi:** Glandlar düzensiz, sıkıca sıralanmış ve sırt sırta vermiştir. Glandlarda papiller intraluminal tomurcuklanmalar vardır. Glandların stroma ile ilişkisi çok azalmıştır. Nükleer membran boyunca kromatin kümelenmenin olduğu, büyük, veziküler nükleuslar vardır. Nükleoluslar belirginleşmiştir.

Endometrial hiperplaziler, endometrium kanserine ilerleme gösterebilirler. Kansere ilerleme riski atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır[104]. Ayrıca hastanın yaşı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormon maruziyeti progresyonu etkilemektedir [105, 106]. Basit hiperplazilerin çoğu spontan geriler, yaklaşık %18'i persiste eder, %3'ü kompleks atipili hiperplaziye ve %1'i endometrial adenokarsinoma ilerler [103].

Tablo 2: Endometrial hiperplazilerde kansere ilerleme oranları

Histoloji	Progresyon oranı
Atipisiz Basit Hiperplazi	%1
Atipisiz Kompleks Hiperplazi	%3
Atipili Basit Hiperplazi	%8
Atipili Kompleks Hiperplazi	%29

2.3.2. ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

EİN sistemi esasen WHO 94'e göre endometriumun gerçek prekürsör lezyonlarının doğru şekilde saptanabilmesi ve hiperplazisi olan hastaların tedavisinin daha iyi yönlendirilebilmesi için geliştirilmiş bir sınıflamadır. Benign, premalign ve malign lezyonları belirlemek için histomorfolojik, genetik ve klinik bilgiler toplanarak oluşturulan daha objektif patolojik kriterleri içerir[107, 108].

EİN sınıflamasının tanı kriterleri:

1. Monoklonal büyüme
2. Boyut >1mm veya >10 gland
3. Stromal volüm<%55
4. Komşu normal endometriuma göre hücresel değişiklik
5. Kanser dışlanmalı

Bu sınıflandırma sisteminde endometrial patolojiler değişik klinik yaklaşımlar gerektirecek üç ana gruba ayrılmıştır: endometrial hiperplazi veya benign endometrial hiperplazi, EİN ve karsinom (**Tablo 4**)[109].

Tablo 3: Endometrial patolojiler ve özellikleri

Tanı	Topografi	Fonksiyonel Kategori	Tedavi
Endometrial Hiperplazi	Fokal	Östrojen Etkisi	Hormonal
EİN	Fokal başlar, diffüze ilerler	Prekanser	Hormonal veya Cerrahi
Karsinom	Fokal başlar, diffüze ilerler	Kanser	Cerrahi

EİN sınıflama sistemine göre benign endometrial hiperplazide tipik olarak anovülasyon veya başka nedenlerle ortaya çıkan karşılanmamış östrojen maruziyetinden kaynaklanan benign yapısal değişiklikler vardır. Endometrial hiperplazilerde glandlarda birkaç adet kistik genişlemenin olduğu persistan proliferatif endometriumdan çoğu genişlemiş kıvrımlı glandların olduğu kistik glandüler hiperplaziye kadar değişen morfolojik farklılıklar vardır. Bu lezyon poliklonaldır ve hormon bağımlı olduğu için hormonal tedavi önerilir.

EİN ise gerçek endometrial prekanseröz lezyondur. EİN'in objektif tanısı için moleküler testler kullanılarak monoklonalite ve PTEN mutasyonu ortaya konmalı, stromal hacmi ölçmek için kompüterize morfometrik analiz yapılarak hesaplanan D

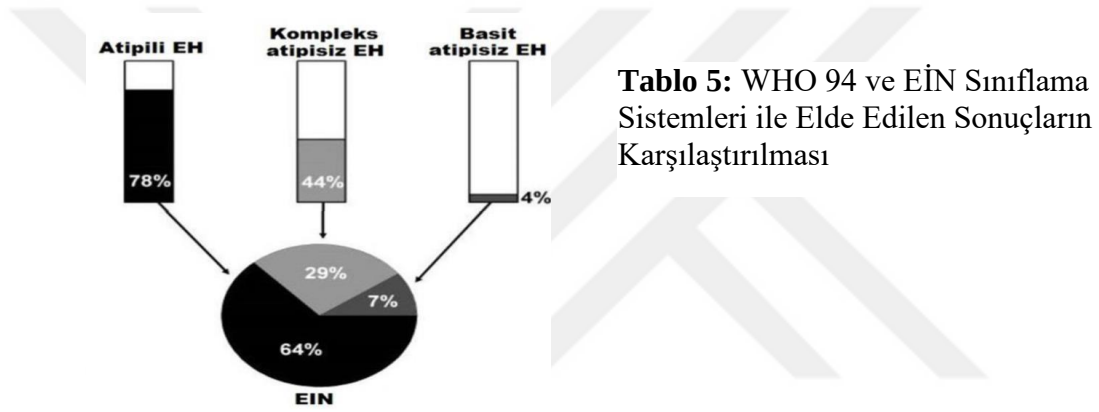
skorunun da 1' in altında olduğu gösterilmelidir [38, 109-113]. $D = 0,6229 + [0,0439 \times (\text{gland/stroma oranı})] - [3,9934 \times (\text{kısa nükleer aks standart deviasyonu})] - [0,1592 \times (\text{dış yüzey dansitesi})]$. D skor metodu ile spesmenler benign ($D > 1$), arada ($0 < D < 1$) veya EİN ($D < 0$) olarak sınıflandırılır. Fakat; bu testler günlük rutinde kullanım için uygun olmayan testlerdir. Bu nedenle EİN tanısında konvansiyonel ışık mikroskobu ve hematoksilen-eozinle boyalı preparatlar kullanılarak ulaşılabilecek subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Subjektif EİN tanısı için Tablo 5’de belirtilen 5 kriterin tamamının mevcut olması gereklidir [114].

Tablo 4: EİN sınıflandırmasında kullanılan subjektif tanı kriterleri.

Kriter	Yorum
Yapı	Gland>stroma alanı
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap > 1 mm
Taklit eden lezyon ekarte edilir	Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, polipler ve onarım süreci
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme

Bu kriterler kullanılarak elde edilen EİN tanısının objektif EİN tanısı ile uyumunun yüksek olduğu saptanmıştır[115]. Biyopsi örnekleri çok küçük veya ileri derecede fragmente olursa tanı için gerekli olan fokal değişiklikler her zaman göze çarpmayabilir. Bu nedenle tanı için patoloğ öncelikle spesmeni küçük büyütmede incelemeli ve tanı için yoğunlaşması gereken alanı seçmelidir. Bir başka önemli husus ise progesteron tedavisi verilen hastalardan alınan biyopsi örneklerinin incelenmesidir. Bu durumda stromal psödodesidualizasyon oluşacak, stromal komponentin miktarının artması sonucunda glandlar birbirinden uzaklaşacaktır. Bu değişiklikler tanı kriterleri arasında yer alan gland dansitesi ve lezyon boyutu gibi önemli özellikleri etkileyeceği için tanısal güçlükler neden olabilmektedir. Bu nedenle jinekolog tarafından patoloji istek kağıdında hastanın bu tür bir tedavi aldığından ve tedavinin detaylarından bahsedilmelidir. Daha uygun olan yaklaşım ise özellikle hormonal tedaviden kaynaklanan tanısal problem söz konusu ise çekilme kanamasından 2-4 hafta sonra tekrar biyopsi yapılmasıdır [114].

EİN sistemindeki tanımlama sınıfları WHO 94 tanı sınıfları ile birebir örtüşmez. Örneğin eski sınıflamada kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alanların tümü yeni sınıflamada EİN tanısı almaz. Tersine eski sınıflamada basit veya kompleks atipisiz endometrial hiperplazi saptanan hastaların preparatları yeni sınıflama sistemi kriterleri kullanılarak tekrar incelendiğinde belli oranda EİN tanısı konabilmektedir. Yine de her iki sınıflama sisteminin belli oranda kesiştikleri alanlar da mevcuttur. Buna göre; EİN tanılarının %64'ünü WHO 94 kriterlerine göre kompleks atipili endometrial hiperplazi tanısı alan hastalar oluşturmaktadır ve atipili hiperplazi saptanan hastaların önemli bir kısmında histopatolojik bulgular EİN varlığı ile uyumludur (**Tablo 5**) [115].



EİN tanımı hem dünya genelinde, hem de ülkemizde henüz yaygın olarak kullanılmamasına rağmen EİN tanısının ileride endometrium kanseri gelişimi riski ile önemli oranda korele olduğu saptanmıştır [110, 115]. EİN tanısı alan hastaların %41'inde 1 yıl içinde endometrium adenokarsinomu saptanırken 1 yıl içinde kanser saptanmayan hastalarda ise zaman içinde kanser gelişimi açısından artmış risk söz konusudur [101]. Endometrial biyopsi örneklerinde kompüterize morfometrik analiz kullanılarak hesaplanan D-skoru 1 veya altında saptanan hastalarda D-skoru 1'in üzerinde olanlarla karşılaştırıldığında endometrium kanseri gelişme riski 45 kat arttığı saptanmıştır [116-119].

D-skoru ile WHO 94 sınıflamasının karşılaştırıldığı ve tanı sonrası hastaların en az 10 yıl izlendiği bir çalışmada D-skorunun kansere progresyonu belirleme açısından sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerinin sırasıyla %100, %78, %100 ve %58 olduğu, bunların WHO 94 sınıflama sistemi

kullanıldığında ise %89, %60, %94 ve %44 olduğu gösterilmiştir. Buna göre kompüterize morfometrik analiz kullanıldığında hastalardan endometrium kanserine progresyon açısından risk altında olanlar doğru bir şekilde saptanabilmektedir [119].

Kompüterize morfometrik analiz yöntemi günlük rutinde kullanımı uygun olmayan bir yöntem olduğu için EİN tanısını koyarken hematoksilen-eozinle boyalı preparatlar ve konvansiyonel ışık mikroskobu kullanılarak birtakım subjektif tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler Tablo5'te belirtildiği gibidir ve subjektif tanı için tamamının olması gerekmektedir[114].

Endometrial hiperplazi tedavisinde;

- Hastanın yaşı
- Menopozal durum
- Fertilite isteği
- Hiperplazinin tipi, atipi varlığı
- Eşlik eden diğer patolojiler
- Eşlik eden over tümörü
- Genel sağlık durumu ve cerrahi riskler
- Önceki tedaviye yanıt (persistans, progresyon vb.) tedavi kararını belirleyen en önemli faktörlerdir.

Atipisiz endometrial hiperplazi de kansere progresyon riski ve eş zamanlı kanser ihtimali düşük olduğu için tedavide esas amaç semptomların kontrolü olmalıdır. Bu yüzden en sık önerilen tedavi şekli ekspektan yaklaşım ve medikal tedavidir. Tedavisiz regresyon oranları ise yüksektir (%80). Bu hastalar, 3-6 ayda bir normal endometrium histolojisi elde edilene kadar kontrol USG ve endometrial örnekleme yapılarak takip edilir. Eğer lezyon persistans gösterir veya progresyon tespit edilirse tedavi önerilir [120]. Medikal tedavi de genellikle ilk tercih progesterondur. Ortalama tedavi süresi 6 aydır.

Atipili endometrial hiperplazide aynı zamanda kanser varlığı ve tedavisiz kansere ilerleme riski yüksek olduğu için tedavide semptom kontrolü dışında ayrıca kanserin ekartasyonu ve kansere progresyonun önlenmesi de amaçlanmalıdır. Bu hastalarda fertilite arzusu yoksa veya hasta postmenopozal dönemde ise cerrahi tedavi önerilmelidir. Fertilite arzusu olanlarda ise medikal tedavi uygulanabilir, ama genellikle daha yüksek dozda progesteron kullanımı önerilir. Atipili endometrial

hiperplazide cerrahi tedavi tercih edilmişse total ekstrasfasyal histerektomi yapılmalıdır. Hastanın tanısı için EİN sınıflama sistemi kullanılmış ve benign endometrial hiperplazi tanısına ulaşılmış ise amaç semptomları düzeltmektir ve hormonal tedavi uygun yaklaşımdır. Fakat EİN tanısı söz konusu ise fertilité arzusu olanlarda hormonal tedavi düşünülebilir. Hormonal tedavi başarısız ise veya fertilité arzusu yoksa frozen inceleme ile birlikte histerektomi planlanmalıdır.

2.4. KLİNİK BULGULAR

Endometrium kanseri tipik olarak anormal uterin kanama ile kendini gösterir. Bazen anormal uterin kanaması olmayan kadınlar servikal sitoloji üzerinde anormal bulgularla da karşımıza çıkabilirler. 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 baskı ve rahatsızlık hissi olabilir [121].

Tablo 6: Posmenapozal dönemde uterin kanama sebepleri

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

2.5. TANI

2.5.1. Muayene

Fizik muayeneye pelvik değerlendirme ile başlanır. Vulva, vajen, serviks değerlendirilir. Bimanuel muayenede, uterus büyüklüğü, adneksiyal fiksasyon, ele geliyorsa pelvik kitle değerlendirilir. İleri evrelerde asit abdominal mayi elle veya ultrasonografi ile muayeneye değerlendirilebilir. Tuba uterinalar, overler ve cul de sac' ın değerlendirilmesi için rektovajinal muayene mutlaka yapılmalıdır.

2.5.2. Papanicolaou testi

Yapılan çalışmalardan birinde endometrium kanser tanısı alan hastaların retrospektif papanicolaou testi sonuçlarına bakıldığında %55 anormal sonuç olduğu görülmüştür[122]. 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 gelişme riski mevcuttur [123].

2.5.3. Endometrial Biyopsi

Endometrial patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde pipelle biyopsi ilk tercih edilen yöntemdir. Endometrial neoplazi şüphesinde kesin tanı endometrial örnekleme ile konur. Postmenopozal bir kadında endometrial kalınlık 5 mm veya daha fazla gösteren transvajinal ultrason, endometrial örnekleme gerektirir [124].

Pipelle ve karmenle yapılan biyopside yeterli doku örneği elde edilirse, tanısal doğruluğu ameliyathanede yapılan D&C'a benzerdir.

2.5.4. Laboratuvar Testleri

Tam kan sayımı, kanser markerları, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve elektrolitler istenir. 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 olabilir [125]. Klinik pratikte tedaviye yanıtın izleminde, ileri evre veya seröz tip endometrium kanserlerinin takibinde kullanılır. Fakat bu durum varlığında bile kullanımı sınırlıdır.

Ayrıca görüntüleme yöntemlerinden USG, BT, MR ve PET/BT kullanılabilir.

2.6. PATOLOJİ

Endometrium kanseri tanısında patolojik inceleme en önemli basamaklardan biridir. 2003 yılında WHO sınıflaması hücre tipine dayanmakta olup **tablo 8'te** verilmiştir.

Tablo 7: DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) Endometrium kanseri histolojik sınıflama

Endometrioid adenokarsinom - Skuamöz farklılaşmalı - Villoglandüler - Sekretuar - Silya hücreli tipler
Müsinöz adenokarsinom
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom

Mikst tip adenokarsinom
Skuamöz hücreli karsinom
Transizyonel hücreli karsinom
Andiferansiye karsinom

2.6.1. Histolojik Grade

Endometrial kanser için en yaygın kullanılan derecelendirme sistemi, üç basamaklı International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) sistemidir.

Grade 1 lezyonlar, tipik olarak iyi prognoza sahiptir.

Grade 2 lezyonlar, orta derecede bir prognoza sahiptirler.

Grade 3 lezyonlar, sıklıkla kötü prognoza sahip olup, miyometrial invazyon ve lenf nodu metastazı potansiyelinde artış ile ilişkilidir.

Derecelendirme nükleer özellik ve yapısal büyüme paternlerine göre yapılır.

Grade 1: Tümörün %5 veya daha azı solid büyüme paterni gösterir.

Grade 2: Tümörün %6-50' si solid büyüme paterni gösterir

Grade 3: Tümörün %50' sinden fazlası solid büyüme paterni gösterir.

2.6.2. Histolojik Tip

2.6.2.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrial karsinomların en sık görülen alt tipidir (%70-80). Tümör morfolojisi proliferatif endometriumu benzediği için “endometrioid” terimi kullanılmıştır [126]. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'inden sorumludur. Normal endometrium glandlarına benzer glandlardan oluşur. Mikroskopide bazale yönelmiş müsin içermeyen ya da az müsin içeren nükleuslu kolumnar hücreler vardır. Lümen iç yüzeyleri düzgündür. Tümör diferansiyasyonu solid alanlar arttıkça azalmakta, sitolojik atipi ise artmaktadır.

İnvazyon varlığını gösteren ve karsinomu düşündüren kriterler: desmoplastik stroma, arada stroma olmayan sırt sırta vermiş bezler, yoğun papiller patern ve yassı epitelyum diferansiyasyonudur. Diferansiyasyonu yapısal büyüme ve nükleer özellikler belirler. ‘Grade’leme bu özelliklere dayanarak yapılır (**Tablo 8**)[127]

Tablo 8: Endometrial Karsinomlarda FIGO Grade Tanımlaması

G1	<%5	nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni
G2	%6-50	nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni
G3	>%50	nonskuamöz veya nonmorular büyüme paterni

Endometrioid adenokarsinomlarının yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyon alanları içerir. Benign görünümlü skuamöz alanlar içeren tümörler “adenoakantoma”, malign görünümlü skuamöz alanlar içeren tümörler “adenoskuamöz karsinom” olarak adlandırılır. Villoglandüler konfigürasyon endometrioid adenokarsinomların %2'sinde mevcuttur. Sekretuar adenokarsinom ise endometrioid adenokarsinomlarının %1'ini oluşturur.

2.6.2.2. Seröz Karsinom

Endometrial adenokarsinomların yaklaşık %5 ile 10' unu oluşturan seröz karsinomlar, yaşlı kadınların atrofik endometriumlarından kaynaklanan, oldukça agresif tip 2 tümörlerdir [128]. Tipik olarak, belirgin nükleer atipi gösteren hücreleri olan kompleks bir papiller büyüme şekli vardır. Sıklıkla uterin papiller seröz karsinom olarak da bilinir. Histolojik görünümü epitelyal over kanserini anımsatır ve hastaların %30' unda psammoma cisimcikleri görülür[129].

2.6.2.3. Berrak Hücreli (Clear Cell) Karsinom:

Endometrium kanserlerinin %5' inden daha azını kapsar. Mikroskopik görünümü çoğunlukla solid, kistik tübüler ya da papiller olabilir. Daha sık olarak, bu paternlerin iki veya daha fazlasının karışımından oluşur [129]. Genellikle ileri yaş hasta grubunda ortaya çıkar ve son derece agresif seyirli ve kötü prognozludurlar [130].

2.6.2.4. Müsinöz Karsinom:

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %1-9'unu oluşturur. Müsinöz paternde tümörün %50' sinden fazlasında intrastoplazmik müsin mevcuttur [131]. Hemen hemen hepsi, iyi prognozlu olan evre 1, grade 1 ve tip I karsinom grubundadır [132].Endometrioid karsinomdan farklı olarak en sık KRAS mutasyonu izlenir [131]. Prognoz çok iyidir[133].

2.6.2.5. Mikst Karsinom:

Mikst bir karsinom olarak sınıflandırmak için, bir bileşen tümörün %10' undan fazlasını oluşturmalıdır. Seröz ve berrak hücreli histolojiler dışında, diğer tiplerin birleşiminin, genellikle klinik önemi yoktur [129]. Prognoz en agresif komponentin oranına bağlıdır.

2.6.2.6. Karsinosarkom (Malign Mikst Mülleryan Tümör)

Hem malign epitelyal komponent (karsinom) hem de malign stromal komponent (sarkom) içeren nadir endometrial karsinomlardır (<5%). Karsinosarkomlar, genellikle endometrial boşluğu tamamen dolduran büyük bir polip oluştururlar. Sarkom bileşenini, uterus içinde, düz kas ve endometrial stroma (homolog tümörler) veya kıkırdak, kemik ve iskelet kası (heterolog tümörler) gibi dokular oluşturabilir.

2.6.2.7. Nadir Histolojik Tipler:

Endometriumun skuamöz hücreli kanserinin tanısı için adenokarsinom içeriğinin dışlanması ve serviksin skuamöz epiteli ile bağlantısının olmaması gerekir. Tipik olarak prognoz kötüdür. Endometriumun değişken (transizyonel) hücreli karsinomu da nadirdir ve mesane ve overin metastatik hastalığı dışlanmış olmalıdır [134].

2.7. YAYILIM ŞEKİLLERİ

Tip 1 endometrioid tümörler ve varyantları çoğunlukla, sırasıyla doğrudan yayılım, lenfatik metastaz, hematojen yayılım ve intraperitoneal dökülme ile yayılır. Tip 2 seröz ve berrak hücreli karsinomlar, uterus dışı hastalık için overin epitelyum kökenleri kanserlerine çok benzeyen özel bir şekle sahip olma eğilimindedir. Genel olarak, çeşitli yayılım şekilleri birbiri ile ilişkilidir ve sıklıkla eş zamanlı olarak gelişirler[135].

2.8. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

2.8.1. Yaş

Genel olarak endometrium kanseri genç bayanlarda daha iyi prognoza sahiptir. Yapılan çalışmalarda, 50 yaşın altında tanı alan endometrium kanserli hastalarda hastalığa bağlı ölüm gözlenmemiştir. Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir. Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %7'lik artış olduğu hesaplanmıştır. 50 yaş altındaki hastalarda nüks görülmezken, 50-70 yaşları arasında %12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks görülmüştür [136].

2.8.2. Histolojik Tip

Endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu endometrioid dışındaki histolojik tipler oluşturur. Endometrium kanserli hastalardaki %92'lik sağ kalım oranına karşılık, daha agresif olan bu tiplerden birine sahip olan hastalarda genel olarak sağ kalım oranı sadece %33'tür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'inde ekstrauterin yayılım mevcuttur [137].

2.8.3. Histolojik Grade

Histolojik grade prognozla yakından ilişkilidir. Grade 3 tümörlü hastaların nüks geliştirme olasılığı, grade 1 ve 2 tümörlü hastalara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur. 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı grade 1 ve 2 tümörlü hastalarda sırasıyla %92 ve %86 iken grade 3 tümörlü hastalarda bu oran %64'tür [136].

2.8.4. Hormon Reseptör Yapısı

Yapılan çalışmaların çoğunda östrojen reseptör ve progesteron reseptör düzeylerinin endometrial kanserin grade'den bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Bir ya da iki reseptörün pozitif olduğu hastalarda sağ kalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı kanserli hastalara göre daha uzundur. Östrojen reseptör düzeyine nazaran progesteron reseptör düzeyi sağ kalım üzerinde daha üstün olduğu gösterilmiştir. Reseptörlerin düzeyi arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

2.8.5. DNA ploidi ve Proliferatif İndeks

Akım sitometri analizlerinde endometrial adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisinde DNA içeriği diploidi olarak saptanmıştır [138]. Yapılan çalışmaların çoğunda, DNA içeriği hastalığın klinik gidişi ile ilişkili bulunmuştur. Aneuploid hücre içeren hastalarda ölüm oranları sıklıkla daha yüksek olarak görülmüştür. Proliferatif indeksi prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.8.6. Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve endometrial kanserli hastalarda sağ kalım için önemli prognostik faktördür. Yapılan bir çalışmada, evre I endometrium kanserli hastalarda tümör boyutu <2 cm olduğu hastaların 4'ünde, tümörün >2 olduğu hastaların 15'inde ve tümörün uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı saptanmıştır (249).

2.8.7. Myometrial İnvazyon

Kanser myometrium dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için, myometrial invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını artırmaktadır, sağ kalım oranları da azalmaktadır. Myometrial invazyon derinliğinin 1/2'den fazla olduğu hastalarda Hematojen nüksün en güçlü öngörücü faktörüdür [139].

2.8.8. Peritoneal Sitoloji

Pozitif periton sitolojisinin, endometrium kanseri adnekslere, periton yüzeyine ya da lenf nodlarına yayılmışsa sağ kalımı olumsuz etkilediği aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediği görülmüştür. Bundan dolayı sitoloji FIGO 2009 evreleme kriterlerinden çıkarılmıştır.

2.8.9. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Lenfovasküler alan invazyonu (LVSİ) nüks ve ölüm açısından endometrial kanserin tüm çeşitleri için bağımsız bir prognostik faktördür.

2.8.10. İstmus ve Serviks Yayılımı

Tümörün uterustaki konumu çok önemlidir. Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskini arttırır. Servikal stromal invazyon, özellikle pelvik lenf nodu olmak üzere lenfatik yayılımın ve lenfatik rekkürensın güçlü bir prediktörüdür. Yapılan çalışmada, sadece fundustaki tümörde nüks oranı %13 bulunmuşken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında nüks oranının %44 olduğu gösterilmiştir [140].

2.8.11. Adneksiya veya Uterin Serozal Tutulum

Endometrium kanserli hastaların sadece %20'sinde adneksiya tutulum görülmüş olup, bunlarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık %85'tir [141].

2.8.12. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen 6 kat fazla nüks kanser gelişme ihtimaline sahiptir.

2.8.13. İntraperitoneal Metastaz

Gros intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir; bir çalışmada belirgin peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece

%7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur [142].

2.8.14. Onkogen Amplifikasyonu

Endometrium kanseri prekürsörlerinde en erken gözlenen moleküler değişiklik tümör supresör geni olan PTEN genindeki inaktivasyondur; tip I karsinomlarda en sık görülen genetik defektir. Bu tümörlerin %83'ünde gözlemlenmiştir. PTEN mutasyonu olan tümörler iyi diferansiye ve minimal invazif tümörler olma eğilimindedir [40]. Yaklaşık %20 sporadik endometrioid kanser moleküler fenotip gösterirler, burada mikrosatellit instabilite (MSI)'den bahsedilir. Mikrosatellitler genom boyunca dağılan tekrarlayan kısa DNA segmentleridir. MSI bu DNA segmentlerindeki intranuklear protein inaktivasyonu sonucu gelişen bir dizi değişikliğin birikmesi olarak tanımlanır. Endometrial karsinomların %10-20'sinde K-ras onkogeninin 12 veya 13. kodonunda mutasyona rastlanmıştır. K-ras genindeki mutasyon varlığı bağımsız kötü prognostik faktördür [143].

Tip 2 endometrial kanserlerde genellikle geniş genomik düzensizliklerin eşlik ettiği kromozomal instabiliteye rastlanmıştır. Yaklaşık %90 seröz karsinomlu vakada en sık görülen p53 mutasyonudur [36]. Endometrioid karsinomla karşılaştırıldığında PTEN ve K-ras mutasyonları ile birlikte MSI (<%5) nadirdir. Diğer genetik değişikliklere ise endometrioid karsinomdan çok seröz karsinomlarda karşılaşılmıştır, p16 inaktivasyonu (%45), HER2/neu onkogeninin overekspresyonu ve gen amplifikasyonu (sırasıyla %45 ve %70) seröz karsinomlarda görülmektedir. HER2/neu overekspresyonu azalmış progresyonsuz sağkalım oranları ile ilişkilidir [144]. Hücreler arası adezyondan sorumlu onkogen, E-cadherin endometrial neoplazinin başlamasında ve ilerlemesinde kritik rol oynamaktadır, %62-%87 vakada E-cadherin yoktur ya da azalmıştır.

2.8.15. Irk

Irk da prognozu etkiler. Siyah kadınlar, Kafkasya ırkına göre daha kötü bir prognoza sahiptirler; bu, psikososyal, klinikopatolojik ve tedavi faktörlerindeki etkenler tarafından tam olarak açıklanmayan bir etkidir [145].

2.9. EVRELEME

1988 yılından itibaren endometrium kanseri cerrahi olarak evrelendirilmektedir. Cerrahi evrelemede temel alınan başlıca parametreler tümörün

histolojik grade'i, batın yıkama sıvısının atipik hücre içerip içermemesi, uterusun serozasında ve adnekslerde tümörün olup olmadığı, servikal yayılımının varlığı, myometrial invazyon derinliği, lenfnodlarında tutulum olup olmaması, pelvis ve abdomende görünür tümör kitlesinin olup olmamasıdır.

Klinik evreleme ile cerrahi evreleme arasında zayıf korelasyon vardır. Cowles ve arkadaşları hastaların preoperatif ve postoperatif sonuçlarını karşılaştırdıklarında operasyon sonrasında vakaların %27'sinde tümör histolojisinin, %34'ünde tümör grade'inin, %51' inde ise evresinin değiştiğini ortaya koymuşlardır [146].

2.9.1. Evreleme Laparatomisi

Cerrahi, çoğunlukla vertikal, fakat hastaya özgü durumlarda hedeflenmiş yeterli bir abdominal insizyonla başlar. Periton boşluğuna girildiğinde, batın içine 50 ile 100 mL salin dökülür, sıvı manuel olarak dağıtılır ve sitolojik değerlendirme için yıkama sıvısı alınır. Daha sonra, batın içinin ve pelvisin tamamının eksplorasyonu yapılır ve şüpheli lezyonlardan biyopsi alınır ya da çıkarılır. Bu öncü işlemleri, histerektomi + bilateral salpingooferektomi izler. Bu hastalarda uygulanacak olan ekstrasfiyal tip histerektomidir. Fakat radikal histerektomi endometrium kanserinin klinik olarak belirgin servikal yayılımı olan kadınlarda tercih edilebilir [147, 148].

Tablo 9: Endometrium Korpus Tümörlerinde Cerrahi Evreleme, FİGO, 2009

Evre I: Tümör korpus uteri içine sınırlı I A: Myometrial invazyon yok ya da %50' den az I B: %50 veya daha fazla miyometrial invazyon
Evre II: Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamış
Evre III: Lokal ve/veya bölgesel yayılım III A: Seroza ve/ veya adneks invazyonu III B: Vajinal ve/ veya parametrial tutulum III C: Pelvik/ paraaortik lenf nodu metastazı III C1: Pelvik lenf nodu metastazı III C2: Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV: Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu ya da uzak metastaz IV A: Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu IV B: Uzak metastaz; İntraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil

2.10. TEDAVİ

Endometrium kanseri cerrahi tedavisinde en yaygın geçerli protokol histerektomi (TAH), bilateral salpingooferektomi ve peritoneal sitolojiyi içerir. Endometroid tip olmayan hastalarda ise omentektomiye ek olarak apendektomi ve peritoneal biyopsi yapılabilir. Lenfadenektomi yapılması endometrium kanser tipine, tümörün grade'ine, tümör boyutuna, cerrahi sırasında tespit edilen Myometrial invazyon derinliğine ve ekstrauterin hastalığın varlığına bağlıdır. Ekstrauterin hastalık varlığında, FIGO grade 3 tümör, nonendometroid tip endometrial kanser veya %50'den fazla Myometrial invazyon gibi faktörlerden herhangi birinin varlığında bilateral pelvik ve paraaortik lenfadenektomi yapılır. Bu risk faktörlerin olmadığı durumlarda sadece pelvik lenfadenektomi yapılır, eğer tümör 2 cm'den küçük ise lenfadenektomi yapılmayabilir. Postoperatif kemoterapi, radyoterapi veya her ikisinin verilmesi kararı nihai patolojik inceleme sonucunda verilir [149].

2.11. ENDOMETRİUM KANSERİ MOLEKÜLER YÖNÜ

2.11.1. Kanser ve Moleküler Biyolojisi

Kanser, genellikle hücrelerin büyümesi ve çoğalmasını kontrol eden mekanizmaların hatalarından kaynaklanır. Normal gelişme ve yetişkinlik dönemi boyunca karmaşık genetik kontrol sistemleri büyüme sinyallerini, büyümeyi engelleyici sinyalleri ve ölüm sinyallerine yanıt olarak hücre oluşumu ve ölümü arasındaki dengeyi düzenlerler. Genlerin üç genel sınıfında meydana gelen mutasyonlar protoonkogenler, tümör baskılayıcı genler ve bazı koruyucu genler kanser indüksiyonunda anahtar roller üstlenir. Bu genler hücre büyümesinin ve çoğalmasının kontrolüne yardımcı olan pek çok tip protein kodlar. Hemen hemen tüm insan tümörleri, ürünleri hücre döngüsünün farklı kontrol noktalarında görev yapacak proteinleri kodlayan genlerde, eğer DNA hasar almış ya da hücre döngüsünde bir önceki basamakta hata oluşmuşsa, inaktive edici mutasyonlar içerir.

Tümör baskılayıcı genler ise normalde büyümeyi sınırlar. Eğer bu genler mutasyona uğrayarak inaktive olurlarsa, olağan dışı hücre bölünmesi meydana gelir. Bu iki gruptaki genlerin bir kısmı hücre oluşumunun düzenlenmesine yardımcı olan ya da apoptozis ile hücre ölümüne yardımcı olan proteinleri kodlar; diğerleri hasarlı DNA'nın tamir mekanizmasında görev alan proteinleri kodlar[150].

2.11.1.1. Hücre Döngüsü

Tüm bölünen hücreler, bölünmenin temel sıralarını izler. Hücre oluşma zamanı, hücre siklusunun beş fazını tamamlamak için gerekli süredir. G1 fazı (G=gap) örneğin protein sentezi, RNA sentezi, DNA onarımı gibi çeşitli hücresel etkinliklerini içerir. Uzun sürdüğünde hücrenin G0 da ya da dinlenme fazında olduğu kabul edilir. G1 hücreleri, son olarak G0 fazına farklılaşır ya da sessiz bir dönem sonrası hücre siklusuna yeniden girer. S fazı sırasında, yeni DNA sentezlenir. G2 (mitoz öncesi) fazı, bölünme için hazırlandıklarından iki katı DNA içeren hücrelerle karakterizedir. Sonuçta, gerçek mitoz kromozomal bölünme, M fazı sırasında gerçekleşir. Tümörler daha hızlı üreme süresine sahip değildir, fakat bölünmenin aktif fazında daha fazla hücreye ve disfonksiyonel apoptoza sahiptirler. Tersine, normal dokular çok daha fazla G0 fazında hücreye sahiptir.

Kanser büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır ve somatik genetik hastalıkların en sık, en yaygın ve aynı zamanda en komplike olanıdır [151]. Tüm kanserler, DNA dizisindeki birtakım anormalliklerle oluşmaktadır. Kanserlerin %10-15'inin, kalıtsal olduğu yani ebeveynlerden gelen genlerle aktarıldığı, geriye kalan %85-90'lık kısmını ise yaşam boyunca canlı hücrelerdeki DNA'nın, mutajenlere maruz kalması, hücre DNA'sındaki hafif progresif değişiklikler ve replikasyonda hatalar oluşması ile şekillendiği düşünülmektedir. Bazen oluşan bu mutasyonlardan biri, içinde bulunduğu hücrenin büyümesini ve bu hücreden türeyen bir kanser klonunun oluşmasını sağlar. Kanser multifaktöryel olup, bakterilerden virüslere, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlığına ve kimyasallara kadar birçok faktör kanser oluşumunda suçlanmaktadır [152].

2.11.1.2. Hücre Siklusu ve Siklusa Etkili Faktörler

Hücre siklusunun kontrol noktalarında ve düzenlenmesindeki anormallikler kanser gelişimine yol açar. Mutasyona, overekspresyona uğramış hücre siklusu mekanizmasında yer alan bileşenler çeşitli insan kanserlerinde belirlenmiştir. Bu mutasyona uğramış hücre siklusu bileşenlerinin bazıları onkogen ve tümör baskılayıcı gen (antionkogenler, hemerogenler, flatogenler) olarak da bilinir [153]. Hücre siklusu, hücre büyümesi ve hücre çoğalması için programlanmıştır [154]. Organizmanın yürüttüğü bir program olan ve hücreler arasında farklılık gösteren

hücre döngüsünün süresi, bir dakika ile bir sene arasında değişmekte ve dört evrede gerçekleşmektedir:

1. S evresi (Sentez): DNA replikasyonu, kromozom çiftlenmesi, RNA ve protein sentezi gerçekleşir.

2. G-2 evresi (G=Gap): DNA replikasyonu olmaz, RNA ve protein sentezi devam eder.

3. M evresi (Mitoz): Mitoz ve sitokinezis gerçekleşir.

4. G-1 evresi: İlk bölünmede oluşan eş hücrelerin tekrar hücre bölünmesine girmeden S evresine hazırlandığı evredir. DNA replikasyonu olmaz. Ancak RNA ve protein sentezi devam eder.

Mitozdan G-1 evresine geçen hücreler ya bölünmeye devam etmekte ya da bölünmeleri durmaktadır. G-1 ve S evresi arasındaki G-0 evresi ise, son farklılaşmasını tamamlamış hücrelerin dinlenme evresidir. Bölünmesi duran ve tüm biyokimyasal olayların aktif olarak sürdüğü hücrelerin geçtiği, G-0 evresindeki hücre tekrar bölüneceği zaman döngüye G-1 evresinden katılmaktadır. Büyüme faktörleri, sitokinler ve tümör virüsleri gibi mitojenik iletiler, hücrenin S evresine geçiş hazırlıkları yaptığı G-1 evresine girmesini sağlar. Hücre döngüsünün kontrol altında tutulduğu noktalar G-1, G-2 evrelerinde ve M evresinin son aşamalarında bulunmaktadır [154-159]. Hücre bölünme evresi öncesinde, DNA hasarının engellendiği ve/veya tamir edildiği aşamalar yer almaktadır. Bu döngünün evreleri, büyüme faktörleri, sitokinler, onkogenler, siklinler, CDK gibi proteinler ve MPF (Maturation Promoting Factor) ile birlikte düzenlenmekte, evrelerin herhangi birinde aksaklık (DNA hasarı) olduğunda, tümör baskılayıcı genler döngüyü hemen durdurmaktadır. Sentezlenen DNA hasarlı veya replike edilmemişse döngü M evresine girmeden G-2 evresinde durdurulmaktadır. G-1 evresinde, saptanan DNA hasarı orta derecede ise tümör baskılayıcı gen (p53) tarafından p21 proteininin sentezlenmesi sağlanmaktadır. Siklin CDK kompleksi inhibe edilerek döngü G-1 veya G-2 evresinde durdurulmakta veya askıya alınmaktadır. Eğer DNA hasarı çok büyük ise, p53 hücrenin apoptoza girmesine sebep olmaktadır [155-157].

2.11.1.3. Protoonkogenler ve onkogenler

Protoonkogenler, hücrelerin sinyal ileti mekanizmasında (büyüme, çoğalma, farklılaşma ve apoptoz için alınan iletiler) işlev gören birçok proteinin sentezinden

sorumlu olan genlerdir. Normal hücre büyümesinin düzenlenmesinde işlev gören proteinler (büyüme faktörleri, büyüme faktörlerinin reseptörleri, ileti çeviricileri ve transkripsiyon faktörleri), protoonkogenler ve onkogenler tarafından sentezletilmektedir. Hücre ileti yollarındaki proteinleri kodlayan protoonkogenlerin (sis, hst-1, int-2, erb-B1, erb-B2, fms, ret, ras, abl, myc, N-myc, cyclin D, CDK4 vb.) mutasyona uğramaları sonucunda, büyüme faktörlerinin çok fazla üretimi, hücre membranı ve çekirdek arasındaki ara yolların kontrolsüz uyarılması, transkripsiyon faktörlerinin sentezinin artması, hücre bölünmesine engel olunamaması gibi sonuçlar ortaya çıkmaktadır.

Onkogenler, hücre transformasyonunu başlatma ve sürdürme kapasitesine sahiptirler. Hücre siklusunun normal çalışma düzenini bozan onkogenler, yeterli proliferasyon olmayan hücreleri de yok ederek apoptozisi de tetiklerler [160, 161]. Hücre onkogen aktivasyonuna yol açan genetik olaylar genin yaygın veya uygun olmayan ekspresyonu veya aberrant gen ürününün ekspresyonu ile sonuçlanabilir [155, 162]. Normal koşullarda transformasyon oluşturmayan protoonkogenler; delesyonlar, eklentiler, gen amplifikasyonları, nokta mutasyonları, DNA yeniden düzenlenmeleri ve translokasyonlar gibi genetik değişimlerle aktive olarak, onkogen haline dönüşmektedirler.

Endometrium Kanseri Rol Alan Onkogenler

K-ras ve B-raf: K-ras proto-onkogen mutasyonları Endometrioid karsinomlarında yaklaşık olarak %10-30 oranında saptanmıştır. Endometrial hiperplazilerde de karsinoma göre daha düşük oranda K-ras mutasyonları saptanmıştır [57]. Çalışmalara göre, endometrioid tipi tümörlerde K-ras geninin fonksiyon kazanması, tümör oluşumunda erken tanı için bir faktör olabilir. Tümör oluşumunda RAS geninin aktive olması genellikle artmış proliferasyon, transformasyon ve hücre sağ kalımı ile ilişkilidir. Tersine, K-ras mutasyonu, hiperplazi olan ve olmayan tümörlerde eşit oranda saptanmıştır. Epidemiyolojik sonuçlar, K-ras aktivasyonunun hiperplazi ile bağlantısız olarak hastalığın malignite progresyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir [163].

Endometrioid karsinomların aksine, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda K-ras son derece nadir rastlanır. Kolon kanseri gelişimi ile MAP Kinaz yollarındaki ras/raf nokta mutasyonları arasında oluşan korelasyon kolon kanserinin malign

transformasyonunu yönlendirmektedir. Bu verilere karşılık, endometrial kanserli hastalarda B-raf mutasyonuna sahip birkaç rapor bulunmaktadır. Feng ve arkadaşları; endometrial kanserli hastaların %21'inde B-raf mutasyonu tespit etti ve bu mutasyonun hMLH1 ekspresyonunda azalma ile korelasyonu tespit edilmiştir[164]. Buna karşılık, Salevesen ve arkadaşları; Endometrial kanserli hastaların sadece %2 oranında B-raf mutasyonu tanımladı. Kawaguchi ve arkadaşları ve Mizumoto ve arkadaşlarının çalışmalarında endometrial kanserli hastalarda Braf mutasyonu ile ilgili mutasyon bildirilmedi[165]. Bu nedenle B-raf mutasyonunun endometrial kanserlerin gelişiminde rol aldığına dair henüz bir fikir birliği geliştirilmemiştir [166].

2.11.1.4. Tümör Baskılayıcı Genler

İnsan neoplazmları, tümör baskılayıcı genler ve protoonkogenlere genetik ve epigenetik değişikliklerin progresif birikimini takiben oluşur [167]. Normalde hücre bölünmesini baskılayan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı genlerin, birinde veya birkaçındaki mutasyon tümör oluşumuna neden olmaktadır.

2.11.1.5. DNA Onarım ve Apoptozis Genleri

İnsan hücreleri, DNA'da çevresel etkiyle ve replikasyon esnasında oluşan spontan hasarların onarılmaması durumunda, neoplastik transformasyona uğramaktadır. DNA onarım genleri, organizmanın diğer genlerdeki (protoonkogen, tümör baskılayıcı gen, apoptoz genleri) onarılması mümkün hasarları onararak, dolaylı olarak hücre proliferasyonunu etkilemektedir. DNA onarım genlerinde işlev kaybı için, her iki alel birden inaktive olmalıdır. Böylece bu genlerin tümör baskılayıcı genler gibi davrandığı düşünülebilir. DNA onarım genlerinde kalıtsal mutasyon olanlarda kanser riski bulunmaktadır. Yaşamsal işlevini bitiren hücreler programlanmış hücre ölümü (Apoptoz) ile yok edilmektedirler. Hücrede apoptozisin düzenlenmesinde sistein proteazlar (kaspazlar; kaspaz-8, 9 ve 3) ve Bcl-2 (kaspaz aktivasyonunu düzenlerler) gen ailesi olmak üzere iki protein ailesi önemli rol oynar. Apoptozu düzenleyen genlerin mutasyonu da kanser oluşumuna yol açmaktadır. Hücrenin yaşaması apoptozu uyaran ve inhibe eden genlere bağlıdır. Bu genler; Bcl-2 (anti apoptotik), Bax ve p53 (apoptotik) genleridir[155].

DNA metilasyonu gen ekspresyon regülasyonunda önemli bir rol oynar ve endometrial dokudaki fonksiyonel değişiklikleri etkiler. Yaşlı hücrelerin

endometriumunun fonksiyonel tabakasından çıkarılmasına, hücresel homeostazın korunmasına yardımcı olan apoptotik hücre ölümü aracılık eder. Anormal DNA metilasyon değişiklikleri, endometrial karsinogenez sırasında önemli apoptotik proteinlerin deregülasyonuna ve dolayısıyla apoptozis direnci gelişimi ile sonuçlanır. Apoptozisten kaçınmak, ilerlemiş hastalığı olan endometrial kanser hastalarının başarılı tedavisinde hala önemli bir sorundur. Kanser epigenomunun yoğun çalışmasına rağmen, DNA metilasyon seviyelerinde bozulmuş apoptotik gen regülasyonu hakkında eksik bilgi vardır. Bu nedenle, anormal ve kanser dokularını ayırt etmemize ve kanser hastalığının erken aşamalarını tespit etmemize yardımcı olmak için bilgimizi epigenetik alanına yaymak gerekir.

2.11.2. Epigenetik ve Kanser

2.11.2.1. Endometrium karsinogenezinde histon modifikasyonları

Histonlar, DNA'nın kromatin oluşturmak için kendini sardığı proteinlerdir. Kanser hücreleri sıklıkla histonlarda anormallikler barındırır. Histon modifikasyonlarındaki lokusa özgü değişiklikler, yakın genlerin ekspresyonu üzerinde doğrudan etkilere sahip olabilir. Ayrıca kanser hücreleri, küresel düzey modifikasyonlarında değişiklikler sergiler, histonlardaki bu epigenetik modifikasyonlar arasında, asetilasyonlar / deasetilasyonlar ve metilasyonlar / demetilasyonlar, EC'nin karsinogenezinde önemli bir rol oynadığı bildirilen başlıca histon modifikasyonlarıdır.

2.11.2.2. Histon metilasyonu ve endometrial kanser

Metilasyonlar çekirdek histonlarda en sık görülen epigenetik modifikasyonlardan biridir; Histon metilasyonuna, S-adenosil metiyonin gibi donörden metil grubunun H3 ve H4 histonlarının lizin veya arginin tortularına aktarılması reaksiyonunu katalize etmek için SET alanı içeren histon metiltransferaz (HMT) aracılık eder. HMT'ler, grup 1 (EZH2, Zeste Homolog 2'nin Güçlendiricisi gibi) iki gruba ayrılabilir[168]. HMT'ler, histonların lizin kalıntılarının metil grubunu, grup2(PRMT, Protein Arginin Metil transferaz gibi) H3 ve H4 histonlarının arginin kalıntılarına transfer eder[169]. Kromatin baskı kompleksinin (PRC2) biyokimyasal fonksiyonunun belirlenmesinden sonra, çekirdek bileşenleri EZH2, EED ve SUZ12'yi içerir. Giderek daha fazla araştırmacı, metil grubunu H3'ün 27 ve 9 lizin kalıntılarına aktaran EZH2 ve PRC2'nin çalışmasına odaklanmıştır [170]. Genel

olarak EZH2, karsinogenez sırasında bir onkoprotein görevi görür, Yang ve ark.[171]EZH2'nin endometrial kanserde yukarı regüle edildiğini ve bunun sonucunda APC promotörünün histon 3 lizin 27'sinin hipermetillenmesine yol açtığını, daha sonra APC tümör baskılayıcısının ekspresyonunu inaktive ettiğini bulmuşlardır. Zhou ve diğ. [172]ayrıca EZH2'nin yüksek dereceli endometrial tümörlerde aşırı eksprese edildiğini bildirmişlerdir. Bu nedenle, PRC2 kompleksi genellikle bir tümör baskılayıcı kompleks olarak kabul edilmesine rağmen, EZH2'nin tümör baskılayıcı gen ekspresyonunun inhibisyonu ile endometrial karsinogenezde onkojenik bir rol oynadığı düşünülmüştür. PRC2'nin (EZH2 ile) histonların metilasyonu ile hem onkogenleri hem de tümör baskılayıcı genleri inaktive edebilmesi nedeniyle, gelecekte EZH2 onkojenik rolü ve PRC2 tümör baskılayıcı fonksiyonunun ilişkisini açıklığa kavuşturmak için daha mekanistik deneylerin yapılması gerekmektedir.

2.11.2.3. Histon asetilasyonu / deasetilasyon ve endometrial kanser

Histon asetilasyonu ve deasetilasyon reaksiyonları, gen ekspresyonunun düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Histon asetil transferaz (HAT), asetil grubunu substratasetil-koenzim A'dan histona transfer ederek histon asetilasyonunu katalizler, diğer taraftan HDAC, hidroliz reaksiyonu yoluyla histon grubunu histon proteinlerinden çıkararak histondeasetilasyonunu katalize eder. Son yıllarda, HAC'nin tanımladığı bir dizi yaygın gen ekspresyonunu aktive eder ve HDAC bunun tersini yapar ve her iki prosedür de EC karsinogenezinde önemli roller oynar[173, 174]. Tümör baskılayıcı genlerin histonun deasetilasyonu ile inaktivasyonu, kanserojenезin önemli bir nedenidir.

Sık görülen anormal histon modifikasyonları arasında tümör baskılayıcı gen bölgeleri üzerinde hipoasetilasyonlar veya endometrial karsinogenezde onkogen bölgeleri üzerinde hiperasetilasyonlar bulunur. Bu prosedürler enzimatik inhibitörler tarafından biyokimyasal olarak düzeltilir. HDAC'ler, çoklu kanserlerin gelişiminde hedef genlerin ekspresyonuna yol açan epigenetik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar[175, 176].

Histondeasetilaz inhibitörü (HDACi), tümör baskılayıcı genlerin deasetilasyonunu ve reaktivasyonunu inhibe edebilir. Benzer şekilde, asetil transferaz inhibitörü (HACi) onkogenlerin asetilasyonunu ve inaktivasyonunu inhibe

edebilir, bu nedenle bu inhibitörlerin EC veya diğer kanser tedavisi için ilaçlar olarak kabul edilir.

2.11.2.4. Endometrium Karsinogenezinde DNA Modifikasyonları

Memeli hücrelerinde, DNA metilasyonu / demetilasyonu en popüler epigenetik modifikasyonlardan biridir ve gen ekspresyonunun düzenlenmesinde temel rol oynar. Anormal DNA metilasyon patternleri (normal metilasyon seviyesinden daha yüksek veya daha düşük) insan tümörleri ve diğer neoplastik hastalıklar ile ilişkilendirilmiştir[177]. DNA metiltransferaz (DNMT) ve demetilaz (DNMT2) tarafından katalize edilen DNA metilasyon / demetilasyon reaksiyonları, hücrelerdeki DNA metilasyon durumunu kontrol eder. Tümör baskılayıcı gen promotörlerinin hipermetilasyonları çok yaygın epigenetik değişikliklerdir ve endometrial karsinogenezde kritik rol oynar. DNA'nın hipermetilasyonu, DNA metiltransferaz inhibitörleri (DNMTi) tarafından biyokimyasal olarak düzeltilabilir, bu nedenle tümör baskılayıcı gen promotörlerinin normal metilasyon durumunu geri kazanabilir ve sonunda bu hücrelerin ekspresyonunu kanser hücrelerinin malign fenotipinin üstesinden gelmek için yeniden etkinleştirebilir. Benzer şekilde, DNA demetilaz inhibitörleri (DNMT2i) demetilasyonu inhibe eder ve EC ve diğer kanserlerin epigenetik tedavisinde bu onkogenleri etkisiz hale getirir. DNA metiltransferaz grubunun (DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B ve DNMT3L) bilinen en az beş üyesi vardır. DNMT1 ve DNMT3 üyeleri iki alan içerir: çeşitli etkileşim bölgelerine sahip N-terminal düzenleyici alan ve C-terminal katalitik alan. DNMT2 üyeleri ise N-terminal alanından yoksundur.

DNMT1, bu enzimler arasında en bol bulunan DNA metiltransferazdır. DNMT1, CpG dinükleotit sekansındaki 5'-sitozinin metilasyonunu katalize eder ve hücre bölünmesi sırasında DNA metilasyon şablonlarının korunmasında önemli bir rol oynar [178]. DNMT1 ilk saflaştırılmış ve klonlanmış DNMT'dir[179]. DNMT3A / 3B, DNA'nın de novo metilasyonunu katalize eder [180]. Bu üç enzim, sıklıkla hedef genlerin promotör bölgelerinde bulunan CpG adalarının metilasyon reaksiyonlarını birlikte katalize eder [181]. Enzimler DNMT3A ve DNMT3B benzer alan düzenlemelerine sahiptir. DNMT3B seviyesi, baskılanmış ve tekrarlayan sekansların metilasyonundan sorumlu olduğu erken embriyonik gelişimde çok yüksektir [182], DNMT3A ise esas olarak embriyonik

gelişim ve hücre farklılaşmasının geç evrelerinde aktiftir[183, 184]. DNMT3L proteini, metilasyon paterni için gerekli olduğu özellikle erkek ve dişi germ hücrelerinde eksprese edilir [185].

DNMT2 familyasına ait enzimler, DNMT familyasının en güçlü korunmuş bileşenleridir. En önemli ve en yaygın olarak temsil edilen temsilci, bakteriyel enzimlere daha yakından benzeyen DNMT2 proteinidir. İnsan DNMT2 enzimi, büyük N-terminal düzenleyici alandan yoksun olan nispeten küçük bir proteindir. İnsan dokularında her zaman ifade edilir [186]. Diğer metiltransferazlarla karşılaştırıldığında, DNMT2, yüksek DN'ye ve diğer DNMT enzimlerine yapısal benzerliğine rağmen, tRNA ASP'nin antikodon döngüsünde sitozinleri metile edebilen bir RNA metiltransferazdır. TRNA bu DNMT2 aracılı metilasyon^{ASP} poli-Asp sekansları içeren proteinlerin sentezinde transkripsiyon sonrası bir düzenleyici rol gösterir[187]. İnsan DNMT2'nin tam biyolojik fonksiyonu henüz belirlenmemiştir; ancak protein DNA'ya güçlü bir bağlanma göstermiştir[186].

2.11.2.5. Epigenetik ve Kanseri Kliniğinde Epigenetik Uygulamalar

Kanserde hastalığın erken teşhisi, prognoz tahmin edilmesi ve tedavi sürecinin belirlenmesi oldukça zahmetli ve bir o kadar zor süreçtir. Genetik mutasyonlar, polimorfizmler, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonunu içeren epigenetik varyasyonlar farmakolojik olarak önemli olaylardır. Kanserin erken teşhisinde CpG adalarındaki DNA hipermetilasyonu kullanılabilecek bir biyomarkırdır. Serum, tükürük, dışkı gibi materyallerde bazı genlerdeki DNA'nın hipermetile olması bu parametrenin etkin ve yaygın olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Diğer taraftan bazı genlerin hipermetilasyonu ise kanser hakkında hiçbir bilgi vermemektedir. Dolayısı ile en anlamlı sonuç, genin metilasyonuna bakarak değerlendirme yapmak daha anlamlı olacaktır[188].

Epigenetik mekanizmalar hastalığın teşhisinde birer biyomarkır gibi kullanılabildiği gibi tedavi sürecinde de kullanılabilmektedir. Örneğin, DNA metilasyonu ve histon modifikasyonu gibi epigenetik farklılıkların hedef alınarak kanser tedavisinde etkili bir strateji izlenebileceği gösterilebilir. DNA metilasyonunun kontrolü ise pek çok protein tarafından gerçekleştirilmektedir [189]. Bu proteinlerin bir kısmı üzerinde yeni ilaçların geliştirilmesi için çalışılmaktadır. Bunlardan en bilineni “azasitidin” ve “desitabin”dir. Bunlar günümüzde en fazla

hematolojik kanser türlerinin tedavisinde kullanılmaktadır [190]. Her iki bileşik de, yapısal olarak sitozin nükleotidine benzemektedir. DNA metil transferazların inhibisyonunu sağlamaktadır[191]. Epigenetik mekanizmalardan faydalanılarak geliştirilen bir diğer tedavi aracı HDACi'dir [192, 193]. “Varinostat” ve “Romidepsin” gibi HDACi antikanser etkisinden dolayı kanser tedavisinde kullanılan bileşiklerdir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

2009-2019 yılları arasında endometrial biyopsi materyallerine ait parafin blok arşivindeki vakalar proliferatif endometrium, atipisiz hiperplazi, atipili hiperplazi ve endometrial endometrioid tip adenokarsinom (derece 1-2-3) olmak üzere her bir grupta n=18 olacak şekilde sınıflandırılıp çalışma kapsamına alındı. Arşiv taraması sonuçlarına göre elde edilen endometrial biyopsilerin yaş, gravida, ek hastalık, sigara öyküsü gibi demografik özellikleri ve tümör dereceleri bilgisayar kayıtları ve patoloji istem formlarından tespit edilerek kaydedildi. Endometrium kanseri taramasında güvenlik sınırı TVS ile ölçülen endometrium kalınlığı için genel olarak 5 mm kabul edildiğinden, gruplarımızda güvenlik sınır değeri 5 mm alınarak oluşturuldu. Olgulara ait Hematoksilen & Eozin boyalı preparatlar tekrar değerlendirildi ve immünohistokimyasal inceleme için tümörü temsil eden uygun bloklar seçildi.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

Arşiv olgularına ait kesitlere yapılan immünohistokimyasal çalışmalar Ventana Bench Mark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc) gerçekleştirildi. Bunun için doku bloklarından 4 mikrometre kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınarak, deparafinize edildikten sonra immünohistokimyasal boyama basamaklarına geçildi.

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal antikorlarla boyalı kesitler, ışık mikroskopunda (Nikon Eclipse E200) değerlendirildi. Endometrial glandüler ve stromal tabakalarında DNMT2 ve HDAC4'ün immünohistokimyasal olarak 4 adet 40'lık büyük büyütme alanındaki sitoplazmik boyanma yüzdesi ve boyanma yoğunluğu H skoru kullanılarak değerlendirildi. H skurun hesaplanması için aşağıdaki denklemi kullanan MSExcelmacro dosyası oluşturuldu. $H \text{ skor} = \sum (P_i \times i)$ P_i boyanan hücrelerin yüzdesini gösteren katsayı ve i ise boyanma yoğunluğu (3+ (Güçlü), 2+ (Orta), 1+ (Zayıf), 0 (Boyanma yok)) ifade etmektedir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22 kullanıldı. Gruplar arasında karşılaştırma için normal dağılım gösteren gruplarda parametrik One-Way ANOVA testi, normal dağılım göstermeyen gruplarda parametrik olmayan Mann-Whitney U Testi ve Bonferoni düzeltmeli Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. DNMT2 ve HDAC4 değerlendirilirken H skoru kullanıldı. p değeri 0,05 ve altı istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Finansal Destek ve Etik Kurul Kararı:

Proje (Proje no: TTU-2019-8221) Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Destek fonu tarafından desteklenmiştir. Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı çalışmaya başlamadan önce alınmıştır.

(28.01.2019- Protokol no: 2019/6)

5. BULGULAR

Çalışmaya toplam 72 hasta dahil edildi. Patoloji sonuçları 18 hastanın proliferatif endometrium, 18 hastanın atipisiz endometrial hiperplazi, 18 hastanın endometrial intraepitelyal neoplazi ve 18 hasta ise endometrial endometrioid adenokanserdir (6 hasta grade 1, 6 hasta grade 2, 6 hasta grade 3).

Grupları 1: proliferatif, 2: atipisiz endometrial hiperplazi, 3: endometrial intraepitelyal neoplazi, 4: endometrial endometrioid adenokanser olarak numaralandırdık.

Tablo 10: Grupların demografik verileri

	G-1	G-2	G-3	G-4	p						
					G 1-2-3-4	G 1-2	G 1-3	G 1-4	G 2-3	G 2-4	G 3-4
Yaş	44,7±4,1 (36-50)	48±7,4 (34-62)	48,1±8,4 (37-70)	61,5±9,9 (43-84)	0,000	0,210	0,163	0,000	1	0,000	0,000
Gravida	3 (1-6)	4 (0-9)	3 (0-6)	3 (0-8)	0,781	0,913	0,355	0,719	0,424	0,743	0,628
VKİ (kg/m²)	26,2±2,9 (22-32)	28,6±2,2 (25-33)	28,2±2,2 (25-33)	31,7±3,7 (22-38)	0,000	0,054	0,141	0,000	0,996	0,030	0,011
CA-125	14,2 7± 10,43 (2.8- 51.9)	19,02 ± 9,03 (9,7- 45,7)	107,94 ± 322,64 (4,8- 1368)	22,31 ± 34,89 (4,3-155)	0,166						
EK (mm)	9,2±4,6 (3,9-18)	11,9±7,2 (4-25)	13,2±6,1 (4-25)	17,6±4,6 (11-25)	0,001	0,288	0,033	0,000	0,484	0,013	0,044

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, EK: Endometrial Kalınlık, G: Grup

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalamasına bakıldığında endometrial kanserin ileri yaşta görüldüğü istatistiksel olarak saptanmıştır (p=0,000). Grup 1 ile grup 4, grup 2 ile grup 4 ve grup 3 ile grup 4 kendi aralarında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p=0,000; p=0,000; p=0,000, sırasıyla).

Gruplar arasında gravida açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,781).

Gruplar arasındaki CA 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,166).

Hastaların vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde grup 4'te yer alan endometrial karsinomlu hastaların VKİ değerlerinin yüksek olduğu istatistiksel olarak tespit edildi ($31,7 \pm 3,7$). Grup 1 ile grup 4, grup 2 ile grup 4, grup 3 ile grup 4 karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p=0,000$; $p=0,030$; $p=0,011$, sırasıyla)

Hastaların endometrial kalınlık (EK) değerlerine bakıldığı zaman grup 1 ile grup 3, grup 1 ile grup 4, grup 3 ile grup 4 arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$; $p=0,013$; $p=0,044$, sırasıyla).

Tablo 11: Ek hastalık

EK HASTALIK	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
YOK	14	9	8	3
DM			1	3
HT		4	3	5
DM + HT	1	2	4	6
HİPOTİROİDİ	2	2	1	
HİPOTİROİDİ + HT	1			
HİPOTİROİDİ + DM			1	
MEME CA		1		1

DM: Diyabetes mellitus, HT: Sistemik hipertansiyon, Meme CA: Meme kanseri

Ek hastalık yönünden değerlendirildiğinde gruplardaki sayı yetersizliğinden ve homojen dağılım olmadığından dolayı istatistiksel olarak değerlendirme yapılamamıştır.(Tablo 11)

Tablo 12: Sigara kullanımı

SİGARA KULLANIMI	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
VAR	2	1	2	0
YOK	16	17	16	18

Çalışmaya dahil edilen hastaların sigara kullanımına bakıldığı zaman 5 hastada sigara kullanımı mevcutken 67 hastada sigara öyküsü yoktu. Bu 5 hastanın 2 tanesi grup 1, 1 tanesi grup 2, 2 tanesi ise grup 3'te bulunmaktadır. Grup 4'te sigara kullanım öyküsü olan hasta yoktur. Sigara kullanımı açısından homojen olmadığı için istatistiksel değerlendirme yapılamamıştır. (Tablo 12)

Tablo 13: DNMT 2 stromal ve glandüler

	G1	G2	G3	G4	p						
					G 1-2-3-4	G 1-2	G 1-3	G 1-4	G 2-3	G 2-4	G 3-4
DNMT 2 stromal	14,72 ±5,55	46,11 ±16,13	31,11 ±13,23	30,56 ±13,92	0,000	0,000	0,000	0,000	0,008	0,003	0,718
DNMT 2 glandüler	40,56 ±17,67	77,22 ±24,68	94,4 ±23,57	95,56 ±32,93	0,000	0,000	0,000	0,000	0,029	0,085	0,799

G: Grup

DNMT 2 stromal ekspresyonu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir(p=0,000). Endometrial karsinom, endometrial intraepitelyal neoplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000; p=0,000; p=0,000 sırasıyla). Endometrial intraepitelyal neoplazi ile endometrial karsinom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,718). (Tablo 13)

DNMT 2 glandüler ekspresyonu açısından gruplar arasında endometrial karsinoma doğru artış izlenmiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir (p=0,000). Endometrial karsinom, endometrial intraepitelyal neoplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (p=0,000; p=0,000; p=0,000 sırasıyla). Atipisiz hiperplazi ve endometrial intraepitelyal hiperplazi ile endometrial karsinom grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,085; p=0,799 sırasıyla). (Tablo 13)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
DNMT2 stromal	23,33±10,32	28,33±9,83	40,10±16,73	0,117
DNMT2 glandüler	88,33±33,11	83,33±28,75	115,00±32,71	0,153

Tablo 14: Endometrial karsinomun grade sınıflandırmasındaki DNMT 2 ekspresyonu

Endometrial karsinom grubu içerisinde histolojik dereceler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,117). Endometrial karsinom grubu içerisinde histolojik dereceler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,153). (Tablo 14)

	G1	G2	G3	G4	p						
					G1-2-3-4	G1-2	G1-3	G1-4	G2-3	G2-4	G3-4
HDAC4 Stromal	13,06 ±5,97	13,06 ±9,72	6,83 ±3,97	5,33 ±2,95	0,000	0,524	0,001	0,000	0,005	0,001	0,246
HDAC4 Glandüler	45,56 ±21,75	34,44 ±24,84	12,78 ±6,46	6,11 ±4,22	0,000	0,052	0,000	0,000	0,001	0,000	0,000

Tablo 15: HDAC 4 stromal ve glandüler

HDAC 4 stromal ekspresyonu açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ($p=0,000$). Endometrial karsinom ve endometrial intraepitelyal neoplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$; $p=0,000$ sırasıyla). Endometrial intraepitelyal neoplazi ile endometrial karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,246$). (Tablo 15)

HDAC4 glandüler ekspresyonu açısından gruplar arasında endometrial karsinoma doğru azalma izlenmiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir ($p=0,000$). Endometrial karsinom ve endometrial intraepitelyal neoplazi ile proliferatif endometrium arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$; $p=0,000$, sırasıyla). Atipisiz endometrial hiperplazi ile proliferatif endometrium grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,052$). Proliferatif endometrium dışındaki diğer gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,000$, sırasıyla). (Tablo 15)

	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
HDAC4 Stromal	5,67±3,61	3,67±2,06	6,67±2,58	0,196
HDAC4 Glandüler	5,16±2,56	4,00±1,54	9,16±5,84	0,070

Tablo 16: Endometrial karsinom grade sınıflandırmasındaki HDAC 4 ekspresyonu

Endometrial karsinom grubu içerisinde histolojik dereceler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,196$). Endometrial karsinom grubu içerisinde histolojik dereceler açısından üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,070$) (Tablo 16)

6. TARTIŞMA

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde, endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir. Yaşı 75'ten küçük olan kadınlar için, insidansı 14.7 / 100.000'dir ve ölüm oranı 2.3 / 100.000'tür [26].

Endometrium kanseri genellikle postmenopozal dönemde görülür. Tanı anındaki ortalama yaş 62 olup, hastaların yaklaşık %12'si ise 50 yaşın altındadır [91]. Bizim çalışmamızdaki tüm hastaların ortalama yaşı $50,58 \pm 9,980$ olarak hesaplanmıştır. Proliferatif endometrium hastalarının yaş ortalamaları ise $44,72 \pm 4,127$ yıl iken, endometrium kanserini kendi içinde değerlendirdiğimizde hastaların yaş ortalaması $61,50 \pm 9,877$ olarak bulunmuştur. Çalışmamıza dahil edilen endometrium kanser hastalarının yaş ortalamasının literatür ile uyumludur. Gruplar arasında yaş açısından endometrial karsinoma doğru artış izlenmiş olup bu artış istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Endometrium kanseri için kronik anovulasyon, erken menarş, geç menopoz ve nulliparite gibi çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Nulliparite, hastalığın rölatif riskini yaklaşık olarak 1,5-3 kat arttırmaktadır [91, 194]. Çalışmamızda tüm hastaların gravidaları incelendiğinde ortalaması $3,19 \pm 1,997$ olarak hesaplanmıştır. Gruplar arasında ve gruplar tek tek kendi içinde değerlendirildiğinde ise gravida açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum, çalışmadaki hastaların kırsal kesimde yaşamasından ve bundan dolayı çocuk sayısının daha fazla olmasından ya da gruplarımızda hasta sayılarımızın kısıtlı olmasından kaynaklı olabileceği düşünüldü.

Son 10 yılda CA-125'in endometrial kanseri tanısını ve prognozunu belirlemede tek başına ya da diğer tümör belirteçleri ile kombine olarak yapılmış birçok çalışma mevcuttur[195-197]. CA-125 mezotel hücrelerinden oluşmuş (periton, plevra, perikard) dokularda ve çölemik epitelden kaynaklanan dokularda (endoserviks, endometrium, tubalar)bulunmaktadır. CA125 her ne kadar over kanseri için sensitivitesi yüksek bir tümör belirteci olsa da, bu belirtecin endometrium kanserinde de ileri evre, yüksek grade, derin myometrial invazyon, servikal tutulum, peritoneal tutulum veya lenf nodu tutulumuyla korelasyon gösterebileceğiyle ilgili birçok çalışma vardır. Chen ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada, CA-

125 değerinin 40U/Ml üzerinde olması, yüksek evre, miyometrial invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı riskinde artış ile birlikte olduğu sonucunda ulaşmışlar [197]. Pek çok çalışma sonucunda ortalama kesme değeri 35 U/ml alındığında evre 1'de %15,2; evre 2'de %33,3; evre 3'de %61,5; evre 4'de %100 arttığı belirlenmiştir. Powell ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise, CA-125'in ekstrauterin endometrial kanserin saptanmasında büyük başarı sağladığı sonucuna ulaşmışlar, kesme değeri 35 U/mL alındığında %63 sensitivite ve %88 spesifite ile derin myometrial invazyonla ve yüksek gradele ilişkili bulmuşlardır [125]. Fakat CA 125'in özellikle erken tanı için kullanılabilecek bir belirteç olamamasının sebebi; özellikle pek çok benign, bazı malign hastalıklarda da yükselebilmesi ve over kanseri için diagnostik tanı gücünün daha yüksek olmasıdır. Bizim çalışmamızda, gruplar arasındaki CA 125 değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,166$). Bizim çalışmamızda, hasta grupları sayısının az olması nedeni ile çalışmanın CA 125 ve endometrium kanseri arasındaki ilişkinin net değerlendirilemeyeceği, daha büyük hasta grupları ile yapılan çalışmanın CA 125 ve endometrium kanseri arasındaki ilişkinin daha iyi açıklanacağı kanaatindeyiz.

Endometrium kanseri risk faktörlerinden biri de obezitedir. Relatif risk 10 ile 23 kg arasında fazla kilosu olan kadınlarda 3 kat artış görülürken, 23 kg'dan daha fazla kilosu olan kadınlarda bu risk 10 kata kadar çıkmaktadır. Çünkü yağ dokusunda artmış olan androstenodionun östrona aromatisasyonu ve böylece artmış endometrial uyarılmaya neden olması şeklinde açıklanmıştır [198]. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, over ve böbrek üstü bezlerinden salgılanan androstenodion, periferik yağ dokusunda aromatisasyon ile östrona dönüştürülerek endometriumu etkiler. Bizim çalışmamızda VKİ, malign grupta benign gruplara göre artmış olarak izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Transvajinal ultrasonografi ile yapılan endometrial kalınlık ölçümünün endometrium kanseri ve endometriumun premalign lezyonları açısından tarama yöntemi olarak kullanılabileceği son yıllarda yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Bulunan endometrium kalınlığı histopatolojik tanı ile de uyumludur [199-202]. Bu çalışmalar arasındaki en önemli fark, taramada esas alınacak olan endometrial kalınlığın güvenlik sınırının belirlenmesidir. Postmenopozal kanaması olan tüm

kadınlarda veya endometrium kalınlığı 5 mm'den fazla olan olgulara endometrial biyopsi gerekliliği yaygın kabul görmektedir [200, 203-207]. Bizim çalışmamızda da endometrial hiperplazi ve endometrial kansere ilerledikçe endometrial kalınlık artmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Çok sayıda çalışmada artan endometrial kalınlık ile endometrial kanser gelişme riskinin ilişkili olarak arttığını gösterilmiştir [208, 209].

Çalışmamıza baktığımızda ek hastalıklardan DM endometrial kanser grubunda 18 hastanın 9'unda bulunmaktadır. Hasta gruplarımızdaki sayı azlığı nedeniyle istatistik yapılamamıştır. Bu da çalışmamızın eksik özelliklerinden biridir. DM ve kanser arasındaki ilişkiye dair ilk bulgu 1934'te DM'lu hastalarda pankreas kanseri sıklığının DM'u olmayan bireylere kıyasla daha yüksek olduğunun fark edilmesi ile elde edilmiştir[210]. Diyabetes mellitus, endometrial kanser riskini 1.3-2.8 kat artırmaktadır[211]. Risk artışı pankreas, karaciğer ve endometrium kanserinde en yüksek olmakla birlikte, kolorektal kanser, meme kanseri, jinekolojik kanserler, böbrek ve mesane tümörleri sıklığı da DM'li bireylerde daha yüksek bulunmuştur. DM'li hastalarda obezite, hiperlipidemi, insülin direnci gibi metabolik bozukluklar kanser gelişme riskinden asıl sorumlu faktörlerdir. On yedi prospektif ve 12 retrospektif çalışmayı içeren bir meta-analizde DM, endometrial kanser için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur [212]. Bir diğer meta-analizde de benzer sonuç bildirilmiştir, buna karşın her iki meta-analizde de DM'un mortalite üzerindeki etkisi tartışmalıdır[213]. DM'li hastalarda sağlıklı popülasyona göre kanser sıklığı daha yüksek olduğundan, yararı kesin olarak gösterilmemiş olmasına rağmen özellikle meme, kolon ve endometrium kanseri gibi maligniteler açısından taramalara sağlıklı bireylere kıyasla daha erken başlamak akılcı olabilir.

Hipertansiyon, endometrium kanseri ile birlikte görülebilmekle birlikte aralarında nedensel ilişki gösterilememiştir [103]. Yüksek kan basıncı ve endometrial kanser arasındaki ilişki çoğu hipertansiyonlu kadının aynı zamanda da şişman olmasından kaynaklı olabilir. Çalışmamızda toplam 72 hastanın 26'sının (%36), endometrial kanser grubuna baktığımızda ise 11 (%61) hastanın HT tanısı olduğunu görüyoruz. Grup sayımız yeterli olmadığı için istatistiği yapılamamıştır. Daha fazla sayıda hasta içeren gruplarda değerlendirilebilir.

İnsan endometriumu, hücre büyümesi, proliferasyonu ve hücre ölümü aşamalarının eşlik ettiği karmaşık biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere uğrayan hormona duyarlı bir dokudur. Bu süreçler hormon seviyeleri ve nükleer reseptörleri tarafından düzenlenir. Steroid nükleer reseptörleri, ligandlarına bağlandıktan sonra aktif hale gelen ve hedef gen regülasyonu için gerekli olan transkripsiyon faktörleridir[214]. Nükleer reseptörler DNA metilasyon / demetilasyon enzimleri veya diğer proteinlerle etkileşime girebilir. Böylelikle hedef genlerin metilenmiş ve demetilasyonlu durumlarını muhafaza edebilir[215, 216]. Çoğu çalışmada normal adet döngüsü evrelerinde DNA metilasyon değişikliklerini ve bunların endometrium dokusunun hücre homeostazındaki önemini tanımlamıştır[217-219]. DNA metilasyonundaki herhangi bir anormallik implantasyon başarısızlığı, erken gebelik kaybı, diğer endometrial patolojiler ve kanser gelişimi ile ilişkili olabilir[220].

Yapılan çalışmalarda, tip 1 ve tip 2 endometrium kanserleri arasında metilasyon seviyeleri arasında fark bulunmuştur. Tip 1 endometrial kanser hastalarında normal endometriumda bulunan seviyelere kıyasla DNMT 1 ve DNMT 3 ekspresyon seviyelerinde 2-4 kat artış olduğu bulunmuştur [221, 222]. Aksine, tip 2 tümörler normal endometriumda bulunan seviyelere kıyasla DNMT 1 ve DNMT 3B ekspresyon seviyelerinde 2-4 kat azalmaya sahipti [222]. DNMT 2 ile yapılan henüz bir çalışma yoktur. Çalışmamızda ise endometrium glandüler ve stromal dokusunda DNMT 2 ekspresyonuna bakmaya amaçlanmıştır. Endometriumda glandüler ve stromal DNMT 2 ekspresyonunda, proliferatif endometriumdan endometrial kansere doğru istatistiksel anlamlı artış izlenmiştir. Bu bulgu literatür ile uyumludur. Çalışmamızda endometrial kanser grupları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmemiştir. Bu durumun çalışmamıza dahil ettiğimiz vaka sayılarının az olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Nükleozomal histonların asetilasyonu ve deasetilasyonu, gen ekspresyonunun ayarlanmasında önemlidir. Asetilasyonda rol oynayan iki temel enzim vardır: HDAC VE HAT. HDAC, çoklu kanserlerin gelişiminde hedef genlerin ekspresyonuna yol açan epigenetik süreçlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar [175, 176]. HDAC, histonların amino kuyruk bölgelerinde bulunan lizin rezidülerindeki ϵ -amino gruplarından asetil gruplarını kopardığı zaman, lizin rezidüleri pozitif yük ile yüklenerek DNA'ya sıkı bağlanır ve böylelikle nükleozom yapısı yoğunlaşır.

Transkripsiyon faktörleri, düzenleyici kompleksler ve RNA polimeraz, hipoasetile durumdaki nükleozomlara bağlanamadığı için transkripsiyon gerçekleşmez. Histonasetilasyonu ile nükleozomlardaki yük nötralize olur ve böylelikle DNA transkripsiyonu gerçekleşir [223]. Literatürde diğer kanserlerde HDAC 4 yapılan çalışmalarda ekspresyonu ile ilgili çalışmalar vardır. Ancak endometrium kanserinde HDAC 4 ekspresyonu ile çok fazla yapılan çalışma yok. Bu yüzden biz çalışmamızda endometriumda glandüler ve stromal HDAC 4 ekspresyonunu inceledik. Proliferatif endometriumdan endometrial karsinoma doğru HDAC 4 ekspresyonunda azalma izlenmiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. HDAC 4 ekspresyonunu değerlendirilirken Grade arttıkça ortalama immün H skoru artmakla birlikte gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumun vaka sayımızın az olmasından kaynaklanabileceğini düşünüldü.

Genetik ve epigenetik değişiklikler ile kanser ilerlemesi kontrol altına alınabilmektedir. Genetik değişimlerin geri dönüşümü yoktur. Fakat epigenetik değişimler geri dönüştürülebilir. Önerilen epigenetik modifikasyonlar yeni teröpatik uygulamalarda tercih edilebilir. DNA metiltransferaz ve HDAC epigenetik terapi çalışmalarının birinci hedefi haline gelmiştir. Erken evre endometrial kanser cerrahi ile etkili bir şekilde yönetilse de, hastalığın daha ileri evrelerinde değişen sonuçlarla multimodalite tedavisi gerekir. Son yıllarda, etkili tedaviler geliştirmek amacıyla endometrial kanser moleküler düzeyde kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. DNA metilasyon ve histon deasetilasyon inhibitörlerinden bazıları anti kanser ilaçları olarak Amerika’da Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanmıştır. Bu nedenle, epigenetik hedeflerin kullanımları kanser tedavisinde olumlu bir yaklaşım olarak büyük bir potansiyele sahip olduğuna inanılır [224, 225] .

Genomun epigenetik durumundaki değişikliklerin ters çevrilebilir olması kanser tedavisinde yeni bir umut ışığı yakmaktadır. DNA metil transferazlar ile HDAC gibi enzimleri inhibe ederek, tümör-supresör genlerinin epigenetik olarak susturulmasını engelleyebilecek ya da bu genlerin yeniden aktivasyonunu sağlayabilecek yeni kanser ilaçlarının geliştirilmesi üzerine yoğun çalışmalar başlamıştır. Günümüzde, epigenetik inhibisyon için geliştirilmekte olan ilaçların ana hedefleri DNA metil transferazlar ve HDAC’lardır.

Son zamanlarda endometrial kanser tedavisinde, HDACi inhibitörlerini kullanarak etkili teröpatik ajanlar için moleküler düzeyde çalışmalar yapılmaktadır. HDACi'ler anti-proliferatif aktivite sergiler ve insan endometrial kanser hücrelerinde güçlü bir şekilde apoptozisi indükler. HDACi, HDAC enzimlerini inhibe ederek histon asetilasyonunu sağlarlar. HDACi histon modifikasyonu ile gen regülasyonunu sağlama özelliği son yıllarda oldukça dikkat çekmiş ve antikanser ajanlar içinde yerini almaya başlamıştır. HDACi in vitro transforme hücrelerinde diferansiyasyonu, büyümenin durdurulmasını ve apoptozu tetikler ve in vivo da tümör büyümesini inhibe eder [226]. HDAC inhibisyonunun hematolojik malignitelerde özellikle lenfoma, kronik lenfoblastik lösemi ve AML'de önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. HDACi bu tür hastalıklarda kullanılan önemli terapötik hedefler olduğu yapılan in vitro çalışmalarda bildirilmiştir [227, 228]. Bazı HDACi in vivo olarak zor elde edilmeleri, yarı ömürlerinin kısa oluşu ve ciddi yan etkiler oluşturmaları nedeniyle klinik kullanımları sınırlıdır.

HDACi'nden kısa zincirli bir yağ asidi olan VPA (Valproik asit); hem tip I hem de tip II (HDAC-6 ve HDAC10 hariç) HDAC'ları inhibe eder ve ayrıca histonların (H3 ve H4) hiperasetilasyonuna neden olur. VPA'nın çeşitli kanser türlerinde güçlü antiproliferatif etkisi olduğu, in-vitro ve in-vivo olarak gösterilmiştir [229]. Bir çalışmada, VPA'nın, görünür toksik yan etkiler olmaksızın çıplak farelerde tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe ettiği gösterilmiştir [230]. Mevcut bulgular ile, HDACi'lerin endometrial kanserlerin tedavisinde özellikle etkili olabileceği olasılığını ortaya çıkarmaktadır [230].

Günümüzde, anormal DNA metilasyonunun, hücre kaderini belirleyen birçok anahtar genin gen fonksiyonunu bozduğu ortadadır. Bunlardan biri apoptotik hücre ölümü ile ilişkili genlerdir. Kanser hücrelerinin apoptotik uyarılara cevap verememesi başarılı antikanser tedavisinde önemli bir sorundur. Buna rağmen, endometrial kanserde apoptozis ile ilişkili genlerin anormal DNA metilasyon durumu ile ilgili sadece birkaç çalışma vardır. Ayrıca bu genlerin epigenetik regülasyonu hakkında eksik bilgi vardır. DNA metilasyon seviyelerinde bozulan gen regülasyonu bilgisi, normal dokuyu kanserli dokudan ayırmada yardımcı olabilir. Ayrıca epigenetik modifikasyonlar farmakolojik müdahale ile kolayca geri döndürülebilir.

Bu nedenle apoptozisi indüklemeye adanmış yeni kanser bileşiklerinin geliştirilmesi endometrial kanser hastalarında hedeflenen antikanser tedavisini iyileştirebilir.

Epigenetik, sadece kanser terapisinde değil, tanısında da yeni yaklaşımların gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Bir gen lokusunun epigenetik durumunun belirlenmesinde (1) gen ifadesinin ölçümü, (2) histon modifikasyonlarının ve histon bileşiminin belirlenmesi, (3) promotor DNA metilasyonunun incelenmesi olmak üzere üç temel yaklaşım uygulanmaktadır. Bu yöntemler arasında en güvenilir olarak görüleni CpG adacıklarındaki hipermetilasyonun ölçülmesidir. DNA metilasyon temelli tahliller potansiyel bir teşhis aracı olarak test edilmiştir. Metilasyona özgü PCR (MSP), tipik olarak mikrogram aralığında nispeten küçük miktarlarda DNA gerektiren ümit verici bir yöntem gibi görünmektedir. Çeşitli laboratuvarlarda tümör örneklerinde hipermetile genlerin hassas tespiti gerçekleştirilmiştir. Yapılan bir çalışmada, mesane transizyonel hücreli karsinomunda 7 genin (RAR beta, DAPK, E-cadherin, p16, p15, GSTP1 ve MGMT) metilasyon durumunu değerlendirildiğinde, metilasyon analizinin duyarlılığı (%90,9) kanser tespiti için idrar sitolojisinden (%45,5) daha yüksek bulunmuştur[231]. Promoter hipermetilasyonu, displaziden hiperplaziye ve karsinomaya kadar tümörün farklı aşamalarına karşılık gelebildiğinden dolayı potansiyel olarak kanserin erken tespiti için kullanılabilir.

Akciğer kanseri için, balgamda klinik tanıdan 3 yıl öncesine kadar anormal p16 ve MGMT metilasyonu tespit edilebilir. Metilasyona özgü PCR ile saptanan metilasyon derecesi, hastalığın ilerlemesi ile birlikte hafif, orta, şiddetli displazi, en sonunda in situ karsinomdan skuamöz hücreli karsinomaya kadar artar[232]. Tümör hücrelerinin DNA'yı serum ve plazmaya salabileceğini düşünülmüştür. Serumdan anormal metilasyonun tespiti, invaziv olmama avantajına sahiptir, ama doğruluğu kandaki tümör DNA'sının varlığına bağlıdır. Bu yaklaşım mide, küçük hücreli olmayan akciğer, özofagus, kolorektal, karaciğer, meme, böbrek, baş ve boyun kanserlerinde değerlendirilmiş ve de uygulanabilir olduğu bulunmuştur. Primer tümörlerde saptanan anormal metilasyon paternleri vakaların%42-76'sında serumda bulunmuştur[233-237]. Çeşitli kanser türlerine sahip hastalardan alınan serum dışı vücut sıvısından veya idrar, duktal sıvılar balgam, bronşiyal lavaj dahil dokulardan alınan genomik DNA'da anormal gen metilasyonu tespit edilmiştir [238]. Malignitenin birincil bölgesine (balgam, akciğer kanseri için bronşiyal lavaj sıvısı;

mesane, prostat ve böbrek kanseri için idrar; meme kanseri için duktal sıvı; kolon kanseri için dışkı) yakın olarak toplanan örneklerden, daha net bilgiler sağlayabilir. Endometrium kanseri ile ilgili olarak, Fiegl ve ark.yukarıda tartışılan noktaları göstermektedir [239]. Endometrial karsinomunun ilk teşhisi sırasında tamponlarda toplanan vajinal sekresyonlardan beş genin (CCCh13, HSPA1, hMLH1, RASSF1A, SOCS2) DNA metilasyonunu analiz edilmiştir. Bu beş genin, bir çalışmada kanser ve normal numuneler arasındaki metilasyondaki en büyük farkı sergilediği bulunmuştur. Endometrial karsinomu olan hastalarında tümünde üç veya daha fazla metillenmiş gen ortaya çıkarken, endometrial karsinomu olmayan hastaların%91'inde metilenmiş üç veya daha az gen olduğu görülmüştür. Yanlış pozitif vakalar, rahim ağzı kanseri ve şiddetli rahim ağzı displazisi gibi anormallikleri ayrıca endometrial polipler ve leiomyomları da tanımlamıştır. Ayrıca çalışmada 50-75 yaş arası serviks kanseri veya servikal intraepitelyal neoplazi (CIN) olmayan hastalara bakıldığında, testin duyarlılığı %100 ve özgüllüğü %97'ye yükseldiği görülmüştür [239]. Numune toplama yöntemi ise, spekulum muayenesi sırasında basit bir tampon yerleştirip onu 30 dakika bekletmekten oluşur. Endometrial karsinomun teşhisinde endometrial biyopsinin veya küretajın kanıtlanmış doğruluğu, muhtemelen standart yöntem olarak kullanılacaktır.

DNA metilasyon testi, endometrial biyopsiden daha az invaziftir. İlk tanıda yararlı bir yardımcı yöntem ve dolayısıyla teknik olarak endometrial biyopsinin zor olduğu durumlarda bir alternatif yol sağlayabilir. Ayrıca karmaşık atipik hiperplazili hastalarda veya progestinlerle tıbbi tedaviyi seçen erken evre kanser, PR-B genindeki metilasyon durumu, tedavi yanıtını izlemek ve daha fazla müdahaleyi uyarlamaya yardımcı olmak için de kullanılabilir. Cerrahi olarak tedavi edilecek endometrial karsinomlu hastalarda remisyonu ve nüksü izlemek için moleküler araçlar, örneğin vajinal sekresyonda veya kanda gen hipermetilasyonu gibi, fizik muayene ve görüntülemekten daha hassas olabilir. DNA metilasyon bazlı testlerin potansiyel avantajları vardır fakat mevcut tüm veriler ön bilgilerdir ve sınırlı sayıda örnek kullanılarak geriye dönük olarak elde edilmiştir. Daha büyük gruplar kullanılarak ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç vardır.

DNA metilasyon markerları kanserin sınıflandırılması ve saptanmasında kullanılabilir. Genlerin promotorundaki metilasyon durumu ayrıca genel prognoz ya

da belirli bir terapiye cevabı öngörmek için incelenebilir. Birçok kanser tipinde, belirli genlerdeki hipermetilasyon ile prognoz arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle, E-cadherin (CDH1) geninin promotorunda hipermetilasyonun metastaz için ön koşul olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar arttıkça, tümör-supresör genlerin susturulması gibi birtakım epigenetik değişiklikler malignensi gelişiminin erken evrelerinde, hatta malign olmayan ya da henüz kanserleşmemiş hücrelerde de saptanmaktadır. Henüz kanserleşmemiş hücrelerde saptanan epigenetik anomaliler ise, DNA metilasyonunun hastalığın risk değerlendirmesinde kullanılabileceğini göstermektedir.



7. SONUÇLAR

- Epigenik terapi, özellikle epigenetik anomali saptanmış fakat henüz neoplastik lezyonların oluşmadığı bireylerde, kemopreventif yaklaşımlarda da yararlı olabilir. Eğer bu “*epimutasyon*”lar düzeltilebilirse, bireyde tümör oluşumu geciktirilebilir hatta tamamen engellenebilir.
- HDACi endometrial kanserdeki uygulamaları umut vericidir; bununla birlikte, bu ümit vaat eden bileşiklerin terapötik rolünü, klinik yararını ve güvenliğini belirlemek için ek çalışmalar gereklidir.
- EC histon aracılı epigenetik değişikliklerin daha ayrıntılı bir araştırması olabilir neoplastik sürecin daha iyi anlaşılmasına ve yeni hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesine yol açar.
- Klinisyenler için tanı ve tedaviyi belirleyecek iyi bir biyobelirteç olmaları gelecek için farklı birçok kanser türünde kullanılmasını sağlayacaktır. Bu konudaki bilgilerimiz artması hastalar için umut verici olmaktadır.
- Serum metilasyon profillemesinin, EC'nin etkili bir teşhisi için çok çalışma yapılması gerekir.
- Obezite halk sağlığında en büyük sorunlardan biri haline gelmektedir. Bu nedenle obeziteyi önlemeye yönelik çabalar arttığında, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığında da azalma yaşanacaktır.
- Çalışmamızda DNMT 2 ve HDAC 4 genlerinin endometrial kanserini, prekanseröz lezyonlardan ayırt etmek için yönlendirici olabileceği gözlemlendi. Ancak bu genlerin endometrium kanseri için bir prediktif belirteç olabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKÇA

1. Renehan, A.G., et al., *Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies*. The Lancet, 2008. 371(9612): p. 569-578.
2. Ferlay, J., et al., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. International journal of cancer, 2019. 144(8): p. 1941-1953.
3. Sheikh, M.A., et al., *USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned?* Future oncology, 2014. 10(16): p. 2561-2568.
4. Aplin, J.D., S.R. Glasser, and A.T. Fazleabas, *The endometrium: molecular, cellular and clinical perspectives*. 2008: Informa.
5. Ellenson, L.H., *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*. 2017: Springer.
6. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 1983. 15(1): p. 10-17.
7. Amant, F., et al., *Cancer of the corpus uteri*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018. 143: p. 37-50.
8. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities*. Jama, 1998. 280(17): p. 1510-1517.
9. Lin, M.Y., et al., *Role of imaging in the routine management of endometrial cancer*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2018. 143: p. 109-117.
10. Beddy, P., et al., *FIGO staging system for endometrial cancer: added benefits of MR imaging*. Radiographics, 2012. 32(1): p. 241-254.
11. Colombo, N., et al., *ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2016. 26(1).

12. Panici, P.B., et al., *Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2008. 100(23): p. 1707-1716.
13. Arend, R.C., et al., *Endometrial cancer: Molecular markers and management of advanced stage disease*. Gynecol Oncol, 2018. 150(3): p. 569-580.
14. Matias-Guiu, X. and J. Prat, *Molecular pathology of endometrial carcinoma*. Histopathology, 2013. 62(1): p. 111-23.
15. DeAngelis, J.T., W.J. Farrington, and T.O. Tollefsbol, *An overview of epigenetic assays*. Mol Biotechnol, 2008. 38(2): p. 179-83.
16. Garmpis, N., et al., *Targeting histone deacetylases in endometrial cancer: a paradigm-shifting therapeutic strategy?* Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018. 22(4): p. 950-960.
17. Yi, T.-Z., et al., *DNMT inhibitors and HDAC inhibitors regulate E-cadherin and Bcl-2 expression in endometrial carcinoma in vitro and in vivo*. Chemotherapy, 2012. 58(1): p. 19-29.
18. Moore, K. and V. Persaud, *Embriolog a cl nica*. 2009, Barcelona: Editorial Gea.
19. JonesHWJr, J., *Novak's Textbook of Gynecology*. 1981, Baltimore: Williams & Willins Co.
20. Kayali, H., G. Satiroglu, and M. Tasyürekli, *insan Embriyolojisi*. 7. Baski, Istanbul: Alfa Basim Yayim Dagitim, 1992.
21. Atasü, T. and S. Şahmay, *Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi*. Jinekoloji, Üniversal Dil Hizmetleri ve Yayıncılık İstanbul, s, 1996. 37.
22. Ronnett, B., et al., *Endometrial carcinoma*. Blaustein's pathology of the female genital tract, 2002: p. 501-559.
23. Kumar, V., et al., *Robbins and Cotran pathologic basis of disease, professional edition e-book*. 2014: elsevier health sciences.

24. Hecht, J.L. and G.L. Mutter, *Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis*. Journal of Clinical Oncology, 2006. 24(29): p. 4783.
25. İskenderoğlu, E.T., *Endometrium kanserinde yapılan transkriptom analizlerinin endometrium kanseri patogenezi ile ilişkisinin incelenmesi*. 2018, Kocaeli Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
26. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA: a cancer journal for clinicians, 2011. 61(2): p. 69-90.
27. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2018*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. 68(1): p. 7-30.
28. Purdie, D.M. and A.C. Green, *Epidemiology of endometrial cancer*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2001. 15(3): p. 341-354.
29. Quinn, M., et al., *FIGO Annual Report, Vol. 26. Carcinoma of the cervix uteri*. Int J Gynecol Obstet, 2006. 95(Suppl 1): p. S43-103.
30. Kumar, N.U., et al., *CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding*. African health sciences, 2018. 18(4): p. 972-978.
31. de Rijk, S.R., et al., *Atypical endometrial polyps and concurrent endometrial cancer: a systematic review*. Obstetrics & Gynecology, 2016. 128(3): p. 519-525.
32. Amant, F., et al., *Endometrial cancer*. The Lancet, 2005. 366(9484): p. 491-505.
33. Levine, R.L., et al., *PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma*. Cancer research, 1998. 58(15): p. 3254-3258.
34. Emons, G., et al., *Hormonal interactions in endometrial cancer*. Endocrine-Related Cancer, 2000. 7(4): p. 227-242.

35. Ambros, R.A., et al., *Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation*. Human pathology, 1995. 26(11): p. 1260-1267.
36. Zheng, W., et al., *p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes*. Gynecologic oncology, 1996. 61(2): p. 167-174.
37. Mutter, G.L., et al., *Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers*. Journal of the national cancer institute, 2000. 92(11): p. 924-930.
38. Mutter, G.L., et al., *Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle*. The Journal of clinical endocrinology & metabolism, 2000. 85(6): p. 2334-2338.
39. Mutter, G.L., et al., *Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation*. Gynecologic oncology, 2001. 83(2): p. 177-185.
40. Risinger, J.I., et al., *PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers*. Cancer research, 1997. 57(21): p. 4736-4738.
41. Lax, S.F., et al., *The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways*. Cancer, 2000. 88(4): p. 814-824.
42. Lagarda, H., et al., *K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2001. 193(2): p. 193-199.
43. Enomoto, T., et al., *K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus*. Cancer research, 1991. 51(19): p. 5308-5314.
44. Scholten, A.N., et al., *Nuclear β -catenin is a molecular feature of type I endometrial carcinoma*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2003. 201(3): p. 460-465.

45. Moreno-Bueno, G., et al., *Abnormalities of the APC/ β -catenin pathway in endometrial cancer*. *Oncogene*, 2002. 21(52): p. 7981-7990.
46. Mirabelli-Primdahl, L., et al., *β -Catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway*. *Cancer research*, 1999. 59(14): p. 3346-3351.
47. Mariani, A., et al., *Molecular and histopathologic predictors of distant failure in endometrial cancer*. *Cancer detection and prevention*, 2003. 27(6): p. 434-441.
48. Lax, S.F., *Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification*. *Virchows Archiv*, 2004. 444(3): p. 213-223.
49. Lax, S.F., et al., *Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression*. *Human pathology*, 1998. 29(6): p. 551-558.
50. Slomovitz, B.M., et al., *Uterine papillary serous carcinoma (UPSC): a single institution review of 129 cases*. *Gynecologic oncology*, 2003. 91(3): p. 463-469.
51. Thomas, M.B., et al., *Role of cytoreduction in stage III and IV uterine papillary serous carcinoma*. *Gynecologic oncology*, 2007. 107(2): p. 190-193.
52. Abeler, V.M., et al., *Clear cell carcinoma of the endometrium: prognosis and metastatic pattern*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 1996. 78(8): p. 1740-1747.
53. Wheeler, D.T., et al., *Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation*. *The American journal of surgical pathology*, 2000. 24(6): p. 797-806.
54. Bansal, N., V. Yendluri, and R.M. Wenham, *The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies*. *Cancer control*, 2009. 16(1): p. 8-13.

55. Semczuk, A., et al., *K-ras gene point mutations in human endometrial carcinomas: correlation with clinicopathological features and patients' outcome*. Journal of cancer research and clinical oncology, 1998. 124(12): p. 695-700.
56. Saegusa, M., et al., *β -Catenin mutations and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis*. British journal of cancer, 2001. 84(2): p. 209-217.
57. Doll, A., et al., *Novel molecular profiles of endometrial cancer—new light through old windows*. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 2008. 108(3-5): p. 221-229.
58. Saffari, B., et al., *Amplification and overexpression of HER-2/neu (c-erbB2) in endometrial cancers: correlation with overall survival*. Cancer Research, 1995. 55(23): p. 5693-5698.
59. Moreno-Bueno, G., et al., *Abnormalities of E-and P-cadherin and catenin (β , γ -catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2003. 199(4): p. 471-478.
60. Ewertz, M., G. Schou, and J.D. Boice Jr, *The joint effect of risk factors on endometrial cancer*. European Journal of Cancer and Clinical Oncology, 1988. 24(2): p. 189-194.
61. Egeland, G.M., et al., *Characteristics of noncontraceptive hormone users*. Preventive medicine, 1988. 17(4): p. 403-411.
62. KELSEY, J.L., et al., *A case-control study of cancer of the endometrium*. American journal of epidemiology, 1982. 116(2): p. 333-342.
63. 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 and Prevention Biomarkers, 1996. 5(6): p. 411-417.

64. Parslov, M., et al., *Risk factors among young women with endometrial cancer: a Danish case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 182(1): p. 23-29.
65. Win, A.K., J.C. Reece, and S. Ryan, *Family history and risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis*. Obstet Gynecol, 2015. 125(1): p. 89-98.
66. Pilarski, R., et al., *Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan–Riley–Ruvalcaba syndrome clinical features*. Journal of medical genetics, 2011. 48(8): p. 505-512.
67. Thompson, D. and D.F. Easton, *Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers*. Journal of the National Cancer Institute, 2002. 94(18): p. 1358-1365.
68. Gehrig, P.A., et al., *Association between uterine serous carcinoma and breast cancer*. Gynecologic oncology, 2004. 94(1): p. 208-211.
69. Liang, S.X., et al., *Personal history of breast cancer as a significant risk factor for endometrial serous carcinoma in women aged 55 years old or younger*. International journal of cancer, 2011. 128(4): p. 763-770.
70. Wernli, K.J., et al., *Menstrual and reproductive factors in relation to risk of endometrial cancer in Chinese women*. Cancer Causes & Control, 2006. 17(7): p. 949-955.
71. Karageorgi, S., et al., *Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study cohort 1976–2004*. International journal of cancer, 2010. 126(1): p. 208-216.
72. Pettersson, B., et al., *Menstruation span—a time-limited risk factor for endometrial carcinoma*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1986. 65(3): p. 247-255.
73. Woodruff, J.D., J.H. Pickar, and M.S. Group, *Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone*. American journal of obstetrics and gynecology, 1994. 170(5): p. 1213-1223.

74. Henderson, B.E., *The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 1989. 161(6): p. 1859-1864.
75. Persson, I., et al., *Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study*. British Medical Journal, 1989. 298(6667): p. 147-151.
76. Beral, V., et al., *Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study*. Lancet (London, England), 2005. 365(9470): p. 1543.
77. Lukanova, A., et al., *Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women*. International journal of cancer, 2004. 108(3): p. 425-432.
78. Mackintosh, M. and E. Crosbie, *Obesity-driven endometrial cancer: is weight loss the answer?* BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2013. 120(7): p. 791-794.
79. Schumer, S.T. and S.A. Cannistra, *Granulosa cell tumor of the ovary*. J Clin Oncol, 2003. 21(6): p. 1180-9.
80. van Leeuwen, F.E., et al., *Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer*. The Lancet, 1994. 343(8895): p. 448-452.
81. Mourits, M.J., et al., *Tamoxifen treatment and gynecologic side effects: a review*. Obstetrics & Gynecology, 2001. 97(5): p. 855-866.
82. Longacre, T., R. Kempson, and M. Hendrickson, *Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma*. Obstetrical and gynaecological pathology, 1995. 1: p. 421-510.
83. Chen, J.-Y., et al., *Endometrial cancer incidence in breast cancer patients correlating with age and duration of tamoxifen use: a population based study*. Journal of Cancer, 2014. 5(2): p. 151.
84. Bilbao, C., et al., *The relationship between microsatellite instability and PTEN gene mutations in endometrial cancer*. International journal of cancer, 2006. 119(3): p. 563-570.

85. Soliman, P.T., et al., *Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer*. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 575-80.
86. Morimoto, L., et al., *Cholecystectomy and endometrial cancer: a marker of long-term elevated estrogen exposure?* *International Journal of Gynecologic Cancer*, 2006. 16(3): p. 1348-1353.
87. Lawrence, C., et al., *Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer*. *Cancer*, 1987. 59(9): p. 1665-1669.
88. Weiderpass, E., et al., *Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden)*. *Cancer Causes & Control*, 2000. 11(2): p. 185-192.
89. Noto, H., et al., *Substantially increased risk of cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan*. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2010. 24(5): p. 345-353.
90. Furberg, A.S. and I. Thune, *Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort*. *International journal of cancer*, 2003. 104(6): p. 669-676.
91. Parazzini, F., et al., *Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer*. *International journal of cancer*, 1998. 76(6): p. 784-786.
92. Mulholland, H., et al., *Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis*. *British Journal of Cancer*, 2008. 99(3): p. 434-441.
93. Goodman, M.T., et al., *Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer*. *Cancer research*, 1997. 57(22): p. 5077-5085.
94. Levi, F., et al., *Dietary factors and the risk of endometrial cancer*. *Cancer*, 1993. 71(11): p. 3575-3581.

95. Madison, T., et al., *Endometrial cancer: socioeconomic status and racial/ethnic differences in stage at diagnosis, treatment, and survival*. American journal of public health, 2004. 94(12): p. 2104-2111.
96. Ries, L., et al., *SEER Cancer Statistics Review, 1973–1998*, National Cancer Institute. Bethesda. 2001, MD.
97. Viswanathan, A.N., et al., *Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the Nurses' Health Study*. International journal of cancer, 2005. 114(6): p. 996-1001.
98. Stanford, J.L., et al., *Oral contraceptives and endometrial cancer: do other risk factors modify the association?* International journal of cancer, 1993. 54(2): p. 243-248.
99. Allen, N. and T. Yang, *Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies*. The Lancet. Oncology, 2015. 16(9): p. 1061-1070.
100. Jordan, S.J., et al., *Breastfeeding and endometrial cancer risk: an analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium*. Obstetrics and gynecology, 2017. 129(6): p. 1059.
101. Brinton, L.A., et al., *Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study*. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. 167(5): p. 1317-1325.
102. Smith, R., et al., *ACS Prostate Cancer Advisory Committee ACCACAECAC. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers*. CA Cancer J Clin, 2001. 51: p. 38-75.
103. Kurman, R.J., P.F. Kaminski, and H.J. Norris, *The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients*. Cancer, 1985. 56(2): p. 403-412.
104. Montgomery, B.E., G.S. Daum, and C.J. Dunton, *Endometrial hyperplasia: a review*. Obstetrical & gynecological survey, 2004. 59(5): p. 368-378.

105. Tavassoli, F. and F.T. Kraus, *Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia*. American journal of clinical pathology, 1978. 70(5): p. 770-779.
106. Trimble, C.L., et al., *Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 2006. 106(4): p. 812-9.
107. Yanokura, M., et al., *MicroRNAs in endometrial cancer: recent advances and potential clinical applications*. EXCLI journal, 2015. 14: p. 190.
108. Ronnett, B.M. and R.J. Kurman, *Precursor lesions of endometrial carcinoma*. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. New York: Springer-Verlag, 2002: p. 467-500.
109. Baak, J. and G. Mutter, *Ein and who94*. 2005, BMJ Publishing Group.
110. Mutter, G.L., et al., *Endometrial precancer diagnosis by histopathology, clonal analysis, and computerized morphometry*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2000. 190(4): p. 462-469.
111. Jovanovic, A.S., K.A. Boynton, and G.L. Mutter, *Uteri of women with endometrial carcinoma contain a histopathological spectrum of monoclonal putative precancers, some with microsatellite instability*. Cancer research, 1996. 56(8): p. 1917-1921.
112. Mutter, G.L., et al., *Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium*. Cancer research, 2001. 61(11): p. 4311-4314.
113. Baak, J.P., et al., *Prospective multicenter evaluation of the morphometric D-score for prediction of the outcome of endometrial hyperplasias*. The American journal of surgical pathology, 2001. 25(7): p. 930-935.
114. Mutter, G.L., et al., *Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia*. International journal of gynecological pathology, 2007. 26(2): p. 103-114.

115. Hecht, J.L., et al., *Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis*. Modern Pathology, 2005. 18(3): p. 324-330.
116. Baak, J.P., et al., *Architectural and nuclear morphometrical features together are more important prognosticators in endometrial hyperplasias than nuclear morphometrical features alone*. The Journal of pathology, 1988. 154(4): p. 335-341.
117. Dunton, C.J., et al., *Use of computerized morphometric analyses of endometrial hyperplasias in the prediction of coexistent cancer*. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. 174(5): p. 1518-1521.
118. Baak, J., et al., *Assessment of the risk on endometrial cancer in hyperplasia, by means of morphological and morphometrical features*. Pathology-Research and Practice, 1992. 188(7): p. 856-859.
119. Ørbo, A., et al., *Computerised morphometrical analysis in endometrial hyperplasia for the prediction of cancer development. A long term retrospective study from northern Norway*. Journal of clinical pathology, 2000. 53(9): p. 697-703.
120. Reed, S.D., et al., *Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia*. Obstetrics and gynecology, 2009. 113(3): p. 655.
121. Arora, V. and M.A. Quinn, *Endometrial cancer*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012. 26(3): p. 311-24.
122. Gu, M., et al., *Pap smears in women with endometrial carcinoma*. Acta cytologica, 2001. 45(4): p. 555-560.
123. Simsir, A., et al., *Reporting endometrial cells in women 40 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001*. American journal of clinical pathology, 2005. 123(4): p. 571-575.
124. Kellerman, R.D. and K.-W.M.P. Association, *Conn's Current Therapy 2020, E-Book*. 2019: Elsevier Health Sciences.

125. Powell, J.L., et al., *Preoperative serum CA-125 levels in treating endometrial cancer*. The Journal of reproductive medicine, 2005. 50(8): p. 585-590.
126. Carcangiu, M., et al., *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 2014: International Agency for Research on Cancer.
127. Qian, J., et al., *Detection of chromosomal anomalies in endometrial atypical hyperplasia and carcinoma by using fluorescence in situ hybridization*. Cancer Cytopathology: A Journal of the American Cancer Society, 2010. 118(2): p. 97-104.
128. Jordan, L., M. Abdul-Kader, and A. Al-Nafussi, *Uterine serous papillary carcinoma: histopathologic changes within the female genital tract*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2001. 11(4): p. 283-289.
129. Silverberg, S., *Tumours of the uterine corpus: epithelial tumours and related lesions*. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, 2003: p. 221-232.
130. Christopherson, W.M., R.C. Alberhasky, and P.J. Connelly, *Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma*. Cancer, 1982. 49(8): p. 1511-1523.
131. Maxwell, G.L., et al., *Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers*. Obstetrics & Gynecology, 2001. 97(3): p. 417-422.
132. Melhem, M.F. and H. Tobon, *Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathological review of 18 cases*. International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists, 1987. 6(4): p. 347-355.
133. Hanby, A.M. and C. walker, *Tavassoli FA, Devilee P: Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Research*, 2004. 6(3): p. 133.

134. Ahluwalia, M., et al., *Transitional cell carcinoma of the endometrium: a case report and review of the literature*. International journal of gynecological pathology, 2006. 25(4): p. 378-382.
135. Morrow, C.P., 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. 40(1): p. 55-65.
136. Lurain, J.R., et al., *Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium*. Obstetrics and gynecology, 1991. 78(1): p. 63-69.
137. Wilson, T.O., et al., *Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma*. American journal of obstetrics and gynecology, 1990. 162(2): p. 418-426.
138. Geisinger, K.R., et al., *Endometrial adenocarcinoma: A multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors*. Cancer, 1986. 58(7): p. 1518-1525.
139. Mariani, A., et al., *Hematogenous dissemination in corpus cancer*. Gynecologic oncology, 2001. 80(2): p. 233-238.
140. Fanning, J., et al., *Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: Clinical and pathologic profile: Gynecol. Oncol.; 32/3 (288–291)/1989*. Maturitas, 1989. 11(3): p. 247.
141. <figo-news-1989.pdf>.
142. Creasman, W.T., et al., *Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 1987. 60(S8): p. 2035-2041.
143. Semczuk, A., et al., *K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer*. Cancer letters, 2001. 164(2): p. 207-212.
144. Cianciulli, A., et al., *HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein*

- expression and conventional pathological parameters. Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 2003. 22(2): p. 265-271.
145. Schimp, V., et al., *The racial disparity in outcomes in endometrial cancer: could this be explained on a molecular level?* *Gynecologic oncology*, 2006. 102(3): p. 440-446.
 146. Cowles, T.A., et al., *Comparison of clinical and surgical-staging in patients with endometrial carcinoma.* *Obstetrics and gynecology*, 1985. 66(3): p. 413-416.
 147. Frumovitz, M., et al., *Predictors of final histology in patients with endometrial cancer.* *Gynecologic oncology*, 2004. 95(3): p. 463-468.
 148. Frumovitz, M., et al., *Frozen section analyses as predictors of lymphatic spread in patients with early-stage uterine cancer.* *Journal of the American College of Surgeons*, 2004. 199(3): p. 388-393.
 149. Mariani, A., et al., *High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy.* *Gynecologic oncology*, 2004. 95(1): p. 120-126.
 150. Lodish, H., et al., *Moleküler Hücre Biyolojisi.* Çeviri Editörü/Editörleri, Geçkil, H., Özmen, M., Yeşilada, Ö., Palme Yayıncılık, 2011. 6.
 151. Futreal, P.A., et al., *Cancer and genomics.* *Nature*, 2001. 409(6822): p. 850-2.
 152. Williams, J.A., Jr., et al., *Fluorescence in situ hybridization analysis of HER-2/neu, c-myc, and p53 in endometrial cancer.* *Exp Mol Pathol*, 1999. 67(3): p. 135-43.
 153. Pucci, B. and A. Giordano, *Cell cycle and cancer.* *La Clinica terapeutica*, 1999. 150(2): p. 135-141.
 154. Ho, A. and S.F. Dowdy, *Regulation of G1 cell-cycle progression by oncogenes and tumor suppressor genes.* *Current opinion in genetics & development*, 2002. 12(1): p. 47-52.

155. Kopnin, B., *Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis*. BIOCHEMISTRY C/C OF BIOKHIMIIA, 2000. 65(1): p. 2-27.
156. Pediconi, N., et al., *Differential regulation of E2F1 apoptotic target genes in response to DNA damage*. Nature cell biology, 2003. 5(6): p. 552-558.
157. Scriver, C.R., *The metabolic & molecular bases of inherited disease*. Vol. 4. 2001: New York; Montreal: McGraw-Hill.
158. van den Heuvel, S. and E. Harlow, *Distinct roles for cyclin-dependent kinases in cell cycle control*. Science, 1993. 262(5142): p. 2050-2054.
159. Weinberg, R.A., *The retinoblastoma protein and cell cycle control*. Cell, 1995. 81(3): p. 323-330.
160. Fearnhead, H., *Getting back on track, or what to do when apoptosis is derailed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery*. Cancer biology & therapy, 2004. 3(1): p. 21-28.
161. Yokuş, B. and N. Mete, *Oksidatif DNA hasarı*. Klinik Laboratuvar Araştırma Dergisi, 2003. 7(2): p. 51-64.
162. Cotter, T., M. Labazi, and A.C. Phillips, *Oncogenes as regulators of apoptosis*. Essays in biochemistry, 2003. 39: p. 89-104.
163. Koul, A., et al., *Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2002. 94(9): p. 2369-2379.
164. Feng, Y.-Z., et al., *BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression*. Clinical cancer research, 2005. 11(17): p. 6133-6138.
165. Kawaguchi, M., et al., *Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer*. International journal of oncology, 2009. 34(6): p. 1541-1547.

166. Okuda, T., et al., *p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer*. Gynecologic oncology, 2003. 88(3): p. 318-325.
167. Corn, P.G. and W.S. El-Deiry, *Derangement of growth and differentiation control in oncogenesis*. Bioessays, 2002. 24(1): p. 83-90.
168. Trievel, R.C., et al., *Mechanism of multiple lysine methylation by the SET domain enzyme Rubisco LSM1*. Nature Structural & Molecular Biology, 2003. 10(7): p. 545-552.
169. Thomas, D., et al., *Förster resonance energy transfer measurements of cofactor-dependent effects on protein arginine N-methyltransferase homodimerization*. Protein Science, 2010. 19(11): p. 2141-2151.
170. Breuer, R.H., et al., *Increased expression of the EZH2 polycomb group gene in BMI-1-positive neoplastic cells during bronchial carcinogenesis*. Neoplasia (New York, NY), 2004. 6(6): p. 736.
171. Yang, Y., et al., *A novel miR-193a-5p-YY1-APC regulatory axis in human endometrioid endometrial adenocarcinoma*. Oncogene, 2013. 32(29): p. 3432-3442.
172. Zhou, J., et al., *Overexpression of enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) and focal adhesion kinase (FAK) in high grade endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 2013. 128(2): p. 344-348.
173. Ropero, S. and M. Esteller, *The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer*. Molecular oncology, 2007. 1(1): p. 19-25.
174. Chen, H., et al., *Regulation of hormone-induced histone hyperacetylation and gene activation via acetylation of an acetylase*. Cell, 1999. 98(5): p. 675-686.
175. Chen, Y., Y.-H. Tsai, and S.-H. Tseng, *HDAC inhibitors and RECK modulate endoplasmic reticulum stress in tumor cells*. International journal of molecular sciences, 2017. 18(2): p. 258.

176. Wong, C., Y. Qian, and J. Yu, *Interplay between epigenetics and metabolism in oncogenesis: mechanisms and therapeutic approaches*. *Oncogene*, 2017. 36(24): p. 3359-3374.
177. Tao, M.H. and J.L. Freudenheim, *DNA methylation in endometrial cancer*. *Epigenetics*, 2010. 5(6): p. 491-498.
178. Szyf, M., V. Bozovic, and G. Tanigawa, *Growth regulation of mouse DNA methyltransferase gene expression*. *Journal of Biological Chemistry*, 1991. 266(16): p. 10027-10030.
179. Siedlecki, P. and P. Zielenkiewicz, *Mammalian DNA methyltransferases*. *Acta biochimica polonica*, 2006. 53(2): p. 245-256.
180. Okano, M., et al., *DNA methyltransferases Dnmt3a and Dnmt3b are essential for de novo methylation and mammalian development*. *Cell*, 1999. 99(3): p. 247-257.
181. Jones, P.A., *Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond*. *Nature Reviews Genetics*, 2012. 13(7): p. 484-492.
182. Kato, Y., et al., *Role of the Dnmt3 family in de novo methylation of imprinted and repetitive sequences during male germ cell development in the mouse*. *Human molecular genetics*, 2007. 16(19): p. 2272-2280.
183. Kaneda, M., et al., *Essential role for de novo DNA methyltransferase Dnmt3a in paternal and maternal imprinting*. *Nature*, 2004. 429(6994): p. 900-903.
184. Smallwood, S.A., et al., *Dynamic CpG island methylation landscape in oocytes and preimplantation embryos*. *Nature genetics*, 2011. 43(8): p. 811.
185. Bourc'his, D., et al., *Dnmt3L and the establishment of maternal genomic imprints*. *Science*, 2001. 294(5551): p. 2536-2539.
186. Dong, A., et al., *Structure of human DNMT2, an enigmatic DNA methyltransferase homolog that displays denaturant-resistant binding to DNA*. *Nucleic acids research*, 2001. 29(2): p. 439-448.

187. Shanmugam, R., et al., *Cytosine methylation of tRNA-Asp by DNMT2 has a role in translation of proteins containing poly-Asp sequences*. Cell discovery, 2015. 1(1): p. 1-10.
188. Segré, C.V. and S. Chiocca, *Regulating the regulators: the post-translational code of class I HDAC1 and HDAC2*. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010. 2011.
189. Issa, J.-P.J. and H.M. Kantarjian, *Targeting DNA methylation*. Clinical Cancer Research, 2009. 15(12): p. 3938-3946.
190. Issa, J.-P.J., et al., *Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies*. Blood, 2004. 103(5): p. 1635-1640.
191. Jones, P.A. and S.M. Taylor, *Cellular differentiation, cytidine analogs and DNA methylation*. Cell, 1980. 20(1): p. 85-93.
192. Stimson, L., et al., *HDAC inhibitor-based therapies and haematological malignancy*. Annals of oncology, 2009. 20(8): p. 1293-1302.
193. Whittaker, S.J., et al., *Final results from a multicenter, international, pivotal study of romidepsin in refractory cutaneous T-cell lymphoma*. J Clin Oncol, 2010. 28(29): p. 4485-4491.
194. Lerner-Geva, L., J. Rabinovici, and B. Lunenfeld, *Ovarian stimulation: is there a long-term risk for ovarian, breast and endometrial cancer?* Women's Health, 2010. 6(6): p. 831-839.
195. Kim, B.W., et al., *Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2012. 38(1): p. 48-56.
196. Nicklin, J., et al., *The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer*. International journal of cancer, 2012. 131(4): p. 885-890.

197. CHEN, Y.L., et al., *Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011. 51(5): p. 397-402.
198. PALA, Ş., R. ATILGAN, and G. ARTAŞ, *Postmenopozal Kanamalı Olgularda Maligniteye İlerleyişte Yaş, Endometrium Kalınlığı ve Vücut Kitle İndekslerinin Karşılaştırılması*. Firat Tıp Dergisi, 2015. 20(4).
199. Fleischer, A., et al. *Transvaginal and transabdominal sonography of the endometrium*. in *Seminars in Ultrasound CT and MRI*. 1988. WB Saunders Ltd.
200. Schoenfeld, A., et al., *Transvaginal sonography in postmenopausal women*. Journal of Clinical Ultrasound, 1990. 18(4): p. 350-358.
201. Currie, J., *US monitoring of endometrial thickness in estrogen replacement therapy*. Radiology, 1991. 180(2): p. 306-306.
202. Kurjak, A., et al., *Endometrial carcinoma in postmenopausal women: evaluation by transvaginal color Doppler ultrasonography*. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 169(6): p. 1597-1603.
203. GÜNER, H., et al., *Postmenapozal Kanamalı Hastalarda, Vajinal Ultrasonografi ile Endometrial Değerlendirme Diagnostik Kürtajları Azaltabilir mi?* Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology, 1995. 5(4): p. 298-302.
204. Schramm, T., et al., *Endometrial carcinoma and vaginal ultrasound: studies of the diagnostic validity*. Geburtshilfe und Frauenheilkunde, 1995. 55(2): p. 65.
205. Hanna, J.H., et al., *Detection of postmenopausal women at risk for endometrial carcinoma by a progesterone challenge test*. American journal of obstetrics and gynecology, 1983. 147(8): p. 872-875.
206. Dubinsky, T.J., et al., *Transvaginal hysterosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding*. Journal of ultrasound in medicine, 1995. 14(12): p. 887-893.

207. Lin, M.C., et al., *Endometrial thickness after menopause: effect of hormone replacement*. Radiology, 1991. 180(2): p. 427-432.
208. Famuyide, A.O., et al., *Asymptomatic thickened endometrium in postmenopausal women: malignancy risk*. Journal of minimally invasive gynecology, 2014. 21(5): p. 782-786.
209. Chandavarkar, U., et al., *Endometrial echo complex thickness in postmenopausal endometrial cancer*. Gynecologic Oncology, 2013. 131(1): p. 109-112.
210. Marble, A., *Diabetes and cancer*. New England Journal of Medicine, 1934. 211(8): p. 339-349.
211. White, L.N., *An overview of screening and early detection of gynecologic malignancies*. Cancer, 1993. 71(S4): p. 1400-1405.
212. Liao, C., et al., *Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Gynecologic oncology, 2014. 135(1): p. 163-171.
213. Zhang, Z.-H., et al., *The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies*. International Journal of Gynecologic Cancer, 2013. 23(2).
214. Aranda, A. and A. Pascual, *Nuclear hormone receptors and gene expression*. Physiological reviews, 2001.
215. Auger, C.J., et al., *Epigenetic control of vasopressin expression is maintained by steroid hormones in the adult male rat brain*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2011. 108(10): p. 4242-4247.
216. Zelenko, Z., et al., *Nuclear receptor, coregulator signaling, and chromatin remodeling pathways suggest involvement of the epigenome in the steroid hormone response of endometrium and abnormalities in endometriosis*. Reproductive Sciences, 2012. 19(2): p. 152-162.

217. Ghabreau, L., et al., *Correlation between the DNA global methylation status and progesterone receptor expression in normal endometrium, endometrioid adenocarcinoma and precursors*. Virchows Archiv, 2004. 445(2): p. 129-134.
218. Yamagata, Y., et al., *DNA methyltransferase expression in the human endometrium: down-regulation by progesterone and estrogen*. Human reproduction, 2009. 24(5): p. 1126-1132.
219. Vincent, Z.L., et al., *Expression and regulation of DNA methyltransferases in human endometrium*. Fertility and sterility, 2011. 95(4): p. 1522-1525. e1.
220. Munro, S., et al., *Epigenetic regulation of endometrium during the menstrual cycle*. MHR: Basic science of reproductive medicine, 2010. 16(5): p. 297-310.
221. Jin, F., et al., *Up-regulation of DNA methyltransferase 3B expression in endometrial cancers*. Gynecologic oncology, 2005. 96(2): p. 531-538.
222. Xiong, Y., et al., *Opposite alterations of DNA methyltransferase gene expression in endometrioid and serous endometrial cancers*. Gynecologic oncology, 2005. 96(3): p. 601-609.
223. Marks, P.A., V.M. Richon, and R.A. Rifkind, *Histone deacetylase inhibitors: inducers of differentiation or apoptosis of transformed cells*. Journal of the National Cancer Institute, 2000. 92(15): p. 1210-1216.
224. Taby, R. and J.P.J. Issa, *Cancer epigenetics*. CA: a cancer journal for clinicians, 2010. 60(6): p. 376-392.
225. Egger, G., et al., *Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy*. Nature, 2004. 429(6990): p. 457-463.
226. Butler, L.M., et al., *The histone deacetylase inhibitor SAHA arrests cancer cell growth, up-regulates thioredoxin-binding protein-2, and down-regulates thioredoxin*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. 99(18): p. 11700-11705.
227. Marks, P.A., et al., *Histone deacetylases and cancer: causes and therapies*. Nature Reviews Cancer, 2001. 1(3): p. 194-202.

228. Bradbury, C., et al., *Histone deacetylases in acute myeloid leukaemia show a distinctive pattern of expression that changes selectively in response to deacetylase inhibitors*. Leukemia, 2005. 19(10): p. 1751-1759.
229. Wu, Y. and S.-W. Guo, *Histone deacetylase inhibitors trichostatin A and valproic acid induce cell cycle arrest and p21 expression in immortalized human endometrial stromal cells*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2008. 137(2): p. 198-203.
230. Takai, N., et al., *Histone Deacetylase Inhibitors Have a Profound Antigrowth Activity in Endometrial Cancer Cells*. Clinical Cancer Research, 2004. 10(3): p. 1141-1149.
231. Chan, M.W., et al., *Hypermethylation of multiple genes in tumor tissues and voided urine in urinary bladder cancer patients*. Clinical Cancer Research, 2002. 8(2): p. 464-470.
232. Palmisano, W.A., et al., *Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum*. Cancer research, 2000. 60(21): p. 5954-5958.
233. Lee, T.-L., et al., *Detection of gene promoter hypermethylation in the tumor and serum of patients with gastric carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2002. 8(6): p. 1761-1766.
234. Dulaimi, E., et al., *Tumor suppressor gene promoter hypermethylation in serum of breast cancer patients*. Clinical cancer research, 2004. 10(18): p. 6189-6193.
235. Esteller, M., et al., *Detection of aberrant promoter hypermethylation of tumor suppressor genes in serum DNA from non-small cell lung cancer patients*. Cancer research, 1999. 59(1): p. 67-70.
236. Sanchez-Cespedes, M., et al., *Gene promoter hypermethylation in tumors and serum of head and neck cancer patients*. Cancer research, 2000. 60(4): p. 892-895.

237. Hoque, M.O., et al., *Quantitative detection of promoter hypermethylation of multiple genes in the tumor, urine, and serum DNA of patients with renal cancer*. Cancer research, 2004. 64(15): p. 5511-5517.
238. Herman, J.G. and S.B. Baylin, *Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation*. New England Journal of Medicine, 2003. 349(21): p. 2042-2054.
239. Fiegl, H., et al., *Methylated DNA collected by tampons—a new tool to detect endometrial cancer*. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 2004. 13(5): p. 882-888.



