

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE YAPILAN TRANSKRİPTOM
ANALİZLERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ PATOGENEZİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Elmas Tuna İSKENDEROĞLU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

KOCAELİ

2018

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**ENDOMETRİUM KANSERİNDE YAPILAN TRANSKRİPTOM
ANALİZLERİNİN ENDOMETRİUM KANSERİ PATOGENEZİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

Elmas Tuna İSKENDEROĞLIU

Kocaeli Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetmeliğinin
Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Programı için Öngördüğü
BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU

KOCAELİ

2018

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

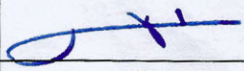
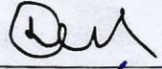
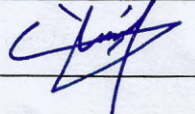
Tez Adı:Endometrium Kanserinde Yapılan Transkriptom Analizlerinin Endometrium Kanseri Patogenezi İle İlişkisinin İncelenmesi

Tez yazarı: Elmas Tuna İSKENDEROĞLU

Tez savunma tarihi: 30/ 01/ 2018

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU

Bu çalışma, sınav kurulumuz tarafından Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalında BİLİM UZMANLIĞI (YÜKSEK LİSANS) olarak kabul edilmiştir.

SINAV KURULU ÜYELERİ		İMZA
ÜNVANI	ADI SOYADI	
BAŞKAN	Doç. Dr. Naci Çiğir	
ÜYE(DANIŞMAN)	Yrd. Doç. Dr. Deniz S. Akkoyunlu	
ÜYE	Doç. Dr. Cavit Işık YAVUZ	
ÜYE		
ÜYE		

Onay

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

30.1.2018

Prof. Dr. Sema Aşkın KEÇELİ

KOÜ Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

ÖZET

Endometrium Kanserinde Yapılan Transkriptom Analizlerinin Endometrium Kanseri Patogenezi İle İlişkinin İncelenmesi

Amaç: Endometriyal kanser (EK), üreme sisteminin en sık görülen kanseridir. Endometriyal kanserlerden yaklaşık % 90'ı sporadik ve geriye kalan% 10'u kalıtsaldır. Bu nedenle, tanısal, prognostik ve terapötik biyolojik belirteç olarak kullanılabilen genetik moleküllerin belirlenmesi esastır. Bu çalışmada, EK örnekleri ile normal kontroller arasında farklı eksprese olan genleri tanımlamayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamızda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan yönlendirilen hastalardan elde edilen 26 tümör dokusu 11 sağlıklı endometrium dokusu gen ekspresyon mikroarray ile karşılaştırıldı. EK ile ilişkili sinyal yollarını ve PPE(Protein Protein Etkileşimi) ağlarını saptamak amacıyla IPA analizleri gerçekleştirildi.

Bulgular: Endometrium kanseri dokularıyla normal endometrium dokuları karşılaştırıldığında 480 genin ekspresyonu artarken, 337 genin ekspresyonunun azaldığı tespit edildi. ALDOB ekspresyonu en fazla artan gen olarak, TMEM63A ise ekspresyonu en fazla azalan gen olarak saptandı. PPE gen ağında merkez genler şunlardı: MYC, SMARCA4, NR3C1, CEBP β , AXIN2 ve HIF1 α .

Sonuç: MYC, SMARCA4, NR3C1, CEBP β , AXIN2, HIF1 α EK için tanısında biyobelirteç olarak kullanılabilir. Verilerimiz EK tanı ve tedavisi için yol gösterici niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Gen ekspresyon mikroarray, Endometrium Kanseri, Patogenez

ABSTRACT

An Investigation of Transcriptome Analyzes Related To Endometrium Cancer Pathogenesis

Objective: Endometrial cancer (EC) is the most common cancer of the reproductive system. Approximately 90% of endometrial cancers are sporadic, and the remaining 10% are hereditary. Therefore, it is essential to identify genetic molecules that can be used as a diagnostic, prognostic, therapeutic biomarker. In this study, we aimed to identify differentially expressed genes (DEGs) between EC samples and normal controls.

Metod: In our study, 26 endometrial tumors of patients who had been diagnosed with endometrium cancer and 11 healthy endometrial tissues by Kocaeli University School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology were compared to gene expression microarray. We performed to discover the signaling pathways associated with PTC and construct protein-protein interaction (PPI) networks to find out key genes for the disease.

Results: 480 up-regulated, 337 down-regulated DEGs were identified in EC samples compared to normal endometrium tissues. MYC, SMARCA4, NR3C1, CEBP β , AXIN2 and HIF1 α were key nodes in the PPI networks.

Conclusions: MYC, SMARCA4, NR3C1, CEBP β , AXIN2 and HIF1 α were found to have potential for use as diagnostic biomarker for EC. Our study may shed light on the diagnosis and treatment of EC.

Key words: Gene ekspression microarray, endometrium cancer, pathogenesis

TEŞEKKÜR

Genetik bilimine olan ilgimi desteklemek ve bu alanında kendimi geliştirebilmem için imkan kapılarını aralayan / yol gösteren (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi) **Tıbbi Genetik ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Hakan SAVLI' ya,**

Lisansüstü eğitimim boyunca deneyim ve tecrübeleriyle yoluma ışık tutan ve engin bilgisini esirgemeyen Sayın **Doç. Dr. Naci ÇİNE' ye,**

Tez konumun belirlenmesinden, çalışmalarımın sonuçlanmasına kadar her daim desteğini hissettiğim, bilgi ve önerilerinden faydalandığım danışman Hocam Sayın **Yrd. Doç. Dr. Deniz SÜNNETÇİ AKKOYUNLU' ya,**

Bilgi ve tecrübelerinden yararlanmama fırsat vererek çalışmalarımda motivasyon desteğini hep hissettiğim Sayın **Yrd. Doç Dr. Seda Eren Keskin'e**

Çalışmamın sağlam temellere dayanması için gerekli doku materyallerini elde edebilmem konusunda yardımını esirgemeyen Sayın **Doç. Dr. Emek DOĞER' e,**

Çalışma sürecimde olduğu kadar sosyal hayatta da desteğini hissettiğim, paylaşımında bulunmaktan mutluluk duyduğum değerli iş arkadaşlarım başta **Uzm. Biyolog Nisa DEVRİM** ve **Uzm. Biyolog Elif Büşra YILMAZ** olmak üzere ve tüm laboratuvar ekibine,

Hayallerimi gerçekleştirmem için bana destek olan ve bu yolda hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan her zaman yanımda hissettiğim canım babam **ZİYA İSKENDEROĞLU'na,** canım annem **Nuriye İSKENDEROĞLU'na,** hep bir adım ileri gitmem için beni motive eden, özverilerine layık olmaya çalıştığım çok kıymetli ablam **Nilgün Cevriye MERTTÜRK'e** ve yeğenim **İlkay MERTTÜRK'e** ve ailemin diğer tüm değerli bireyelerine,

Gerek meslek, gerek özel hayatımda aynı paydada buluşabildiğim meslektaş, arkadaş ve dostlarıma en içten sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

Elmas Tuna İSKENDEROĞLU

Ocak, 2018

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ÇİZİMLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1-GİRİŞ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1.Uterus Anatomisi	3
2.2.Uterus Histolojisi	4
2.3.Uterusun Premalign Lezyonları	6
2.3.1.EIN sistemi	6
2.3.2.Endometriyal Hiperplazi	6
2.3.2.1.Basit Atipisiz Hiperplazi	7
2.3.2.2.Kompleks Atipisiz Hiperplazi	7
2.3.2.3.Basit Atipili Hiperplazi	8
2.3.2.4. Kompleks Atipili Hiperplazi	8
2.3.3.Endometrial Polipler	9
2.3.4.Uterin Leiomyomlar	9
2.3.5.Adenomyozis	10
2.5.Endometrium Kanseri	10
2.5.1.Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi	10
2.5.2.Endometrium Kanseri Etiyoloji	11
2.5.2.1.Hormon	11
2.5.2.2.Tamoksifen Kullanımı	12
2.5.2.3.Obezite	13
2.5.2.4.Diyabet	13
2.5.2.5.Hipertansiyon	13
2.5.2.6.Yaş	13
2.5.2.7.Reproduktif Karakteristikler	14
2.5.2.8.Sigara	14
2.5.3.Endometrium Kanseri Patogenezi	14
2.5.3.1.Endometrium Kanserlerinin Patojenik Sınıflandırması	14
2.5.3.2.Endometrium Kanserlerinin Morfolojik Sınıflandırması ve Patoloji	16
2.5.3.2.1.Endometrioid Adenokarsinom	17
2.5.3.2.1.1. Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom	18
2.5.3.2.1.2. Villoglandüler Varyant	18
2.5.3.2.1.3. Sekretuar Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom	18
2.5.3.2.1.4. Silyalı Hücreli Karsinom	19
2.5.3.2.2. Müsinöz Adenokarsinom	19
2.5.3.2.3. Seröz Karsinom	19
2.5.3.2.4. Şeffaf Hücreli Adenokarsinom	20
2.5.3.2.5. Mikst Adenokarsinom	20
2.5.3.2.6. Skuamöz Hücreli Karsinom	20
2.5.3.2.7. Transizyonel Hücreli Karsinom	20
2.5.3.2.8. Küçük Hücreli Karsinom	21

2.5.3.2.9. İndiferansiye Karsinom	21
2.5.3.2.10. Diğer Nadir Endometrial Kanseri Tipleri ve Metastazları	21
2.5.4. Endometrium Kanseri Tanı ve Tedavi	21
2.5.4.1. Semptom	21
2.5.4.2. Tanı	22
2.5.4.4. Tarama	23
2.5.4.5. Endometrium Kanseri Evreleme, Yayılım Şekilleri ve Prognostik Değişkenler	24
2.5.4.5.1. Evreleme	24
2.5.4.5.2. Yayılım Şekilleri	26
2.5.4.5.2.1. Lokal Yayılım	26
2.5.4.5.2.2. Lenfatik Yayılım	27
2.5.4.5.2.3. Hematojen Yayılım	27
2.5.4.5.2.4. Peritoneal yayılım	28
2.5.4.6. Prognostik Değişkenler	28
2.5.4.6.1. Yaş	28
2.5.4.6.2. Histolojik Tip	29
2.5.4.6.3. Histolojik Evre	29
2.5.4.6.4. Myometriyal İnvazyon	30
2.5.4.6.5. Lenfovasküler Alan İnvazyonu	30
2.5.4.6.6. İstmus-Serviks Yayılımı	31
2.5.4.6.7. Adneksiyal Tutulum	31
2.5.4.6.8. Peritoneal Sitoloji	31
2.5.4.6.9. Lenf Nodu Metastazi	32
2.5.4.6.10. İntraperitoneal Tümör	33
2.5.4.6.11. Tümör Büyüklüğü	33
2.5.4.6.12. Hormon Reseptör Yapısı	33
2.5.4.6.13. DNA Ploidi ve Proliferatif İndeks	34
2.5.4.6.14. Genetik ve Moleküler Belirteçler	34
2.5.4.7. Endometrium Kanseri Tedavi	35
2.5.4.7.1. Cerrahi Tedavi	35
2.5.4.7.2. Adjuvan Tedavi	36
2.5.4.7.2.1. Radyoterapi	36
2.5.4.7.2.2. Kemoterapi	37
2.5.4.7.3. Rekürren Hastalık	37
2.5.5 Endometrium Kanseri Moleküler Yönü	38
2.5.5.1. Kanseri ve Moleküler Biyolojisi	38
2.5.5.1.1. Hücre Döngüsü	38
2.5.5.1.1.1. Hücre Siklusu ve Siklusa Etkili Faktörler	39
2.5.5.1.2. Protoonkogenler ve Onkogenler	40
2.5.5.1.3. Tümör Baskılayıcı Genler	41
2.5.5.1.4. DNA Onarım ve Apoptosis Genleri	41
2.5.5.2. Endometrium Kanseri Rol Alan Onkogenler	42
2.5.5.2.1. K-ras ve B-raf	42
2.5.5.2.2. Her2/neu	43
2.5.5.2.3. β -Catenin	43
2.5.5.2.4. AKT	44
2.5.5.2.5. FGFR2	44
2.5.6. Endometrium Kanseri ve Genetik Olaylarda İşlev Kaybı	45
2.5.6.1. PTEN	45

2.5.6.2. p53	46
2.5.7. Familial Predispozisyon ve Genetik	46
2.5.7.1. Lynch Sendromu	46
2.5.7.2. Meme Kanseri	47
2.5.7.3. BRCA	47
2.5.8. RNA İnterferans (RNAi)	48
2.5.8.1. siRNA	50
2.5.8.2. Mikro RNA (miRNA)	51
2.5.8.3. Endometrium Kanseri ve MikroRNA	52
2.5.8.4. Kanser Tedavisinde MikroRNA'lar	54
3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER	56
3.1. Yöntemler	56
3.1.1. Dokudan RNA İzolasyonu	56
3.1.2. RNA Kalite Kontrolü	57
3.1.3. cDNA Sentezi	58
3.1.4. cRNA Sentezi	59
3.1.5. Pürifikasyon	59
3.1.6. Hibridizasyon	60
3.1.7. İşaretleme ve Yıkama	61
3.1.8. Mikroarray Görüntü Tarama	61
3.1.9. Ekspresyon Analizi	62
3.1.10. Gen Ağı ve Yolak Analizleri	62
4. BULGULAR	63
4.1. Diferansiyel Ekspresyon Değişikliği Gösteren Genler	63
4.2. Protein Protein Etkileşimi (PPE) Gen Ağı Analizi	64
5. TARTIŞMA	72
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	79
KAYNAKLAR DİZİNİ	80
ÖZGEÇMİŞ	94

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKT	Serin/Treonin Protein Kinaz Ailesi Üyesi
APC	Adenomatöz Polipozis Koli
ATP	Adenozin Trifosfat
AXIN	Axis İnhibisyon Proteini
AXIN2	Axis İnhibisyon Proteini 2
BCL-2	B Cell Lenfoma 2
BRAF	V-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog
BRCA 1	Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein
cDNA	Complementary DNA
cRNA	Complementary RNA
Cy3	Cyanine 3
D&C	Dilatasyon ve Küretaj
DEGs	Differentially Expressed Genes
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	Deoksi- Nükleotit Trifosfat
DTT	Dithiothreitol
DVL	Dishevelled
EC	Endometrial Cancer
EEC	Endometrioid Endometrial Carcinoma
ER	Östrojen Reseptör
ER α	Östrojen Reseptör alfa
FGFR2	Fibroblast büyüme faktörü reseptör 2
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GOG	Jinekolojik Onkoloji Grubu
GSK3 β	Glikojen Sentaz Kinaz 3-beta
Her2/Neu	İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü
Hmlh1	Human mutL homolog 1
HNPCC	Hereditary Nonpolyposis Colorectale Carcinoma
IPA	Ingenuity Pathway Analysis
ISGP	International Society of Gynecological Pathologists
KRAS	V-K1-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

MAP-Kinaz	Mitogen-Activated Protein Kinase
MI	Miyometrial İnvazyon
MRG	Manyetik Rezonans
MSI	Mikrosatellit İnstabilite
NEEC	Non-Endometrioid Endometrial Carcinoma
NTP	Nükleotit Trifosfat
PCR	Polymerase Chain Reaction
PI3K	Fosfotidil inozitol 3-kinaz
PIK3CA	Fosfoinozotid 3 kinaz
PPE	Protein Protein Etkileşimi
PR	Progesteron Reseptör
PTEN	Phosphatase and Tensin Homolog
p53	Tümör Protein 53
RT	Reverse Transcription
RT-PCR	Real Time- Polymerase Chain Reaction
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
RNA	Ribonükleik Asit
TVS	Transvajinal Sonografi
USG	Ultrasanografi
WHO	World Health Organisation

ÇİZİMLER DİZİNİ

Çizim 2.1. Uterus Histolojisi	4
Çizim 2.2. Endometrium Kanseri Cerrahi Süreci	36
Çizim 4.1. Hücre Morfolojisi, Sinir Sistemleri Fonksiyon Gelişimi, Organ Gelişimi ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 1)	67
Çizim 4.2. Organ Morfolojisi,Organizma gelişimi ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 2)	68
Çizim 4.3. Hücre ölümü ve Sağ Kalımı ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 3)	69
Çizim 4.4. Doku gelişimi, Hücresel büyüme ve çoğalma, Hücresel Gelişim ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 4)	70
Çizim 4.5. Gen ekspresyonu, Kalp-Damar Hastalığı, Kardiyovasküler Sistemlerin Gelişimi ve Fonksiyonu ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 5).....	71

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Endometrial Hiperplazilerde ISGP* Sınıflaması (* International Society of Gynecologists,1984).....	8
Çizelge 2.2. Endometriyal karsinomun klinik ve patolojik özellikleri	14
Çizelge 2.3. Endometrial Karsinomlarda FIGO Grade Tanımlaması.....	17
Çizelge 2.4. Postmenopozal Anormal Uterin Kanama Sebepleri	22
Çizelge 2.5. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi.....	26
Çizelge 2.6. Endometriyal Karsinomda Prognostik Değişkenler.....	28
Çizelge 3.1. Tarama Cihazı Formatı	62
Çizelge 4.1. Ekspresyonu En Çok Artan 10 Gen.....	64
Çizelge 4.2. Ekspresyonu En Çok Azalan 10 Gen.....	65
Çizelge 4.3. IPA’ da Tanımlanmış İlk 5 Gen ve Fonksiyonları.....	66
Çizelge 4.4. IPA kullanılarak tespit edilen en önemli 5 temel yolak.....	69

1. GİRİŞ

Endometrium kanseri (EK) gelişmekte olan ülkelerde kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir (Siegel ve diğ. 2014). Endometrium kanseri Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sırada gelmekte, kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ise sekizinci sırada yer almaktadır (Bakbak Gençoğlu 2013).

Endometrium kanseri patagenez ve prognoz bakımından Tip I ve Tip II olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Tip I kanserler; İyi derecede farklılaşmış(diferansiye) ve endometrioid histolojisi ile ilgisi olan grup olarak tanımlanmıştır. Tip I kanserler, karşılıksız östrojene maruz kalma veya obezite gibi diğer hiperöstrojenik faktörler sonucunda meydana gelir. Tip I grubu; hastalığın erken evresinde tanısı saptanmış ve uygun tedavi ile iyi bir prognoz öyküsü olan hastalardır. Tam tersi olarak Tip II grubu ise; genellikle kötü derecede farklılaşmış(diferansiye), endometrioid histolojisi ve diğer östrojenik faktörler ile ilgisi bulunmayan hastalardır. Bu kanserlerin agresif klinik müdahalelere rağmen metastatik ve tekrarlama olasılığı yüksektir. Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı evre 1' de %92, evre 2' de %86 iken, evre 3'de %64' tür (Lurain ve diğ. 1991).

EK için risk faktörleri nulliparite, geç yaşta menopoza girme, obezite, polikistik over sendromu (PCOS), östrojen salgılayan tümörler, menopozal dönemde progesteron eklenmeden östrojen tedavisi verilmesi, tamoksifen kullanımı, diyabet ve genetik mutasyonlardır.

Moleküler genetik mekanizmaya bakıldığında onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpresör genlerin inaktivasyonu sonucunda endometrium kanseri meydana gelmektedir. Tümör başlangıç ve gelişiminde birden fazla gen değişiminin etkisi bilinmektedir. Tümörlerde saptanan gen değişikliklerinin çoğu direkt veya dolaylı olarak hastalığın tedaviye verdiği cevap ve hastalığın seyri üzerine etkilere sahiptir ve bazıları prognostik belirteçler olarak da kullanılmaktadır. Endometrial kanserlerin moleküler patogenezinin aydınlatılması için ileri moleküler teknikler kullanılarak gen ekspresyon profillerinin araştırılması gerekmektedir(Risinger ve diğ. 2003).

Hastalık grubuna uygun tedavi çalışmaları için hastalığın tanımlanması ve yeni tedavi hedefleri geliştirmek amacıyla güçlü biobelirteçlerin tespit edilmesi hastalığın prognoz sürecinde ve evrelendirilmesinde hayati öneme sahiptir(Risinger ve diğ. 2003).

Endometrium kanseri patogenezinin anlaşılması açısından normal ve kanserli dokularda birçok genin ifadesi gen ekspresyon belirleme yöntemiyle karşılaştırılabilir. Bu sayede hastalığın tanı ve tedavisini kolaylaştıran moleküler belirteçlerin olabileceği düşünülebilir. Bu çalışmada, endometrium kanseri patogenezinde rol oynayan genlerin tanımlanması amacıyla tümör dokuları ile normal endometrium dokularının gen ekspresyon profilleri gen ekspresyon mikroarrayi kullanılarak karşılaştırıldı.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomisi

Uterus, pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında bulunan, yoğunlukla kas dokusundan meydana gelen bir iç genital organdır (Ronett ve diğ. 2002). Uterusun şekli ağırlığı ve boyutları; doğum sayısı, yaş ve östrojen uyarısına göre değişmektedir. Yetişkin doğum yapmamış genç kadınlarda boyutları 8x5x2,5 cm, ağırlığı 40-50 gr kadardır. (Gray 1973).

Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir: (Crum ve diğ. 2005)

- Fundus uteri, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterus açıldıkları bölgenin üzerinde kalan bölümüdür. (Hecht ve diğ. 2006)
- Korpus uteri, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları bölgeden istmusa kadar uzanır. Korpus uteri fundustan istmusa giderek daralır ve iki yüzü vardır: (Hecht ve diğ. 2006)

Facies anterior (vesicalis): Ön yüz vesica urinaria'ya uyar. Yassıdır ve periton ile örtülüdür. Periton istmusa kadar iner ve buradan mesaneye atlar. Uterus ile mesane arasına *ekscavatio vesicauterina* denir. Genelde boştur. Bazen ince bağırsaklar tarafından doldurulabilir.

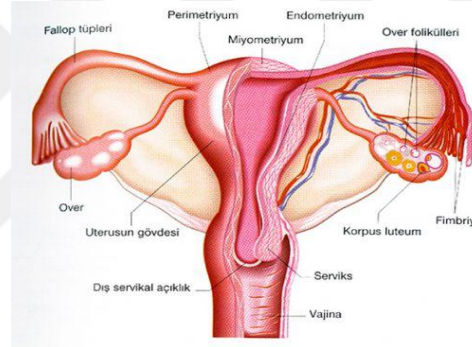
Facies posterior(intestinalis): Periton ile örtülüdür. Periton aşağıya servikse ve vajinanın üst kısmından rektuma doğru kıvrılır. Uterus ile rektum arasındaki çıkmaza *ekscavatio rectouterina* denir. Bu yüz kolon sigmoideum ile komşudur (Temelli 2013)

- İstmus 0.5 cm uzunluğundadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan *portio vaginalis* ve vagina duvarının üzerinde kalan *portio supravaginalis* olarak iki bölüme ayrılır (Hecht ve diğ. 2006).
- Uterin serviks, istmusun kaudalinden başlar ve yaklaşık 3 cm uzunluğundadır (Yıldırım 2015).

Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vajinaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. 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 majus*'un subkutan dokusuna karışır. *Ligamentum cardinale* (Mackenrodt bağı) ise; serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis yan duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır ve fibromüsküler dokudan yoğundur. *Ligamentum uterosacrale*, serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında sağlı-sollu uzanan bir dokudur. Son olarak *ligamentum pubocervicale* ise uterusu alttan destekler (Crum ve diğ. 2005).

2.2. Uterus Histolojisi



Çizim 2.1. Uterus Histolojisi

Uterus üç tabakadan meydana gelmektedir.

1. *Tunica Serosa (Perimetrium)*
2. *Tunica Muskularis (Myometrium)*
3. *Tunica Mucosa (Endometrium)*

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

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

3. *Tunica Mukosa (Endometrium)* : Tuba üterinaların da iç yüzünü döşeyen ve *fimbria ovarica* da 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. Fonksiyonel tabakanın amacı blastokistin endometriuma implantasyonudur. Bu tabakada proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyon olayları gerçekleşmektedir. Bazal tabaka ise menstruasyon sonrası kaybolan fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlamaktadır. Ovulatuvar siklus sırasındaki endometrial değişiklikler Noyes tarafından 5 ayrı fazda incelenmiştir.

1. Menstrual Endometrium : Endometrium ince ancak yoğun bir şekilde bulunmaktadır. Bu fazda bezlerde yıkılma, damar ve stromada parçalanma meydana gelir.

2. Proliferatif Faz : Bu fazda ovaryan folikül gelişimi ve östrojen salınımında artış gözlenir. Bezler ince ve tübüler halde bulunur. Mitoz belirginleşir ve bezlerde psödostratifikasyon izlenir. Proliferasyon döneminde spiral damarlar stroma içinde gevşek kapiller bir ağ oluşturur.

3. Sekresyon Fazı : Ovulasyondan sonra endometrium östrojen ve progesterona karşı reaksiyon gösterir. Stromal elemanlar büyümeye devam ederken yüksekliğin sabit kalmasıyla bezlerde ve spiral damarlarda kıvrılma meydana gelir.

4. İmplantasyon Fazı : Bu fazın en belirgin özelliği endometrial stromal ödem meydana gelmesidir. Bu değişiklik östrojen ve progesteron aracılığıyla oluşturulmuş prostoglandin üretim ile ortaya çıkar.

5. Endometrial Yıkım Fazı : Östrojen ve progesteron çekilmesiyle vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve son olarak menstruasyon oluşur. Hormonal çekilmeye bağlı olarak spiral arterilelerde ritmik vazokonstriksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Bu reaksiyonun sonucunda endometrial iskemi ve staza bağlı endometrial yıkım meydana gelir. Bu siklus son menstruasyona kadar devam eder. Postmenapozal dönemde fonksiyonel tabaka kaybolur, ince bir bazal tabaka izlenir. (Noyes ve diğ. 1950, Christiaens ve diğ. 1982)

2.3. Uterusun Premalign Lezyonları

2.3.1. EIN Sistemi

2000 yılında Endometrial Collaborative Grup tarafından tanı kriterleri için EIN (Endometrial intraepitelyal neoplazi) sınıflandırması yapılmıştır. Bu sınıflamada endometrial lezyonlar; benign hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial karsinom olmak üzere üçe ayrılmıştır. EIN sınıflamasında atipili endometrial hiperplazi, endometrioid tip adenokanserin prekürsör lezyonu olarak kabul edilmiş ve endometriyal intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılmıştır. EIN tanısında aşağıdaki 4 özellik mutlaka bulunmalıdır.

1. Sitolojik hattın varlığı
2. Glandüler artış
3. Minimum 1 mm.lik lezyon boyutu
4. Benign taklit eden lezyonlar ve kanser dışlanmalıdır.

2003 yılında WHO sınıflamasında EIN; genetik, histomorfolojik ve klinik sonuçlar birleştirilerek endometriumun premalign lezyonu olarak kabul edilmiştir. Hiperplazilerin ayırıcı tanısında düzensiz proliferatif endometrium, polipler, silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi), kistik atrofi ve endometriyal glandüler ve stromal yıkım göz önüne alınmalıdır (Hendricson ve diğ. 1992). Bazı iyi diferansiye karsinomların atipik hiperplaziden ayrımı güç olabilir (Hendricson ve diğ. 1992, Mark ve diğ. 2000). Burada ayırma öncelikli olarak yardımcı olan stromal reaksiyon ve stromal invazyondur. Stromal invazyonu anlayabilmek için üç kriter vardır; (Hendricson ve diğ. 1992)

1. Dezmpalstik yanıt,
2. Yer yer kribriform yapı oluşturacak şekilde birleşik glandüler pattern oluşması,
3. Yaygın papiller pattern.

2.3.2. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi uterus kavitesini döşeyen endometriyal bez ve stromal yapıların hiperplastik değişiklikleri ile karakterize patolojik bir durumdur. Endometrial hiperplazi hem endometrial bezin hem de stromanın proliferasyonu ile karakterizedir (Kışnişçi ve diğ. 1996). Endometrium, *hipotalamo-pitüiter-ovarian* aksın etkisinde aktif ve devamlı değişiklik

gösterir. Endometrial hiperplaziler artmış östrojenik uyarı, obezite, eksojen hormon kullanımı ile ilişkilidir ve 45-55 yaşlar arasında, perimenopozal dönemde, anovulatuvar siklusu olan kadınlarda görülür (Rosai ve Ackerman's 2004). Endometriyal hiperplazi genellikle perimenozopozal dönemde gelişir ve anovulasyon ile ilişkilidir. Tipik olarak hastalarda anormal kanama gözlenir. Anovulatuvar siklusu olan genç yetişkinlerde, hatta adolesan çağda tanımlanmıştır. Literatürdeki en genç hasta 16 yaşındadır (Hendricson ve Kempson 1972, Lee ve Scully 1989). Birçoğu endojen ve eksojen kaynaklı yükselmiş veya uzamış östrojenik stimülasyona verilen proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır (Hendrickson ve diğ. 2004, Mark ve Sherman 2000, Chamlian ve Taylor 1970, Whitehead ve diğ. 1981). Endometriyal hiperplazi geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellikte anormal proliferasyonlar grubudur. Bir kısmının endometriyal karsinomun öncül lezyonları olduğu bilinmektedir (Lee ve Scully 1989, Chamlian ve Taylor 1970). Proliferatif endometriyumla karşılaştırıldığında gland/stroma oranında artış gözlenmiştir. Tanısı anormal proliferasyon, glanduler yapıdaki değişiklikler ve azalmış stroma ile saptanır (Lee ve Scully 1989, Scully 1981). Hiperplaziler kansere progresyon gösterebilirler. Atipi içermeyen basit hiperplazide bu oran %1, atipi içermeyen kompleks hiperplazide %3, basit atipik hiperplazilerde %8, kompleks atipik hiperplazilerde %29 oranında kansere progresyon görülmektedir (Ronnett ve diğ. 2005). Günümüzde 1985'te Kurman ve Norris tarafından sunulan Dünya Sağlık Örgütü "World Health Organisation" (WHO) ve Uluslararası Jinekopatologlar Birliği "International Society of Gynecological Pathologists" (ISGP) tarafından kabul edilen hiperplazi sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflandırmaya göre hiperplaziler yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks hiperplazi olarak; sitolojik olarak ise atipili ve atipisiz hiperplazi olarak sınıflandırılmaktadır (Kurman ve diğ. 1985).

2.3.2.1. Basit Atipisiz Hiperplazi

Basit hiperplazilerde glandlar kistik dilate olup, epitel sıklıkla dışarıya doğru çıkıntılar yapacak şekilde genişleme gösterir ve bunlar bol, selüler stroma ile çevrilidir (Kurman 1994, Hendricson ve Kempson 1992, Rosai 2004).

2.3.2.2. Kompleks Atipisiz Hiperplazi

Az miktardaki stroma içerisinde kalabalıklaşma gösteren glandlardan oluşur. Sırt sırta vermiş glandlar ve papiller intraluminal tomurcuklanmalar ile karakterizedir. Epitelyal stratifikasyon ve mitotik aktivite genellikle kompleks yapıya paraleldir, fakat bazen düzensizlik de olabilir (Kurman 1994; Hendricson ve Kempson 1992).

2.3.2.3. Basit Atipili Hiperplazi

Glandlar atipisiz basit hiperplazilerde görülenlere benzemektedir. Glandlar geniş stroma ile ayrılırlar. Kompleks hiperplazide görülen sırt sırta verme yoktur. Sadece hücrelerde sitolojik ve atipi mevcuttur (Kurman 1994; Hendricson ve Kempson 1992).

2.3.2.4. Kompleks Atipili Hiperplazi

Glandların şekil ve boyutları birbirinden çok farklıdır. Glandların çevresinde ince bazal membran görülür. Stromaya ve lümene doğru uzanımlar, papiller yapılar ve köprüleşmeler izlenir. Glandlar düzensiz sınırlara sahiptir, belirgin yapısal kompleksite ile sırt sırta verme eğilimi gösterirler (Kurman ve diğ. 1985). Endometriyal hiperplaziler, endometrium kanserine ilerleme gösterebilirler. Kansere ilerleme riski atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır (Montgomery ve diğ. 2004). Ayrıca hastanın yaşı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormon maruziyeti progresyonu etkilemektedir (Tavassoli ve Kraus 1978, Trimble ve diğ. 1994). Kansere ilerleme riski basit hiperplazilerde en azdır. Basit hiperplazilerin çoğu spontan geriler, yaklaşık % 18' i persiste eder, % 3' ü kompleks atipili hiperplaziye ve % 1'i endometriyal adenokarsinoma ilerler. Bu oranlar atipisiz kompleks hiperplazilerde % 3, basit atipili hiperplazilerde % 8, kompleks atipili hiperplazilerde % 29'dur (Çizelge 2.1.) (Kurman ve diğ. 1985).

Çizelge 2.1. Endometrial Hiperplazilerde ISGP* Sınıflaması (* International Society of Gynecologists,1984)

Tanı	Sitolojik atipi	Yapısal düzen	Kansere dönüş
Basit EH	-	regüler	% 1
Kompleks EH	-	irregüler	% 3
Basit atipili EH	+	regüler	% 8
Kompleks atipili EH	+	irregüler	% 29

atipi : stratifikasyon, polarite kaybı, artmış nükleus/sitoplazma oranı, pleomorfizm, anizositoz hiperkromazi, belirgin nükleolus, artmış mitotik aktivite
yapısal irregülarite : bezlerde sırt sırta dizilim, bezler arada stromal alanların olmaması, azalmış, stromal/bez oranı, epitelyal stratifikasyon

Endometriyal doku örneklemesinde atipili hiperplazi saptanan hastalara histerektomi yapılırsa yaklaşık % 25-43 oranında genellikle iyi differansiye endometrial karsinomun eşlik ettiği görülmektedir (Steven ve Sirverberg 2000).

2.3.3. Endometrial Polipler

Polipler saplı veya sapsız endometrium uzantıları olup, genelde 30-60 yaş arasında görülür. Sıklıkla leiomyom ve endometrial hiperplazi ile birlikte. Postmenopozal kadınların yaklaşık % 10'unda endometrium kanseri ile birarada bulunurlar. Semptom vermeleri durumunda klinik tablo spesifik olmayan anormal uterin kanamadır (Keleş 2005). Endometrial polipler (EP) genellikle asemptomatik olurlar (Hillard 2012). Kadın genital sisteminde inflamatuvar ya da neoplastik polipler görülebilir (Berek ve Hillard 2012). EP'ler intermenstrüel kanama, menoraji, irregüler menstrüel kanama ve postmenopozal kanamanın sık karşılaşılan nedenleri arasındadır. Ayrıca bu lezyonlar tamoksifen kullanımı, dismenore ve infertilite ile de ilişkilendirilmiştir (Hillard 2012). İnsidansı reproduktif çağda yaşla birlikte artmaktadır (Ryan ve diğ. 2005).

2.3.4. Uterin Leiomyomlar

Leiomyomlar, fibroid veya myom olarak da bilinirler ve uterusun en sık görülen solid lezyonlarıdır. Leiomyomlar düz kas ve değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu içeren selim tümörlerdir. Doğurganlık yaşındaki kadınlarda % 20-40 görülürler. Tek veya multipl olabilirler. Uterustaki lokalizasyonlarına göre submukozal, intramural ve subserozal olarak ayrılırlar. Nadir olarak servikte veya broad ligamentinde yerleşik olabilirler. Leiomyomlar gebelikte büyüme, postmenapozal dönemde ise küçülme eğilimindedirler. Kalsifikasyon, hyalinizasyon yada kistik, yağlı ve hemorajik dejenerasyon gösterebilirler. Leiomyomların klinik bulguları boyutlarına, sayısına ve lokalizasyonuna göre değişir. Semptomlar pelvik ağrı veya basınç hissi, hipermenore ve infertilite olabilir. Çalışmalar, mevcut leiomyom zemininde maligniteye dönüşüm oranının % 0,5 den az olduğunu bildirmektedir (Leibsohn ve diğ. 1990). Gerek Transabdominal Sonografi gerekse TVS ile genellikle uterin leiomyomların tanısı konulmakla birlikte, MRG ile çok daha kesin tanı koymak ve lezyonların lokalizasyonlarını daha doğru olarak tespit etmek mümkündür.

2.3.5. Adenomyozis

Adenomyosis sıklıkla 30 yaş üzerindeki kadınlarda görülen, myometrium içinde heterotopik endometrial glandların ve stromanın bulunması ile karakterize bir hastalıktır (Keleş 2005). Myometrium içindeki bu odaklar proliferatif düz kaslar ile çevrilidir. Semptomatik olanlarda pelvik ağrı, dismenore ve hipermenore vardır. Klinik bulguları birbirine benzeyen ancak tedavi şekilleri farklı olan adenomyosis ile leiomyomları birbirinden ayırmak çok önemlidir. TVS adenomyosisin tanısında Transabdominal Ultrasonografiden daha güvenilir olmakla birlikte, TVS ile her zaman leiomyomların adenomyosisten ayırımı yapılamamaktadır. MRG adenomyozisin tanısında ve leiomyom ile ayırımında yüksek doğrulukta kullanılmaktadır. Adenomyozis benign endometrial glandların myometrial duvara infiltre olduğu uterusun benign histolojik bulgusudur. Adenomyozis tanısı, yalnızca uterusun histopatolojik incelenmesi ile konulabilir. Ancak menoraji ve dismenoresi olan multipar bir hastada diffüz olarak büyük ve hassas uterus adenomyozisi klinik olarak şüphelendirecektir. USG ve MRG yardımcı tanısal yöntemlerdir. Bu olgularda kanama genellikle, sıklık, aşırı ve uzamış olacaktır (Kim ve diğ. 2000, Reindhold ve diğ. 1996). Adenomyozis, endometrial bez ve stromal yapıların, myometrium içine invazyonudur. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, endometrium ve miyometrium arasındaki sınır bölgesinde meydana gelen hasarın, ektopik endometrial yerleşime neden olduğu, beraberinde miyometrial hipertrofi ve hiperplaziyi uyardığı ifade edilmektedir (Maheshwari ve diğ. 2012). İlk olarak 1860 yılında Rokitansky tarafından gösterilen adenomyozis, uterusun genel olarak büyümesine neden olan, sık görülen fakat tanısında halen tartışmalar olan bir patolojidir (Levy ve diğ. 2013).

2.5. Endometrium Kanseri

2.5.1 Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi

Endometrium kanseri, gelişmiş ülkelerdeki en yaygın invaziv jinekolojik kanser türüdür (Ferlay ve diğ. 2008). Endometrium kanseri kadınlarda dünya genelinde en yaygın yedinci ve gelişmiş ülkelerde meme, akciğer ve kolorektal kanserler'den sonra dördüncü kanserdir. Bu kanser, mortaliteden ziyade yeni vaka sayısı açısından önem taşımaktadır. En yüksek insidanslar, Asya'dan veya Afrika'nın kırsal bölgelerinden yaklaşık 10 kat daha yüksek insidanslara sahip olan Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görülmektedir (Crosbie ve diğ.

2010). Bu bölgelerde endometrium kanseri, kadın genital yollarının en yaygın kanseridir (Ferlay ve diğ. 2012).

Postmenapozal kadınların hastalığıdır, 55-59 yaşlarında görülme sıklığı tepe noktasına ulaşır ve sonrasında azalır (18.1/100.000). Hayat boyu kadınların endometrium kanseri tanısı alma riski %2.68'dir. Son 2 dekada endometrial kanser insidansının arttığı görülmüştür. Bu durum sıkça kullanılmaya başlanan östrojen replasman tedavisine ve toplumda yaşlı popülasyonun artmasına bağlanmıştır (Nasca ve Pastides 2008). Endometrial kanserler tüm dünyadaki kadınlar için morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Ülkemizde endometrium kanser insidansı 6,1/100,000, mortalite ise 2,9/100,000 olarak bulunmuştur (Ferlay ve diğ. 2012).

SEER (surveillance, epidemiology, and end results program) 2015 verilerine göre endometrium kanseri insidansı 100,000 de 24,6; ölüm hızı 100.000 de 4,3'dür (SEER 2004-2010).

Endometrium kanseri hastalarının % 75'i erken evrede teşhis edilir; erken evrede teşhis edilen endometrium kanseri hastalarının sağkalım oranı % 75 olarak bildirilmiştir (Siegel ve diğ. 2013). Yılda ortalama 280.000 den fazla yeni vaka tespit edilmektedir (Ferlay ve diğ. 2008). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) 2017 Endometrium Kanseri istatistik verilerine göre 61,380 yeni vaka tespit edilmiş; endometrium kanseri hastalarının 10,920 vakası ölümlle sonuçlandı tespit edilmiştir (Cancer Facts and Figures 2017). Yaşam boyu endometrium kanserine yakalanma riski % 2-3'dir (SEER 2004-2010). Türkiye de endometrium kanseri 5. sırada yer almaktadır (Ferlay ve diğ. 2012). Endometrium kanseri genelde 55 ile 85 yaş arası postmenopoz kadınlarında görülür. En sık görüldüğü yaş grubu 100.000 kadında 90 oranıyla 65-69'dur. 40 yaş altı kadınlarda görülme sıklığı ise % 5' den azdır (Gunderson ve Tepper 2012). Erken evre endometrium kanseri vakaları genellikle ameliyatla tedavi edilebilmektedir, ancak ileri evre endometrium kanseri vakaları kötü prognoz ve zor tedavi süreci ile karakterize olduğu tespit edilmiştir. Kötü prognoz öyküsü özellikle tekrarlayan Endometrium kanseri veya metastatik hastalıkla karakterize edilmektedir (Hill ve Dizon 2012).

2.5.2. Endometrium Kanseri Etiyoloji

2.5.2.1. Hormon

Tek başına östrojen ile tedavi postmenopozal hastalarda endometrial hiperplazi ve karsinom riskini arttırmaktadır. Bir yıl boyunca progesteron olmadan tek başına östrojen alan kadınların yüzde 2 ile 50' sinde endometrial hiperplazi olduğu açığa çıkarılmıştır (Woodruff ve Pickar 1994) . Progesteron ile dengelenmemiş, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti endometrium kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür. Hormon replasmanı amacı ile eksojen östrojen kullanımı daha çok perimenopozal veya postmenopozal dönemde olmaktadır ve bu dönemde kullanılan östrojen hormonları endometrial kanser riskini 2-20 kat arttırmaktadır (Burke ve diğ. 2014). Östrojen tedavisine ek olarak aralıklı veya devamlı progesteron tedavisinin uygulanması anlamlı oranda kanser riskini azaltmaktadır. Karşılammamış östrojene maruz kalma sıklıkla Tip I Endometrium Kanseri için bir risk faktörüdür (Pike ve diğ. 1997, Shapiro ve diğ. 1985).

PKOS (Polikistik Over Sendromu) tanılı kadınlarda ise endometrial karsinom riskinin 5 kat arttığı bildirilmektedir. (Kaaks ve diğ. 2002)

2 yıldan fazla süren progesteron ile dengelenmemiş östrojen maruziyeti, endometrial karsinom gelişim riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Ancak kombine östrojen-progesteron kullanımının riski arttırmadığı, hatta 1 yıldan daha fazla doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda, takip eden 15 yıl boyunca endometrial kanser riskinin % 50 oranında azaldığı çalışmalarla bildirilmektedir (Robert ve Kurman 2011).

2.5.2.2. Tamoksifen Kullanımı

Tamoksifen bir selektif östrojen reseptör modulatörüdür. Endometrial doku ve kemikte agonist olarak davranırken, meme dokusunda antiagonist olarak davranmaktadır. Tamoksifen kullanımı Endometrium Kanseri insidansında 6-8 kat artışa yol açtığı bildirilmiştir (Fisher ve diğ. 1994). Premenopozal uterusu etkisi sınırlı iken, postmenopozal kadınlarda uterusu östrojenik etki oluşturur. Postmenopozal kadınların bazılarında ise tamamen antiöstrojenik etki görülür ve endometrial atrofi gelişimi gözlenir (Cohen 2004).

Endometrial polipler tamoksifen kullanmayan popülasyonda % 10 iken, tamoksifen kullananlarda % 36 oranında izlenir. NSABP B-14 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) çalışmasının sonuçları tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış olduğunu göstermektedir. Bu çalışmada plasebo grubunda

endometrium kanseri riski 0,6/1000 iken, ortalama 35 ay tamoksifen alan grupta bu oran 2/1000 olarak bulunmuştur. Bu değerler tamoksifen kullanımının hem benign hem de malign endometrial patolojiler ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır (Cohen 2004). Tamoksifen kullanan kadınlarda saptanan endometrium kanseri vakalarının % 88'i evre I ve % 78'i düşük evreli lezyonlardır (Katase ve diğ. 1998).

2.5.2.3. Obezite

Obezite Amerika Birleşik Devletleri'nde epidemiktir ve bu yüzden bu ülkede görülen endometrium kanseri insidansı üzerine büyük rol oynamaktadır. Obezite ve endometrium kanseri ilişkisi yağ dokudaki artmış östrojen üretimi ile açıklanabilir (Renehan ve diğ. 2008). Endometrium kanserinin obezite ile arttığı düşünülmektedir (Ferlay ve diğ. 2008). Obez kadınlarda, androjenlerin periferik yağ dokuda östrojenlere dönüşmesi veya hormon bağlayan globulinlerin azalması sonucu, aşırı östrojenik maruziyet nedeni ile, endometrial karsinom riski yüksektir (Lau ve diğ. 2014). Kırmızı et, yumurta, yağ aşırı tüketimi, sedanter yaşam obezite riskini arttırdığı için dolaylı olarak endometrial kanser riskini arttırmaktadır (Robert ve Kurman 2011).

2.5.2.4. Diyabet

Diyabet endometrium kanseri riskini 1,3-2,8 kat arttırmaktadır. Diyabete eşlik eden obezitenin bunda rolü olabileceği gibi, diyabetin EK için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (Soliman ve diğ. 2006).

2.5.2.5. Hipertansiyon

Hipertansiyonun eşlik eden obezite ya da diyabete sekonder mi yoksa bağımsız risk faktörü mü olduğu henüz netlik kazanmamıştır (Soler ve diğ. 1999).

2.5.2.6. Yaş

Yaş EK gelişiminde önemli bir risk faktörüdür. Genellikle hastalık, postmenopozal dönemde teşhis edilmektedir. 50 yaş altında tanı alan kadın oranı % 15 iken, 40 yaş ve altında % 5'e gerilemektedir (Gallup ve Stock 1984). EK tanısı alan genç kadınlar sıklıkla obez ve nullipardır; ayrıca yaşlı kadınlara kıyasla daha iyi histolojiye sahiptirler ve erken evrede tanı alırlar (Soliman ve diğ. 2005). Siyah ırkta, aynı yaş grubundaki beyaz ırkla karşılaştırıldığında

endometrium kanserinin sıklığı daha az, tanı konduğunda hastalığın evresi ve mortalite oranları daha yüksek ve histopatolojik tipi de daha agresiftir (Yap ve Matthews 2006).

2.5.2.7. Reprodüktif Karakteristikler

Nulliparite, infertilite, erken menarş ve geç menopoz gibi reprodüktif karakteristikler EK riskini arttırmaktadır (McPherson ve diğ. 1996). Oral kontraseptif kullanımı, depo medroksiprogesteron asetat ve progesteron salınımı yapan intrauterin araç kullanımı ise EK'ne karşı koruyucudur (Koyuncu 2016).

Epidemiyolojik çalışmalar endometrium kanseri ile parite arasında ters ilişki olduğunu göstermektedir (Parazzini ve diğ. 1998). Endometrial kanserli kadınlarda nulliparite daha sık görülür. Nulliparite tek başına endometrial kanser riskini arttırmazken, infertil kadınlarda sık görülen anovulatuvar varlığında kronik östrojen uyarısı artmakta, bu da endometrium kanseri gelişme riskinin altında yatan neden olarak ortaya çıkmaktadır (Mısırlıoğlu 2011).

2.5.2.8. Sigara

Sigara kullanımının posmenopozal kadınlarda EK'ni azalttığına dair yayınlar mevcuttur (Zhou ve diğ. 2008). Bu durum östrojenlerin karaciğerdeki metabolizasyonunun artması sonucu endometrial patoloji oluşum riskinin azalması ile açıklanmaktadır (Koyuncu 2016).

2.5.3. Endometrium Kanseri Patogenezi

2.5.3.1. Endometrium Kanserlerinin Patojenik Sınıflandırması

Bokhman endometrial kanserleri hem klinik hem de epidemiyolojik özelliklerine göre Tip I ve Tip II olarak 2 gruba ayırmıştır. Östrojen bağımlı endometrioid endometrium karsinomları veya Tip I; Endometrioid olmayan endometrium karsinomları veya Tip II (Bokhman 1983).

Çizelge 2.2. Endometriyal karsinomanın klinik ve patolojik özellikleri

	Tip I (EEC)	Tip II (NEEC)
Yaş	Pre- and perimenopozal	Postmenopozal
Behavior	Stable	Progressive
Evre	Düşük	Yüksek
Hiperplazi	Var	Yok
Karşılanmamış östrojen (unopposed estrogen)	Var	Yok
Miyometrial invazyon	Minimal	Derin
Spesifik alttip	Endometrioid karsinom	Non endometrioid karsinom
Prevalans	% 70-80	% 10-20
Risk Faktörü	Obesite, anovulasyon, nulliparite ve eksojen östrojen maruziyeti	Atrofik endometrium

Tip I endometrium karsinomu östrojen bağımlı olup, genellikle histolojik olarak düşük evre endometrioid tümördür ve atipik endometriyal hiperplazi ile ilişkilidir. Bu hastalar obezite, nulliparite, endojen veya eksojen östrojen maruziyeti, diabet ve hipertansiyon gibi bir takım risk faktörlerine sahiptir (Creasman ve diğ. 2003).

Tip II endometrium kanseri östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkili görünmemektedir. Histolojik olarak papiller seröz veya şeffaf hücreli karsinom gibi kötü prognozlu hücre tipleriyle veya yüksek evre tümörler olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalar sıklıkla multipar olmakla birlikte diabet, hipertansiyon ve obezite prevalansı yüksek değildir. Endometrioid tümör gözlenen kadınlara oranla ise daha yaşlıdırlar (Creasman ve diğ. 2003).

Tip I endometriyal karsinomlar kronik anovulasyon ya da östrojen replasman tedavisi öyküsüne sahip 40-60 yaşları arasındaki genç hasta grubunda görülür. Genellikle iyi diferansiye, miyometriyum invazyonu olmayan ve endometriyal hiperplazi ile ilişkili olan karsinomlardır. (Hendricson ve diğ. 1992, Rosai 2004, Tavassoli ve Devilee 2003)

Bu grup tümörler östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif, p53 negatif ve Ki-67 indeksi düşük olan tümörlerdir (Rosai 2004). Bu grubun prototipi endometrioid tip endometriyal karsinom (EEC) olup müsinöz ve sekretuar karsinomlar da bu gruba dahildir (Hendricson ve diğ. 1992).

Tip II endometriyal karsinomlar ise hiperplazi ve östrojen fazlası ile ilişkisi olmayan

saldırgan tümörlerdir (Güner 2002, Kushi ve diğ. 2002). Bunlar endometriyal atrofi zemininden gelişirler (Kurman 1994, Hendricson ve diğ. 1992, Ioffe ve diğ. 1998). Hastalar daha çok postmenopozal dönemde olup, tip I tümörlere göre daha ileri yaşıdadır (Hendricson 1992, Hendrickson 2004).

Genellikle östrojen ve progesteron negatif, p53 pozitif tümörlerdir. Ki-67 proliferasyon indeksleri yüksektir. (Hendricson 1992, Hendrickson 2004, Tavassoli ve Devilee 2003)

Seröz ve berrak hücreli adenokarsinomlar ile az diferansiye karsinomlar bu gruptadırlar (Hendrickson ve diğ. 2004).

2.5.3.2. Endometrium Kanserlerinin Morfolojik Sınıflandırması ve Patoloji

Patolojik inceleme endometriyal kanser tanısında en önemli aşamadır. Endometrium kanseri genel olarak endometriyal gland ve endometriyal yüzeyden gelişmekle beraber, endometriyal polip zemininden de gelişebilmektedir. Endometrium karsinomu sıklıkla fundustan köken alır. Endometriyal kavitenin herhangi bir yerinde küçük bir odak şeklinde ya da tüm endometriumu kaplayacak şekilde diffüz olarak gelişebilir (Amant ve diğ. 2005).

WHO endometrium kanserleri aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (WHO 2003-5). Endometrioid adenokarsinomlarının en sık tipi endometrioid adenokarsinomlardır (%75). Diğer histolojik tipler seröz (% 5-10), müsinöz (%1-3), berrak hücreli (%1-5) dir (Christopherson ve diğ. 1983, Kurman 1994).

1. Endometrioid adenokarsinom
 - Skuamöz diferansiyon gösteren varyant
 - Villoglandüler varyant
 - Sekretuar varyant
 - Silyalı hücreli varyant
2. Müsinöz adenokarsinom
3. Seröz papiller adenokarsinom
4. Berrak hücreli adenokarsinom
5. Miks Hücreli adenokarsinom
6. Skuamöz hücreli karsinom
7. Küçük hücreli adenokarsinom
8. Transizyonel hücreli karsinom
9. Andiferansiye karsinom

2.5.3.2.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrial karsinomların en sık görülen alt tipidir (%70-80) . Tümör morfolojisi proliferatif endometriuma benzediği için “endometrioid” terimi kullanılmıştır (Robert ve diğ. 2014). Endometrium kanserlerinin yaklaşık %80’inden sorumludur. Normal endometrium glandlarına benzer glandlardan oluşur. Mikroskopide bazale yönelmiş müsin içermeyen yada az müsin içeren nükleuslu kolumnar hücreler vardır. Lümen iç yüzeyleri düzgündür. Tümör diferansiyasyonu solid alanlar arttıkça azalmakta, sitolojik atipi ise artmaktadır. İyi diferansiye tümörler atipili hiperplazi ile karışabilir. İnvazyon varlığını gösteren ve karsinomu düşündüren kriterler: desmoplastik stroma, arada stroma olmayan sırt sırta vermiş bezler, yoğun papiller patern ve yassı epitel diferansiyasyonudur. Diferansiyasyonu yapısal büyüme ve nükleer özellikler belirler. ‘Grade’leme bu özelliklere dayanarak yapılır (Çizelge 2.3.) (Qian ve diğ. 2010).

Çizelge 2.3. 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

Patolojik değerlendirme üzerine notlar:

1. Yapısal ‘grade’leme ile uyumsuz belirgin nükleer atipi grade 1 veya grade 2 tümörün ‘grade’ini bir derece artırır.
2. Seröz papiller adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer grade ön plana çıkar.
3. Skuamöz diferansiyasyonlu adenokarsinom, glandüler komponentin nükleer ‘grade’ine göre ‘grade’lenir.

Endometrioid adenokarsinomların 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. Skuamöz komponentin davranışı ve diferansiyasyon derecesi glandüler komponent ile

paralellik göstermektedir. Bundan yola çıkılarak bu tümörlerin “skuamöz diferansiyasyonlu endometrial karsinom” olarak adlandırılması önerilmiştir (Azueta ve diğ. 2010).

Villoglandüler konfigürasyon endometrioid adenokarsinomların % 2’sinde mevcuttur. Villoglandüler varyant daima iyi diferansiye lezyonlar olup düzenli endometrioid adenokarsinom gibi davranır. Hücresel dizilim fibrovasküler uzantılar boyunca ve papiller görünüm verecek tarzdadır. Endometrioid hücre karakterlerini korumalarıyla papiller seröz karsinomdan ayrılırlar (Gilks ve diğ. 2013).

Sekretuar adenokarsinom endometrioid adenokarsinomun %1’ini oluşturur. Erken postmenopozal dönemde siktir. Tümör erken sekretuar endometriuma benzeyen intrasitoplazmik vakuollü bezlerden oluşur. Genelde çok iyi prognoza sahiptir. Sekretuar adenokarsinom nadiren progestasyonel değişiklikler gösteren endometrioid adenokarsinom olabilir. Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Sekretuar adenokarsinom uniform glandüler yapı, sitoloji ve düşük nükleer ‘grade’e sahip olmasıyla ayırt edilir (Alvarez ve diğ. 2012).

2.5.3.2.1.1. Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom

Endometrioid tip karsinomların %10-25’inde skuamöz diferansiyasyon görülür. Skuamöz diferansiyasyon; keratin yapımı, hücreler arası köprülerin bulunması, hücre membranları belirgin geniş, poligonal koyu eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin varlığı olarak tanımlanır.

2.5.3.2.1.2. Villoglandüler Varyant

Endometrioid karsinomların 2. Sıklıkta görülen varyantıdır (Azueta ve diğ. 2010). Özellikle yüzeyde daha belirgin olan fibrovasküler korlara sahip, psüdostratifye kolumnar epitel döşeli papillalar bulunur. Konvansiyonel endometrioid alanlar sıklıkla eşlik eder. Mymetriuma invaze olan tümör sahaları papiller özellikte ise konvansiyonel endometrioid karsinoma göre lenfovasküler invazyon riski artar (Marisa ve Nucci 2009).

2.5.3.2.1.3. Sekretuar Diferansiyon Gösteren Endometrioid Karsinom

Endometrioid tip karsinomların yaklaşık % 2’sinde sekretuar diferansiyasyon görülür. Tümör hücrelerinde, sekretuar endometriuma benzer şekilde subnükleer veya supranükleer glikojen vakuelleri bulunur. Bu görünüm çoğunlukla aşırı progesteron varlığına yanıt olarak oluşur. Bu tümörler genellikle iyi diferansiyedir (Özakıncı 2015).

2.5.3.2.1.4. Silyalı Hücreli Karsinom

Endometrioid karsinomun nadir bir varyantıdır. Kribriiform patern sergiler. Glandlar tubal epitele benzer silyalı, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir (Ronnet ve diğ. 2002, Tavassoli ve Devilee 2003). İrregüler nükleer membran, kaba kromatin ve belirgin nükleolus görülür. Çoğu endometrioid karsinom ile birlikte ara sıra müsinöz karsinomla birliktelik gösterir (Özeren 2009).

2.5.3.2.2. Müsinöz Adenokarsinom

Tüm endometrial karsinomların %1-9'unu oluşturur. Tümör hücrelerinin % 50'den fazlasında intrasitoplazmik müsin bulunur (Maxwell ve diğ. 2001). İntraluminal müsin varlığında "müsinöz karsinom" tanısı kullanılmaz. İntrasitoplazmik müsin endometrioid karsinomda da bulunabilir. Tümör hücrelerinin % 50'sinden azında intrasitoplazmik müsin var ise "müsinöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom" olarak tanı verilir. Hemen hemen tüm tümörler düşük dereceli ve tip I karsinom grubundadır. Tümör hücreleri endoservikal hücrelere benzer özelliktedir. Hafif-orta derecede atipi bulunduran, birbirine benzer özellikte, müsin içeren kolumnar hücreler, glandüler veya villoglandüler yapılar meydana getirir. Tümörde nötrofil infiltrasyonu sıktır. İnvazyon genellikle myometriyumun iç yarısını aşmaz. Endometrioid karsinomdan farklı olarak en sık KRAS mutasyonu izlenir (Maxwell ve diğ. 2001). Müsinöz adenokarsinom tanısı koyabilmek için tümörün % 50'sinden fazlası intrasitoplazmik müsin içeren hücrelerden oluşmalıdır (Ross ve diğ. 1983, Melhern ve Tobon 1987). Bu tümörlerin çoğu iyi glandüler yapıya sahiptirler (Kurt 2016).

Nükleer atipi hafif ya da orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük dereceli ve minimal invaziv olma eğilimindedir. Prognoz çok iyidir (Tavassoli ve Devilee 2003).

2.5.3.2.3. Seröz Karsinom

Endometrial intraepitelyal karsinom zemininde gelişen; yaygın ve belirgin nükleer atipi içeren, kompleks papiller veya glandüler yapılanma gösteren bir karsinomdur. Tüm endometrial karsinomların yaklaşık %5-10 unu oluşturur (Marisa ve Nucci 2009, Robert ve diğ. 2014). Seröz Adenokarsinom: Tip II endometrial karsinomdur (Larson ve diğ. 1999). Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriyumdan gelişir (Burkley ve Fox 2002). Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler koru döşeyen pleomorfik, belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur.

Mitoz sıktır ve atipik mitozlar içerir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında psammom cisimcikleri görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Uterin ve adneksial, lenfatik ve damarlara invazyon gösteren oldukça agresif bir tümördür. Prognoz kötüdür (Tavassoli ve Devilee 2003).

2.5.3.2.4. Şeffaf Hücreli Adenokarsinom

Tip II endometrial karsinomdur, görülme sıklığı %1-6 arasında değişir. Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık şeffaf hücre kitlelerinden oluşur (Tavassoli ve Devilee 2003). Papiller, tübüler ve kistik patern ise dominant olarak hobnail hücreler ve arada şeffaf ve eozinofilik hücreleri içerir. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Yüksek evreli olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif gidişlidir (Ronnett ve diğ. 2005).

2.5.3.2.5. Mikst Adenokarsinom

Tip 1 endometrioid adenokarsinom veya varyantlarının (müsinöz adenokarsinom da dahil) tip 2 adenokarsinomlarla (seröz ve ya şeffaf hücreli) birlikte görülmesi olup, her bir komponent tümörün en az %10'unu oluşturmalıdır. Prognoz en agresif komponentin oranına bağlıdır (Kurt 2016).

2.5.3.2.6. Skuamöz Hücreli Karsinom

Seyrek görülen bir tümör olup tüm endometriyal kanserlerin %0,1-0,5'ini oluşturur (Thomakos ve diğ. 2008). Değişen derecelerde farklılaşma gösteren skuamöz hücrelerden ve çoğu az miktarda bezden oluşur. Skuamöz karsinom sıklıkla tanı konulduğunda servikal stenoz, kronik inflamasyon ve piyometra ile beraberdir. Bu tümör klinik olarak evre 1 olan hastalıkta %36'lık sağ kalım oranı ile kötü prognoza sahiptir (Abeler ve Kjørstad 1990).

2.5.3.2.7. Transizyonel Hücreli Karsinom

Tümörün %90'dan fazlası ürotelyal/transizyonel hücrelere benzer. Oldukça nadirdir. 15 vaka bildirilmiştir (Burkley ve Fox 2002). Papiller ve polipoid olup çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla evre 2-3'tür (Tavassoli ve Devilee 2003). Yaşlı hastalarda görülür ve agresif 11 davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinom tipiyle genellikle skuamöz, bazen endometrioid yada seröz papiller karsinomla birlikte (Ronnett ve diğ. 2002, Burkley ve Fox 2002).

2.5.3.2.8. Küçük Hücreli Karsinom

Oldukça nadirdir, % 1 görülür. Histolojik olarak diğer organların küçük hücreli karsinomları ile aynıdır. Prognozu kötüdür (Türkiye Halk Sağlığı Kanser Daire Başkanlığı).

Morfolojik olarak akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzeyen ve çok seyrek görülen bir tümör tipidir (Matias-Guiu ve diğ. 2009).

2.5.3.2.9. İndiferansiye Karsinom

Tümör glandüler ya da skuamöz diferansiasyon göstermez. % 1-2 görülür. Büyük hücreli ve küçük/intermedier hücreli karsinom olmak üzere ikiye ayrılır. Küçük hücrelilerin çoğu karsinoid tümör benzeri trabeküler patern gösterir. (Türkiye Halk Sağlığı Kanser Daire Başkanlığı, Parazzini ve diğ. 1991)

Yeterli örneklemeye rağmen hiçbir yönde farklılaşma göstermeyen tümörler andiferansiye karsinom olarak adlandırılırlar. Tümör sıklıkla belirgin nükleer atipi gösteren büyük pleomorfik hücrelerden oluşur. Prognozu kötüdür (Matias-Guiu ve diğ. 2009).

2.5.3.2.10. Diğer Nadir Endometrial Kanser Tipleri ve Metastazları

Primer endometrium tümörü olarak camsı hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, Ewing sarkom, periferal primitif nöroektodermal tümör çok nadir olarak bildirilmiştir. Meme karsinomu uterusu en sık metastaz yapan ekstrasjenital tümördür. Mide tümörü, malign melanom, akciğer tümörü, kolon tümörü, pankreas tümörü ve böbrek tümörü de gittikçe azalan sıklıkla uterusu metastaz yapabilir (Ronnelt ve diğ. 2002, Tavassoli ve Devilee 2003).

2.5.4. Endometrium Kanseri ve Tanı ve Tedavi

2.5.4.1. Semptom

EK sıklıkla anormal uterin kanama şeklinde semptom vermektedir. Bununla birlikte kanama şikayeti olmadan anormal servikal sitoloji de endometrium kanserinin bulgusu olabilir.

Çizelge 2.4. Postmenopozal Anormal Uterin Kanama Sebepleri

Sebepler	Sıklık
Eksojen östrojenler	% 30
Atrofik endometrit /vajinit	% 30
Endometrium kanseri	% 15
Endometrial veya servikal polipler	% 10
Endometrial hiperplazi	% 5
Diğerleri (servikal kanser, uterin sarkom, üretral karinkül, travma vb.)	% 10

Perimenopozal kadınlarda ara kanama ve menoraji şikayetleri ya da premenopozal anovulatuvar kadınlarda anormal uterin kanama şikayetleri EK açısından inceleme gerektirmektedir. Postmenopozal kanaması olan 454 kadında nihai patoloji sonuçlarının incelendiği bir çalışmada %6.6 EK, %0.2 atipili hiperplazi, %2 atipisiz hiperplazi, %37.7 endometrial polip, %6.2 fibroid, %14.5 proliferatif endometrium ve %30.8 hipotrofik veya atrofik endometrium sonuçları alınmıştır (Van den Bosch ve diğ. 2015).

Postmenopozal kadınlarda yapılan servikal smear sonucunda endometrial hücrelerin saptanması durumunda %6.5 oranında EK ile birlikte izlenmekteyken, smear sonucunda anormal endometrial hücrelerin saptanması bu olasılığı %25'e çıkarmaktadır (Zucker ve diğ. 1985, Siebers ve diğ. 2006).

2.5.4.2. Tanı:

Endometrium kanseri veya endometriyal hiperplazi açısından şüpheli olan hastalarda uterusun aksı, hareketleri, boyutu dikkatli bir pelvik muayene ile tespit edilmelidir. Erken evre endometrium kanserinde tipik olarak uterus boyutunda artış beklenmez, ancak pelvik kitle, artmış uterus boyutu ve fiks uterus, leiomyom veya pelvik malignitelerle ilişkili olabilir. Endometrium kanseri veya hiperplazi açısından şüpheli tüm kadınlarda gebelik mutlaka ekarte edilmelidir. Endometrium kanseri histolojik bir tanıdır ve mutlaka doku örnekleme yapılmalıdır. Poliklinik şartlarında yapılan endometriyal aspirasyon biyopsisi, endometriyal patolojiden şüphelenilen ve ya anormal uterus kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde ilk

basamaktır (Chambers ve Chambers 1992). Poliklinik şartlarında yapılan endometriyal biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya dilatasyon ve küretaj (D&C) bulgularıyla karşılaştırıldığında %90-98'dir (Grimes 1982, Kaunitz ve diğ. 1988, Dijkuizen ve diğ. 2000, Leitao ve diğ. 2010). Histereskopi ve D&C, servikal stenoz varlığında veya yeterli değerlendirmeyi sağlayacak aspirasyon biyopsisini tolere edemeyen hastalarda, negatif endometriyal biyopsi sonrası tekrarlayan kanama veya anormal kanamayı açıklayacak kadar yeterli materyalin elde edilemediği durumlarda uygulanmalıdır. Histereskopi, poliplerin ve submüköz myomların tanısının konulmasında tek başına endometriyal biyopsi ve ya D&C'den daha faydalıdır (Stelmachow 1982, Clark ve diğ. 2002). Anormal uterus kanamalarının değerlendirilmesinde ve ek test yapılacak hastaların seçiminde endometriyal biyopsiye ek olarak transvajinal ultrason, faydalı olabilir (Bourne ve diğ. 1991, Granberg ve diğ. 1991, Varner ve diğ. 1991, Karlsson ve diğ. 1995). Postmenopozal kanaması olan hastalarda ACOG ve SRU (Society of Radiologists in Ultrasound), her ikisi de, teşhiste birinci basamak olarak TVS (endometrium kalınlığı ≤ 4 mm [ACOG] veya ≤ 5 mm [SRU]) veya endometriyal örnekleme önermektedir (Grimbizis ve diğ. 2010, Goldstein ve diğ. 2001). Endometrium kanserinde myometriyal invazyon varlığında TVS'de, endometrium myometriyum sınırında düzensizleşme ve subendometriyal haloda bozulma görülür. Myometriyal invazyonun derinliğini tespit etmede ultrasonun doğruluk oranları %73-93 arasında olup daha çok evre 2-3 olgularda önemlidir ve cerrahi değerlendirme için tek başına bir kriter olarak kullanılamaz (Arko ve Takac 2000, Randall ve Kurman 1997). Jinekolojik kanserlerde BT görüntüleme, esas olarak hastalığın yayılımının gösterilmesi ve evrelemede kullanılmaktadır (Guidos ve Selvaggi 2000). Mesane ve rektum gibi komşu organlara invazyonu, ekstrapelvik lenf nodları ve peritoneal metastazları değerlendirmede kullanılmakta olup, servikal tutulum ve myometriyal invazyonu değerlendirmede kısıtlıdır (Tarhan ve Aslan 2012, Akin ve diğ. 2007). Yüksek kontrast rezolüsyonu nedeniyle Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), endometrium karsinomunun preoperatif evrelemede doğruluk oranı (%83-92) en yüksek inceleme olarak kabul edilmektedir (Tarhan ve Aslan 2012, Akin ve diğ. 2007, Freeman ve diğ. 2012, Barwick ve diğ. 2006).

2.5.4.4. Tarama

EK taraması için halen ideal bir yöntem önerilmemiştir. Tarama yapılması önerilen hasta grubu; postmenopozal progesteron kullanmadan ekzojen östrojen tedavisi alan hastalar, aile öyküsünde Lynch II sendromu olan hastalar ve anovulatuvar siklusları olan premenopozal kadınlardır. EC'nin dışlanması gereken hasta grubu ise; postmenopozal

dönemde kanaması veya piyometrası olan ve özellikle atipik olmak üzere PAP smearde endometrial hücre olan buna ek olarak perimenopozal dönemde giderek artan ara kanamaları olan ve premenopozal anormal uterin kanamaya eşlik eden anovulasyon öyküsü olan kadınlardır. Tarama için transvajinal ultrason kullanılmaktadır. Endometrial kalınlık 5 mm ve üzerindeyse ileri inceleme önerilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda endometrial kalınlık için üst sınırın 3 mm olarak alınması önerilmektedir (Timmermans ve diğ. 2010).

2.5.4.5. Endometrium Kanseri Evreleme, Yayılım Şekilleri ve Prognostik Değişkenler

2.5.4.5.1. Evreleme:

Endometrium kanserinin evrelemesi ve primer tedavisi cerrahi olarak yapılmaktadır. Cerrahi yaklaşım ise total ekstrasfasiyal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi (paraaortik diseksiyon renal ven seviyesine kadar) ve peritoneal sitoloji şeklindedir. Omentektomi ise sıklıkla seröz, berrak hücreli histolojilerde uygulanmaktadır. Lenfadenektomi, eğer tümör endometroid tip, evre 1-2 ve myometriyal invazyonu % 50'nin altında ise önerilmeyebilir. Endometriyal kanser tanısı alan hastalarda risk durumuna göre lenfadenektomi için renal ven seviyesine kadar çıkılabilir (Mariani ve diğ. 2008, Taskiran ve diğ. 2006; Mariani ve diğ. 2000). Histerektomi sonrası uterus açılarak intraoperatif olarak tümörün büyüklüğü, myometriyal invazyon derinliği ve servikal yayılım değerlendirilmelidir (Fujimoto ve diğ. 2003; Amit ve diğ. 2000).

FIGO derin myometriyal invazyon varlığında pelvik lenfadenektomi yapılması gerektiğini belirtirken, bazı otoriteler; >2 cm, 2 ve 3. derece tümörlerde, derin myometriyal invazyon ve servikal tutulum gösteren endometrioid adenokanserlerde; endometrioid adenokanser haricindeki histolojik tiplerde ve makroskopik adneksiyal tutulumu olan olgularda pelvik lenfadenektomi önermektedirler (Boronow ve diğ. 1984; Creasman ve diğ. 1987). Kitle halini almış pelvik lenf nodu, pozitif lenf nodu, makroskopik adneksiyal tutulum ve myometriyumun 1/2 dış kısmına invazyon yapan 2-3. derece tümör varsa paraaortik diseksiyon da önerilmektedir. Ayrıca pelvik ve paraaortik lenfadenektomi seçici olarak derecesi yüksek nonendometrioid tümörlerde uygulanmalıdır (Benedet 2000). Ancak pelvik lenf nodu diseksiyonunda tutulumu olmayan olgularda paraaortik tutulumun %2'den az olması nedeniyle paraaortik lenf nodu diseksiyonu da önerilmemektedir. Tümör histolojisi ve myometriyal

invazyon derinliği, lenf nodu metastazı riskini belirleyen en önemli parametrelerdir (Kim ve Song 2009).

Tümörün büyüklüğü kadar kavite içinde lokalizasyonunda prognozda etkili olmaktadır. Fundusa yakın bölgeden başlayan tümörün serviksi tutma şansı daha azdır ve bu nedenle servikse yakın yerleşen tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Servikal tutulum preoperatif olarak ancak % 27 oranında saptanabilmekte, çok büyük bir kısmı gizli kalmaktadır ve endoservikal küretajla yakalanamamaktadır. %65 olguda servikal mukoza tutulmadan servikal stroma tutulumu söz konusudur. Servikal tutulum varlığında ise %15 oranında pelvik ya da para-aortik metastaz riski bulunmaktadır (Creasman ve diğ. 1987).

Endometrium kanserinde inanılanın aksine selektif pelvik ve para-aortik lenfadenektomiye de içeren genişletilmiş cerrahi evreleme işleminin, histerektominin morbiditesini arttıran önemli bir etkisi yoktur, bu daha çok hastanın kilosu, yaşı, ırkı, operasyon süresi ve cerrahi teknik ile ilişkilidir. Bu tip cerrahilerde komplikasyon oranı yaklaşık %20 olup, bu komplikasyonların %6 kadarı ciddidir. En sık görülen komplikasyonlar yara enfeksiyonu, emboli, aşırı kan kaybı, gastrointestinal yaralanma veya obstrüksiyon ve lenfokist oluşumudur (Moore ve diğ. 1989; Homesley ve diğ. 1992). Diğ. yandan selektif pelvik ve para-aortik lenfadenektominin terapötik etkisi olabileceği yönünde çalışmalar da mevcuttur (Kilgore ve diğ. 1995, Mariani ve diğ. 2000). Bir çalışmada, hem düşük, hem de yüksek riskli grupta pelvik lenf nodu örnekleme yapılan hastalarda ortalama sağkalımda belirgin avantaj sağlandığı bildirilmiştir (Kilgore ve diğ. 1995). Aynı şekilde, paraaortik lenfadenektominin yüksek riskli endometrium kanserli kadınlarda hastalıksız sağkalımın belirgin pozitif prediktörü olduğu bulunmuştur. Yüksek riskli 137 hastada, paraaortik lenf nodu diseksiyonu geçirenlerde 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %77 iken, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmayanlarda %62'dir (Mariani ve diğ. 2000).

FIGO cerrahi evreleme sisteminde (Çizelge 2.5.) 2009 yılında revizyona gitmiştir. Yapılan ana değişiklikler, Evre I ve Evre II hastalığın sınıflamasında sadeleştirme ve Evre IIIc'nin ise IIIC1 ve IIIC2 olarak ayrılması şeklinde oldu. Yeni sınıflamada "endometriuma sınırlı hastalık" ve "servikal mukazal tutulum" ayrı birer evre olmaktan çıkarıldı.

Çizelge 2.5. FIGO 2009 Endometrium Kanseri Cerrahi Evrelemesi

EVRE I	Tümör korpus uteri içine sınırlı	
EVRE IA	Miyometrial invazyon yok ya da % 50 den daha az	
EVRE IB	% 50 ya da daha fazla miyometrial invazyon	
EVRE II	Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamıştır.	
EVRE III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım	
EVRE IIIA	Seroza ve/veya adneks invazyonu	
EVRE IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum	
EVRE IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodu metastazı	
	IIIC 1	Pelvik lenf nodu metastazı
	IIIC 2	Paraaortik lenf nodu metastazı
EVRE IV	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu veya uzak metastaz	
EVRE IVA	Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu	
EVRE IVB	Uzak metastaz; İntraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastaz dahil	

2.5.4.5.2. Yayılım Şekilleri

Endometrium karsinomlarının yaklaşık % 50'si endometriumda sınırlıdır. % 26'sı yüzeysel ve %12'si derin myometriyal invazyon gösterir. Uterus dışına yayılım oranı ise % 12 olarak bildirilmiştir (Greanman ve diğ. 1976). İyi differansiye tümörler endometriyal kavitede kalma eğiliminde iken, kötü differansiye tümörlerde myometriyal invazyon daha sık görülmektedir (Greanman ve diğ. 1976). Endometriyal kanserler lokal, lenfatik, hematojen veya peritoneal olmak üzere dört yolla yayılım yapabilirler. 915 hastanın 12 yıl süresince takip edildiği bir çalışmada yayılım yolları vajinal %5, lenfatik %9, hematojen %6 ve peritoneal %4 şeklinde rapor edilmiştir (Mariani ve diğ. 2004; Loubeyre ve diğ. 2011).

2.5.4.5.2.1. Lokal Yayılım

Tümörün komşu organlara yayılımıdır. Komşu dokuları invaze ederek myometriyuma, servikse, parametriyuma, vajene, mesaneye, barsak anslarına ve adnekslere yayılabilir. Serviks

tutulumu olanlarda nüks % 16 oranında görülür. Ancak bu, tümörün evresi, myometriyal invazyon derinliği ve tümör büyüklüğü ile de ilgilidir (Sheikh ve diğ. 2010).

2.5.4.5.2.2. Lenfatik Yayılım

Bu yolla pelvik, paraaortik ve inguinal lenf nodlarının tutulabileceği bilinmektedir.

Lenf nodu yayılım için risk faktörleri:

- Seröz, berrak hücreli veya yüksek dereceli histoloji.
- %50'den fazla myometriyal invazyon.
- 2 cm'den büyük veya endometriyal kaviteyi dolduran tümör.

Uterusta sınırlı seröz endometriyal karsinomu olan kadınlarda %19 oranında lenf nodu yayılımı görülmektedir (Mahdi ve diğ. 2013).

Uterus fundusundaki tümörlerde, endometriumun lenfatik kanalları ligamentum infundibulopelvikum içinden geçerek subovarian pleksuslara gittiği için, buradan hem eksternal iliak lenf nodlarına hem de doğrudan paraaortik lenf nodlarına yayılabilirler. Uterusun orta ve alt kısmının lenfatikleri ise, ligamentum latum yaprakları arasındaki lenfatikler yoluyla pelvisteki eksternal iliak, internal iliak ve obturator lenf nodlarına yayılırlar. Bu düzeyler dışında paraaortik lenf nodları ve buradan pelvik lenf nodlarına yayılım olabilmektedir. Endometrium kanserinde vajen kafında ve vajen alt 1/3'ünde görülen nükslerin nedeni bu retrograd yayılmadır. Paraaortik lenf nodlarından pelvik ganglionlara retrograd lenfojen yayılım da olanaklıdır, ancak çok nadirdir. Ligamentum rotundum yoluyla inguinal lenf nodlarında yayılım da oldukça nadir görülebilir.

Pelvik lenf nodu tutulumu bulunan olguların % 60'ında paraaortik lenf nodu tutulumu saptanmaktadır (Sheikh ve diğ. 2010).

Endometriyal lenfatiklerin parametriumuza uzanması hakkındaki bilgiler kısıtlıdır ve parametrial tutulumun, serviks karsinomunun aksine çok az görüldüğü bildirilmektedir (Park ve diğ. 2014).

2.5.8.4.2.3. Hematojen Yayılım

Hematolojik yayılım nadir görülmekle birlikte ileri evrelerde en sık akciğerlere olmaktadır (%8.4). Ayrıca karaciğer, beyin ve kemik metastazları çok sık olmasa da görülebilmektedir.

2.5.8.4.2.4. Peritoneal yayılım:

Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücrelerinin yayılımda önemli olduğu ve bu nedenle periton sitolojisinin prognostik önemi bulunduğu savunulmaktadır. Ancak tubal ligasyon geçirmiş hastalarda da peritoneal sitoloji pozitifliği bildirilmiştir.

2.5.4.6. Prognostik Değişkenler

Hastalığın evresi, sağkalımı etkileyen en önemli değişken olmasına rağmen, bununla birlikte hastalığın rekürrensine ve yaşam süresine etki eden çeşitli bireysel faktörler bulunmaktadır (Çizelge 2.6.)

2.5.4.6.1. Yaş

Genel olarak endometriyal kanserli genç kadınlar yaşlı kadınlardan daha iyi bir prognoza sahiptirler. GOG (Gynecologic Oncology Group) 5 yıllık sağkalımı, ≤ 50 yaş hastalarda %96,3, 51-60 yaş arası hastalarda %87,3, 61-70 yaş arası hastalarda %78, 71-80 yaş arası hastalarda %70,7 ve 80 yaş üzerinde ise %53,6 olarak rapor etmiştir (Zaino ve diğ. 1996).

Çizelge 2.6. Endometriyal Karsinomda Prognostik Değişkenler

• Yaş
• Histolojik Tip
• Histolojik Evre
• Myometriyal invazyon
• Lenfo-vasküler alan invazyonu
• İsthmus-serviks yayılımı
• Adneksiyal Tutulum
• Lenf nodu metastazı
• İntraperitoneal tümör
• Tümör büyüklüğü
• Periton sitolojisi
• Hormon reseptör yapısı
• DNA ploidi / Proliferatif index
• Genetik / moleküler tümör belirteçleri

Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, evre 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir. Nüks ya da hastalığa bağlı ölüm gelişen hastalarda ortalama tanı konulma yaşı 68.6 iken nüks gelişmeyen hastalarda 60.3'tür. 50 yaş altındaki hastalarda nüks gelişmezken, 50-75 yaşları arasında % 12, 75 yaş üstünde ise %33 nüks gözlenmiştir (Lurain ve diğ. 1991). Yaştaki her bir yıllık artış için nüks oranında %1 lik artış olduğu hesaplanmıştır (Creasman ve diğ. 2007).

2.5.4.6.2. Histolojik Tip

Endometrium karsinomlu hastalar arasında en sık görülen histolojik tip endometrioid tip adenokarsinomdur. Olguların yaklaşık % 86,4 kadarını oluşturur ve 5 yıllık sağkalım oranı % 80-90'dır. Endometrioid adenokarsinom dışındaki histolojik tipler endometriyal kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturur ve artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır (Wilson ve diğ. 1990, Fanning ve diğ. 1989) Daha agresif olan bu tiplerden birine sahip olan hastalarda ise genel olarak sağkalım oranı sadece %33'tür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde ekstrauterin yayılım vardır (Wilson ve diğ. 1990).

Tümörün evresinden bağımsız olarak adenoskuamoz tip, uterin papiller adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinom, endometrioid tipe göre daha kötü prognozladır (Hétu ve diğ. 2009). Özellikle seröz komponentle birlikte olan papiller tümörler daha kötü prognozla seyrederek (Creasman ve diğ. 2007, Chuang ve diğ. 2005). Yapılan bir çalışmada berrak hücreli tümörlerde evre-1 olguların ancak %44'ü 5 yıl yaşayabilmişlerdir (Lutz ve diğ. 1978).

2.5.4.6.3. Histolojik Evre

Histolojik evre prognozla kuvvetle ilişkilidir (Creasman ve diğ. 1987, Morrow ve diğ. 1991, Lurain ve diğ. 1991, Disaia ve diğ. 1985, Sutton ve diğ. 1989, Bucy ve diğ. 1989, Kadar ve diğ. 1992, Aalders ve diğ. 1980). Hemen her zaman artmış nüks riski ile beraberdir. Evre 1 ve 2 tümörlü hastalarda %9'a karşılık evre 3 tümörlülerde %39 nüks görülmüştür (Sutton ve diğ. 1989). Evre arttıkça tümörde anaplazi artışı, derin myometriyal invazyon, lenfatik tutulum, serviks tutulumu ve uzak metastaz oranı da artmaktadır. Evre 1 endometrium kanserinde derin miyometriyal invazyon evre 1'de %10 iken, evre 3'de %42'dir (Karamürsel ve diğ. 2005). Beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı evre 1' de %92, evre 2' de %86 iken, evre 3'de %64' tür (Lurain ve diğ. 1991).

2.5.4.6.4. Myometriyal İnvazyon

Myometriyal invazyon tümörün agresif davranışını gösteren en önemli kriterlerden biridir. Myometriyal invazyonda myometriyumdaki tümörün infiltrasyon derinliği kadar seroza ile olan ilişkisi de prognozu belirleyicidir (Hétu ve diğ. 2009). Kanser, myometriyum dış yarısına invaze olduğunda lenfatik sisteme geçiş arttığı için, myometriyal invazyon derinliğindeki artış ekstrauterin yayılım ve nüks olasılığını arttırmaktadır (Boronow ve diğ. 1984, Bucy ve diğ. 1989, Aalders ve diğ. 1980). Miyometriyal invazyon saptanmayan hastaların yalnızca %1’inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir miyometriyal invazyonu olan hastalar %25 pelvik ve %17 aortik lenf nodu metastazına sahiptirler.

Myometriyal invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları da azalmaktadır. Myometriyal invazyonun sağ kalım üzerindeki etkisinin en hassas belirteci tümör-myometriyum sınırının serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5 mm.’den daha az uzaklıktaki tümörlerde, 5 mm.’den daha uzak tümörlere göre nüks ve ölüm riski çok daha fazladır (Lutz ve diğ. 1978, Kaku ve diğ. 1994, Nolan ve Huen 2006). 2001 FIGO raporunda, evre 1 endometriyal kanser nedeniyle opere olan 3996 hastanın 5 yıllık sağkalım oranları evre 1A, 1B ve 1C için sırasıyla %88.9, %90 ve %80.7’dir. Genel olarak noninvazif ve yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-90 iken derin miyometriyal invazyonlu tümörlerde %60’tır. Ancak, Carcangiu çalışmasında endometrioid tip endometrium kanserinde invazyon derinliğinin, extrauterin hastalık ve sağkalımda güçlü belirleyici iken seröz karsinomlar için öneminin belirsiz olduğunu da bildirmiştir (Carcangiu ve diğ. 1997). Ayrıca adenomyozis zemininde gelişen endometrioid karsinomlarda gerçek invazyondan ayrımı yapılmalıdır. Adenomyozis odağında %25 olguda tümör gelişmekte iken bu durum kötü prognoz göstergesi değildir (Prat 2004).

2.5.4.6.5. Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Lenfovasküler alan invazyonu nüks ve sağ kalım açısından endometriyal kanserin tüm çeşitleri için bağımsız bir risk faktörüdür (Kaku ve diğ. 1994, Cowles ve diğ. 1985, Hanson ve diğ. 1985, Abeler ve diğ. 1992). Erken evre endometrium kanserlerinde lenfovasküler alan invazyonu sıklığı yaklaşık %15’dir. Ancak bu oran myometriyal invazyon derinliği ve tümör evresindeki artışla beraber artmaktadır (Lutz ve diğ. 2008). Hanson MB. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada evre 1 tümörlerin %2’sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5’inde, evre 3 tümörlerin %42’sinde ve derin miyometriyal invazyonlu tümörlerin %70’inde lenfovasküler alan invazyonu saptanmıştır (Hanson ve diğ. 1985).

Lenfovasküler alan tutulumu tespit edilen endometrium kanserli olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı % 64.5 iken, lenfovasküler alan tutulumu gözlenmeyen hastalarda bu oran %83 bulunmuştur (Abeler ve diğ. 1992, Lutz ve diğ. 2008, Hanson ve diğ. 2005).

2.5.4.6.6. İstmus-Serviks Yayılımı

Tümörün uterustaki lokalizasyonu önemlidir. Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinde artışı ile birliktelik gösterir. Evre-1 endometrium karsinomunda Disaia ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada sadece fundustaki tümörde nüks oranı % 13 bulunurken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında nüks oranının %44 olduğu gösterilmiştir (Disaia ve diğ. 1985). Servikal tutulumu olan hastalar aynı zamanda yüksek evreli, çapı büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir ve şüphesiz bu nüks riski artışına katkıda bulunmaktadır (Zaino ve diğ. 2007). Ekstrauterin hastalığın olmadığı servikal tutulum olan olgular evre II dir ve bu hastalarda rekürrens hızı %16 ve rölatif risk 1,6'dır (Morrow ve diğ. 1991, Héту ve diğ. 2009).

2.5.4.6.7. Adneksiyal Tutulum

Adneksiyal yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle (uzak metastaz, myometriyal invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi) birliktelik gösterir ve çoğunlukla nüks açısından da yüksek risk taşıyan tümörlerdir. Erken evre hastalıkta okült adneks metastazları olguların yaklaşık %10'unda vardır (Héту ve diğ. 2009). Adneksiyal metastaz saptananların %60'ında peritonda malign hücrelere rastlanmaktadır. Adneksiyal tutulum varsa nüks oranı %14'den %38'e çıkmaktadır. Hastaların %20'sinde yüksek risk faktörü olarak sadece adneksiyal yayılım vardır, bu hastalarda %85'e varan sağ kalım oranları bildirilmiştir (Morrow ve diğ. 1991). Ancak; adneksiyal tutulum diğer prognostik parametrelere bağımlı olarak ortaya çıktığından bağımsız bir prognostik faktör olmadığı düşünülmektedir.

2.5.4.6.8. Peritoneal Sitoloji

Endometriyal kanserde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır (Lurain 1992). İlk yayınlarda; pozitif periton sitolojisinin artmış kanser nüks oranı ve azalmış sağkalım oranlarıyla birlikte olduğu ve tedavi edilmesi gerektiği bildirilmiştir (Creasman ve diğ. 1981, Harouny ve diğ. 1988, Turner ve diğ. 1989). Bu yayınların aksine, erken evre endometriyal kanserde yapılan eşit sayıda çalışmada da malign periton sitolojisi ve nüks sıklığında artış arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Lurain ve diğ. 1989, Kadar ve diğ. 1992, Milosevic ve diğ. 1992). Evre 1 ve sitoloji pozitifliği olan, özellikle buna yönelik tedavi

de uygulanmayan hastalarda; sitoloji pozitifliği ile hastalık nüksü arasında birliktelik gösterilememiştir. Pozitif sitolojili 30 hastanın beşinde (%17), negatif sitoloji 127 hastanın ise 11'inde (%9) nüks gelişmiştir. Nüks gelişen pozitif sitolojili beş hastanın sadece birinde nüks periton boşluğundan kaynaklanmıştır. Diğer kötü prognostik faktörler olmadan pozitif periton sitolojisi olan hastalardan sadece birinde hastalık nüks etmiştir. Bu analiz periton sitolojisinin endometriyal kanser nüksü için bağımsız prognostik faktör olmadığını desteklemiştir (Lurain ve diğ. 1989). Pozitif periton sitolojisinin; derin myometriyal invazyon, servikal tutulum, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve intraabdominal hastalık nüksü ile birliktelik gösterdiği durumlarda sağkalımı olumsuz etkilediği aksi halde uterusu sınırlıysa etkilemediği bulunmuştur (Kadar ve diğ. 1992, Milosevic ve diğ. 1992, Takeshima ve diğ. 2001). Periton sitolojisi pozitif hastalarda daha fazla evre 3 tümör, lenfovasküler alan invazyonu, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve periton içi yayılım bildirilmiştir ve bu hastalarda %47 olan nüks oranına katkıda bulunmuştur. Periton sitolojisi pozitifliği dışında uterusu sınırlı tümörü olan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı % 90'ı geçmiştir (Kadar ve diğ. 1992).

2.5.4.6.9. Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometriyal kanserde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10'u pelvik ve %6'sı para-aortik lenf nodu metastazı olduğu görülmüştür. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen altı kat fazla nüks gelişme ihtimaline sahiptir. Beş yıllık hastaliksız sağkalım oranı lenf nodu metastazlı hastalarda %54 iken lenf nodu metastazı olmayan hastalarda %90'dır (Lurain ve diğ. 1991). Jinekolojik Onkoloji Grubu paraaortik lenf nodu metastazının prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bildirmiştir (Moore ve diğ. 1989). Panici ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ve ASTEC çalışmasında, erken evre endometrium kanserli hastalarda lenfadenektominin hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranını arttırmadığını belirtmişlerdir, ancak her iki çalışma içinde birçok eksiklik bulunmuş ve yazarlar eleştirilmiştir (Benedetti ve diğ. 2008, ASTEC study group ve diğ. 2009). SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) data çalışmasında lenfadenektominin; evre I evre 3 ve evre II den itibaren, beş yıllık sağkalıma önemli etkide bulunduğu, Todo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise orta – yüksek riskli grupta pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılan hastalarda hastaliksız ve genel sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir (Ayhan ve diğ. 2013, Todo ve diğ. 2010). Ayhan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da evre I endometrioid kanserli hastaların tamamına pelvik-paraaortik lenfadenektomi yapılmış ve 5

yıllık genel sağkalımın %98, yüksek riskli kabul edilen IC ve/veya evre 3 hastalarda ise %94 olduğu gösterilmiştir (Ayhan ve diğ. 2002).

2.5.4.6.10. İntraperitoneal Tümör

İntraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Bir çalışmada gross peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur (Creasman ve diğ. 1987). Ekstrauterin yayılım, lenf nodu metastazı riskini artırması dışında nüks için de bir risk faktörüdür. Rekürrens riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (Kadar ve diğ. 2002).

2.5.4.6.11. Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazı, endometriyal kanserli hastalarda sağ kalım için önemli prognostik faktörlerdir (Schink ve diğ. 1991). Schink ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 142 tane evre 1 endometrium karsinomlu hastada lenf nodu metastazı; tümör çapı <2 cm ise % 4, >2 cm % 15, eğer tümör kaviteyi dolduruyorsa % 35 olarak bulunmuştur. Tümör boyutu, orta risk grubunda bulunan hastalarda (evre 2 tümörlü hastalarda myometriyumun yarısına invazyon yapmışlardan daha az), lenf nodu metastaz riskini öngörmede faydalıdır. Bu hastalarda lenf nodu metastaz riski %10 iken; tümör ≤ 2 cm olduğunda lenf nodu metastazı bulunmamakta buna karşılık >2 cm olduğunda risk %18'dir. Sağkalım oranları değerlendirildiğinde ise 5 yıllık sağ kalım oranı tümör ≤ 2 cm ise %98 iken; tümör > 2cm ise %84 ve tümör uterin kaviteyi kaplamış ise %64 bulunmuştur (Schink ve diğ. 1991).

2.5.4.6.12. Hormon Reseptör Yapısı

Steroid hormon reseptörleri prognostik faktör olarak endometrium kanserinde meme kanserine göre daha az kabul görmüştür. Ancak bir çok çalışmada östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) düzeyleri endometriyal kanserin evreden bağımsız prognostik belirleyici olarak gösterilmiştir (Martin ve diğ. 1983, Zaino ve diğ. 1983, Creasman ve diğ. 1985, Liao ve diğ. 1986, Geisinger ve diğ. 1986, Palmer ve diğ. 1988, Chambers ve diğ. 1988).

Bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri, reseptörlerin bulunmadığı hastalara göre daha uzundur. Metastaz varlığında dahi reseptör pozitifliğinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (Liao ve diğ. 1986).

Endometrioid karsinomlar immunohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) antikoları ile sıklıkla pozitif reaksiyon verirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu antikolarla hemen daima negatif reaksiyon verir. Yapılan çalışmalarda

östrojen ve progesteron reseptör düzeylerinin, endometriyal kanser hücrelerinin diferansiyasyonundan bağımsız olarak prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir (Ambros ve Kurman 1992, Pliskow ve diğ. 2010). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili olduğu düşünülmektedir. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır (Vergote ve diğ. 2009).

2.5.4.6.13. DNA Ploidi ve Proliferatif İndeks

Akım sitometrisi analizlerinde endometroid tip adenokarsinomların yaklaşık %67'sinin diploid DNA paternine sahip olduğu bulunmuştur. Diploid DNA paternine sahip tümörler düşük dereceli, yüzeysel invazyon yapan ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkili tümörlerdir. Diploid olmayan tümörde ise evre, myometriyal invazyon derinliği ve tümör diferansiyasyon eksikliği artmaktadır (Geisinger ve diğ. 1986, Ambros ve Kurman 1992, Iverson 1986, Newbury ve diğ. 1990, Stendahl ve diğ. 1991, Ikeda ve diğ. 1993, Podratz ve diğ. 1993, Friberg ve diğ. 1994, Susini ve diğ. 1994, Pisani ve diğ. 1995, Zaino ve diğ. 1998).

2.5.8.4.3.14. Genetik ve Moleküler Belirteçler

Endometriyal adenokarsinomların %10-20'sinde bildirilen K-ras mutasyon varlığı kötü prognoza işaret eden bağımsız bir faktör olarak tanımlanmıştır (Fujimoto ve diğ. 2003, Mizuuchi ve diğ. 1992, Semczuk ve diğ. 1998). Endometriyal kanser başlangıcında ve ilerlemesinde önemli rol oynadığı düşünülen hücre adezyonundan sorumlu bir onkojen olan E-cadherin ise nonendometrioid endometriyal karsinomların %60-87'sinde kaybı gösterilmiştir (Ayhan ve diğ. 2013). Azalmış E-cadherin ekspresyonu ilerlemiş hastalık evresi ile ilişkilidir (Holcomb ve diğ. 2002, Moreno-Bueno ve diğ. 2003). Metastatik hastalığı olan kadınlarda daha sık rastlanan ve azalmış sağkalım oranları ile ilişkili HER-2 /neu onkogeninin aşırı ekspresyonu da endometriyal adenokarsinomlarda %10-15 oranında saptanmıştır (Berchuck ve diğ. 1991, Hetzel ve diğ. 1992, Cianciulli ve diğ. 2003). Seröz endometriyal kanserlerde ise %45 overekspresyonu ve %70 gen amplifikasyonu saptanmıştır (Ayhan ve diğ. 2013).

Tümör süpresör gen p53'te değişiklik meydana gelmesi endometriyal adenokarsinomlarda %20 oranında bildirilmiştir ve bu papiller seröz tip, ileri evre ve kötü prognoz ile bağlantılı bulunmuştur (Pisani ve diğ. 1995, Kohler ve diğ. 1992, Bur ve diğ. 1992, Lundgren ve diğ. 2002). Bir proliferasyon belirteci olan MIB-1 (Ki-67) ekspresyonu ekstrauterin yayılım ve azalmış sağkalım ile beraber bulunmuştur (Mariani ve diğ. 2000). PTEN geninin mutasyon ve delesyonu endometrioid, iyi diferansiye ve minimal invazif olma eğiliminde olan endometriyal kanserlerin %0-50'sinde görülür (Risinger ve diğ. 1997, Risinger

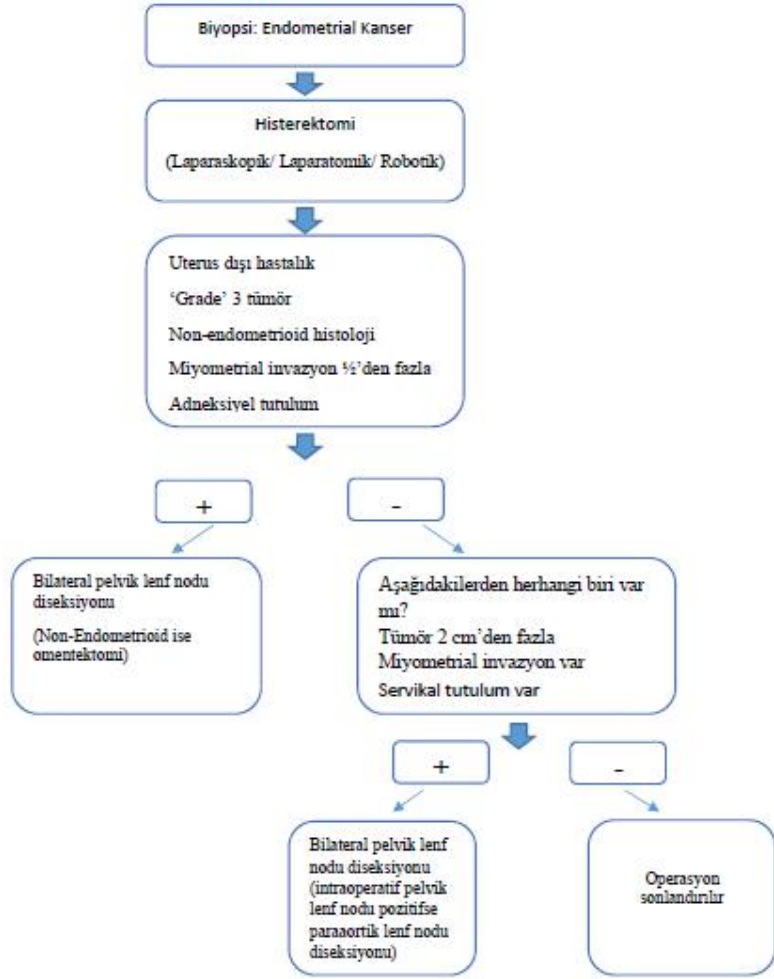
ve diğ. 1998, Inaba ve diğ. 2005). Endometriyal kanserlerin %20'sinde satellit instabilitesi vardır, bu iyi sonucu gösteren özelliklerle ilişkilidir (Fiumicino ve diğ. 2001, Maxwell ve diğ. 2001).

2.5.4.7. Endometrium Kanseri Tedavi

EC'de 1988 yılından beri cerrahi evreleme önerilmektedir (Amant ve diğ. 2005). Ancak son dönemdeki çalışmalarda reproduktif çağda ortaya çıkan erken evre EC'nde oral progestinler kullanılarak yapılan konservatif tedavinin onkolojik sonuçları kötüleştirmediği gösterilmiştir (Dursun ve diğ. 2012). 2009 yılında FIGO tarafından cerrahi evreleme sistemi revize edilmiştir. 1988 ve 2009'da yapılan iki evreleme arasındaki en önemli farklılıklar; (i) endometriuma sınırlı kanser artık ayrı bir evre değildir; miyometriumun yarısından azına invaze olan tüm tümörler Evre 1A olarak kabul edilmektedirler, (ii) sadece servikal stromal invazyon olan vakalar Evre 2 olarak kabul edilmektedir. Servikal mukozal tutulum artık Evre 2A değil Evre 1 olarak sınıflandırılmaktadır, (iii) pozitif peritoneal sitoloji için artık ayrı bir evrelendirme yapılmamaktadır ve (iv) lenf nodu metastazı olan hastalar pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı olmasına göre Evre 3C1 ve 3C2 olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Yapılan SEER analizleri verilerine göre yeni evreleme yüksek oranda prognozla koreledir (Lewin ve diğ. 2011, Page ve diğ. 2012).

2.5.4.7.1. Cerrahi Tedavi

1988 yılında FIGO tarafından EK başlangıç tedavisi olarak cerrahi evreleme önerilmiştir. 2009'da yapılan revizyonlara rağmen total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonu halen standart cerrahi tedavi olarak önerilmektedir. Cerrahi tedavinin laparatomik, laparoskopik ve robotik şekilde yapılmasının avantaj ve dezavantajları üzerine yapılan çalışmalar devam etmektedir (Taskin ve diğ. 2012). Şekil 3'te endometrium kanserinde cerrahi yönetim algoritması gösterilmiştir (Dowdy ve Mariani 2010).



Çizim 2.2. Endometrium Kanseri Cerrahi Süreci

2.5.4.7.2. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi olarak radyoterapi, kemoterapi ya da her ikisi birlikte uygulanabilir (Koyuncu 2016).

2.5.4.7.2.1. Radyoterapi

Lokalize Ek'nde en uygun adjuvan tedavi konusunda çalışmalar devam etmektedir. PORTEC-2 çalışmasında orta-yüksek risk EK olgularında vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapi karşılaştırılmıştır. Vajinal brakiterapi ve eksternal radyoterapinin toplam sağ kalım ya da hastalısız sağ kalım üzerine olan etkisi araştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (Nout ve diğ. 2010). Vajinal brakiterapi lokal rekürrens kontrolü açısından eksternal radyoterapi ile aynı etkinlikte saptanmış olup vajinal brakiterapide daha az yan etki izlenmiştir. Bu yüzden

orta–yüksek riskli hastalarda adjuvan tedavi olarak vajinal brakiterapi önerilebilir (Nout ve diğ. 2010).

2.5.4.7.2.2. Kemoterapi

EC’de adjuvan tedavi olarak kemoterapi kullanılabilir. Evre 1A, G1-2 ve endometrioid tipte adjuvan tedavi önerilmezken, daha ileri evrelerde ve ek risk faktörleri varlığında adjuvan tedavi planlanabilir. Radyoterapi ve kemoterapi kombine olarak kullanılabilir. Kombine tedavinin yüksek riskli EK’de ölüm ve rekürrens riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (Colombo ve diğ. 2011).

2.5.4.7.3. Rekürren Hastalık

EK için tedavi edilen hastalarda ilk iki yıl içerisinde prognostik faktörler ve klinik duruma göre değişmekle birlikte %11-13 arasında rekürrens izlenmektedir. Rekürrenslerin %50’si tedavi sonrası ilk 2 yıl içerisinde gerçekleşmektedir. Yapılan bir çalışmada lokal rekürrens oranı %50, uzak metastaz oranı %29 ve hem lokal hem de uzak metastaz oranı %21 olarak bulunmuştur (Aalders ve diğ. 1984). GOG çalışmasında Evre 1 hastalardaki vajinal ve pelvik rekürrensler incelendiğinde; sadece cerrahi yapılan grupta %53 oranında ve kombine cerrahi ve radyoterapi alan grupta %30 oranında izlenmiştir (Morrow ve diğ. 1997). Bu sebeple kombine radyoterapi ve cerrahi sonrasında, tedavide başarısızlık olan hastaların %70’i uzak metastaz ile tanı alırlar. Bu hastaların çoğunda lokal ya da pelvik metastaz bulunmamaktadır. Ekstra pelvik metastazların en sık izlendiği bölgeler akciğer, batın, lenf nodları (aortik, supraklaviküler ve inguinal), karaciğer, beyin ve kemiktir. İzole vajinal rekürrens olan hastalarda prognoz pelvik ve uzak metastaz olanlara göre daha iyidir. Rekürren hastalık tedavisinde lokalizasyona göre cerrahi, radyoterapi, hormonal tedavi veya kemoterapi seçeneklerinden biri veya birkaçının kombinasyonu kullanılabilir. Uzak metastaz tedavisinde en uygun tedavi seçeneği kemoterapidir. Radyasyon tedavisi özellikle lokal ve bölgesel metastazlarda cerrahi tedavi almak istemeyen hastalar için en ideal tedavi seçeneğidir (Sears ve diğ. 1994).

2.5.5 Endometrium Kanseri Moleküler Yönü

2.5.5.1. 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 proto-onkogenler, 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.

Proto-onkogenler normalde hücre büyümesini teşvik eder; bu genler mutasyonlarla onkogenlere dönüşerek büyümenin teşvik edilmesinde genin aşırı aktif olmasına neden olurlar. 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 apoptoz ile hücre ölümüne yardımcı olan proteinleri kodlar; diğerleri hasarlı DNA'nın tamir mekanizmasında görev alan proteinleri kodlar (Lodish ve diğ. 2008).

2.5.5.1.1. 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 kromozal 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 (Yıldırım 2015).

Kanser büyüme özellikleri bozulmuş hücrelerin klonal yayılımıdır ve somatik genetik hastalıkların en sık, en yaygın ve aynı zamanda en komplike olanıdır (Futreal ve diğ. 2001). Tüm kanserler, DNA dizisindeki birtakım anormalliklerle oluşmaktadır. Kanserlerin %10-15 sinin, 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 sıdaki hafif progressif 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 virüslara, radyasyondan kalıtıma, çevresel faktörlerden beslenme alışkanlığı na ve kimyasallara kadar birçok faktör kanser oluşumunda suçlanmaktadır (Williams 2001, Williams 1979, Williams 1985, Williams 1987a, Williams 1987b, Williams 1992).

Özetle, kansere sebep olan etmen her ne olursa olsun, sonuçta hücrenin genetik malzemesinde bozulma meydana gelir. Tek bir gendeki mutasyondan çok, birkaç gende birden oluşan hasar (hücre sayısının artması yönünde çalışan genler oncogenler, tümör önleyici genler ve DNA onarım genleri) kanser oluşumunda rol oynamaktadır. Kanserde değişikliğe uğramış genler, normalde doku homeostasisi ve hücre büyümesini düzenleyen üç ana biyolojik yolu (hücre siklusu, apopitosis ve diferansiasyon) etkiler. Bir yolda oluşan aksamalar, bir diğerinde derin sonuçlara neden olabilir (Corn ve El-Deiry 2002).

2.5.5.1.1.1. 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 (Pucci ve Giordano 1999). Hücre siklusu, hücre büyümesi ve hücre çoğalması için programlanmıştır (Ho ve Dowdy 2002). 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 sitokinez 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 (Ho ve Dowdy 2002, Onat ve diğ. 2002, Pediconi ve diğ. 2003, Scriver ve diğ. 2001, Kopnin 2000, Heuvel ve Harlow 1993, Weinberg 1995). 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 apoptoze girmesine sebep olmaktadır (Pediconi ve diğ. 2003, Scriver ve diğ. 2001, Kopnin 2000).

2.5.5.1.2. 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. Büyümenin düzenlemesini kontrol eden proteinler olan protoonkogenlerin, onkogen haline dönüşümü hücre büyümesinin kontrol mekanizmasını bozmakta, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmalarına ve büyümelerine yol açmaktadır. 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 (Fearhead 2004, Yokuş ve Mete 2003, Smith ve diğ. 1993). Hücre onkogen aktivasyonuna yol açan genetik olaylar genin yaygın veya uygun olmayan ekspresyonu veya aberrant gen ürününün ekspresyonu ile sonuçlanabilir (Kopnin 2000, Labazi ve Phillips 2003, Liu ve Wang 1994). Normal koşullarda transformasyon oluşturmeyen protoonkogenler; delesyonlar, eklentiler, gen amplifikasyonları, nokta mutasyonları, DNA yeniden düzenlenmeleri ve translokasyonlar gibi genetik değişimlerle aktive olarak, onkogen haline dönüşmektedirler.

2.5.5.1.3. Tümör Baskılayıcı Genler

Tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerin belirlenmesi, hücre büyümesinin düzenlenmesinin ve kanser oluşum mekanizmasının anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır. İnsan neoplazmları, tümör baskılayıcı genler ve protoonkogenlere genetik ve epigenetik değişikliklerin progressif birikimini takiben oluşur (Corn ve El-Deiry 2002). Tümör baskılayıcı genlerin belirlenmesi yalnız onkogenesinin anlaşılmasına yol açmamış, aynı zamanda mutant gen taşıyıcılarının presemptomatik olarak tespitinde de yardımcı olmuştur. Tümör baskılayıcı genler, büyüme inhibitör yolunun değişik bileşenlerini kodlamaktadır. Normalde hücre bölünmesini baskılayan proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı genlerin, birinde veya birkaçındaki mutasyon tümör oluşumuna neden olmaktadır.

2.5.5.1.4. DNA Onarım ve Apoptosis Genleri

İnsan hücreleri DNA hasarını onarabilme yeteneğine sahiptirler. Hücreler, 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 (Apopitoz) ile yok edilmektedirler. Hücrede apopitozun 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. Apopitozu düzenleyen genlerin mutasyonu da kanser oluşumuna yol açmaktadır. Hücrenin yaşaması apopitozu uyaran ve inhibe eden genlere bağlıdır. Bu genler; Bcl-2 (antiapoptotik), Bax ve p53 (apoptotik) genleridir (Kopnin 2000).

2.5.5.2. Endometrium Kanseriinde Rol Alan Onkogenler

2.5.5.2.1. K-ras ve B-raf

K-ras proto-onkogen mutasyonları Endometrioid karsinomlarında yaklaşık olarak %10-30 oranında saptanmıştır (Engelsen ve diğ. 2009). Endometrial hiperplazilerde de karsinoma göre daha düşük oranda K-ras mutasyonları saptanmıştır (Doll ve diğ. 2008). Çalışmalara göre, endometrioid tipi tümorigenezde K-ras geninin fonksiyon kazanması, tümorigenez oluşumunda erken tanı için bir faktör olabilir. Tümorigenez sırasında RAS geninin aktive olması genellikle artmış proliferasyon, transformasyon ve hücre sağ kalıma 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 (Koul ve diğ. 2002).

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 (Feng ve diğ. 2005). 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 B-raf mutasyonu ile ilgili mutasyon bildirilmedi (Kawaguchi ve diğ. 2009). Bu nedenle B-raf mutasyonunun endometrial kanserlerin gelişiminde rol aldığına dair henüz bir fikir birliği geliştirilmemiştir (Okuda ve diğ. 2010).

2.5.5.2.2. Her2/neu

Her2/neu (erbB2) onkogeni, hücre sinyalleri ile ilgili transmembran reseptör tirozin kinazı kodlar. Her2/neu proto-onkogeninin over ekspresyonu veya gen amplifikasyonu, tirozin kinazları reseptörünü aktive eder. Her2/neu over ekspresyonu, Evre II ve Evre III endometrioid kanserlerin yaklaşık olarak %10-20'sinde saptanmıştır (Williams ve diğ. 1999). Bu çalışma Her2/neu over ekspresyonunun, endometrioid karsinomlarda geç progresyon ve farklılaşma olayları ile karakterize edilmiştir.

Her2/neu over ekspresyonu, seröz karsinomların yaklaşık olarak % 9- % 30'unda saptanmıştır (Slomovitz ve diğ. 2004). Her2/Neu gen amplifikasyonu, sağ kalıma olumsuz etki eden bir prognostik faktördür (Koyuncu 2016). Patojenik tümör tiplerindeki Her2/neu rolünün aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (Okuda ve diğ. 2010). İnsan epidermal büyüme faktör reseptörü(Her2/neu) gen mutasyonu EK'inde daha sık seröz tipte izlenmektedir (Koyuncu 2016).

2.5.5.2.3. β -Catenin

β -Catenin, E-Cadherin protein ailesinin bir bileşenidir. β -Catenin; hücre farklılaşması, normal doku yapılarının bakımında, sinyal iletiminde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca, β -Catenin, Wnt sinyal iletim yolağında downstream transkripsiyonel aktivatör olarak görev yapar. β -Catenin mutasyonu sonucunda; degradasyona dirençli proteinlerin stabilizasyonu, bunun sonucunda da sitoplazmik ve nükleer β -Catenin birikimi ve temel(constitutive) target gen aktivasyonu meydana gelir. β -Catenin birikimi immünohistokimya ile gösterilir (Okuda ve diğ. 2010). Endometrioid lezyonlarda (% 31- % 47) β -Catenin nükleer birikiminin, nonendometrioid histolojilere (% 0-% 3) kıyasla daha sık görüldüğü saptanmıştır (Moreno-Bueno ve diğ. 2002). Bir diğer çalışma sonucunda, endometrial hiperplazilerde β -Catenin nükleer birikimi, endometrial karsinoma göre daha sık rastlanmıştır. Bu sonuca göre β -Catenin bu tümör türünün erken gelişimi ile ilgili rol aldığı düşünülmektedir (Nei ve diğ. 1999). β -Catenin'deki değişiklikler skuamöz metaplazi veya skuamöz morullar içeren endometrial hiperplazilerde tanımlanmıştır. Koul ve arkadaşları, tüm β -Catenin mutasyonuna uğramış tümörlerin, östrojen reseptörleri(ESR) pozitif, çoğunda progesteron reseptörleri(PgR) pozitif olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlara bağlı olarak endometrial karsinogenezlerde östrojen sitümlasyonuna bağımlı olduğu düşünülmektedir (Koul ve diğ. 2002). Bu verilerin aksine, β -Catenin mutasyonu ile mikrosatellit instabilitesi (MI) veya K-ras, PTEN mutasyonları arasında hiçbir korelasyon yoktur (Okuda ve diğ. 2010).

2.5.5.2.4. AKT

Birçok kanser türünde Phosphatidylinositol 3-kinaz (PI3K) AKT yolağı ile aktive edilir, aynı zamanda hücre proliferasyonu ve sağ kalımda anahtar rolü oynamaktadır. PIK3CA mutasyonları, çeşitli tümörlerdeki Her2/neu, K-ras, PTEN gibi diğer genetik değişikliklerle birlikte sıklıkla görülür. Endometrial kanserlerde PI3K-AKT yolağını aktive eden gen değişiklikleri olduğu bilinmektedir. Endometrial kanserlerde PIK3CA mutasyon sıklığı % 28 olarak bildirilmiştir (Yuan ve Cantley 2008). Ancak, Shoji ve arkadaşları çalışmalarında 89 doku örneğinin ikisinde AKT1 mutasyonu saptanmış, 12 hücre hattının hiçbirinde AKT1 mutasyonu saptanmamıştır (Shoji ve diğ. 2009). PIK3CA mutasyonu sıklıkla diğer gen aberasyonlarıyla birlikte oluşmasına rağmen; AKT1 mutasyonu ile PI3K-AKT aktivasyonu karşılıklı olarak ilişkili olabilir. Endometrial kanserlerde AKT ailesi üyelerinin mutasyonlarına ek olarak AKT2 (D399N, 426T, 141T) ve AKT3 (E438D) mutasyonlarının varlığı raporlandı (Dutt ve diğ. 2009). Yapılan çalışmalar, 41 endometrium kanserinde 5'inde AKT ailesi mutasyonlara sahip olduğu ve ortalama sıklık % 12 olarak saptanmıştır (Okuda ve diğ. 2010).

2.5.5.2.5. FGFR2

Fibroblast büyüme faktörü reseptör 2 (FGFR2) genindeki değişiklikler, reseptörün aktif hale gelmesine ve hücre proliferasyonuna neden olur. Byron ve arkadaşları primer uterin tümör örneklerinin % 10'unda FGFR2 mutasyonu saptamıştır (Byron ve diğ. 2008). Endometrioid histolojisi alt tip tümörlerinin % 16'sında bu mutasyon gözlemlendi. Primer endometrioid endometrial kanserlerde FGFR2 ve K-ras karşılıklı olarak spesifiktir. Buna karşılık FGFR2 mutasyonu ile PTEN loss-of-function mutasyonları birlikte gözlemlendi (Okuda ve diğ. 2010).

Yazarlar endometrial kanser hücre hatlarında gösterdi ki; aktive FGFR2 mutasyonları pan-FGFR inhibitörü olan PD173074'e karşı duyarlıdır (Byron ve Pollock 2009). Ek olarak, endometrial kanser örneklerinde FGF2 mRNA ekspresyonunun upregülasyonu gözlemlenmiştir (Soufla ve diğ. 2008). Sonuç olarak bu verilerin endometrial kanser hastalarında, bu ajanların araştırılmasının terapötik açıdan yararlı olabileceğini düşündürmektedir (Okuda ve diğ. 2010).

2.5.6. Endometrium Kanseri ve Genetik Olaylarda İşlev Kaybı

2.5.6.1. PTEN

Endometrial karsinomlar çeşitli genetik değişikliklerle karakterize edilmiştir, fakat en sık görülen değişiklik PTEN geninde oluşan değişikliklerdir. PTEN kromozom 10q23 bölgesinde bulunan, bir tümör baskılayıcı gen gibi davranarak protein ve lipid fosfatazı kodlar. PTEN inaktivasyonu mutasyonlar tarafından indüklenerek ekspresyon kaybına yol açar. PTEN proteininin hem lipid hem de protein fosfataz aktiviteleri vardır ve bunların her biri farklı fonksiyonlara sahiptir. Lipit fosfataz aktivitesi ile G1/S kontrol noktalarında hücre döngüsünün durmasını sağlar. Buna ek olarak, AKT'ye bağlı mekanizmaları içeren proapoptotik mekanizmaların upregülasyonu, Bcl-2 aracılığıyla anti-apoptotik mekanizmaların downregülasyonunda olduğu gibi PTEN geni vasıtasıyla sağlanır (Mutter ve diğ. 2000). PTEN, fosforile AKT seviyelerini kontrol etmek için PI3K'ya karşı da hareket eder (Yuan ve Cantley 2008, Boruban ve diğ. 2008). PI3K mutasyonu endometrioid endometrium kanserlerinin % 36'sında görülür ve aynı zamanda PTEN mutasyonu taşıyan tümörlerde sık görülür. PTEN'in protein fosfataz aktivitesi, fokal adezyon oluşumunun, hücre yayılımının ve migrasyonun inhibisyonunun yanı sıra büyüme faktörü ile uyarılan MAPK sinyallerinin inhibisyonunu sağlar (Maxwell ve diğ. 1998).

Tümör süpresör geni olarak işlev yapan PTEN geni, Cowden Sendromu olanlarda dahil artmış kanser duyarlılığına neden olur. PTEN mutasyonları, endometrioid alt tipteki endometrial adenokarsinomlarda en sık görülen genetik lezyonlardır. PTEN mutasyonları, tümörlerin % 25-83'ünde, endometrioid karsinomlarda ve mikrosatellit kararsız tümörlerde daha sık bildirilmekte ve bu nedenle, kanserlerde bildirilen en sık görülen genetik değişikliktir (Bansal ve diğ. 2009). PTEN geni değişiklikleri diğer kanser tiplerinde metastatik davranış ve ilerlemiş evre ile ilişkilidir. Bunun aksine PTEN işlevinin kaybı (the loss of PTEN function), endometrial tümörögenizde erken bir olaydır. Birçok grup MI durumu ile PTEN mutasyonları arasında bir uyumluluk bildirmiştir; mutasyonlar MI-pozitif endometrium karsinoma EEC (endometrioid tip endometriyal karsinom) vakalarının % 60-86'sında görülür, ancak MI-negatif sadece tümörlerinin % 24-35'sinde görülür. PTEN protein inaktivasyonunun açıklayan genetik değişiklikler; çeşitli mutasyonlar, heterozigotluk kaybı, promoter hipermetilasyonu en sık görülen mutasyonlardır (Mutter ve diğ. 2000). PTEN promoter metilasyonu kanserlerin % 19'ununda görülür ve metastatik hastalık ile anlamlı şekilde ilişkilidir (Salvesen ve diğ. 2001). Kim ve arkadaşları PTEN ve K-ras çift mutasyonlu farelerin, tek bir PTEN ve K-ras gen mutasyonundan oluşan kanserlere kıyasla belirgin şekilde önemli ölçüde ilerlemiş endometriyal

kanser gelişimi sergilediğini bildirmiştir (Kim ve diğ. 2010). Bu sonuçlar endometriyal tümörigenez sırasında PTEN ve K-ras sinyal yolaklarının dysregülasyonun(bozukluğunu), sinerjik bir etkisinin olduğunu ortaya koymaktadır.

2.5.6.2. p53

p53 geni, kromozom 17 üzerinde bulunur ve hasar gören DNA'lı hücrelerin çoğalmasını önlemede önemlidir. TP53 over ekspresyonunun p53 mutasyonları, hiperplazi olmayan(östrojen ile ilgisi olmayan) tümörlerde, (hiperplazili östrojen ile ilişkili) tümörlere göre iki kat daha sıktır (Koul ve diğ. 2002). Seröz karsinomların yaklaşık % 90'ında (östrojen- ilgisiz NEEC) mevcut en çarpıcı genetik değişikliği p53 mutasyonu olduğu diğer verilerde tutarlıdır. Diğer raporlarda, p53 değişiklikleri ile endometrioid olmayan histoloji tipi, yüksek dereceli tümörler ve progesteron reseptörünün olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyonlar gözlemlendi (Lee ve diğ. 2010). Öte yandan, öncelikle Evre III olan endometrioid karsinomların % 17'sinde p53 genetik değişiklikleri gözlenmiştir (Lax ve diğ. 2000). Bu mutasyona sebep olan tam mekanizmalar halen iyi tanımlanamamıştır. DNA hasarına yanıt(tepki) olarak, nükleer p53 birikir ve Rb geninin Siklin D1 fosforilasyonunu inhibe ederek hücre döngüsünün durmasına neden olur ve böylece apoptozu başlatır (teşvik eder). Bu nedenle, mutasyona uğramış p53, wild-type p53'ün dominant bir negatif inhibitörü olarak görev yaparak anormal hücre çoğalmasına yol açar. Endometrioid karsinomlardaki p53 mutasyonları ilerleme ya da farklılaşma sırasında geç bir olaydır. p53 değişiklikleri, clear cell type (berrak hücreli) endometrium karsinomasında seröz tip ile karşılaştırıldığında nispeten küçük bir rol oynamaktadır. p53 mutasyonları, yumurtalık berrak hücreli adenokarsinomalarda, endometrioid adenokarsinomalara kıyasla nadir görülür (Okuda ve diğ. 2003). Sonuç olarak kadın genital bölgesinde berrak hücreli karsinom patogenezine özgün bir yolay ortaya çıkması mümkündür (Zorn ve diğ. 2005).

2.5.7. Familial Predispozisyon ve Genetik

2.5.7.1. Lynch Sendromu

HNPCC (*Hereditary Nonpolyposis Colorectale Carcinoma*)'li kadınlarda yaşam boyu endometrium kanseri gelişme riski yüzde 27 ile 71 arasında iken, genel popülasyonda yüzde 3'tür (Koornstra ve diğ. 2009). Lynch sendromlu hastalarda ortalama endometrium kanseri görülme yaşı 46-54 arasında iken, genel popülasyonda 60'tır. Lynch sendromlu

hastalarda görülen endometrium kanserleri endometrioid histoloji ile ilişkili olup, genellikle erken evrede yakalanmaktadır. Lynch sendromlu hastalar kolon ve over kanseri açısından özellikle değerlendirilmeli, bunun yanında diğer maligniteler açısından da taranmalıdır (Koornstra ve diğ. 2009). Endometrium kanserinin Lynch sendromu için sentinel bir kanser olması nedeniyle, ilişkili diğer maligniteler açısından, bazı araştırmacılar immunhistokimyasal yöntemlerle endometrial kanser operasyon materyalinde *DNA mismatch repair* genlerinin çalışılmasını önermektedir. Endometrial kanserli vakaların yüzde 20'sinde mikrosatellit instabilite (MSI) pozitif bulunmuştur ve yüzde 5'inden azı da Lynch sendromu ile ilişkilidir (Dunlop ve diğ. 2000).

2.5.7.2. Meme Kanseri

Obezite, nulliparite gibi ortak risk faktörleri nedeniyle meme kanseri öyküsü olanlar endometrium kanseri gelişme riski açısından da risk taşımaktadır. Meme kanseri öyküsü olanlarda seröz komponentli endometrium kanseri görülme yüzdesi yüksek bulunmuştur (Leitao ve diğ. 2010).

2.5.7.3. BRCA

BRCA 1 (*Breast Cancer Type 1 Susceptibility Protein*) geninin endometrium kanserindeki rolü net değildir. 11847 BRCA 1 mutasyonu taşıyıcısında yapılan çok uluslu kohort çalışmasında, uterin kanser gelişme riskinde anlamlı artış saptanmıştır (Thompson ve Easton 2002). Retrospektif veriler risk artışını göstermezken, prospektif serilerde BRCA mutasyonu taşıyıp tamoksifen kullananlarda endometrium kanseri riskinde anlamlı bir artış gösterilmiştir (Beiner ve diğ. 2007).

2.5.8. RNA İnterferans (RNAi)

RNA interferans teknolojisi, çift iplikli RNA'nın hücreye girdiği zaman spesifik mRNA molekülünün diziye özgü yıkılması ile sonuçlanan transkripsiyon sonrası(post transkripsiyonel) gen susturma mekanizmasıdır. Bu gen susturma mekanizmasını ilk olarak 2 botanikçi tarafından koyu renkte petunya çiçeği elde etmek isterken beyaz-mor alacalı ve beyaz renkte çiçekle elde ettiklerinde fark etmişler. Petunya bitkisine *Agrobacterium tumefaciens* adı verilen vektör ile Petunyada pigmentasyonu katalizleyen enzimlerin genleri eklenerek daha koyu renkte petunyalarda elde edilmek istemişlerdir ancak ya tamamen renksiz ya da normal renkten daha açık renkte petunyalarda elde edilmiştir (Napoli ve diğ. 1990, Jorgensen 1990). 1990 yılında yapılan bu çalışmadan sonra 1998 yılında Andrew Fire ve Craig Mello bir nematod olan *C.elegans*'da uygun çift zincirli RNA'nın (dsRNA) molekülleriyle gerçekleştirilen gen susturma mekanizmasına RNAi adını vererek Fizyoloji ve Tıp alanında Nobel ödülü almışlardır (Fire ve diğ. 1998). İlk defa 1998 yılında Andrew Fire ve Craig Mello tarafından bir nematod olan *Caenorhabditis elegans* adlı kurtçukta keşfedilmiştir (The RNAi Web 2004-2008).

Çift iplikli ds-RNA ile indüklenmiş gen susturulmasının etkileri ilk defa bitkilerde gözlemlenmiştir. Jorgensen ve arkadaşları genetik transformasyon çalışmaları ile petunyada pigmentasyonu katalizleyen bir enzim olan chalcone syntase (chs)'in ekspresyonundan sorumlu olan bir genin aktivitesini düzenleyerek daha mor petunyalarda elde etmeye çalışmışlardır. Ancak petunya bitkisine ekzojenik transgenin aktarılması, beklenildiği gibi çiçek rengini daha koyulaştırmak yerine alacalı pigmentasyon ile daha beyaz petunyalarda elde edilmesine neden olmuştur. Petunya bitkisine chs geninin ekstra kopyasının aktarılması, onun ekspresyonunda beklenen artışın aksine azalmaya neden olmuştur. Yapılan çalışmalar bu azalmanın sitozolik chs mRNA'sının transkripsiyonunun azalması ile ilgili olmadığını ve izole edilen nukleusta transkripsiyonun devam ettiğini göstermiştir. Dolayısıyla bu durum transkripsiyon sonrası RNA parçalanmasını ifade eden transkripsiyon sonrası gen baskılama (post-transcriptional gene silencing, PTGS) olarak tanımlanmıştır (Napoli ve diğ. 1990). 1995 yılında Guo ve Kemphues adlı araştırmacılar *C. elegans*'ta Ser/Thr Kinaz enzimini kodlayan par-1'in fonksiyonlarını ortaya çıkartmaya çalıştıkları makalelerinde genin embriyo polaritesinden sorumlu olduğunu keşfetmişler, ayrıca antisens RNA'nın da en az antisens RNA kadar gen ekspresyonunu baskılamada etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Her 100 kurtçuk embriyosundan 52 tanesi par-1 antisens RNA, 54 tanesi de par-1 antisens RNA injekte edildiğinde ölmüştür (Guo and Kemphues 1995). RNAi'nin asıl keşfi ise *C. elegans*'ta antisens kontrol RNA'nın beklenmedik şekilde antisens RNA kadar yüksek susturma aktivitesi göstermesi deneyini (Guo and Kemphues 1995)

açıklamaya çalışan A. Fire ve C. Mello tarafından 1998 yılında yapılmıştır. Sens ve antisens RNA'nın beraber injeksiyonunun yalnızca antisens ya da sens RNA'nın injeksiyonuna nazaran 10 kat daha etkin olan bir susturma mekanizmasını tetiklediğini ve eksojen dsRNA'nın hedef mRNA'nın mevcut miktarını belirgin bir şekilde azalttığını göstermişlerdir (Fire et al. 1998). Bu yeni keşfedilen fenomen RNA interferans ya da RNAi olarak terimleşmiştir. 5 2000 yılında Zamore ve arkadaşları daha önceden geliştirmiş oldukları in vitro Drosophila sisteminde RNAi'nin altında yatan moleküler mekanizmayı keşfetmeye çalışmışlar ve uzun dsRNA ipliğinin RNaz III (Dicer) tarafından 21-23 nükleotidlik fragmentlere işlendiğini bildirmişlerdir (Zamore et al. 2000). İlk başta RNAi'nin nematodlara has bir özellik olduğu düşünülse de, dsRNA temelli gen susturulmasının memelilerde de bulunduğu gösterilmesi geçen yılların en büyük sürprizi olmuştur. RNAi'nin altında yatan çekirdek sistem tüm deneysel ökaryotik organizmalarda korunmuştur. RNAi tekniğini memeli fonksiyonel genomüne uygulamalarıyla Tuschl ve arkadaşları bir devrim yaratmıştır (Elbashir et al. 2001a). Bu grup, 21-23 nükleotid uzunluğundaki siRNA'ların memeli kültür hücrelerinde interferon cevabına yol açmadan RNA interferans mekanizmasını harekete geçirebileceklerini keşfetmiştir. Bu siRNA'lar büyük olasılıkla interferon cevabını tetiklemek için çok kısa ve homolog mRNA'ların dizi spesifik yıkımını yönlendirecek potansiyele sahiptir (Hutvagner et al. 2000). 2002 yılında Paddison ve arkadaşları kısa saç tokası RNA'ların (shRNA) memeli hücrelerinde dizi spesifik gen susturulmasını indükleyebileceğini göstermişlerdir. Daha önce de endojen olarak eksprese edilen yaklaşık 70 nükleotid uzunluğundaki small temporal RNA'lar olarak bilinen shRNA öncüllerinin Dicer tarafından 21-23 nükleotidlik aktif RNA'lara işlendikten sonra hedef mRNA'ları komplementerlik esasına göre bulmakta olduğunu gözlemleyen araştırmacılar aynı esasa göre işleyen bir sistem geliştirmişlerdir. RNA Polimeraz III promotorlarını kullanarak endojen shRNA eksprese eden sistem dizayn etmişler ve hedeflenen genin ekspresyonunu baskılamayı başarmışlardır. Böylece stabil ve kalıtlı RNAi fenotipi sergileyen hücre hatları ve hayvan modelleri oluşturulabilmesinin önünü açmışlardır (Paddison et al. 2002). 2003 yılında ise Van Parijs ve arkadaşları, shRNA ekspresyon vektörleri ve retrovirüslerle yapılan uygulamalara karşı önemli hücre tiplerinin in vivo ve in vitro ortamda direnç göstermesinin RNAi'yi sınırladığını görmüşler ve bu sınırlamaları aşabilmek için bölünen ve bölünmeyen memeli hücreleri, kök hücreler, zigotlar ve onların farklılaşmış progenilerinde shRNA eksprese eden lentiviral bir sistem tanımlamışlardır. Bu sistemi kullanarak çeşitli 6 hücre tiplerinde ve transgenik farelerde gen ekspresyonunu spesifik, yüksek oranda stabil ve fonksiyonel olarak susturmayı başarmışlardır (Rubinson et al. 2003). Bu gelişmeler ışığında araştırmacılar RNAi sistemini terapötik amaçlar için kullanılabilir hale getirme çalışmalarına yönelmişlerdir.

Liebermann ve arkadaşları siRNA'ların ilk defa hayvanlarda tedavi amaçlı olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir. Fas temelli apoptozis birçok karaciğer hastalığı ile yakından ilişkilidir ve hepatosit hücrelerinin ölümüne yol açar. Farelerde iki model otoimmün hepatiti hastalığında karaciğeri iflas etmekten ve fibrozisten korumak için, Fas reseptörünü kodlayan Fas genini hedef alan siRNA'lar oluşturup in vivo etkilerini araştırmışlardır. Fas siRNA'ların intravenöz injeksiyonu neticesinde Fas proteini kodlayan mRNA'larda büyük miktarda azalma gözlemlenmiş ve etkileri 10 gün boyunca sürmüştür. Kontrol grubu farelerin tamamı ölürken Fas siRNA uygulanan farelerin %82'si iyileşmiştir (Song et al. 2003). Nihayet 2004 yılında insanlarda RNAi temelli hastalık tedavisinde ilk defa bir ilaç geliştirilmiştir, Acuity Pharmaceuticals adlı bir şirket gözlerde oluşan yaşlanmayla ilişkili maküler dejenerasyon (AMD) hastalığının tedavisi için Bevasiranib adlı siRNA ilacın faz I klinik denemelerine başlamıştır. Bu gibi gelişmelerin ardından RNAi teknolojisini temel alan çalışmaların sayısı hızla artmış ve kayda değer başarılar sağlanmıştır. Bunlara aşağıdaki örnekler verilebilir; • Deli Dana hastalığına neden olan katlanmış PrPsc proteininin nöronlarda birikmesi RNAi yoluyla büyük oranda geciktirilmiştir (Pfeifer et al. 2006) • Meme kanseri metastazında etkili SATB1 geninin RNAi ile susturulması tümör gelişimini durdurmuş ve süreci tersine döndürmüştür (Han et al. 2008) • Farelerde hepatoselüler karsinoma hastalığında STAT3 geninin RNAi ile susturulması in vivo tümör gelişimini engellemiştir (Sun et al. 2009) 7 • Anylam Pharmacaeticals adlı şirket RSV, Karaciğer kanserleri, , Huntington hastalığı, Hiperkolerostelomia hastalıklarının tedavisinde keşif ve geliştirme aşamasını tamamlamıştır. • Acuity Pharmacaeticals adlı şirket AMD hastalığına karşı geliştirdiği Bevasiranib adlı ilacın faz II deneylerini tamamlamıştır.

RNAi sistemi mikroRNA'lar (miRNA) ve small interfering RNA (siRNA) aracılığı ile beraber iki farklı mekanizma kullanarak meydana gelir (Berkhout ve Haasnoot 2006, Gartel ve Kandel 2006, Grossjans ve Filipowicz 2008).

2.5.8.1. siRNA

Small interfering RNA olarak bilinen siRNA'lar 20-25 nükleotid uzunluğunda, eksojen kaynaklı çift iplikli RNA (dsRNA)'lardır (Zamore ve diğ. 2000, Karp 2002, Song ve diğ. 2004). Bu RNA'lar hücre içerisine girdiğinde 'Dicer' enzimi tarafından tanınarak ve yaklaşık 21-23 nükleotidlik uzunluğunda küçük fragman parçalara dönüştürülür ve bu parçalar, RISC (RNA-aracılı ile indüklenen susturma kompleksi) ile birleşir (Karagüzel ve diğ. 2007, Song ve diğ. 2004, Elbashir ve diğ. 2001). Çift iplikli olan siRNA'lar RISC ile kompleks oluşturarak bu süre sonunda denatürasyona uğrar ve tek iplikli yapıya sahip olan hedef mRNA'yı parçalar. Böylece

gen ifadesi baskılanmış (susturulmuş) olur. Bir siRNA gen ifadesini sustururken ya promotor bölgesinde bulunan genin susturucu kromatin değişimlerini tetikleyerek ya da mRNA'nın parçalanmasını tetikleyerek susturur (Yaşar 2015).

2.5.8.2. Mikro RNA (miRNA)

Mikro RNA genin susturulması için tamamlayıcı sekans içeren haberci RNA (mRNA)'yı hedef alan yaklaşık 22 bazlık küçük, protein kodlamayan bir ribonükleik asittir (Yanakura ve diğ. 2010). Genlerin yaklaşık % 20-30'u miRNA'lar tarafından hedeflenir ve tek bir miRNA 200 kadar geni hedefleyebilir. İnsanlarda 2000'nin üzerinde miRNA bulunmuştur ve bu moleküller gelişimdeki hücre farklılaşması, çoğalması ve ölümü içeren biyolojik faaliyetler ve metabolizma için önemlidir (Stefani ve Slack 2008, Elbashir ve diğ. 2001). MikroRNA'lar fonksiyonlarını kendi nükleotid dizilerine komplementer hedef genleri tanıma özelliğine sayesinde gerçekleştirirler. Mikro-RNA'nın yapıya eklenmesi ile oluşan RISC kompleksi baz eşleşme özelliği ile mRNA'ya bağlanarak ilgili genin protein translasyonu-nun inhibisyonuna ve/veya mRNA'nın yıkılma-sına sebep olur (Saydam ve diğ. 2011, Shenouda ve Alahari 2009). Tek bir miRNA bir çok mRNA'yı hedef alabilirken, geniş sayıda miRNA aynı mRNA'yı hedef alabilir ve aktivitesindeki spesifik değişiklikler, farklı genlerin ekspresyonunu da etkileyebilir (Kontomanolis ve Koukourakis 2015). Gen regülasyonunu etkileyerek bir çok biyolojik proseste yer alması muhtemeldir. miRNA'ların subtipleri hücrede saptanmasına rağmen, bunlar hücre dışı boşluğa geçerek, solid tümörlerde, vücut sıvılarında ve kanda saptanabilir (Shen ve diğ. 2013). İlk mikroRNA, *Lee* ve çalışma arkadaşları tarafından 1993 yılında *Victor Ambros* laboratuvarında yuvarlak solucan olan *Caenorhabditis elegans'ta* lin-4 olarak adlandırdıkları genin hiçbir protein kodlamamasına karşın 22 nükleotid uzunluğunda küçük bir RNA transkribe etmesiyle rapor edildi (Saydam ve diğ. 2011, Shenouda ve Alahari 2009, Lee ve diğ. 1993). Ancak bulunan bu genetik materyal için mikroRNA terimi ilk defa 2001 yılından itibaren kullanılmaya başlanmıştır (Lee ve diğ. 1993, Ruvkum 2001). MikroRNA'lar, hedefledikleri mRNA'nın mole-küler düzeydeki özelliklerine göre onkogenik veya tümör süpresör özellik kazanabilirler. Normal dokularda miRNA'lardan bazılarının protoonkogenlerin translasyonunu inhibe ettiği rapor edilmiştir. Fonksiyonları bir onko-genin ekspresyonunu kontrol etmek olan bu miRNA'lar "*tümör süpresör miRNA'lar*" (*TS-mir*) olarak bilinmektedir. Dolayısıyla tümör baskılayıcı miRNA'ların ekspresyonunun azal-ması onkogenin ekspresyonunun artmasına ve tümör oluşumuna sebep olacaktır. Bunun tersi olarak, "*onko-mir*" olarak ifade edilen bazı miRNA'ların kanser gelişimini arttırdığı görülmektedir. Sonuç olarak mikroRNA'lar, onkogen ve tümör süpresör mRNA'ların her ikisini de potansiyel hedef olarak görüp, fonksiyonlarını bu

mRNA'lar üzerinden gösterirler (Saydam ve diğ. 2011, Murakami ve diğ. 2006, Cowland ve diğ. 2007).

2.5.8.3. Endometrium Kanseri ve MikroRNA

miRNA'lar endometriyal büyüme ve farklılaşma ile ilişkilidir (Chung ve diğ. 2012, Devor ve diğ. 2011, Myatt ve Lam 2007, Myatt ve diğ. 2010). Endometriyal kanserlerdeki miRNA ekspresyon modelleri normal endometriumdan farklıdır. Endometriyal kanserler arasında, endometrioid karsinom ve papiller karsinom farklı miRNA sentezleri içerir (Chan ve diğ. 2011).

Endometriyal kanserde; miR-185, miR-106a, miR-181a, miR210, miR-423, miR-103, miR-107, miR-let7c, miR-205, miR-449 ve miR-429 içeren miRNA'lar upregüle olur ve tümör oluşumu, invazyon ve metastaza katılır (Boren ve diğ. 2008, Wu ve diğ. 2009, Chung ve diğ. 2009). Ayrıca endometriyal kanserde miR-7 upregüle olur ve bir anti-miRNA antikor kullanılarak miR-7'nin baskılanması ile tümör invazyonu ve kanser hücrelerinin göçü inhibe edilebildiği gösterilmiştir (Chung ve diğ. 2012). Endometrioid adenokarsinom da, miR-27 ekspresyonunun artışı cerrahi evreden bağımsızdır. miR-27; apoptozu inhibe eden hedef geni FOXO1 (Forkhead box protein O1)'in ekspresyonunda azalma ile tümör hücrelerinin hayatta kalmasına katkı sağlar (Mozos ve diğ. 2014). Buna karşılık endometriyal kanserde, miR-let7e, miR-30c, miR-221, miR-152, miR-193, miR-204, miR-99b ve miR-193b dahil olmak üzere bir çok miRNA downregüle olur. Bu miRNA'lar onkojenezi, invazyonu ve metastazı inhibe eder ve bu olaylar miRNA'ların baskılanması ile uyarılır (Boren ve diğ. 2008, Wu ve diğ. 2009, Chung ve diğ. 2009). Endometriyal kanserlerin tip II sınıfı; prekanseröz lezyonu olmayan kötü prognoza sahip olanıdır. miR-125b sentezi, tip I hücreler ile karşılaştırıldığında tip II endometriyal kanser hücrelerinde anlamlı olarak yükselir. miR-125b'nin hedefinden biri 'tumor protein p53 inducible nuclear protein 1' (TP53INP1) genidir ve miR-125b ile bu genin işlevsizleştirilmesi kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını artırır ve bu durum tip 2 endometriyal kanserin şiddeti ile ilişkili olabilir (Jiang ve diğ. 2011). miR-125b'nin ikinci hedef geni, endometriyal kanser hücrelerinde invazyon artışı ile ilişkili 'V-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2' (ERBB2) 'dir (Sang ve diğ. 2012). miR-30c, metastaz ile ilişkili gen 1 (MTA1) düzenleyerek hücre dizilerinden kaynaklanan endometriyal kanser hücrelerinin (östrojen reseptör (ER)-pozitif Ishikawa and ER-negatif HEC1B hücreleri) proliferasyonunu süprese eder (Xie ve diğ. 2011, Kong ve diğ. 2014) ve tip 1 ve tip 2 endometriyal kanserin her ikisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. miR-30c, endometriyal kanser hücrelerinin aşırı çoğalması, metastazı ve invazyonu gibi kötü prognoza neden olan

olayları azaltır ve bu nedenle iyi bir prognostik biyobelirteç olabileceği gibi tedavide de yararlı olabilir (Zhou ve diğ. 2012). Ayrıca miR-204, endometriyal tümör hücrelerinde metastaz ve invazyonu düzenler (Chung ve diğ. 2012). miR-204'ün hedef genlerinden biri, insan endometriyal kanser türevi HEC1A hücrelerinde metastaz ve invazyonu düzenleyen Forkhead box C1 (FOXC1) 'dir. Endometriyal kanserde miR-204'ün sentezinde azalma, FOXC1 regülasyonunda disfonksiyona neden olur ki bu durum tümör hücrelerinde metastaz ve invazyon artışıyla sonuçlanır. Bu nedenle miR-204, aynı zamanda potansiyel olarak yararlı bir prognostik biyobelirteçtir (Chung ve diğ. 2012). Endometriyumda miRNA ekspresyonunun global profilinde, TrKBSTAT3-miR-204-5p düzenleyici döngünün varlığı hakkında da yorum yapmak gerekir. Nörotrofik reseptör tirozin kinaz B (TrkB), meme ve akciğer kanserinde karsinogeneze neden olmaktadır. AKT ve STAT3 sinyal yolları hücresel proliferasyona katkıda bulunur (Harada ve diğ. 2011, Vanhecke ve diğ. 2011, Douma ve diğ. 2004, Yılma ve diğ. 2010). Bao ve ark.'ları endometriyal kanser hücrelerinde miR-204-5p'nin rolünü araştırmışlardır; miR-204-5p TrkB ekspresyonunu olumsuz yönde modüle eder. Düşük miR-204-5p ekspresyonu endometriyal kanser hastalarında lenf nodu metastazı ve kötü hayatta kalma oranı ile ilişkilidir (Bao ve diğ. 2013). Endometriyal kanserde 'PTEN' tümör baskılayıcı geni hedef alan miR-205'in aşırı sentezi önemli ölçüde azalmış sağkalım (Karaayvaz ve diğ. 2012) ve klinik evre (292) ile ilişkilidir. Bu nedenle miR-205, aynı zamanda potansiyel bir prognostik biyobelirteçtir (Karaayvaz ve diğ. 2012). miR-194, 3'-UTR of the B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog (BMI-1) onkogenine bağlanarak BMI-1 sentezini düzenler. BMI-1, EMT indüksiyonu ve kanser metastazında artıştan dolayı önemli olumsuz bir prognostik faktördür. miR-194 ise, p16 hiperekspresyonu ve SOX2, Krueppel-like factor 4 (KLF4) ve multidrug resistance-associated protein 1 (MRP-1) sentezinde azalmaya bağlı BMI-1 ve lokal monoklonal hücre proliferasyonunu düzenleyerek metastazı baskılar (Dong ve diğ. 2011). miR-194'ün endometriyal kanserde belirgin olarak azalması kanserin evresi ve prognozu ile ilişkilidir (Zhai ve diğ. 2013).

Kromozom 4, miR-302 aile grubunu içerir. miR302 tüm genomik DNA'nin demetilasyonunu indükler ve sonuç olarak Oct4, Sox2, Nanog ve Lin28 içeren transkripsiyon faktörlerini aktive eder (315-318). Hücre döngüsü genleri (örneğin, siklin D1) miR-302 tarafından kontrol edilir (303,319-324). miR-302 meme kanseri MCF7 ve prostat kanseri PC3 hücrelerinde, tümör hücrelerinin proliferasyonu ve hücre ölümünün düzenlenmesinde yerleşmiş bir rolü vardır (325-329). Endometriyal adenokarsinom hücre dizilerinde (Ishikawa ve HEC-1-B hücreler) endometriyal neoplastik hücrelerde herhangi bir değişiklik tespit etmek için

adenovirüs Ad-miR-302'leri enfekte edilmiştir. Bu araştırma da, miR-302'nin hücre çoğalmasını ve yayılmasını inhibe ettiği, programlanmış hücre ölümünü indüklediği ve hücre sel döngüsünün G2/M fazında durdurduğu ortaya çıkmıştır (Yan ve diğ. 2014, Xu ve diğ. 2013). Endometriyal seröz adenokarsinom, p53'ün sık katılımının olduğu kötü prognozlu bir tip 2 endometriyal kanser olarak sınıflandırılır. En önemlilerinden biri miR-34b olan seröz adenokarsinom için spesifik sentezlenme paternine sahip total olarak 6 miRNA gösterilmiştir. Seröz adenokarsinomda miR-34b'nin promotor bölgesi metile olur ve böylece kanser hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyonunu baskılanır (Hiroki ve diğ. 2012).

Ayrıca endometrium kanseri ve miRNA'lar arasında ilişki, tedaviye direncinde de görülmektedir. Nitekim miR-200b, miR-200c ve miR-429 seviyelerinde artış gösterilen endometriyal kanserlerde, sisplatin direnci ile pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu miRNA'ların hedefi AP-2 α genidir ve bu genin aşırı ekspresyonu sisplatin direncine neden olur. İlginçtir ki, rs1045385A>C SNP, miR200b/200c/42 ile direnç bağlantısını zayıflatır. Bu SNP (Single Nucleotide Polymorphism) araması hastalar için uygun kemoterapi seçimine izin vereceği için yüksek klinik öneme sahip olabileceğini düşündürmektedir (Wu ve diğ. 2011).

2.5.8.4. Kanser Tedavisinde MikroRNA'lar

miRNA'lar kanser tanısında olduğu kadar kanser tedavisinde de faydalı olabilir. Hedef miRNA'yı tamamlayıcı bir antisens oligonükleotid kullanılabilir. Bu yöntemler ekzojen miRNA yönetimini gerektirir. Ancak, yapay ekzojen miRNA'ların kinetikleri, endojen miRNA'lardan farklı olabilir ve in vivo taşınmaları ve stabiliteleri de ayrıca ele alınması gereklidir (Banno ve diğ. 2013). Ekzojen miRNA uygulaması için pek çok yöntem vardır. Örneğin; farelerde, adenovirüs-aracılı taşınan miR-34a, serebellumda miRNA ekspresyonunda artış ve antitümör etki ile sonuçlanmıştır. Stabil nükleik asit lipid parçacıkları (SNALPs) kullanılarak yapılan çalışmalarda ise, miRNA'nın hedef dokuya transferi ve adenovirüs kullanılanlarda bulunan benzer antitümör etki gösterilmiştir. Poliüretan-kısa dal polietilenimin (PU-PEI) kullanılması, miR-145'in glioblastoma'lı CD133+ hücrelere alınmasına izin verir ve bu hücrelerin CSC'lerine farklılaşmasını baskılar. miRNA taşınması için, MS2 bakteriyofaj kapsid kullanımı da önerilmiştir. Bu yaklaşımların geliştirilmesi, miRNA'ların hedef hücreye taşınmasına, anti-tümör etkisinde artışa ve bu güne kadar hayvan modellerinde saptanan toksisite ve yan etkinin olmamasına izin verecektir (Leal ve Leonart 2012).

Wang ve ark. in vivo olarak miRNA'ların kompleks ağ yapılarını ve bazı miRNA'ların karsinogenezde pozitif ve negatif etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, multipl

ekzojen miRNA'nın eş zamanlı olarak taşındığı kaset doz tedavisi olarak yeni bir miRNA tedavisi önerisi ile sonuçlanmıştır. Bu strateji kullanılarak, 2- metil fosforotioat ile 3 miRNA (2 -MeOPS-miR-16-1, 2 -MeOPSmIR-29b, 2 -MeOPS-antagomiR-155)'nin modifikasyonu, hedef organın içine intravenöz yolla enjekte edilmiştir ve biyoaktif varlığı gösterilmiştir. Bu kaset dozlama yöntemi, miRNA uygulaması için umut veren bir tedavi yaklaşımı olduğunu göstermektedir (Wang ve diğ. 2012). miRNA tedavi uygulamaları, inhibisyon ya da destek etkileri nedeniyle doğrudan antitümör etkilerinin ötesinde eylemler de içermektedir. Bu nedenle miRNA uygulaması şu anda ilaç direncini azaltmak için de değerlendirilmektedir. PU-PEI-miR-145 ile glioblastoma'lı CD 133+ hücrelerinin tedavisi, temozolomide ve radyasyona duyarlılığı arttırmış ve ilaç direncini azaltmıştır (Chistiakov ve Chekhonin 2012). Sisplatin dirençli over hücrelerinden ve SKOV3/CIS hücrelerinden toplanmış SKOV3 hücrelerinde yapılan bir çalışmada; fosfataz ve PTEN genlerini hedef alan miR-130a ekspresyonu, SKOV3/CIS hücrelerinde geliştirilmiştir. SKOV3/CIS hücrelerinde miR-130a ekspresyonunun azaltılması multidrug rezistans protein 1 (MDR1) ve P-glikoprotein mRNA'larının ekspresyonunu regüle ederek, sisplatin olan direnci büyük ölçüde azaltmıştır (Yang ve diğ. 2012). Meme kanserinde, ayrıca miR-203 sisplatin direnci ile ilişkilidir. miR-203'ün engellenmesi sonrası sisplatin ile tedavi; p53, p21 ve Bax (Bcl2-associated X protein) proteinlerinin ekspresyonu artırmıştır ve MCF-7 (Michigan Cancer Foundation-7) meme kanseri hücrelerinde sisplatin duyarlı apoptoza neden olmuştur. miR-203'ün bir hedefi; citokin signalign 3 (SOCS3) geninin baskılanmasıdır ve son zamanlarda MCF-7 hücrelerinde bir anti-miR-203 maddesinin uygulanması ile SOCS3'ün ekspresyonunu artırılması gösterilmiştir (Ru ve diğ. 2011). Bu çalışmalarda kanser kemoterapisinde kullanılan miRNA'ların, çeşitli etki mekanizmalarına dayandığı ve bir çok potansiyel etkilerinin olabildiği gösterilmiştir. Ancak, ekzojen miRNA'ların endojen miRNA'lara eşdeğer etkilere sahip olup olamayacağı belli değildir (Chabot ve diğ. 2011). Kanser gelişiminde mikroRNA'lar hedefledikleri mRNA'lara bağlı olarak tümör süpresör ve onkogen olarak fonksiyon gösterebilirler. MikroRNA'ların özellikle kanserin erken tanı, tedavi ve prognozunun belirlenmesinde, kanserli dokulardaki varlığı, ekspresyon paternindeki değişiklikleri ve hedefledikleri mRNA'ların saptanması ile önemli sonuçlar sağlayacağı gerçeğini ortaya çıkarmıştır. Bu konuda yapılan çok sayıda çalışma ile bazı mikroRNA'ların doku ve hastalık türü için spesifik sayılabilecek özellikte olduğunu göstermiştir. Bu genetik hızlı gelişim sürecinde gen tedavisi başta olmak üzere yeni tedavilerönemli değişiklikleri beraberinde getirecektir. Normal ve patolojik dokular arasında farklı seviyede ifade edilen miRNA'lar tespit edilerek, insan kanserlerinde tanı, tedavi ve prognozun belirlenebilmesinde de yararlı olacağı kesindir (Karagün ve diğ. 2014).

3.GEREÇLER VE YÖNTEMLER

2016-2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan endometrium kanseri tanısıyla 26 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Yaş ortalaması 60, yaş aralığı 41-77 olarak belirtilmiştir. Kontrol grubu için endometrium kanseri tanısı ile opere edilen hastaların patolojiye gönderilen endometrium dokularında kanser hücresi bulunmayan patologlar tarafından onaylanmış normal endometrium dokusu alınan 11 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu hastalarının yaş ortalaması 45,7, yaş aralığı 27-61 olarak belirtilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından aydınlatılmış onam formu ile onay alınmıştır. Hastalar opere edilir ve operasyonda alınan dokular(tümörlü ya da normal doku) sıvı azot içerisinde soğuk zincirde korunarak laboratuvara getirildi. Toplanan tüm tümör ve normal dokular Kocaeli Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı'nda patologlar tarafından değerlendirildi. Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu tarafından 21/09/2016 tarihli 2016/15.11 koduyla onay alınmıştır.

3.1. Yöntemler

Örneklerin gen ifadeleri Gen Ekspresyon Mikroarray çalışmasıyla yapılmıştır. Gen ekspresyon mikroarray çalışması için iş akışı ise aşağıdaki gibidir:

Dokudan RNA izolasyonu → RNA kalite kontrolü → cDNA sentezi → cRNA sentezi → Hibridizasyon → İşaretleme ve yıkamalar → Mikroarray görüntü tarama → Veri analizi

3.1.1. Dokudan RNA İzolasyonu

Yapılacak olan çalışma gen ekspresyon çalışması olduğu için protein elde etmemiz gereklidir ve bu nedenle toplanan tüm doku örneklerine RNA izolasyonu işlemi uygulanmıştır. Total RNA, QIAGEN RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak izole edilmiştir. RNA izolasyonu prosedürünün detayları aşağıda belirtilmiştir:

1. Manyetik topların bulunduğu MagNA Lyser Green Beads tüpleri içerisine 10ml RLT buffer + 100µl β-mercaptoethanol karışımı (%1) hazırlanarak her birine 1000µl hazırlanan bu karışımdan konuldu ve bu tüplerin içerisine doku örnekleri alındı.
2. İçerisinde doku olan green beads tüpler FastPrep EP120 Thermo Scientific cihazında 6. programda 40 sn. homojenize edildi.
3. Ardından tüpler buz aküsüne konularak Sigma soğutmalı santrifüjde +4°C' de 12.000g.'de 5 dk. santrifüj edildi.


4. Tüplerin içerisinde oluşan süpernatanttan 600µl alınarak 1,5µl'lik ependorf tüplere konuldu. Alınan süpernatantlar 600µl %70'lik hazırlanan etanol ile mix edildi.
5. Mix edilen bu 1.200µl'lik karışım filtreli RNeasy Mini Spin Column tüplerinden geçirilip 10.500g'de 30 sn. santrifüj edildi. Bu işlem total karışımdan iki seferde 600µl filtreden geçirilerek yapıldı.
6. Kontaminasyonun engellenmesi amacıyla her filtreden geçirme işlemi sonrası filtreler temiz tüplere aktarıldı. Daha sonra filtrede tamamen RNA kalması için yıkama işlemine devam edildi.
7. Filtrelere 700µl RW1 eklenir ve 10.000g'de 30 sn. santrifüj edildi.
8. Ardından tekrar temiz tüplere aktarılan filtrelere 700µl RPE solüsyonu eklenip 11.200g'de 30 sn. santrifüj edildi ve tekrar 600µl RPE eklenerek 12.500g'de 2,5 dk. santrifüj edildi.
9. Temiz tüplere aktarılan filtreler 10.000g'de 30 sn. boş bir şekilde santrifüj edildi.
10. Sonraki aşamada ise filtreler temiz kapaklı tüplere alınarak 50µl elution buffer filtrelere eklenip tüpler 10.000g'de 1 dk. santrifüj edilerek RNA elde edildi.

3.1.2. RNA Kalite Kontrolü

İzolasyon sonucunda elde edilen RNA örneklerinin konsantrasyon ve saflık değerleri Thermo Scientific Nanodrop 2000 spectrophotometer cihazı ile ölçüldü. Çıkan konsantrasyon değerlerinin 50 ng/µl' den büyük olduğu ve A260/A280 oranının yaklaşık 2, A260/A230 oranının ise yaklaşık 1,8 değerlerinde olduğu konfirme edildi. Bu koşullara uygun RNA örnekleri için Agilent 2100 Bioanalyzer cihazı ve Agilent RNA 6000 Nano Reagent Part I kitine uygun protokol ile bioanalyser işlemi yapıldı. Prosedürün detayları aşağıda maddeler halinde belirtilmiştir:

1. Çalışmaya başlamadan önce sonuçların daha sağlıklı ve güvenilir olması açısından cihaz temizliği yapıldı. Bunun için Agilent Technologies Electrode Cleaner mikro çip kullanıldı. İlk önce 350µl H₂O yüklenen mikro çip cihaza yerleştirildi ve 10sn. bekletildi. Ardından 350µl RNase zap yüklenen bir diğer mikro çip cihaza yerleştirildi ve 1dk. bekletildi.
2. Agilent RNA 6000 Nano Reagent Part I kit çalışmaya başlamadan yarım saat önce oda sıcaklığında bekletildi ve RNA 6000 Nano Dye ışıktan muhafaza edildi. Kit içerisinde bulunan RNA 6000 Nano Jel' den 550 µl spin filtrelere pipetlenerek alındı. 1500g'de oda sıcaklığında 10dk. santrifüj edildi. 0,5 ml' lik tüplere 65 µl olacak şekilde

alıtılandı. Alıtılandan jel +4°C' de muhafaza edıldı. Jel-boya karışımı hazırlandı. Boya (Nano Dye) 10sn. vortekslenıp alıtılandan 65 µl jel içerisine 1 µl ilave edıldı. Solýyon vortekslenıp oda sıcaklığında 13.000g' de 10dk. santrifýj edıldı (Hazırlandı karışım 1 gýn içerisinde kullanılmalıdır).

3. Çalışmaya alınan örneklerin RNA miktarı 25-500 ng/µl olmasına dikkat edıldı. Aksi takdirde istenilen konsantrasyon için RNA' lara dilýsyon işlemi yapıldı.
4. RNA örneklerinden ve Ladder' dan 2µl 0,5ml' lik týplere alınıp 70°C' de 2dk. denaturasyonları yapıldı.
5. Hazırlandı gel-boya karışımından mikro çipin úzerinde bulunan  sembolý olan kuyucuğa 9 µl konuldu ve istasyona yerleştirildi.
6. Sonraki aşamada Syringe kit içerisindeki şırınga istasyona takıldı. şırınganın takılı olduğu mandal en úst bölmeye getirildi ve şırınga 1ml.'ye kadar çekildikten sonra istasyon kapatıldı.
7. İstasyon kapatıldıktan sonra şırınga mandal kısmına kadar yavaş yavaş itıldı. 30 sn. bekletilip klips açılıp şırınga yavaş ve kontrollý bir şekilde eski haline getirildi.
8. Daha sonra dięer G kuyucuklarına da 9 µl jel-boya karıřımından koyuldu. Geriye kalan dięer 13 kuyucuęa 5 µl. marker koyuldu. Mikroipin alt ve saę kuyucuęuna 1 µl denatýre edilen Ladder ve kalan 12 kuyucuęa da denatýre edilen RNA' lar koyuldu.
9. Mikro ip Minishaker' da 2400 rpm' de 1dk. santrifýj edıldı.
10. ip cihaza yerleştirilip 2100 Expert programı açıldı. Assay file ökaryot total RNA olarak seçilip start yapıldı.
11. Yýrýtme iřlemi tamamlandıktan sonra analizleri yapıldı. RIN (RNA integrity number) deęerleri 6-7' den býyýk olanlar çalıřmaya dahil edıldı.

3.1.3. cDNA Sentezi

İzole edilen RNA' ların nanodropta kantite ve Bioanalyzer' da kalite değerlerine bakıldıktan sonra çalışma için uygun bulunan endometrium ca RNA' ları ve kontrol grubu RNA' larına eřit miktarda (mikrolitresinde 200ng olacak şekilde) dilýsyonlar yapıldı. Çalışma için uygun bulunan RNA rnekleri amplifiye edıldı. Bunun için 'Agelient lowInput QuickAmp Labeling Kit' kullanıldı. Üretici protokolüne uygun olarak cDNA sentezi yapıldı. cDNA sentez aşamaları aşağıdaki gibidir:

1. İlk olarak 'Agelient RNA Spike-In Kit, One color' kitine göre spike mix hazırlandı.

2. Nanodropta ölçülen konsantrasyonlara göre örnekler 1,5 mikrolitresinde 50ng olacak şekilde dilüe edildi.
3. Daha sonra 2'şer mikrolitre hazırlanan spike mix dağıtıldı.
4. Örnek başına 0,8µl T7 primer kit ve 1µl nuclease free water dağıtıldı.
5. Total volum 5,3µl olan örnekler 65°C' de 10dk inkübe edildi ve ardından 5dk buz aküsünde bekletildi.
6. cDNA mix örnek başına 1µl DDT, 0,5µl dNTP, 1,2µl RNase block mix affinity script enzim ve 80°C' de 4dk bekletilen Prewarm 5x First Strand Buffer' dan 2µl olacak şekilde hazırlandı (en son enzim eklendi).
7. Hazırlanan mix 4,7µl'şer örnekler dağıtıldı ve böylece total volum 10µl olan örnekler 40°C' de 2 saat + 70°C' de 15 dk Termal Cycler' da bekletildi. İnkübasyondan sonra 5dk. buz aküsünde bekletildi. Böylece cDNA elde edildi.

3.1.4. cRNA Sentezi

Gen ekspresyon çalışmasında protein elde edilmesi gerekeceği için cDNA' lar transkripsiyon ile cRNA haline getirildi. Böylece daha sağlam bir RNA yapısı elde edildi. Bunun için gerekli olan cRNA sentez prosedürünün detayları aşağıdaki gibidir:

1. cRNA mix örnek başına 0.75µl nuclease free water, 3.2µl 5x transkripsiyon buffer, 0.6µl 0.1m DTT, 1µl NTP mix, 0.21µl T7 RNA polimerase blend ve 0.24µl Cy3 boya olacak şekilde hazırlandı (Boyanın ışıktan korunması için bu aşamadan sonra çalışmaya karanlık ortamda devam edildi).
2. Hazırlanan mix 6µl'şer cDNA örneklerine dağıtıldı.
3. Total volum 16µl olan örnekler 40°C' de 2 saat inkübasyona bırakıldı.

3.1.5. Pürifikasyon

cRNA' lar elde edildikten sonra pürifikasyon işlemi uygulandı. Pürifikasyon işleminin detayları aşağıdaki gibidir:

1. 84µl nuclease free water eklenerek total volumu 100µl olan örnekler 350µl RLT buffer ve 250µl ethanol ile yıkama yapıldı.
2. 700µl volum örnekler RNeasy Mini Spin Column tüplere aktarıldı ve 4°C' de 13.000rpm' de 30sn santrifüj edildi.

3. Filtrede kalan RNA'lar 2 defa 350µl RPE buffer ile yıkandı. 4°C' de 13.000rpm' de 30sn santrifüj edildi.
4. 4°C' de 13.000g' de 1dk solüsyon olmadan boş bir şekilde filtreli tüpler santrifüj edildi.
5. Filtrelere 30µl RNase free water konularak 1 dk. bekleme süresinden sonra 4°C' de 13.000rpm' de 30sn santrifüj edildi.
6. Örneklerin nanodropta nucleic asit (ng/µl) ve Dye1 (Cy3 pmol/µl) değerlerine bakılarak spesifik aktivite ve yield değerlerinin hesaplandı.

cRNA yield değeri hesaplama: Çıkan sonuç 1,65mg'den büyük olmalıdır.

$$\text{yield değeri} = \frac{\text{cRNA konsantrasyon} \times 30\mu\text{l}}{1000} = \dots\dots\text{mg}$$

cRNA spesifik aktivite hesaplama: Çıkan sonuç 6mg'dan büyük olmalıdır.

$$\text{spesifik aktivite} = \frac{\text{cy3konsantrasyon} \times 1000}{\text{cRNA konsantrasyon}} = \dots\dots\text{mg}$$

3.1.6. Hibridizasyon

Uygunluğu tespit edilen örnekler için hibridizasyon işlemi uygulandı ve bunun için 'Agilent Gene Expression Hybridization Kit' kullanıldı. Hibridizasyon işlemi detayları aşağıdaki gibidir:

1. Oda sıcaklığında liyofilize halindeki 10x Bloking Agent içerisine 500µl nuclease free water konuldu ve 5dk 37°C' de inkübe edildi.
2. 1650/konsantrasyon olarak örneklerin dilüsyonları yapıldı. Böylece totalde her biri 41,8µl olan ca ve kontrol grupları içerisinde eşit miktarda RNA hibritlenmiş oldu.
3. 11µl' şer Bloking Agent ve 2,2µl' şer 25x fregmantasyon buffer örneklere ilave edildi.
4. Örnekler 60°C' de 30dk inkübe edildi ve inkübasyon sonrası buz aküsüne alındı.
5. 55µl 2x Hyrpm ekleyip total volumu 100µl olan örnekler 13.000g'de 1 dk santrifüj edildi.
6. Hibridizasyon fırını 65°C' de 10g' ye ayarlandı.

7. 'Agilent gasket slide' lar, agilent yazısı altta kalacak şekilde aparata yerleştirildi ve 100µl' lik örneklerin yüklemesi yapıldı. 'Agilent oligonucleotide microarrays' çip gasketin üzerine yavaşça bırakılıp aparat kapatıldı.
8. Hazırlanan çip aparat ile 65°C olan hibridizasyon fırınında 10g' de döncecek şekilde 17 saat hibritlenmek için bırakıldı.
9. 17 saatin sonunda çip hibridizasyon fırınından çıkarılarak yıkama işlemi gerçekleştirildi.

3.1.7. İşaretleme ve Yıkama

1. Gene ekspresyon için kullanılan her biri 4 lt. olan wash 1 ve wash 2 solüsyonları içerisine 2 µl' şer Triton X-102 eklendi. Yıkamaya başlamadan önce wash 2 solüsyonu 37°C' de, wash 1 solüsyonu ise oda sıcaklığında bekletildi.
2. Çipi Gasket Slide' den ayırma işlemi wash 1 solüsyonu içerisinde yapıldı ve wash 1 solüsyonu içerisinde hareket ettirilerek 1 dk. bekletildi.
3. Çip ardından 37°C olan inkübatör içerisindeki wash 2 solüsyonunda 1 dk. bekletildi.
4. Daha sonra asetonitrilde 10 sn. ve drying solüsyon içerisinde 30 sn. hareket ettirilerek bekletildi.

3.1.8. Mikroarray Görüntü Tarama

Yıkaması yapılan çip 'agilent' yazısı üst tarafta kalacak şekilde diskin içerisine yerleştirildi ve tarama cihazında görüntüleme işlemi gerçekleştirildi. Agilent Technologies tarama cihazına çipin olduğu disk yerleştirildi. Bilgisayarda Agilent Scanner programı açılarak cihaz ile bağlantıları kontrol edildi. Gerekli formatlar seçilerek Scanner hazır hale getirildi ve cihaz tarama işlemine başlatıldı. Formatlar aşağıda gösterildiği gibidir:

Çizelge 3.1. Tarama Cihazı Formatı

Scan Region	Scan Area
Scan Resolution	5
5µm Scanning Mode	Single Pass
Extending Dynamic Range	Selected
Dye Channel	Gren
Green PTM	XDR Hi %100 XDR Lo %10

3.1.9. Ekspresyon Analizi

Sayısal sonuçlar; 014850_D_F_20060807 sistemi, GE1-v5_95_Feb07 protokolü ve GE1_QCM_Feb07 QC metrik set kullanılarak Feature Extraction versiyon 9.5.1.1. ile elde edildi. Tümörlü dokular ve normal dokular arasındaki diferansiyel ekspresyon değişikliği gösteren genleri (DEGs) elde etmek için GeneSpring Software versiyon 14.9 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) kullanıldı. Diferansiyel ekspresyon değişikliği gösteren genler; T-testi istatistiksel analizinde kullanılan gürültü sinyal oranı ve P-değeri <0.05 kullanılarak tanımlandı. Ekspresyon kat sayısı değişimi >5.0 eşik değeri olacak şekilde ayarlandı.

3.1.10. Gen Ağı ve Yolak Analizleri

Gen ağları ve ilgili yolaklar Ingenuity Pathway Analysis (IPA) yazılımı (Ingenuity Systems, Redwood City, CA) kullanılarak saptandı. 'Homo sapiens' ve 'direkt etkileşimler' seçilerek 'core analizi' yapıldı. Anahtar genler, ağ topolojisinde düğümlerin etkileşim derecelerinin değerlendirilmesi yapıldı.

4. BULGULAR

4.1. Diferansiyel Ekspresyon Değişikliği Gösteren Genler

Normal endometrium dokularıyla EK örneklerinin GeneSpring' de ekspresyon kat sayısı değişimi >5.0 eşik değeri olarak kıyaslanması sonucunda toplamda 817 ekspresyon değişikliği gösteren gen tanımlandı. Bunların 480'ü ekspresyonu artan, 337'si ekspresyonu azalan olarak bulundu. Çizelge 4.1. ve Çizelge 4.2.' de sırasıyla en önemli ekspresyonu artan ve azalan 10 gen kat sayısı ile birlikte gösterilmiştir. En önemli ekspresyonu artan genler; ALDOB, SH2D5, SLC45A4, RAP1GAP, TEX12, TBC1D31, SLC51B, TEF, DMD, DUSP7. Bunların yanında en önemli ekspresyonu azalan genler ise şunlardır; TMEM63A, CTAGE9, NTPCR, LRRC47, HBD, PAEP, MMP10, HBB, PRL, IGFBP1.

Çizelge 4.1. Ekspresyonu En Çok Artan 10 Gen

Gen	Kat Sayısı (Fold Change)
ALDOB	1370,304
SH2D5	271,657
SLC45A4	77,883
RAP1GAP	63,694
TEX12	61,721
TBC1D31	56,475
SLC51B	51,149

TEF	51,086
DMD	49,965
DUSP7	45,020

Çizelge 4.2. Ekspresyonu En Çok Azalan 10 Gen

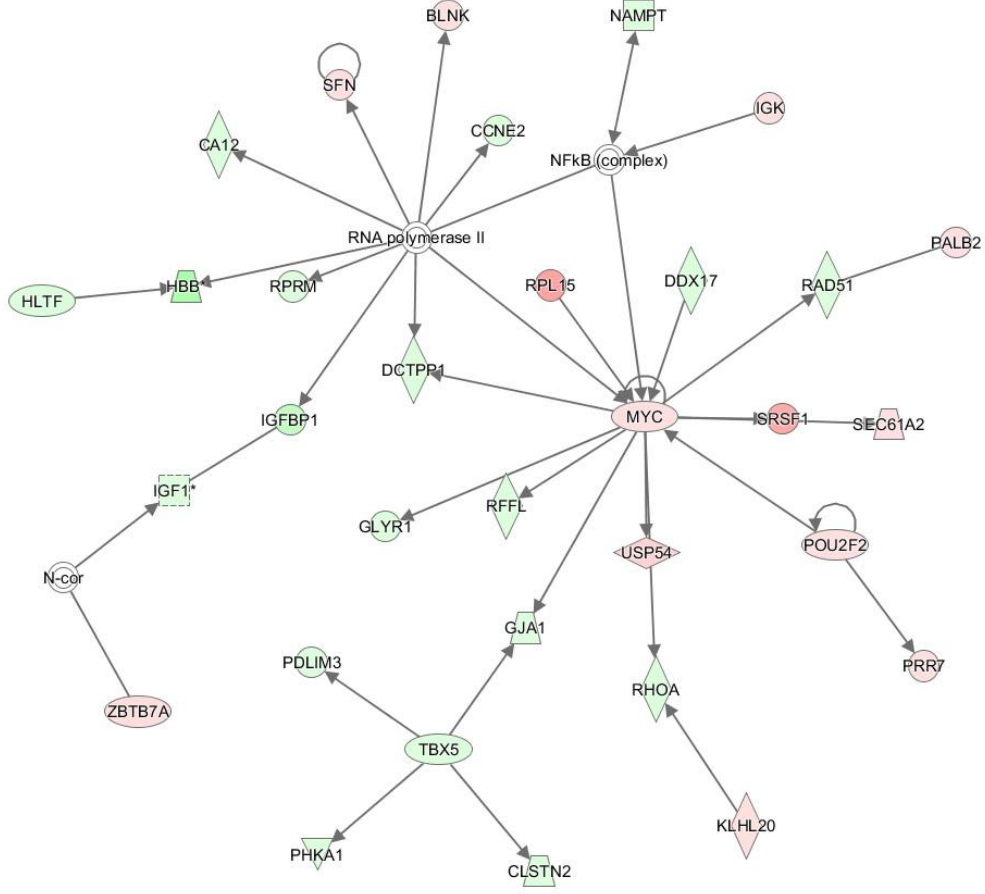
Gen	Kat Sayısı (Fold Change)
TMEM63A	927,612
CTAGE9	227,913
NTPCR	218,274
LRRC47	194,685
HBD	99,006
PAEP	92,370
MMP10	81,325
HBB	70,970
PRL	68,968
IGFBP1	51,710

4.2. Protein Protein Etkileşimi (PPE) Gen Ağı Analizi

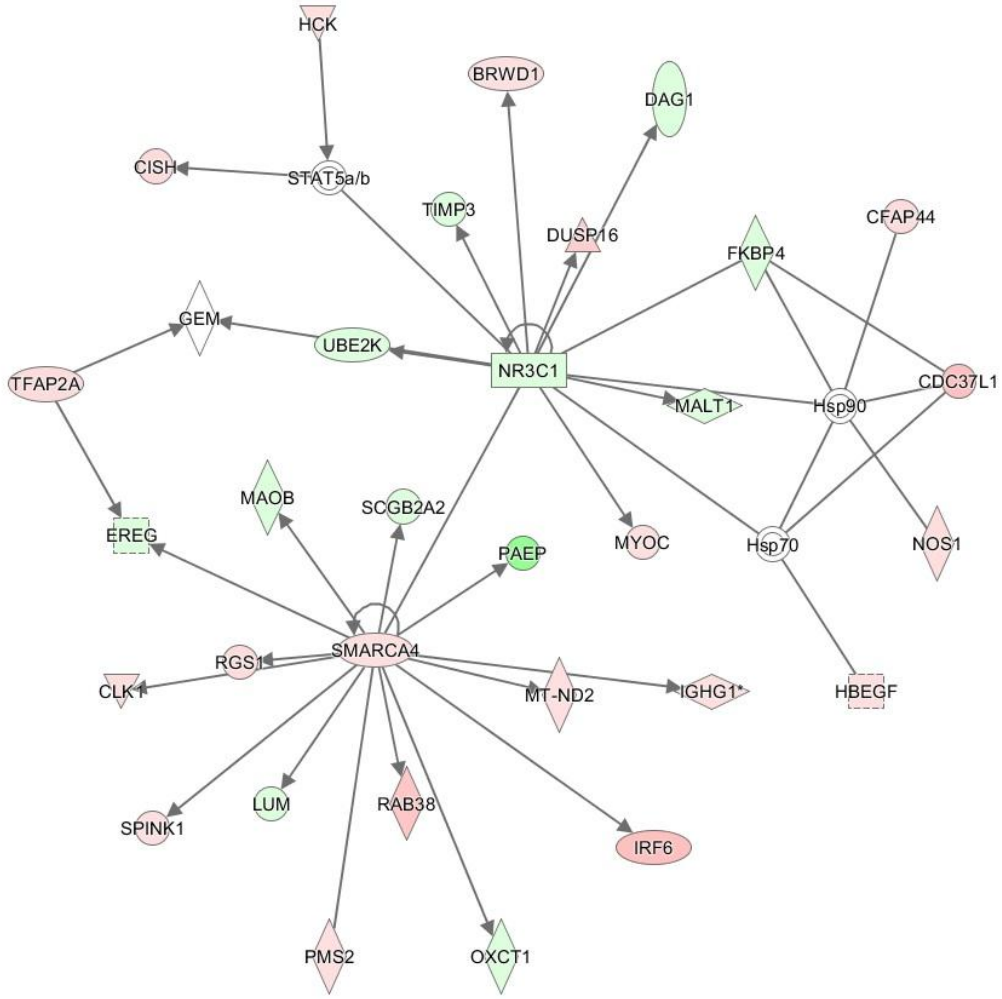
IPA, insan türünde diferansiyel ekspresyon değişikliği gösteren gen ağı etkileşimlerini ve doğrudan etkileşimlerini düzenler. Çizelge 4.3.'de ilk 5 gen ağı ve fonksiyonları gösterilmektedir. Lökosit Ekstravazasyon Sinyalizasyonu Agranülosit Yapışması ve Diyapesezi Kolorektal Kanser Metastazı Sinyalleri, NAD Biyosentesi III, Gαq Sinyalleri IPA kullanılarak tanımlanmış en önemli standart yollardır (Çizelge 4.4.).

Çizelge 4.3. IPA’ da Tanımlanmış İlk 5 Gen ve Fonksiyonları

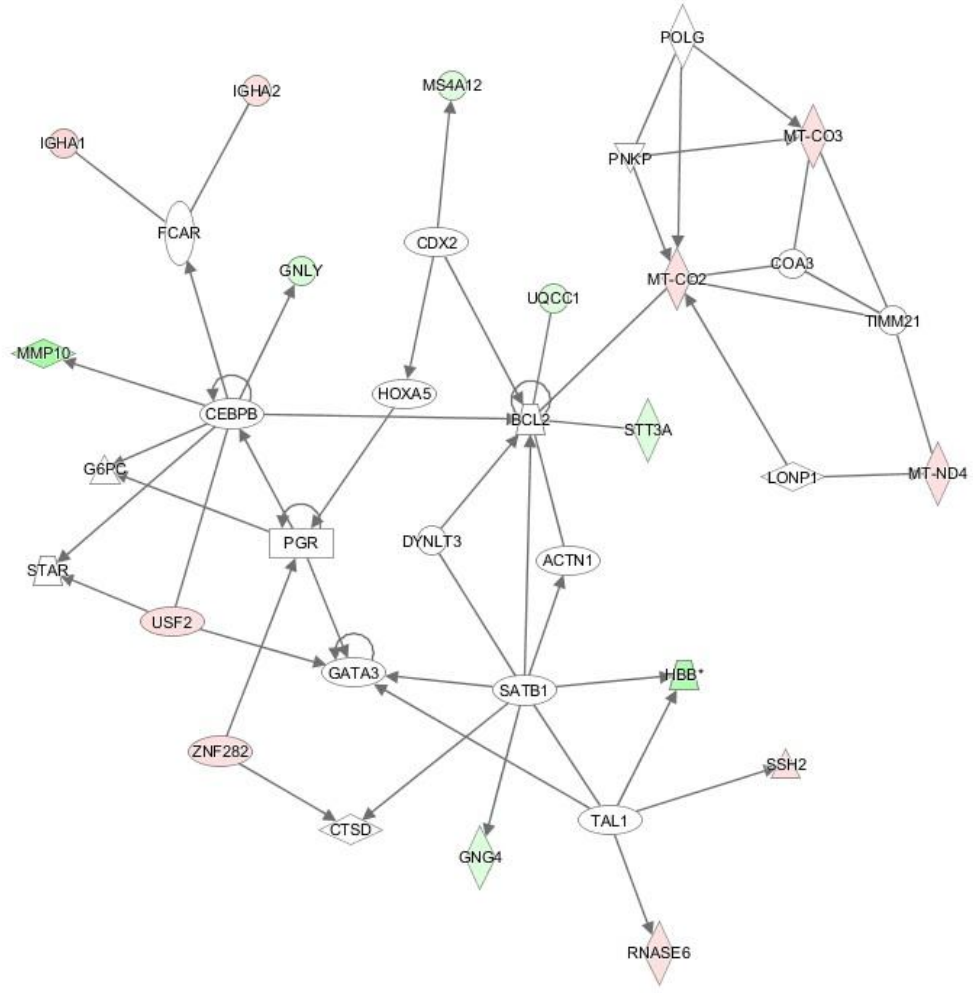
Gen ağı kodu	Sebep olan hastalıklar ve düzensizlikler
1	Hücre Morfolojisi, Sinir Sistemleri Fonksiyon Gelişimi, Organ Gelişimi
2	Organ Morfolojisi, Organizma gelişimi
3	Hücre ölümü ve sağ kalımı
4	Doku gelişimi, Hücresel büyüme ve çoğalma, Hücresel gelişim
5	Gen ekspresyonu, Kalp-Damar Hastalığı, Kardiyovasküler Sistemlerin Gelişimi ve Fonksiyonu



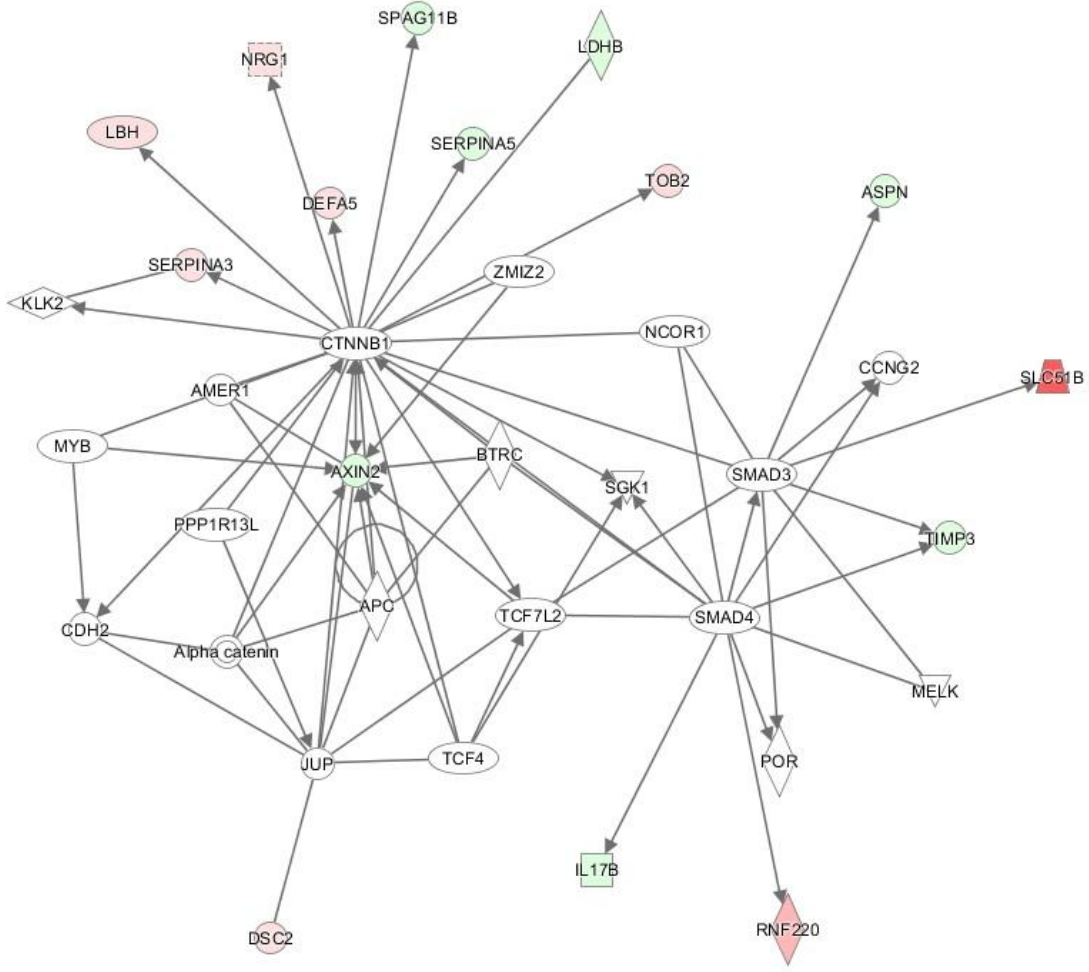
Çizim 4.1. Hücre Morfolojisi, Sinir Sistemleri Fonksiyon Gelişimi, Organ Gelişimi ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 1)



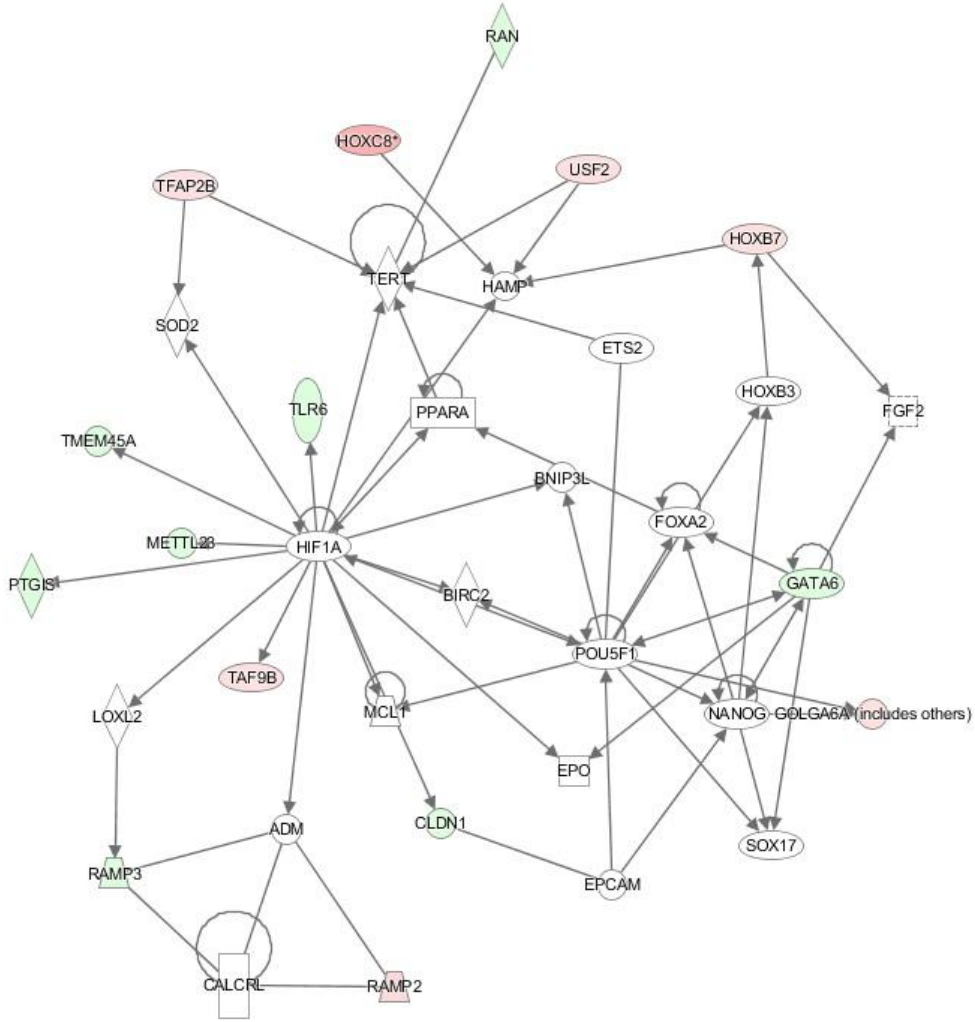
Çizim 4.2. Organ Morfolojisi, Organizma gelişimi ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 2)



Çizim 4.3. Hücre ölümü ve Sağ Kalımı ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 3)



Çizim 4.4. Doku gelişimi, Hücresel büyüme ve çoğalma, Hücresel Gelişim ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 4)



Çizim 4.5. Gen ekspresyonu, Kalp-Damar Hastalığı, Kardiyovasküler Sistemlerin Gelişimi ve Fonksiyonu ile İlişkili Genlerin Gen Ağı (Gen Ağı 5)

Çizelge 4.4. IPA kullanılarak tespit edilen en önemli 5 temel yolak

Yolak	p-değeri	Moleküller
Lökosit Ekstravazasyon Sinyalizasyonu	7,82E-04	↑AFDN, ↓ACTG2, ↓CLDN1, ↓CLDN14, ↓IRS1, ↓MMP3, ↓MMP10, MMP26, ↑MSN, ↑OPN1SW, ↓PIK3R4, ↑PIK3R5, ↑RAP1GAP, ↓RHOA, ↓TIMP3
Agranülosit Yapışması ve Diyapesezi	1,51E-03	↓ACTG2, ↓CCL17, ↓CLDN1, ↓CLDN14, ↑CXCL17, ↓MMP3, ↓MMP10, ↓MMP26, ↑MSN, ↑MYL3, ↑OPN1SW, ↓PODXL2, ↓SELP
Kolorektal Kanser Metastazı Sinyalleri	1,54E-03	↓FZD9, ↓GNG4, ↑GNG13, ↓IRS1, ↓NMP3, ↓NMP10, ↓NMP26, ↑MYC, ↓PIK3R4, ↑PIK3R5, ↑PRKACG, ↓PTGER3, ↓RHOA, ↓TLR6, ↑WNT2B, ↑WNT3A
NAD Biyosentezi III	4,59E-03	↓NAMPT, ↓NMNAT1
Gağ Sinyalleri	5,54E-03	↑ADRA1D, ↓AVPR1A, ↓GNA14, ↓GNG4, ↑GNG13, ↓HRT2B, ↓IRS1, ↓PIK3R4, ↑PIK3R5, ↑PLCB2, ↓RHOA

↑, ekspresyonu artan; ↓, ekspresyonu azalan

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda gen ekspresyonu ve tümör oluşumu arasındaki ilişkiyi saptamak ve ekspresyen değişikliği gösteren genleri tespit etmek için 26 'sı tümörlü 11'i normal endometrium dokusu karşılaştırıldı. Yapılan gen ekspresyonu mikroarray deneyleri sonucunda 817 genin ekspresyonunun değiştiği saptandı. Bu 817 gen arasından 480 'inde ekspresyonun arttığı, 337'sinde ekspresyonun azaldığı saptandı. Ekspresyonu en çok artan gen ALDOB, ekspresyonu en çok azalan gen TMEM63A olduğu tespit edildi. PPE gen ağında anahtar moleküller şunlardı; MYC, SMARCA4, SATB1, NR3C1, CEBP β , AXIN2, HIF1 α .

AXIN (Axis inhibisyon protein) proteini ilk defa farelerde bulunan Fused isimli bir genin ürünü olarak tanımlanmıştır (Zeng ve diğ. 1997). Axin proteinleri AXIN1 ve AXIN2 olarak iki çeşittir. AXIN1 ve AXIN2 protein ve nükleotid düzeyinde %45 benzerliğe sahiptir. AXIN2 wnt sinyal ylağındaki β -kateninin stabilitesinin düzenlenmesinde görev almaktadır. AXIN2 genindeki değişimler farklı tümör tiplerinde belirlenmiştir (Salashor ve Woodgett 2005, Mai ve diğ. 1999). AXIN proteininin sentezinde görülen artışın apoptozisi indüklediği meme ve hepatoselüler karsinoma hücreleri ile yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur. Bu proteinin apoptozisi indükleme özelliği nedeniyle tedavi amacıyla kullanılabileceği düşünülmektedir (Kikuchi 1999, Satoh ve diğ. 2000). Ayrıca yakın zamanda yapılan çalışmalarda kolon, yumurtalık, endometrium, adenokarsinoma, ve hepatoselüler karsinoma hücre hatlarında AXIN geninde dizi değişimlerine rastlanmıştır. Meme kanseri, nöroblastoma ve diğer tümörlerde kromozom 17q24'de AXIN2 geninin yer aldığı bölgede heterozigotluk kaybı gözlenmiştir. Bu nedenle, insanda AXIN2'nin ekspresyon düzeyi çoklu tümör tiplerinde değişim gösterir (Salashor ve Woodgett 2005, Mai ve diğ. 1999). Endometrial kanserlerde AXIN2 geninde bir çok yanlış anlamlı, anlamsız, sessiz ve çerçeve kayması mutasyonları tanımlanmıştır. Nakajima ve arkadaşları tarafın Özofagus skuamöz hücre karsinomali hastalarda Axin ekspresyonu ve klinikopatolojik faktörler arasındaki korelasyonun immünohistokimyasal çalışma sonucunda Normal özofagus tabakalı skuamöz hücreler ve tümör hücrelerinde sitoplazmada aksin ekspresyonu tanımlanmıştır. Tümör dokularında Axin ekspresyonu, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve lenfatik invazyon ile ters korelasyon gösterdiği tanımlanmıştır. Lenf damarlarını işgal eden tümör hücrelerinin Axin durumunu incelediğimizde Axin ekspresyonu çoğu vakada azaldığını veya tamamen kaybolduğunu, bu da Axin'in azalmış ekspresyonunun tümör ilerlemesini başlattığını veya indüklediğini düşündürmüştür. Axin, β -catenin / TCF'ye bağlı hücre çoğalması ve karsinogenezi negatif bir

düzenleyicidir, özofagus Skuamöz hücreli karsinomlarda Axin ekspresyonunun kaybı tümörün ilerlemesine neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda tümör grubunda, kontrol grubuna göre AXIN2 geninde ekspresyonun azaldığını saptadık. Bu sonuçlar doğrultusunda AXIN2 geninin endometrium kanserlerinin prognozunun belirlenmesinde kullanılabilecek aday bir moleküldür.

Myc gen ailesi, DNA' ya bağlanma aktivitesi gösteren ve hücrel proliferasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan çeşitli çekirdek fosfoproteinleri kodlar. C-myc gen ailesinde kromozomal translokasyon ve gen amplifikasyonu nedeniyle oluşan mutasyonlar, hücre çoğalmasındaki kontrolün bozulmasına neden olmaktadır (Hipfner ve Cohen 2004, Mitra ve dip. 2005). Büyümenin düzenlenmesini kontrol eden proteinler olan protoonkogenlerin, onkogen haline dönüşümü hücre büyümesinin kontrol mekanizmasını bozmakta, kanser hücrelerinin kontrolsüz çoğalmalarına ve büyümelerine yol açmaktadır (Onat ve diğ. 2002, Sriver ve diğ. 2001, Liu ve Wang 1994). Kanserlerin % 70'inde c-myc'nin değişen ekspresyonlarına rastlanmaktadır. Myc'nin aşırı ekspresyonu agresif prostat kanseri ve triple negatif mem kanserlerinde görülmektedir (Dang 2012). Yine agresif ve metastatik endometrial kanserlerde c-myc'nin aşırı ekspresyonlarına rastlanmıştır (Chen ve Guo 2016). c-myc aşırı ekspresyonu kısmen 21 siklin D2 ve CDK4 upregülasyonu vasıtasıyla hiperproliferasyona neden olur. Tümör ilerledikçe P53 kaybı oluşabilir. Bu kayıp ile birlikte özellikle post-translasyonel kontrol mekanizmalarının bozulmasıyla c-myc seviyesinin daha da artmasına olanak verir. Bu şekilde invazyon ve metastazı indükleyen bir kısım c-myc hedef genlerinin anlatımı gerçekleşir (Myant ve Sansom 2011, Erisman ve diğ. 1985). Myc, meme kanseri ve mesane kanseri gibi kanser patogeneğinde önemli bir rol oynayan iyi tanımlanmış bir onkogendir (Gabay ve diğ. 2014). Çalışmamızda tümör grubunda kontrol grubuna göre artmış myc ekspresyonu saptandı. Bu sonuç myc'nin endometrial kanserlerde kötü prognoz belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

AT-zengin dizi-bağlama proteinleri 1 ve 2 (SATB1 / 2), büyüme ve gelişme için önemli nükleer matriks ilişkili proteinlerdir (Britanova 2005, Dobrev 2006). SATB2'ye benzer şekilde SATB1, çoklu genlerin ekspresyonunu düzenleyen kromatin yeniden şekillendirme mekanizmalarında görev yapan nükleer matrikse bağlı bir proteindir (Kohwi-Shigematsu 2013, Mir 2012). AT-zengin dizi bağlama proteini 1 (SATB1), kromatin yapısının üst düzey bir düzenleyicisidir (Mir ve diğ. 2012, Zhuang ve diğ. 2015). Ayrıca, SATB1 ekspresyonunun FIGO evresi, histolojik sınıf, MI derinliği, vasküler / lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ve

rekürrens ile anlamlı derecede ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca, SATB1 ekspresyonu, özellikle endometrial kanserin ileri evrelerinde genel sağkalım (OS) ve hastasız sağkalım (DFS) için bağımsız bir prognostik faktör olarak tanımlandı. Bu nedenle, SATB1, endometrium kanseri için umut verici bir prognostik biyolojik belirteç olabilir (Han ve diğ. 2008). SATB1, timositlerin gelişiminde ve Th2 hücrelerinin aktivasyonunda önemli işlevlere sahip olduğu tanımlanmıştır. SATB1, fizyolojik işlevlerinin yanı sıra tümör büyümesi ve metastaz konularına da sahiptir. SATB1 meme kanseri, kolorektal kanser, larinks kanseri, gastrik kanser, mesane kanseri ve nazofaringeal karsinom dahil olmak üzere çeşitli malign tümörlerde zayıf prognostik faktörlerle ilişkilendirildiği ifade edilmiştir. Zhan ve arkadaşları 2015 yılında yaptıkları bir çalışmada endometrial kanser örneklerinde SATB1'in eksprese olduğunu saptamışlardır. Bunun sonucunda SATB1 endometrium kanseri tümör gelişimi ve progresyonunda rol oynayabileceğini, endometrial kanser hastalarının prognozunu belirlemede biyobelirteç olarak kullanılabileceğini, endometrium kanseri tedavisinde kullanılacak yeni bir hedef molekül olabileceğini düşündürdüğünü belirtmişlerdir (Zhan ve diğ. 2015). Mokhtar ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada SATB1'in ekspresyonunun Endometrioid Endometrial Kanseri dokularında normal endometrium dokularına göre azaldığı mikroarray ve qPCR deneyleri ile saptamışlardır (Mokhtar ve diğ. 2012). Çalışmamızda SATB1 Gen Ağı 3 kodlu PPE ağına anahtar molekül olarak saptanmış, fakat ekspresyon değişimi göstermemiştir. Hücre hatları ve daha geniş endometrium kanser popülasyonunda ekspresyon çalışmaları önerilmekle birlikte SATB1'in endometrium kanseri tümörogenezinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.

Aldolaz, fruktoz 1,6-bifosfatın glikoliz yolağındaki dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit 3-fosfata katabolize edilmesinde görev alan bir enzimdir (Garrett ve Grisham 2016). Son zamanlarda, glikolitik enzimler, glikozun birincil enerji kaynağı olduğu insan kanserlerinde ve kanser hücrelerinin temelini oluşturan yüksek oranda glikolizasyonda dikkate değer bir ilgi kazanmış olup, tümöre metabolik ve sağkalım avantajları sağladığı bilinmektedir. Omurgalılarda, Aldolaz ailesinde üç izoenzim bulunur. Aldolaz A (ALDOA) çoğunlukla kas dokusunda ve eritrositlerde bulunur; Aldolaz B (ALDOB) karaciğerde, böbrekte ve bağırsakta; ALDOC ise Santral sinir sisteminde bulunur (Arakaki ve diğ. 2004). Aldolaz'ın tüm izoformlarının kolorektal kanserde bir onkogen gibi davrandığı bildirilmiştir (Caspi ve diğ. 2014). Aldolase B (ALDOB) ile ilgili yapılan araştırmaların çoğu hepatoselüler karsinomda incelenmiştir. Özellikle hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarında Aldolase B serum

seviyesinin yükseldiği bildirilmiştir (Asaka ve diğ. 1984). ALDOB geni veya Aldolase B proteininin ekspresyonunun azalması, HCC dokularında gözlenmiştir (Peng ve diğ. 2008, Song ve diğ. 2004, Wang ve diğ. 2011, Lau ve diğ. 2000, Kinoshita ve Miyata 2002, Liu ve diğ. 2011). Bununla birlikte, glikoliz ile ilişkili genler, insan rektal kanserinde kapsamlı olarak incelenmiştir. Ayrıca, servikal, böbrek, akciğer kanseri ve son zamanlarda EK'de olmak üzere çeşitli tümör tiplerinde aldolaz ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (Cao ve diğ. 2004). Aldolase C'nin endometrial kanser hücre hatlarında aşırı eksprese edildiği önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Aldolase C'nin endometrium kanseri hücreleri tarafından aşırı ekspre edilmesi, hücrelerin yaşamak için glikolize ihtiyaç duyduklarının göstergesidir (Mhaweche-Fauceglia ve diğ. 2011). Bizim çalışmamızda ekspresyon artışı en fazla gen olarak Aldolaz B bulundu. Endometrium kanserinde ALDOB gen ekspresyon artışının endometrium kanseri gelişimi için önem arz ettiği ve tümör hücrelerinin normal hücrelerden ayırt edilmesinde kullanılabilir bir belirteç olabileceği düşünülmektedir.

HIF-1 ilk olarak hipoksiye cevaben eritroproteinin (EPO) artmasına sebep olan transkripsiyonel kompleks olarak tanımlanmıştır. HIF-1'in rolü transkripsiyonel aktivatör olarak anjiogenez, glikolitik enzimler, glikoz taşıyıcılarını transkripsiyonunu düzenlemektedir. Solid tümörlerde hızlı hücre çoğalması, tümör kılcallarının ağır yapısal bozuklukları ve bozulmuş küçük kan dolasımı hipoksik mikroçevre için öncüdür (Hockel ve Vaupel 2001). Tümör hücrelerinin hipoksik koşullara adaptasyonunu sağlayan moleküler mekanizmalar HIF-1'in seviyesini arttıran mekanizmalardır. HIF-1 α ekspresyonunun özafagal, beyin, meme, akciğer, ovaryum, servikal, ve kolon kanserleri gibi çeşitli kanserlerde arttığı önceki çalışmalarda saptanmıştır. Servikal karsinomanın erken evresinde HIF-1 α ekspresyonunun artışı sağkalımla ilişkilendirilmiştir (Birner ve diğ. 2000). Orofaringeal yassı hücre karsinomunda HIF-1 α ekspresyon seviyesi hem radyasyon direnci, hem de sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur. (Aebersold ve diğ. 2001). HIF-1, tümör hücrelerinin hipoksiye adaptasyonuna izin veren glikolitik enzim genleri ve anjiyogenik sinyal genleri gibi hedef genlerin ekspresyonunu artırır. Varolan damar sisteminden yeni kan damarlarının sekillenmesini sağlayan anjiyogenez tümör büyümesi için kritiktir. Yeni damarlanma tümör hücrelerinin hızlıca çoğalmasını sağlayacak oksijen ve besin sağlar (Carmeliet ve Jain 2000). Endometriyal kanserlerde tümör nekrozu ER negatif tümörler ve NF-kB aktivasyonu ile ilişkilidir. Daha önceki çalışmalarda HIF1A, NF-kB ve PI3K / mTOR, agresif endometrium kanserlerinde tümör nekrozu varlığında potansiyel hedef olabileceği belirtilmiştir (Bredholt ve diğ. 2015). Endometrial karsinomda HIF-1 α aşırı ekspresyonunun prognostik değeri ile çelişkili sonuçlar

tarif edilmiştir. Evre 1 endometriyal kanserlerde HIF-1 α kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Sivridis ve diğ. 2002). Pijnenborg ve arkadaşlarının 2007’de yaptıkları çalışmada HIF-1 α , tekrarlayan endometrium karsinomalarında primer tümörlere kıyasla belirgin olarak daha yüksek ekspresyon göstermiştir; (Pijnenborg ve diğ. 2007, Pansare ve diğ. 2007). Çalışmamızda HIF-1 α geni ekspresyonu değişen genler arasında yer almamakta, fakat 5 kodlu gen ağında anahtar molekül olarak bulunmaktadır. HIF-1 α endometrium kanseri tanısı ve prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabilir aday moleküldür.

Nükleer reseptör alt ailesi 3, grup C, sınıf 1 (NR3C1) geni, insan genomunda 5q.31.3 lokusunda tek kopya halinde bulunmaktadır. Lind ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptıkları çalışmada NR3C1 geninin, kolorektal kanser gelişiminde epigenetik olarak ifadesi azalan genlerden biri olarak tespit edilmiştir (Lind ve diğ. 2006). Ekspresyon seviyeleri ve fonksiyonu, farklı kolorektal kanserli hasta örnekleri ve hücre hatları arasında değişmektedir (Oakley ve Cidrowski 2011, Lind ve diğ. 2006, Theocharis ve diğ. 2003). Tümör genез esnasında tümör baskılayıcı genlerde meydana gelen mutasyonlar tümörün invaziv özellik kazanmasına neden olmaktadır (Hanahan ve Weinberg 2011). Agresif fenotip işe ilişkili olan hıflı alfa veya NR3C1 tekrarlayan endometrium karsinomlarında ekspresyon artışı göstermektedir. (Kuiper ve diğ. 2010, Rozanov ve diğ. 2008). Giannakis ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptıkları çalışmada düşük NR3C1 seviyelerinin, yüksek RNF43 seviyeleri ile ilişkili olup olmadığını ve NR3C1 ile RNF43 arasında olası bir düzenleyici mekanizmayı tanımlayıp araştırmak için, HCT116 kolorektal kanser hücre hatlarında spesifik siRNA'lar kullanarak NR3C1 ve RNF43 ekspresyonlarını azaltmışlardır. NR3C1 ekspresyonunun azalması ile RNF43 mRNA seviyelerinde artış gözlenirken, RNF43 ekspresyonunun azaltılmasıyla NR3C1 mRNA düzeylerini değiştirmediğini gözlemlenmiştir. Bu sonuç, RNF43'ün NR3C1 tarafından transkripsiyonel düzeyde negatif yönde düzenlemesine işaret etmektedir. Önceki çalışmalarda NR3C1 ekspresyonunun azalması karaciğer, akciğer, prostatta, kolon, meme, özofagus, kolorektal, over ve endometriyal kanserlerde NR3C1 geninde ekspresyonun azalması immünohistokimyasal deneylerde gösterilmiştir (Matthews ve diğ. 2015). Shasha ve arkadaşları CRC hastalarda yaptıkları çalışma sonucunda PPE ağ analizi ile NR3C1 geninde ekspresyon azaldığını tanımlamışlardır (Shasha ve diğ. 2017). Çalışmamızda ekspresyonu azalan NR3C1'in endometrium kanseri patogenezinde rol oynadığı ve tanıda kullanılabilirliği düşünülmektedir.

BRG1 olarak da bilinen SMARCA4, SWI / SNF kromatin yeniden şekillendirme kompleksinin katalitik bir alt birimidir. Kromatin proteinlerinin gen ekspresyonunun düzenlenmesinde büyü rol oynamaktadır. SMARCA4 geni SWI/SNF protein komplekslerinin bir alt birimi olan BRG1 proteinini kodlamaktadır. SVI/SNF kompleksleri kromatin yeniden modellenmesi olarak bilinen bir süreç ile gen ekspresyonunu düzenlemektedir. SVI/SNF kompleksleri DNA hasarlarının tamiri, DNA replikasyonu, hücre büyümesinin, bölünmesinin ve farklılaşmasının kontrolü gibi mekanizmalarda rol oynamaktadır. BRG1 proteini ve diğer SNI/SNF alt birimleri tümör baskılayıcı olarak rol oynamaktadır. SMARCA4 geninde meydana gelen mutasyonlar sonucu ekspresyon azalmakta ve akciğer kanseri, agresif endometrium kanseri formu olan dediferansiye endometrium kanserlerinde SMARCA4'ün azalan ekspresyonlarına rastlanmaktadır(Genetic Home Reefrans). SMARCA4 ekspresyonunun azalması kanser hücrelerinin büyümesine neden olduğu ve tümör baskılayıcı olarak işlev gördüğü önceki çalışmalarda bildirilmiştir. Farklılaşmamış endometrium kanseri nadir olmakla birlikte agresif endometrium kanseri türüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda diğer agresif tümörlerde inaktive olan SMARCA4 veya SMARCB1'in inaktivasyonu sonucunda dediferansiye endometrium kanserinin geliştiği bildirilmiştir. SMARCA4'ün ekspresyonunun azalması dediferansiye endometrium kanserlerin yaklaşık olarak yarısında görülmektedir. (Rabban ve Joseph 2016, Kadoch ve diğ. 2013, Wilson ve Roberts 2011). Çalışmamızda SMARCA4 geninin ekspresyonunda azalma saptanmış olup endometrium kanserlerinde kötü prognoz belirteci olduğunu düşündürmektedir.

Transkripsiyonel faktörlerin CCAAT bağlanma proteini ailesi en az altı üyeden oluşmaktadır. Bunlar; C / EBP α , C / EBP β , C / EBP γ , C / EBP δ , C / EBP ϵ ve C / EBP ζ olmak üzere altı üyeden oluşan bazik bölge lösün fermuar (bZIP) transkripsiyon faktörlerinin bir ailesidir. C / EBP aile üyelerinin hedef genleri çeşitlidir ve metabolizma, hematopoez, adipogenez, bağışıklık sistemi ve kanser gibi farklı hücre süreçleri içerir. İnsan kanserlerinde C / EBP β ekspresyonunu düzeylerinin, yumurtalık epitel kanseri progresyonu ve kolorektal kanser invazyonu ile korele olduğunu önceki çalışmalarda gösterilmiştir. C / EBP β ekspresyonunun hem servikal hem de endometriyal kanserlerde önemli bir proliferasyon belirteci olduğu öne sürülmüştür. Displazi veya malign koşullar altında, C / EBP β ekspresyonunun hem servikal hem de endometriyal dokularda arttığı, servikal kanserde yüksek C / EBP β ekspresyonunun, servikal kanser hücrelerinde viral çoğalmayı kolaylaştırdığı belirtilmiştir. (Sebastian ve diğ. 2005). Çalışmamızda C/EBP β ekspresyon seviyesinde

değişiklik saptanmamıştır. C / EBPβ endometrial kanserlerin prognozunda belirteç olarak kullanılabilir.

Transmembran protein 63A (TMEM63A), transmembran protein ailesinin bir üyesidir. Ama işlevi hala tam olarak bilinmemektedir. TMEM63 proteinlerinin aile üyeleri olan TMEM63A, TMEM63B ve TMEM63C, AtCSC1 ve OSCA1'in memeli ortologları olarak tanımlanmıştır. Bu proteinlerin birlikte hiperosmolariteye duyarlı iyon kanallarını oluşturdukları bilinmektedir. Kikuchi ve arkadaşları kolorektal kanserlerinde 51 genin ekspresyonunun klimkle olan ilişkisini göstermek için kopya sayısı ve Mrna ekspresyon deneyi gerçekleştirmişlerdir. Bu deney sonuçlarına göre 51 gen arasında bulunan Tmem63A ekspresyonunun metastatik kolorektal kanserlerinde artmış olduğunu saptamışlardır (Kikuchi ve diğ. 2013). Ayrıca TMEM63A geninin delesyonlarına prostat kanseri ve meme kanserinde rastlanmıştır(Nishikawa ve diğ. 2014,Spurrell 2013). Bizim çalışmamızda tümör grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ekspresyonu en çok azalan gen TMEM63A olarak tespit edildi. Yukarıdaki bilgiler doğrultusunda TMEM63A'nın farklı kanser türlerinde farklı eksprese olduğu hem tümör baskılayıcı hem de onkogen olarak davrandığı, EK patogenezinde rol oynadığı söylenebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda ekspresyon değişikliği gösteren MYC, SMARCA4, NR3C1, CEBPβ, AXIN2, HIF1α genleri endometrium kanseri tanı ve/veya prognozunda moleküler belirteç olarak kullanılacak aday genlerdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız toplamda 26 EK ve 11 sağlıklı endometrium dokusu ile gerçekleştirilmiştir. Moleküler analizler çerçevesinde moleküler tanıda önemli bir teknoloji olan gen ekspresyon mikroyarray yöntemi kullanılarak tümörlü dokuların normal dokulara göre ekspresyon düzeyleri karşılaştırıldı.

IPA ile tanımlanan en önemli gen ağlarına göre MYC, SMARCA4, SATB1, NR3C1, CEBP β , AXIN2, HIF1 α genleri PPE ağında anahtar molekül olarak saptandı. PPE ağında ekspresyonu en çok artan gen ALDOB iken, ekspresyonu en çok azalan gen TMEM63A olarak tespit edildi.

Sonuç olarak, çalışmamızdaki endometrium kanserinde ekspresyon değişikliği gösteren 817 gen arasından MYC, SMARCA4, SATB1, NR3C1, CEBP β , AXIN2, HIF1 α genleri EK tanısı ve prognozunda moleküler belirteç olarak kullanılabilir. Bu aday genlerin ekspresyonlarının daha büyük EK popülasyonları ve EK hücre hatlarında çalışılması önerilmektedir. Böylece endometrium kanserinin moleküler temeli daha da aydınlanacak ve gelecekte yeni tedavi stratejilerine olanak tanıyacaktır.

KAYNAKLAR DİZİNİ

Aalders J, Abeler V, Kolstad P ve diğ. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1980;56:419-426.

Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecologic oncology*. 1984;17(1):85-103.

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

Aebersold DM, Burri P, Beer KT, ve diğ. 2001. Expression of hypoxia-inducible factor-1alpha: a novel predictive and prognostic parameter in the radiotherapy of oropharyngeal cancer. *Cancer Res*. 61(7):2911-6.

Akin O, Mironov S, Pandit-Taskar N ve diğ. Imaging of uterine cancer. *Radiol Clin North Am*. 2007; 45:167-182.

Amant F, Moerman P, Neven P, ve diğ. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005;366:491-500.

Arko D, Takac I. High frequency transvaginal ultrasonography in preoperative assessment of myometrial invasion in endometrial cancer. *J Ultrasound Med*. 2000; 19:63964375.

Asaka M, Miyazaki T, Hollinger FB, ve diğ. Human aldolase B serum levels: a marker of liver injury. *Hepatology*. 1984; 4: 531-5.

ASTECC study group, Kitchener H, Swart AM, ve diğ. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer: a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36

Ayhan A, Dursun P, Gültekin M ve diğ. Jinekolojik Onkoloji. Güneş Kitapevi, İstanbul, 2013.

Ayhan A, Taskiran C, Celik C ve diğ. Is there a survival benefit to adjuvant radiotherapy in high risk surgical stage I endometrioid cancer: *Gynecol Oncol*. 2002;86:259-63

Azueta A, Gatus S ve Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010;27(4):226-40.

Azueta A, Gatus S ve Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010;27(4):226-40.

Bakbak Gençoğlu BB. Endometrial Hiperplaziler Ve Endometrium Kanserinde Toll-Like Reseptör Ekspresyonunun Klinikopatolojik Değişkenler İle Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.

Banno K, Yanokura M, Kisu I, ve diğ. MicroRNAs in endometrial cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18:186–192.

Bansal N, Yendluri V, ve Wenham RM, “The molecular biology of endometrial cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies,” *Cancer Control*, vol. 16, no. 1, pp. 8–13, 2009.

Bao W, Wang HH, Tian GJ, ve diğ. A TrkB-STAT3-miR-204-5p regulatory circuitry controls proliferation and invasion of endometrial carcinoma cells. *Mol Cancer*. 2013;12:155.

Barwick TD, Rockall AG, Barton DP ve diğ. Imaging of endometrial adenocarcinoma. *Clin Radiol*. 2006;61:545-55

Beiner ME, Finch A, Rosen B, ve diğ. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):7-10

Benedet JL. Editorial. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2000;70(2):207-8.

- Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F ve diğ. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100(23):1707-16
- Berek JS, Hillard P. Initial Assessment and Communication. In Berek JS ed. *Berek & Novak's Gynecology*. Vol. 15. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 2-22
- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*, vol. 15, no. 1, pp. 10-17, 1983.
- Boren T, Xiong Y, Hakam A, ve diğ. MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with endometrial carcinogenesis. *Gynecol Oncol.* 2008;110:206-15.
- Boruban M. C, Altundag K, Kilic GS, ve diğ. "From endometrial hyperplasia to endometrial cancer: insight into the biology and possible medical preventive measures," *European Journal of Cancer Prevention*, vol. 17, no. 2, pp. 133-138, 2008.
- Bourne TH, Campbell S, Steer CV ve diğ. Detection of endometrial cancer by transvaginal sonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol.* 1991;40:253-259.
- Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). In: Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium*. 2th ed, Italy: Arnold, 145-172, 2002.
- Byron S. A, Gartside MG, Wellens CL, ve diğ. "Inhibition of activated fibroblast growth factor receptor 2 in endometrial cancer cells induces cell death despite PTEN abrogation," *Cancer Research*, vol. 68, no. 17, pp. 6902-6907, 2008.
- Byron SA. ve Pollock PM, "FGFR2 as a molecular target in endometrial cancer," *Future Oncology*, vol. 5, no. 1, pp. 27-32, 2009.
- Cao QJ, Belbin T, Socci N, ve diğ. Distinctive gene expression profiles by cDNA microarrays in endometrioid and serous carcinomas of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2004; 23:321-329. [PubMed: 15381901]
- Carcangiu ML, Tan LK ve diğ. Chambers JT. Stage 1A uterine serous carcinoma. A study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 1997;21:1507-14.
- Carmeliet P, ve Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature.* 2000; 407(6801):249-57.
- Caspi M, Perry G, Skalka N, ve diğ. Aldolase positively regulates of the canonical Wnt signaling pathway. *Mol Cancer.* 2014; 13: 164.
- Chabot S, Pelofy S, Paganin-Gioanni A ve diğ. Electrotransfer of RNAi-based oligonucleotides for oncology. *Anticancer Res.* 2011;31:4083-4089
- Chan E, Prado DE ve Weidhaas JB. Cancer microRNAs from subtype profiling to predictors of response to therapy. *Trends Mol Med.* 2011;17:235-43.
- Chen C ve Guo SQ. Expressions of DAPK3 and c-Myc in endometrial cancer and their relationship with the patients' prognosis. 2016 Jun;36(6):863-9.
- Chistiakov DA ve Chekhonin VP. Contribution of microRNAs to radio- and chemoresistance of brain tumors and their therapeutic potential. *Eur J Pharmacol.* 2012;684:8-18
- Christiaens GCML, Sixma JJ ve Haspels AA. Hemostasis in menstrual endometrium: a review, *Obstet Gynecol Survey*, 1982, 37:281.
- Chuang L, Burke TW, Tornos C ve diğ. Staging laparotomy for endometrial carcinoma: assesment of retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol.* 2005;58:189
- Chung TK, Cheung TH, Huen NY, ve diğ. Dysregulated microRNAs and their predicted targets associated with endometrioid endometrial adenocarcinoma in Hong Kong women. *Int J Cancer.* 2009;124:1358-65.

- Chung TK, Lau TS, Cheung TH, ve diğ. Dysregulation of microRNA-204 mediates migration and invasion of endometrial cancer by regulating FOXC1. *Int J Cancer*. 2012; 130:1036-45.
- Cianciulli AM, Guadagni F, Marzano R, ve diğ. HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein expression and conventional pathological parameters. *J Exp Clin Cancer Res*. 2003;22:265-271.
- Clark TJ, Bakaour SH, Gupta JK ve diğ. Evaluation of outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometrial disease. *Obstet Gynecol*. 2002;99:1001-1007.
- Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol Oncol* 2004 Aug;94(2):256-66.
- Colombo N, Preti E, Landoni F, ve diğ. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22(suppl 6):vi35-vi9.
- Corn PG, El-Deiry WS. Derangement of growth and differentiation control in onkogenesis. *Bioessays* 2002;1: 83-90.
- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P ve diğ. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*, 2003 Oct;83 Suppl 1:79-118
- Crum CP. The female genital tract. In: Kumar, Abbas, Fausto. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 7th ed, China: Elsevier Saunders;2005.p.1059-117.
- Dang CV. MYC on the Path to Cancer. *Cell*. 2012 Mar 30; 149(1): 22–35.
- Deng W, Lee J, Wang H,ve diğ. Controlling long-range genomic interactions at a native locus by targeted tethering of a looping factor. *Cell* 2012; 149: 1233–44.
- Dijkhuizen FPHLJ, Mol BWJ, Brolmann HAM ve diğ. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. *Cancer*. 2000;89:1765-1772.
- Disaia PJ, Creasman WT, Boronow RC ve diğ. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1985;151:1009-1015.
- Doll A, Abal M, Rigau M, ve diğ. “Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old windows,” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 108, no. 3– 5, pp. 221–229, 2008.
- Dong P, Kaneuchi M, Watari H ve diğ. MicroRNA-194 inhibits epithelial to mesenchymal transition of endometrial cancer cells by targeting oncogene BMI-1. *Mol Cancer*. 2011;10:99
- Dowdy SC, Mariani A. Lymphadenectomy in endometrial cancer: when, not if. *Lancet*. 2010;375(9721):1138-40.
- Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, ve diğ. “Early mutational activation of the c-Ki-ras oncogene in endometrial carcinoma,” *Cancer Research* ,vol.54,no.6,pp. 1604–1607, 1994.
- Dunlop MG, Farrington SM, Nicholl I, ve diğ. A. Population carrier frequency of hMSH2 and hMLH1 mutations. *Br J Cancer* 2000 Dec;83(12):1643-5
- Dursun P, Erkanli S, Guzel AB, ve diğ. A Turkish Gynecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2012;119(3):270-3.
- Dutt A, Salvesen HB, Greulich H, ve diğ. “Somatic mutations are present in all members of the AKT family in endometrial carcinoma,” *British Journal of Cancer*, vol.101,no.7,pp.1218– 1219, 2009.
- Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, ve diğ. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001;411:494-8.

- Fang J, Yan L, Shing Y, ve diğ. HIF-1alpha-mediated up-regulation of vascular endothelial growth factor, independent of basic fibroblast growth factor, is important in the switch to the angiogenic phenotype during early tumorigenesis. *Cancer Res.* 2001; 61(15):5731-5.
- Fearnhead HO. Getting back on track, or what to do when apoptosis is de-railed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer Biol Ther.* 2004;3(1):21-8.
- Feng YZ, Shiozawa T, Miyamoto T, ve diğ. "BRAF mutation in endometrial carcinoma and hyperplasia: correlation with KRAS and p53 mutations and mismatch repair protein expression,"*ClinicalCancerResearch*,vol.11,no.17,pp.6133– 6138, 2005.
- Ferlay J, Shin H, Bray F ve diğ. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No 10. (Lyon, France: International Agency for Research on Cancer). 2008.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M ve diğ. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 v1.0 IARC CancerBase No. 1.
- Fire A, Xu SQ, Montgomery MK, ve diğ. Potent and spesific genetic interference by double stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature.*1998; (391); 806-811.
- Fiumicino S, Ercoli A, Ferrandina G, ve diğ. Microsatellite instability is an independent indicator of recurrence in sporadic stage I—II endometrial adeno-carcinoma. *J Clin Oncol.* 2001;19:1008-1014.
- Freeman S, Aly MA, Kataoka MY ve diğ. The Revised FIGO Staging System For Uterine Malignancies: Implications For MR Imaging. *Radiographics.* 2012; 32:1805-1827.
- Fujimoto I, Shlmizu Y, Hirai Y, ve diğ. Studies on ras oncogene activation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;48: 196-202.
- Futreal PA, Kasprzyk A, Birney E, ve diğ. Cancer and genomics. *Nature* 2001, 6822: 850-2
- Garrett RH, Grisham CM. *Biochemistry*, 6th ed. Boston, USA: Cengage Learning; 2016.
- Genetic Home Referance- SMARCA4 GENE. (Erişim : 19 Kasım 2017). [https:// ghr.nlm.nih.gov/gene /SMARCA4# sourcesforpage](https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMARCA4#sourcesforpage).
- Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology.* 2013;37(6):874-81.
- Graeber TG, Osmanian C, Jacks T, ve diğ. Hypoxia-mediated selection of cells with diminished apoptotic potential in solid tumours. *Nature.* 1996;379(6560):88-91
- Grimbizis GF, Tsolakidis D, Mikos T ve diğ. A prospective comparison of transvaginal ultrasound, saline infusion sonohysterography, and diagnostic hysteroscopy in the evaluation of endometrial pathology. *Fertil Steril.* 2010;94(7):2720-5.
- Grosshans, H. ve Filipowicz, W. Molecular biology: the expandingworld of small RNAs. *Nature.* 2008;451: 414-416
- Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometrial adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. *Diagn Cytopathol.* 2000; 23:260.
- Gunderson LL, Tepper JE ve diğ. *Clinical Radiation Oncology.* (third edition). Philadelpia: Elsevier&Saunders. 2012; 1215-1239.
- Guo S, Kempfues KJ. Par-1, a gene required for establishing polarity in *C. elegans* embryos, encodes a putative Ser/Thr kinase that is asymmetrically distributed. *Cell.* 1995;(81); 611-620.
- Güner H. *Jinekolojik onkoloji.* 3. baskı. Ankara: Çağdaş medikal kitabevi, 2002:129–49.

- Hakim O, John S, Ling JQ, ve diğ. Glucocorticoid receptor activation of the Ciz1-Lcn2 locus by long range interactions. *J Biol Chem* 2009; 284: 6048–52.
- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-674.
- Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE ve diğ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer*. 2005;55:1753-7.
- Harada T, Yatabe Y, Takeshita M, Y ve diğ. Role and relevance of TtkB mutations and expression in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17:2638-45.
- Hecht LJ, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* 2006;24:4783-91.
- Hendrickson MR, Longacre TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK, Stoler MH, Oberman HA. *Stenberg's diagnostic surgical pathology*. 4th. Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.p.2435–43.
- Hendrickson MR, Kempson LR. Uterus and fallopian tubes. Stenberg SS, In *histology for pathologists*. Ist. New York: Raven press; 1992.p797–835.
- Hétu V, Petignat P, Wu Y ve diğ. Gynecol Positive adnexal or uterine serosal involvement in stage III endometrial cancer is an adverse factor for recurrence. *Obstet Invest*. 2009;67(3):173-7.
- Hill EK, Dizon DS. Medical therapy of endometrial cancer: current status and promising novel treatments. *Drugs* 2012;72:705-713
- Hillard P. Benign Disease of the Female Reproductive Tract. In Berek JS ed. *Berek & Novak's Gynecology*. Vol. 15. Philadelphia,: Lippincott Williams & Wilkins, 2012. p. 374- 437.
- Hiroki E, Suzuki F, Akahira J, ve diğ. MicroRNA-34b functions as a potential tumor suppressor in endometrial serous adenocarcinoma. *Int J Cancer*. 2012;131:E395-404.
- Ho A, Dowdy SF. Regulation of G1 cell-cycle progression by oncogenes and tumor suppressor genes. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2002, 1: 47-52
- Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J. Natl. Cancer Inst*. 2001;93(4):266-76.
- Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, ve diğ. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. *Oncol Rep*. 2005;13:17-24.
- Iverson OE. Flow cytometric deoxyribonucleic acid index: a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155:770-776.
- Jiang F, Liu T, He Y ve diğ. MiR-125b promotes proliferation and migration of type II endometrial carcinoma cells through targeting TP53INP1 tumor suppressor in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2011;11:425
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(12):1531-43.
- Kadar N, Hamesley HD, Malfetano JH. Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol. Oncol*. 2002;46,145-149.
- Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: implications for therapy. *Obstet Gynecol*. 1992;80:655-659.
- Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD ve diğ. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73.

- Karaayvaz M, Zhang C, Liang S ve diğ. Prognostic significance of miR-205 in endometrial cancer. PLoS ONE. 2012;7:e35158
- Karagün Ş, Antmen B, Şaşmaz İ ve diğ. Mikro RNA ve Kanser Türk Klinik Biyokimya Dergisi, 2014; 12(1): 45-56.
- Karagüzel A, Kalay E, ve Celep F. RNA İnterferans (RNAi): Gen Sessizleştirilmesi ve Tedavi Edici Uygulamaları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2007;33: 41-44
- Karamürsel BS, Güven S, Tulunay G ve diğ. Which surgical procedure for patients with atypical endometrial hyperplasia? Int J Gynecol Cancer. 2005;15:127-131.
- Karlsson B, Granberg S, Wikland M ve diğ. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: a Nordic multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:1488-1494.
- Katase K, Sugiyama Y, Hasumi K ve diğ. The incidence of subsequent endometrial carcinoma with tamoxifen use in patients with primary breast carcinoma. Cancer, 1998 May 1;82(9):1698-703
- Kawaguchi M, Yanokura M, Banno K, ve diğ. "Analysis of a correlation between the BRAF V600E mutation and abnormal DNA mismatch repair in patients with sporadic endometrial cancer," International Journal of Oncology, vol. 34, no. 6, pp. 1541–1547, 2009.
- Keleş H. Endometrium Kanseri Tanısı Alan Hastalarda Myometrial İnvazyon Derinliğinin TVS ve MRG İle Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi; Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği. İstanbul ; 20-25. 2005.
- Kikuchi A, Ishikawa T, Mogushi K ve diğ. Identification of NUCKS1 as a colorectal cancer prognostic marker through integrated expression and copy number analysis. *Int J Cancer* 2013; **132**: 2295-2302
- Kim HS, Song YS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? J Gynecol Oncol Vol. 20, No. 3:135-136, September 2009 DOI:10.3802/jgo.2009.20.3.135
- Kim MH. In: Copeland LJ (Eds), Textbook of Gynecology 2nd Edition Philadelphia, W.B. Saunders Company 2000; 533-40. 108
- Kim T. H., Wang J., Lee K. Y., et al., "The synergistic effect of conditional Pten loss and oncogenic K-ras mutation on endometrial cancer development occurs via decreased progesterone receptor action," Journal of Oncology, vol. 2010, Article ID 139087, 9 pages, 2010.
- Kinoshita M, Miyata M. Underexpression of mRNA in human hepatocellular carcinoma focusing on eight loci. Hepatology. 2002; 36: 433-8.
- Kişnişi H, Gökşin E, Durukan T ve diğ. (ed). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Endometrial hiperplazi. Ankara: Güneş Tıp Yayınevi ;958-961, 1996.
- Kong X, Xu X, Yan Y, ve diğ. Estrogen regulates the tumour suppressor MiRNA-30c and its target gene, MTA-1, in endometrial cancer. PLoS One. 2014;9:90810.
- Kontomanolis EN, Koukourakis MI. MicroRNA: The Potential Regulator of Endometrial Carcinogenesis. MicroRNA. 2015;4:18-25
- Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, ve diğ. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. Lancet Oncol 2009 Apr;10(4):400-8
- Kopnin BP. Targets of onkogenes and tümör suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis. Biochemistry (Mosc).2000; 1: 2-27.
- Koul A, Will'en R, Bendahl PO, ve diğ. "Distinct sets of gene alterations in endometrial carcinoma implicate alternate modes of tumorigenesis," Cancer, vol. 94, no. 9, pp. 2369–2379, 2002.

Koyuncu K. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler Ve Sağ Kalıma Olan Etkisi. Uzmanlık Tezi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,2016.

Kuiper C, Molenaar IG, Dachs GU, ve diğ. Low ascorbate levels are associated with increased hypoxia-inducible factor-1 activity and an aggressive tumor phenotype in endometrial cancer. *Cancer Res* 2010;70:5749–58.

Kurman R, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometriyal hyperplasia: a longterm study of ‘‘untreated’’ hyperplasia in 1970 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.

Kurman RJ. Endometriyal carcinoma, In: Blaustein’s pathology of the female genital tract,1st ed. New York: springer; 1994.p.439–87.

Kurt H. Endometrium Kanserinde Formalinle Fikse Edilmiş Parafine Gömülü Bloklardan Elde Edilen Doku Örneklerinde miRNA 204-5p, miRNA 138-5p ve miRNA 133-3p 'nin Ekspresyon Düzeylerinin Tesbiti ve Prognoz ile İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2016.

Kushi AA, Lim P, Aquino-Parsons C, ve diğ. Markers of Proliferative Activity Are Predictors of Patient Outcome for Low-Grade Endometrioid Adenocarcinoma But Not Papillary Serous Carcinoma of Endometrium, *Mod Pathol* 2002;15:365–71.

Labazi M, Phillips AC. Oncogenes as regulators of apoptosis. *Essays Biochem.* 2003;39: 89-104.

Lau HY, Chen YJ, Yen MS ve diğ. Clinicopathological features and survival in young Taiwanese women with endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2014;24(6):1015-20.

Lau WY, Lai PB, Leung MF, ve diğ. Differential gene expression of hepatocellular carcinoma using cDNA microarray analysis. *Oncol Res.* 2000;12: 59-69.

Lax SF, Kendall B, Tashiro H, ve diğ. ‘‘The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways,’’ *Cancer*, vol. 88, no. 4, pp. 814–824, 2000.

Leal JA, Leonart ME. MicroRNAs and cancer stem cells: therapeutic approaches and future perspectives. *Cancer Lett.* 2012 [Epub ahead of print].

Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, ve diğ. ‘‘p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review,’’ *Gynecologic Oncology*, vol. 116, no. 3, pp. 533–538, 2010.

Lee KR, Scully RE. Complex endometriyal hyperplasia ve carcinoma in adenoscent and young women 15 to 20 years of ago; a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:201-13.

Leibsohn S, d’Ablaing G, Mishell D.R ve diğ. Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas. *Am. J. Obstet Gynecol*, 1990, 162: 968-974.

Leitao MM Jr, Kehoe S, Barakat RR ve diğ. Endometrial sampling diagnosis of FIGO grade 1 endometrial adenocarcinoma with a background of complex atypical hyperplasia and final hysterectomy pathology. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):278.1-6. Epub 2009 Dec 22.

Levy G, Dehaene A, Laurent N ve diğ. An update on adenomyosis *Diagnostic and Interventional Imaging*, 2013, 94, 3—25.

Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, ve diğ. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986;67:463-467.

Lind GE, Kleivi K, Meling GI, ve diğ. ADAMTS1, CRABP1, and NR3C1 identified as epigenetically deregulated genes in colorectal tumorigenesis. *Cell Oncol.* 2006;28(5-6):259-272.

- Lisheng L, Miaoyan W, Peiyi L ve diğ. Integrated mRNA and lncRNA expression profiling for exploring metastatic biomarkers of human intrahepatic cholangiocarcinoma. *Am J Cancer Res* 2017;7(3):688-699
- Liu Z, Ma Y, Yang J, ve diğ. Upregulated and downregulated proteins in hepatocellular carcinoma: a systematic review of proteomic profiling studies. *OMICS*. 2011; 15: 61-71.
- Lodish H, Berk A, Kaiser CA ve diğ. *Moleküler Hücre Biyolojisi (2. Baskı)*. W. H. Freeman and Company, New York, 1990. Çev. Hikmet Geckil, Murat Özmen, Özfer Yeşilada. Palme Yayıncılık, Ankara, 2007
- Loubeyre P, Undurraga M, Bodmer A, ve diğ. Non-invasive modalities for predicting lymph node spread in early stage endometrial cancer. *Surg Oncol*. 2011;20(2):e102-8.
- Lundgren C, Auer G, Frankendal B, ve diğ. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 expression related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:110-118.
- Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW ve diğ. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1991;78:63-69.
- Lurain JR, Rumsey NK, Schink JC ve diğ. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol*. 1989;74:175-179.
- Lutz MH, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr ve diğ. Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol*. 1978;6:83.
- Lutz MH, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr ve diğ. Endometrial carcinoma: A new method of classification of therapeutic and prognostic significance. 2008;6:83.
- Mahdi H, Kumar S, Al-Wahab Z, ve diğ. Prognostic impact of lymphadenectomy in uterine serous cancer. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2013;120(4):384-91.
- Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F ve diğ. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):374-92
- Mai M, Qian C, Yokomizo A, ve diğ. Cloning of the human homolog of conductin (AXIN2), a gene mapping to chromosome . 1999 17q23-q24. *Genomics* 5:341-4.
- Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, ve diğ. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: a paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
- Mariani A, Dowdy SC, Keeney GL, ve diğ. High-risk endometrial cancer subgroups: candidates for target-based adjuvant therapy. *Gynecol Oncol*. 2004;95(1):120-6
- Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, ve diğ. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:1535-1544.
- Marisa R. Nucci EO. *Gynecologic Pathology*. 2009.
- Mark E, Sherman A. Theories of Endometrial Carcinogenesis: A Multidisciplinary Approach *Mod Pathol* 2000;13:295-308
- Matias-Guiu X, Nucci MR, Oliva E. Endometrial neoplasia In *Gynecologic Pathology*. Elsevier Churchill Livingstone- China. 1st ed. 2009; 235-260.
- Matsubara D, Kishaba Y, Ishikawa S ve diğ. Lung cancer with loss of BRG1/BRM, shows epithelial mesenchymal transition phenotype and distinct histologic and genetic features. *Cancer Sci* 2013;104:266-273.
- Matthews LC, Berry AA, Morgan DJ ve diğ. Glucocorticoid receptor regulates accurate chromosome segregation and is associated with malignancy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Apr 28;112(17):5479-84.

- Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, et al. Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol.* 2001;97:417-422.
- Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, ve diğ. "Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias," *Cancer Research*, vol. 58, no. 12, pp. 2500–2503, 1998.
- Mısırlıoğlu S. Erken Evre Endometrium Kanseriğinde Rekürrensiz Belirleyen Prognostik Faktörler. Uzmanlık Tezi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
- Montgomery BE, Daum GS, Dunton CJ. Endometrial hyperplasia: A review. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59:368-78:10.
- Moore DH, Fowler WC, Walton LA ve diğ. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol.* 1989;74:180-184.
- Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sánchez C, ve diğ. "Abnormalities of the APC/ β -catenin pathway in endometrial cancer," *Oncogene*, vol. 21, no. 52, pp. 7981–7990, 2002.
- Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, ve diğ. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-gamma-catenin, and p120 ctn) expression in endometrial cancer and endometrioid cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol.* 2003;199:471-478.
- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ ve diğ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage 1 and 2 carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40:55-65.
- Mozos A, Catasús L, D'Angelo E, ve diğ. The FOXO1-miR27 tandem regulates myometrial invasion in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol.* 2014;45:942-51.
- Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, ve diğ. "Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 11, pp. 924–930, 2000.
- Myatt SS, Wang J, Monteiro LJ, KK ve diğ. Definition of microRNAs that repress expression of the tumor suppressor gene FOXO1 in endometrial cancer. *Cancer Res.* 2010; 70:367-77.
- Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into petunia results in reversible co-suppression of homologous genes in trans. *Plant Cell.* 1990;(2); 279-289
- Nasca P, Pastides H, Eds. *Fundamentals of Cancer Epidemiology*. 2nd Edition Massachusetts Jones and Barlett, Inc. ; 2008.
- Nei H, Saito T, Yamasaki H, ve diğ. "Nuclear localization of β -catenin in normal and carcinogenic endometrium," *Molecular Carcinogenesis*, vol. 25, no. 3, pp. 207–218, 1999.
- Nishikawa R, Goto Y, Sakamoto S ve diğ. Tumor-suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion via targeting of LASP1 in prostate cancer. *Cancer Sci.* 2014 Jul; 105 (7):802-11.
- Nolan JF, Huen A. Prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;4:384.
- Nout RA, Smit V, Putter H, ve diğ. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. *The Lancet.* 2010; 375(9717):816-23.
- Noyes RW, Hertig AW, Rock J. Dating the endometrial biopsy, *Fertil Steril* 1950.
- Okuda T, Otsuka J, Sekizawa A, ve diğ. "p53 mutations and overexpression affect prognosis of ovarian endometrioid cancer but not clear cell cancer," *Gynecologic Oncology*, vol. 88, no. 3, pp. 318–325, 2003.
- Onat T, Emerk K, Sözmén EY. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme yayıncılık. 2002;569-75.

- Orvis T, Hepperla A, Walter V ve diğ. BRG1/SMARCA4 inactivation promotes non-small cell lung cancer aggressiveness by altering chromatin organization. *Cancer Res* 2014;74:6486–6498.
- Özakıncı H. Endometriyal Karsinogenezde Östrojen Reseptör Alt Tiplerinin (ALFA, BETA, GPR30) Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2015.
- Özeren N. Endometrial Adenokarsinom ve Hiperplazilerde CTNBN1 Mutasyonu, β -Katenin ve E-kaderin Ekspresyonu, Klinik ve Histopatolojik Prognostik Faktörler İle İlişkisi, Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2009.
- Paakinaho V, Makkonen H, Jääskeläinen T, Palvimo JJ. Glucocorticoid receptor activates poised FKBP51 locus through long-distance interactions. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 511–25.
- Page BR, Pappas L, Cooke EW, ve diğ. Does the FIGO 2009 endometrial cancer staging system more accurately correlate with clinical outcome in different histologies? Revised staging, endometrial cancer, histology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(4):593-8.
- Parazzini F, LaVecchia C, Negri E ve diğ. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;64:522-527
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C ve diğ. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer*, 1998 Jun 10;76(6):784-6
- Park JY, Cho JH, Min JY ve diğ. Impact of body mass index on the prognosis of Korean women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus: A cohort study. *Obstet Gynecol Science*, 2014 ; 57(2):115-20.
- Pediconi N, Lanari A, Costanzo A, ve diğ. Differential regulation of E2F1 apoptotic target genes in response to DNA damage. *Nat Cell Biol*.2003; 6:552-8.
- Peng SY, Lai PL, Pan HW, ve diğ. Aberrant expression of the glycolytic enzymes aldolase B and type II hexokinase in hepatocellular carcinoma are predictive markers for advanced stage, early recurrence and poor prognosis. *Oncol Rep*. 2008; 19: 1045-53.
- Pike MC, Peters RK, Cozen W ve diğ. Estrogen-Progestin Replacement Therapy and Endometrial Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89(15):1110-6.
- Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage IH and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol*. 2010;38:210-5.
- Prat J. Prognostic parameters of endometriyal carcinoma. *Hum Pathol*. 2004;35(6):649– 62.
- Qian J, Weber D, Cochran R, ve diğ. Detection of chromosomal anomalies in endometrial atypical hyperplasia and carcinoma by using fluorescence in situ hybridization. *Cancer cytopathology*. 2010;118(2):97-104.
- Rabban ve Joseph T. Dedifferentiated Endometrial Carcinoma: An Aggressive Tumor That May Morphologically Mimic Lower-Grade Endometrioid Adenocarcinoma. March/April 2016 - Volume 21 - Issue 2 - p 57–72
- Renehan AG, Tyson M, Egger M ve diğ. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*, 371(9612):569-78.2008.
- Risinger JJ, Maxwell GL, Chandramouli GV ve diğ. Microarray analysis reveals distinct gene expression profiles among different histologic types of endometrial cancer. *Cancer Res*. 2003 Jan 1;63(1):6-11.
- Robert J. Kurman LHEaBMR. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 2011.
- Robert J. Kurman mLC, C. Simon Herrington, Robert H. Young. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 2014.

- Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, ve diğ. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Coukos G, Rubin SC. *Cancer of the Uterus*. USA: Marcel Dekker 93-147 ,2005.
- Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, ve diğ. Endometrial Karsinom in: , Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract.5th. ed. USA:Spinger, 501-559,2002.
- Rosai J. Rosai ve Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. A Times Mirror Company, Mosby;2004.p.234-53.
- Rozanov DV, Savinov AY, Williams R, ve diğ. Molecular signature of MT1-MMP: transactivation of the downstream universal gene network in cancer. *Cancer Res* 2008; 68:4086–96.
- Ru P, Steele R, Hsueh EC ve diğ. Anti-miR-203 upregulates SOCS3 expression in breast cancer cells and enhances cisplatin chemosensitivity. *Genes Cancer*. 2011;2:720–727
- Ryan GL, Syrop CH, Van Voorhis BJ. Role, epidemiology, and natural history of benign uterine mass lesions. *Clin Obstet Gynecol*. 2005;48(2):312-24.
- Salahshor S, Woodgett JR. The link between axin and carcinogenesis. *J. Clin. Pathol*. 2005;58: 225-236.
- Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, ve diğ. "PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma," *International Journal of Cancer*, vol. 91, no. 1, pp. 22–26, 2001.
- Satoh S, AXIN1 mutations in hepatocellular carcinomas, and growth suppression in cancer cells by virus-mediated transfer of AXIN1. *Nature Genetics* 24, 245 – 250. (2000).
- Saydam F, Değirmenci İ, Güneş HV. Mikro RNA'lar ve kanser. *Dicle Medical Journal* 2011; 38(1):113-20
- Schink JC, Rademaker AW, Miller DS ve diğ. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67:2791-2794.
- Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, ve diğ. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*. McGraw-Hill. 2001; 613-74.
- Sears JD, Greven KM, Hoen HM ve diğ. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer*. 1994;74(4):1303-8.
- Sebastian T, Malik R, Thomas S ve diğ. C/EBPbeta cooperates with RB:E2F to implement Ras(V12)-induced cellular senescence. *EMBO J*. 2005; 24:3301–3312.
- Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L ve diğ. Risk of Localized and Widespread Endometrial Cancer in Relation to Recent and Discontinued Use of Conjugated Estrogens. *New England Journal of Medicine*. 1985;313(16):969-72.
- Sheikh M, Sawhney S, Khurana A, ve diğ. Alteration of sonographic texture of the endometrium in postmenopausal bleeding.A guide to further management.*Acta Obstet Gynecol Scand*.2010;79(11):1006-10
- Shen J, Stass SA, Jiang, F. MicroRNAs as potential biomarkers in human solid tumors. *Cancer Lett*. 2013;329:125-36.
- Shenouda SK, Alahari SK. MikroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor. *Cancer Metastasis Rev*. 2009; 28(3-4):369-78.
- Shoji K, Oda K, Nakagawa S, ve diğ. "The oncogenic mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in endometrial carcinomas," *British Journal of Cancer*, vol.101,no.1,pp.145– 148, 2009.
- Siebers AG, Verbeek AL, Massuger LF, Grefte JM, Bulten J. Normal appearing endometrial cells in cervical smears of asymptomatic postmenopausal women have predictive value for significant endometrial pathology. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(3):1069-74.

- Siegel R, Ma J, Zou Z ve diğ. A Cancer Journal For Clinicians. Cancer statistics, CA: 2014;64(1):9-29.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, CA. Cancer J Clin 2013;63(1):11-30
- siRNA'nın gen ifadesini engellemesi. Erişim : 13 Eylül 2017, <http://www.gene-quantification.de/si-rna.html>.
- Slomovitz BM, Broaddus RR, Burke TW, ve diğ. "Her2/neu overexpression and amplification in uterine papillary serous carcinoma," Journal of Clinical Oncology, vol. 22, no. 15, pp. 3126–3132, 2004.
- Soler M, Chatenoud L, Negri E ve diğ. Hypertension and Hormone-Related Neoplasms in Women. Hypertension. 1999;34(2):320-5.
- Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM ve diğ. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstetrics and gynecology. 2005;105(3):575-80.
- Soliman PT, Wu D, Tortolero-Luna G ve diğ. Association between adiponectin, insulin resistance, and endometrial cancer. Cancer. 2006;106(11):2376-81.
- Song H, Xia SL, Liao C, ve diğ. Genes encoding Pir51, Beclin 1, RbAp48 and aldolase b are up or down-regulated in human primary hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol. 2004; 10: 509-13.
- Soufla G, Sifakis S, ve Spandidos DA, "FGF2 transcript levels are positively correlated with EGF and IGF-1 in the malignant endometrium," Cancer Letters, vol. 259, no. 2, pp. 146–155, 2008.
- Spurrell CH. Identifying New Genes for Inherited Breast Cancer by Exome Sequencing. Doctor of Philosophy University of Washington, 2013.
- Stefani G, Slack FJ. Small non-coding RNAs in animal development. Nat Rev Mol. Cell Biol. 2008;9:219-30
- Steven G, Sirverberg MD. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol, 2000;13:309-327.
- Strehl JD, Wachter DL, Fiedler J ve diğ. Pattern of SMARCB1 (INI1) and SMARCA4 (BRG1) in poorly differentiated endometrioid adenocarcinoma of the uterus: analysis of a series with emphasis on a novel SMARCA4-deficient dedifferentiated rhabdoid variant. *Ann Diagn Pathol* 2015;19:198–202.
- Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB ve diğ. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 1989;160:1385- 1393.
- Takeshima N, Nishida H, Tabata T ve diğ. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. Gynecol Oncol. 2001;82:470-473.
- Tarhan NÇ ve Aslan H. Jinekolojik kanserlerde bilgisayarlı tomografi. In: Ayhan A, ed. Jinekolojik Onkoloji: Güneş Publishing. 2012;105-115.
- Taskin S, Gungor M, Oztuna D, Ortac F. Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of clinical early stage endometrial cancer: a report of early experiences from Turkey. Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology. 2012;32(7):687-90.
- Taskiran C, Yuce K, Geyik PO, ve diğ. Predictability of retroperitoneal lymph node metastasis by using clinicopathologic variables in surgically staged endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer. 2006;16(3):1342-7.
- Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Germany: IARCPress, : 217-257, 2003
- Temelli Ö. Endometrium Kanseri Tanısı ile Adjuvan Radyoterapi Uygulanan Hastalarda Prognostik Faktörlerin Retrospektif Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013
- The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute 18 2004-2010

- Thomakos N, Galaal K, Godfrey KA ve diğ. Primary endometrial squamous cell carcinoma. Arch Gynecol Obstet. 2008;278:177-180.
- Thompson D, Easton DF; Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002 Sep 18;94(18):1358-65.
- Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, ve diğ. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstetrics and gynecology. 2010;116(1):160-7.
- Todo Y, Kato H, Kaneuchi M, ve diğ. Survival effect of paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer ;a retrospective cohort analysis. Lancet. 2010;375:1165-72
- Trimble C, Kauderer J, Silverberg S ve diğ. Concurrent endometrial carcinoma in women with biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia. Gynecol Oncol 1994;55:66-71.
- Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N ve diğ. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. Obstet Gynecol. 1989;74:775-780.
- Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı. Erişim: 17 Ekim 2017, <http://www.kanser.gov.tr>
- Van den Bosch T, Ameye L, Van Schoubroeck D ve diğ. Intracavitary uterine pathology in women with abnormal uterine bleeding: a prospective study of 1220 women. Facts, views & vision in ObGyn. 2015;7(1):1724.
- Vanhecke E, Adriaensses E, Verbeke S, et al. Brain-derived neurotrophic factor and neurotrophin-4/5 are expressed in breast cancer and can be targeted to inhibit tumor cell survival. Clin Cancer Res. 2011;17:1741-52.
- Vergote I, jorstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. Cancer. 2009; 64:1011-90.
- Wang H, Chiu M, Xie Z ve diğ. Synthetic microRNA cassette dosing: pharmacokinetics, tissue distribution and bioactivity. Mol Pharm. 2012;9:1638–1644
- Wang Y, Kuramitsu Y, Takashima M, ve diğ. Identification of four isoforms of aldolase B down-regulated in hepatocellular carcinoma tissues by means of two-dimensional Western blotting. In Vivo. 2011; 25: 881-6.
- Weinberg RA. The retinoblastoma protein and cell cycle control. 1995;81: 323–30.
- Williams GM. Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. Toxicology; 2001, 14:166 (12):3-10.
- Williams Jr. JA, Wang ZR, Parrish RS, ve diğ. “Fluorescence in situ hybridization analysis of HER-2/neu, c-myc, and p53 in endometrial cancer,” Experimental and Molecular Pathology, vol. 67, no. 3, pp. 135– 143, 1999.
- Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA ve diğ. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol. 1990;162:418-426.
- Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. Am J Obstet Gynecol 1994 May;170(5 Pt 1):1213-23
- Wu S, Wu F ve Jiang Z. Identification of hub genes, key miRNAs and potential molecular mechanisms of colorectal cancer. Oncol Rep. 2017 Oct;38(4):2043-2050.
- Wu W, Lin Z, Zhuang Z, Liang X. Expression profile of mammalian microRNAs in endometrioid adenocarcinoma. Eur J Cancer Prev. 2009;18:50-5
- Wu Y, Xiao Y, Ding X ve diğ. A miR-200b/200c/429 binding site polymorphism in the 3' untranslated region of the AP-2a gene is associated with cisplatin resistance. PLoS ONE. 2011;6:e29043

- Xie Y, Wang YL, Yu L ve diğ. Metformin promotes progesterone receptor expression via inhibition of mammalian target of rapamycin (mTOR) in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2011;126:113–120
- Xu YY, Wu HJ, Ma HD, ve diğ. Micro RNA-503 suppresses proliferation and cell-cycle progression of endometrioid endometrial cancer by negatively regulating cyclin D1. *FEBS Journal.* 2013;280:3768-79.
- Yan GJ, Yu F, Wang G, ve diğ. MicroRNA miR-302 inhibits the tumorigenicity of endometrial cancer cells by suppression of Cyclin D1 and CDK1. *Cancer Lett.* 2014;345: 39-47.
- Yang L, Li N, Wang H ve diğ. Altered microRNA expression in cisplatin-resistant ovarian cancer cells and upregulation of miR-130a associated with MDR1/P-glycoprotein-mediated drug resistance. *Oncol Rep.* 2012;28:592–600
- Yap OW, Matthews RP. Racial and ethnic disparities in cancers of the uterine corpus. *J Natl Med Assoc* 2006 Dec;98(12):1930-3
- Yaşar T. Hepatosellüler Karsinomada Kemik Morfojenik Protein 9 (Bmp9)'Un Sirna ile Baskılanarak Fonksiyonel Analizi, Yüksek Lisans Tezi, Turgut Özal Üniversitesi, 2015.
- Yuan TL, ve Cantley LC. "PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme," *Oncogene*, vol. 27, no. 41, pp. 5497–5510, 2008.
- Zaino RJ, Davis ATL, Ohlsson-Wilhelm BM, ve diğ. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:312-319.
- Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL ve diğ. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer.* 1996;77:1115-1121.
- Zaino RJ, Kurman Rj, Diana KL ve diğ. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the 84 distinction between surgical stage and clinical stage- a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2007;77:1115-1121.
- Zamore PD, Tuschl T, Sharp PA, Bartel DP. 2000. RNAi: Double stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. *Cell*, (101); 25-33.
- Zeng L, Fagotto F, Zhang T ve diğ. The mouse Fused locus encodes Axin, an inhibitor of the Wnt signaling pathway that regulates embryonic axis formation. *Cell* 1997;90:181-192.
- Zhai H, Karaayvaz M, Dong P, ve diğ. Prognostic significance of miR-194 in endometrial cancer. *Biomark Res.* 2013;1:12.
- Zhang Y, Wang L, Liu Y ve diğ. Overexpression of special AT-rich sequence-binding protein 1 in endometrial cancer: a clinicopathologic study. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jan;25(1):4-11.
- Zhou B, Yang L, Sun Q ve diğ. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *The American journal of medicine.* 2008;121(6):501-8.e3.
- Zhou H, Xu X, Xun Q ve diğ. microRNA-30c negatively regulates endometrial cancer cells by targeting metastasis-associated gene-1. *Oncol Rep.* 2012;27:807–812
- Zorn KK, Bonome T, Gangi L, ve diğ. "Gene expression profiles of serous, endometrioid, and clear cell subtypes of ovarian and endometrial cancer," *Clinical Cancer Research*, vol. 11, no. 18, pp. 6422–6430, 2005.
- Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer.* 1985;56(9):2256-63.

ÖZGEÇMİŞ

1. BİREYSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Elmas Tuna İSKENDEROĞLU

Doğum Yeri ve Tarihi: Artvin -04.09.1989

Uyruğu: TC

Medeni Durumu: Bekar

İletişim Adresi ve Telefonu: Uzunçiftlik Ataevler Mah. Çakmak Sokak No:30 Kat:3

Kartepe/KOCAELİ

Tel: 0538 988 61 52

2. EĞİTİM DURUMU

2008 – 2012: Namık Kemal Üniversitesi Gıda Mühendisliği

2003 – 2006: Şehit Savaş Gedik Lisesi

STAJLAR

2012: Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

YABANCI DİL

İngilizce

3. ÜNVALARI

2012 Gıda Mühensidi

4. MESLEKİ DENEYİMİ

- Kandan ve dokudan DNA ve RNA izolasyonu
- Agaroz jel elektroforezi ve jel görüntüleme, yorumlama
- Real Time PCR Teknolojisi-LightCycler 1.5 ve LightCycler 480 cihazı
- Gen Ekspresyon Mikroarray teknolojisi
- DNA Dizi Analizi teknolojisi
 - Sanger Sekans Metodu

- Fragment Analizi

5. BİLİMSEL ETKİNLİKLER

- **Ulusal Kongrelerde Kabul Edilen Poster Bildirileri**

Sünnetçi Akkoyunlu Deniz, Eren Keskin Seda, Çine Naci, **İskenderoğlu Elmas Tuna**, Yılmaz Elif Büşra, Devrim Nur, Kurtaş Ömer, Savlı Hakan. P-021- *Gold Nanoparticle – SIRNA Mediated NF-KB Silencing in Prostate Cancer*. 6.Multidisipliner Kanser Araştırma Kongresi, 2016-Konya.

