

Endometrium Kanseri: Risk Faktörleri ve Prognostik Faktörler

ENDOMETRIAL CARCINOMA: RISK FACTORS AND PROGNOSTIC FACTORS

Meral KOYUNCUOĞLU, Gözde GÖRÜCÜ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Endometriyal karsinomlar, kadın genital sisteminin en sık görülen invaziv tümörleridir ve USA'da kadınlarda dördüncü sıklıkta görülür. Tümörün davranışı, çeşitli faktörlerin kompleks ilişkisine bağlıdır. Bazı çalışmalarda evre I ve okült evre II adenokarsinomu bulunan kadınlarda, multivariat analiz sonucu yaş, hücre tipi, yapısal derece, myometrial invazyon derinliği, vasküler aralık tutulumu ve peritoneal sitoloji; rekürrens ve tümör nedeni ile ölüme bağımsız risk faktörleri olarak saptanmışlardır. Prognoz ile çeşitli moleküler belirteçlerin korelasyonunu inceleyen pekçok çalışmada farklı sonuçlar bildirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Endometrial karsinom, prognoz

SUMMARY

Endometrial carcinoma is the most common invasive neoplasm of the female genital tract and the fourth most frequently diagnosed cancer in women in the United States. The behavior of the tumor is based on a complex interaction of a number different factors. In some studies the women with clinical stage I and occult stage II adenocarcinoma of the endometrium multivariate analysis demonstrated that age, cell type, architectural grade, depth of myometrial invasion, vascular space involvement and peritoneal cytology were independent risk factors for recurrence and death from tumor. Several studies have reported variable results regarding the correlation of some molecular markers and prognosis.

Key words: Endometrial carcinoma, prognosis

Meral KOYUNCUOĞLU

Dokuz Eylül Üniversitesi

Tıp Fakültesi

Patoloji Anabilim Dalı

İnciraltı, İZMİR

Tel: 232 / 2595959-3433

Endometrium karsinomu kadın genital sisteminin en yaygın görülen invaziv tümörüdür ve tüm kadın genital sistemi kanserlerinin %45'ini ve kadınlarda görülen tüm malignitelerin %11'ini oluşturur. Endometrium karsinomu endüstrileşmiş toplumlarda 4-5 kat daha çok görülmektedir. Aynı zamanda kadınlarda tedavi edilebilme oranı en yüksek 10 kanser arasında yer alır (1-5). ABID'de 1997'de yeni tanı alan kanser olgularının %6'sı endometriyal karsinomdur ve 1998 yılında endometriyal karsinom oranı %8.2 olarak bildirilmiştir (6-8).

Endometrium karsinomu olgularının yaklaşık %80'i postmenapozaldır (9) ve %75'inde tanı konduğu

anda kanser uterusu sınırlıdır (2). Evreden bağımsız 5 yıllık sağkalım oranı %83.4 olarak bildirilmektedir (5).

1. EPİDEMİYOLOJİ

Endometriyal kanserler kadın genital kanserleri içerisinde en sık olan ve tüm kadın kanserleri içerisinde dördüncü sıklıkta görülen kanserlerdir (1).

1.1. Yaş: Endometrium karsinomu çoğunlukla (%75) postmenapozal, yaşlı kadınlarda görülür. Ortalama görülme yaşı 60'dır (9). 50 yaşından genç hastalarda olguların yaklaşık %50'si; 50 yaşından büyük hastalarda ise %25'i iyi diferansiyedir (10). Klinik olarak kötü gidişli türler olarak nitelendirilebilecek olan

papiller karsinom, berrak hücreli karsinom ve müsinöz karsinomların büyük bir kısmı da daha yaşlı hastalarda görülmektedir (11).

1.2. Irk: Uterin korpus adenokarsinomları beyazlarda (%92.3), siyahlardan (%77.9) daha fazla görülmektedir. Ancak siyahlarda daha ileri evre, daha yüksek derece ve daha derin myometriyal invazyon yapma eğilimi bulunmaktadır. Sarkomlar, mikst müllerian tümör, mezodermal tümörler ve diğer maligniteler ise siyahlarda (%19.1) beyazlardan (%5.4) daha çok görülür. Kötü prognoza sahip olan papiller seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve adenoskuamöz karsinom siyahlarda daha sık görülür (1,12). Epidemiyolojik Bakı ve Sonuçları [Surveillance Epidemiology and Results (SEER)] programının 1973-1977 yılları verilerine göre korpus kanserlerinin 5 yıllık sağ kalım oranı beyazlarda %84, siyahlarda %55'dir (1).

2. KLİNİK ÖZELLİKLER

Endometriyal karsinom, iki ile sekizinci dekatlarda, ortalama 59 yaşında gözlenir. Hastaların büyük çoğunluğu postmenapozaldir; erken yaşta görülmesi oldukça seyrek ve düşük dereceli evre I tümör olma eğilimindedir. Endometriyal karsinomun ilk ve çoğunlukla da tek belirtisi anormal vaginal kanamadır (13). Endometrium karsinomunun sitolojik tanınmasıyla ilgili çalışmalar yapıldıysa da servikal sitolojik smearlerin endometrium karsinomu tanısında çoğu kez yetersiz kalması ve endometriyal sitolojik yaymaların yorumunun güçlüğü nedeniyle, sitolojinin bu karsinomların rutin taraması için güvenilirliği sınırlıdır (1).

2.1. Serum Tümör Belirleyicileri: Endometriyal adenokarsinomlarda CA-125 düzeyinin relapsın erken belirlenmesinde kullanılabilmesi bildirilmiştir. Özellikle kemoterapi alan hastalarda prognostik önemi belirgindir. Tedaviye yanıt veren hastalarda CA-125 negatifleşmekte, relaps gelişen hastalarda ise tekrar yükselmektedir. CA-125, siklik endometriumda ve endometriyal karsinomların üçte ikisinde glandüler epitel hücrelerinde immundokimyasal olarak gösterilebilmektedir. Bazı çalışmalarda CA-125 oranlarının FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) evresi ile korele olarak arttığı bildirilmiştir (14). En yaygın olarak derece I tipik adenokar-

sinomlarda, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda bulunmaktadır. Bir başka serum tümör belirleyicisi olan CA-19.9'da rekürrenslerin değerlendirilmesinde önemlidir (1,4).

3. ENDOMETRİUM KARSİNOMU GELİŞİMİNDE RİSK FAKTÖRLERİ

3.1. Endojen ve ekzojen östrojen uyarısı: Bazı endometrium kanserlerinin endojen ve ekzojen östrojen ile ilişkisine dair ilk yayın 1946 yılında Fremont-Smith ve ark. (15) tarafından yapılmıştır (5, 16). Ekzojen östrojen almış olan hastalarda ortaya çıkan endometriyal karsinom olguları, daha düşük derece ve göreceli olarak daha iyi prognozlu olma eğilimindedirler. Normal menstruel siklus boyunca; östrojenin endometrium üzerine olan rejenerasyonu indükleyici etkisi; bu dokuda diferansiyasyonu sağlayan progesteron tarafından dengelenir (16). Progesteron ile dengelenmeyen östrojen ile uzun süre uyarılan endometriumda yıllar içerisinde endometriyal hiperplazi ve karsinom gelişimi dışında myometriyal hiperplazi, skuamöz metaplazi, papiller büyüme ve adenomyozis de görülebilmektedir (16). Karşılanmayan östrojen etkisi ile ilişkili olan tip I endometrium karsinomları, daha çok erken evre ve iyi differansiye olma özelliğindedir (2). Östrojene maruz kalma ve karsinom gelişimi arasında latent bir periyod olması ve östrojen etkisinde kalan ve buna bağlı olarak hiperplazi gelişen hastaların sadece bir kısmında karsinom gelişmesi, östrojenin direkt karsinojen olmaktan çok promotör ajan olarak etki yaptığı görüşünü destekler niteliktedir. 1950'lerden bu yana postmenapozal kadınlara uygulanan hormon replasman tedavisi protokolleri karşılaştırıldığında karşılıksız östrojenin iki yıldan fazla kullanılmasının endometrium karsinomu gelişme riskini 2-3 kat arttırdığı gözlenmekte fakat östrojen ve progesteron ile kombine hormon replasman tedavisi alan hastalarda bu artış gözlenmemektedir (1,2).

3.2. Endometriyal hiperplazi: Östrojen uyarımı ile ilişkili olarak geliştiği uzun yıllardan beri bilinen endometriyal hiperplaziler endometrioid karsinomun prekürsörü olarak kabul edilmektedir. Endometrioid karsinom olgularının yaklaşık %40'ında karsinom komşuluğunda atipik hiperplazinin gösterildiği çalış-

malar bulunmaktadır (9). Hiperplaziler basit ya da kompleks, atipili ya da atipisiz olabilir. Sitolojik atipinin varlığı karsinom gelişim riskinin artmasına ilişkin önemli bir kriterdir (9). Endometriyal karsinom gelişim riski basit atipisiz hiperplazide %1, kompleks atipisiz hiperplazide %3, basit atipili hiperplazide %8, kompleks atipili hiperplazide ise %29'dur (9). Endometrial intraepitelial karsinomlar, seröz karsinomların %90'ında gösterilmiştir, endometrioid karsinom olgularının yalnızca %6'sında bulunmaktadır (17,18).

3.3. Endometriyal polip: Uzun yıllardan beri endometrial poliplerin östrojen uyarımı ile ilişkili olarak gelişmesi, endometriyal poliplerin endometrium karsinomu gelişimi için bir risk faktörü olduğunu düşündürmüştür. Poliplerin karsinom gelişimi için prekürsör olmadığını destekleyen çalışmalar ise bu savlarını; endometriyal poliplerin daha çok 40-50 yaşları arasında görülmesine rağmen, polipte adenokarsinom gelişiminin ortalama 60-65 yaşları arasında görülmesine dayandırmaktadırlar (5,19).

3.4. Tamoksifen: Tamoksifen, östrojen reseptörleri için östrojenle yarışarak antiöstrojenik etki gösteren ve bu nedenle östrojen reseptörü pozitif meme karsinomu olan hastalarda hormonoterapi amacıyla kullanılan bir nonsteroid trifeniletilen derivativesidir. Tamoksifenin endometrium üzerine olan etkisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, bu antiöstrojenik etkinin özellikle postmenapozal kadınlarda endometrium dokusu üzerinde zayıf östrojenik etkiye dönüştüğü kabul edilmektedir. Son yıllarda tamoksifen alan kadınlarda ortaya çıkan endometriyal karsinomun, klasik ekzojen östrojen alımı ile ilişkili endometriyal karsinomdan farklı biyolojik davranış sergileyebileceği görüşü taraftar kazanmaktadır (20). Tamoksifen kullananlarda endometrium karsinomu gelişme riski ile ilgili olarak çeşitli çalışmalarda %0.5 ile %6 arasında değişen farklı değerler verilmektedir (1,2). Kullanılan tamoksifen dozu, hastanın yaşı ve kullanım süresi risk artışı etkileyen faktörlerdir. Tamoksifen kullanan hastalarda ayrıca hiperplastik değişiklikler de bildirilmiştir (21). Endometriyal karsinomlu hastalarda tamoksifen tedavisi ile progesteron reseptör sayısında artma ve östrojen reseptör sayısında azalma meydana geldiği

bildirilmiştir, böylece progesteronla yapılacak bir ek hormonal tedaviye potansiyel yanıtı arttırmak olası görünmektedir (22).

3.5. Diğer risk faktörleri: Endometriyal karsinomda konstitüsyonel risk faktörleri olarak obezite ve uzun boylu olmak, hipertansiyon, diabetes mellitus, parite, erken menarş ve geç menapoz, menstrüel bozukluklar, spontan abortus, safra kesesi hastalıkları, polikistik over sendromu, radyasyon etkisi ve diğer kanserlerin olması sayılabilir. Hipertansiyon, çeşitli serilerde endometriyal karsinomlu olguların 1/3 ile 1/4'ünde saptanmıştır (15). Diabetes mellitus yanısıra anormal glukoz tolerans testi sonuçları da endometriyal karsinom için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Endometriyal karsinom olgularının %3 ile %17'sinde diabetes; %17 ile %64'sinde anormal glukoz tolerans testi sonuçları bildirilmiştir (15). Endometriyal karsinomlu hastalarda nuliparite öyküsü uzun zamandır vurgulanan bir bulgudur. Bununla birlikte Elwood ve ark. (15) kanser riskinin evli nullipar kadınlarda, hiç evlenmemiş nullipar kadınlar ve en az bir paritesi olan evli kadınlardan anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişler ve buna dayanarak pariteden çok infertilitenin kanser gelişmesi konusunda etkili bir faktör olabileceğini vurgulamışlardır. Menstrüel bozukluklar ve spontan abortus öyküsü benzer şekilde hormonal bir dengesizliğe işaret eder niteliktedir. Polikistik over sendromu olan hastalarda hormonal dengesizlik daha çok progesteron tarafından dengelenmemiş östrojen hakimiyetinin olması şeklindedir (15). Endometriyal karsinom olgularının meme ve over kanserleriyle birliktelik göstermesi, multipl primer olarak ortaya çıkması, tesadüf olarak nitelendirilemeyecek kadar siktir (%10) (15). Ovaryan karsinomlarla endometriyal karsinom birlikteliği, overin granulozateka hücreli tümörü gibi feminizan tümörlerle de olabilir. Ayrıca sigara kullanımı ve yakın akrabalar arasında endometrium karsinomu görülme insidansının yüksek olması [kansere aile sendromu (lynch tip 2)] da endometriyal karsinom riskini artıran faktörler arasında sayılabilir.

4. SINIFLANDIRMA

Endometriyal karsinomların en sık görülen türü

tüm olguların ¼'ünden çoğunu oluşturan endometrioid adenokarsinomdur (1,5,9). Endometriyal karsinomlar, ortaya çıkışı ve davranışı göz önüne alınarak, epidemiyolojik olarak 2 ayrı türe ayrılmaktadır (1,9).

- Perimenapozal kadınlarda hiperöstrojenizm ile ilişkili olarak görülen tip: Tüm endometriyal karsinomların %65'ini oluşturur ve düşük dereceli olma eğilimindedir. Bu tip karsinomlar genelde hiperplazi ile ilişkilidir ve östrojenin ve progesteron reseptör düzeyleri tip 2'ye göre anlamlı derecede yüksektir (1,9,23).
- Postmenapozal kadınlarda görülen, hiperöstrojenizm ve hiperplazi ile ilişkisi olmayan ve presdipozan faktörleri bilinmeyen tip (Östrojen bağımsız tip): Bunlar daha agresif davranışlı ve yüksek dereceli olma eğilimindedir (1,9,23).

WHO ve uluslararası jinekolojik patologlar birliği tarafından endometriyal karsinomlar için hazırlanan sınıflandırmaya aşağıda özetlenmiştir (1).

1. Endometrioid adenokarsinom

- villoglandüler karsinom
- sekrenuar karsinom
- silli hücreli karsinom
- skuamöz diferansiyasyon gösteren endometriyal karsinom

2. Berrak hücreli karsinom

3. Seröz karsinom

4. Müsinöz karsinom

5. Skuamöz hücreli karsinom

6. Mıks karsinom

7. İndiferansiye karsinom

5. EVRELEME

Evre, endometrium karsinomlarında kesin olarak bilinen en önemli prognostik faktördür. Günümüzde kullanılan ve 1988 yılında yeniden düzenlenmiş olan FIGO evreleme sisteminde major prognostik faktörler tümör derecesi, myometriyal invazyon ve tümörün uterus korpusu dışına yayılımıdır (4). FIGO evreleme sistemine göre hastalıklı 5 yıllık sağkalım; evre I hastalarda %90 iken, evre II hastalarda %83, evre III hastalarda %43 olarak bulunmuştur (1,4). FIGO

evreleme sisteminde Evre I için myometriyal invazyon derinliğine göre 3 altgrup tanımlanmıştır; evre II için servikal tutulumun glandüler ya da stromal olmasına göre 2 altgrup ve evre III için ise hastalığın ekstrauterin yayılımına göre 3 ana altgrup tanımlanmıştır. Evre IV; uzak metastaz yanısıra barsak ya da mesane mukozasına yayılım ile intraabdominal ve inguinal lenf düğümlerine yayılımı içermektedir (4). FIGO evreleme sistemine (Tablo I) göre patolojik evreleme yapılırken dikkat edilmesi gereken birkaç nokta şu şekilde sıralanabilir:

- Yapısal derece ile uyumsuz belirgin nükleer atipi varlığı, derece 1 ve 2 tümörlerde derecenin 1 puan artırılmasını gerektirir.
- Seröz adenokarsinomlarda, berrak hücreli adenokarsinomlarda ve skuamöz hücreli karsinomlarda öncelikli olan nükleer derecelemedir.
- Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlarda dereceleme, glandüler komponente göre yapılır.

Tablo I. FIGO evreleme sistemi

I A	Endometriuma sınırlı tümör
I B	Myometrium kalınlığının ½'sinden az invazyon
I C	Myometrium kalınlığının ½'sinden fazla invazyon
II A	Sadece endoservikal bezlere yayılım
II B	Servikal stromal invazyon
III A	Seroza ve/ya da adnekslere yayılımı ve/ya da pozitif peritoneal sitoloji
III B	Vajinal metastaz
III C	Pelvik ve/ya da paraaortik lenf düğümlerine metastaz
IV A	Mesane ve/ya da barsak mukozasına tümör invazyonu
IV B	İntraabdominal ve/ya da inguinal lenf düğümlerini de içeren uzak metastaz

6. HİSTOPATOLOJİK VE CERRAHİ ÖZELLİKLER

6.1. Tümör tipi: En sık görülen endometrium karsinomu olan endometrioid tip karsinomun tüm ev-

relerinde 5 yıllık sağkalmı %78, seröz karsinomlarda %36, berrak hücreli karsinomlarda %43, indifferansiye karsinomlarda ise %58'dir (1).

Seröz karsinomlar derin myometriyal invazyon yapma eğilimindedir ve nükleer dereceleri yüksektir (1,13). Berrak hücreli karsinom ise endometrioid karsinoma göre daha ileri yaşlarda sık görülür ve vasküler invazyon yapma eğilimi yüksektir. Berrak hücreli karsinom olgularının üçte ikisinde relaps yeri pelvis dışındadır. Akciğer, karaciğer, lenf düğümü, kemik ve beyin metastazı sık bildirilmiştir (1,24).

Benign görünümlü skuamöz komponent içeren adenokarsinomlarda (adenokantom) prognoz; endometrioid karsinomdan daha iyi, malign görünümlü skuamöz komponent içeren adenokarsinomlarda (adenoskuamöz karsinom) ise daha kötüdür. Papiller seröz adenokarsinom daha agresif bir türdür. Sekretuar ve müsinöz karsinomlar ise daha iyi prognostiktir (25).

6.2. Tümör derecesi: Endometriyal karsinomlarda yapısal patern ve nükleer özellikler temel alınarak derecelendirme yapılır. Yapısal derecelendirmede skuamöz ya da morül dışı alanlarda solid gelişim paterni değerlendirilir. Bu solid komponent; %5 ya da daha az ise derece 1, %6-50 arasında ise derece 2, %51'den fazla ise derece 3'tür. Nükleer özellikler göz önünde bulundurulduğunda derece 1'de nükleuslar; oval düzgün, ince kromatin yapısına sahip, derece 3'te nükleuslar; geniş pleomorfik, kaba, düzensiz kromatinli ve belirgin eozinofilik nükleollüdür (1,26). Endometriyal karsinomların derecelendirilmesinde göz önünde bulundurulması gereken bir nokta da yapısal derece 1 veya 2 olan tümörlerde belirgin nükleer atipi varlığıdır; bu durumda tümörün derecesi 1 puan artmaktadır.

6.3. Evreleme: Bilinen en önemli prognostik faktör olan FIGO evreleme sistemine yukarıda değinilmiştir. Endometrium karsinomunda evre, cerrahi yaklaşımı birinci derecede etkileyen bir faktör olduğundan işlem sırasında frozen çalışılması ile evrenin belirlenmesi ya da en azından myometriyal invazyon derinliği ve over tutulumunun değerlendirilmesi pelvik ve/ya da retroperitoneal lenf nodu disseksiyonunun gerekliliğine karar vermede önemli bir noktadır (4).

6.3.1. Myometriyal invazyon derinliği: FIGO evreleme sisteminde de yer alan invazyon derinliği, rekürrens gelişimi, vasküler invazyon ve lenf düğümü metastaz sıklığı ile ilişkilidir (1,27,28). Myometriyal invazyonun varlığı yaşam süresi açısından önemli bir noktadır. Evre I tümörlerde kendi arasında bir gruplama yapılacak olursa; endometriuma sınırlı tümörlerde (evre Ia) 5 yıllık sağkalmı %88,4, myometriyum kalınlığının 1/2'sinden fazlasını infiltre eden tümörlerde (evre Ic) bu oran %63,5'tir. Bir başka çalışma da tek değişkenli analizlerde evre Ic olgularda prognoz; myometriyal invazyon olmayan ve myometriyumun 1/2'sinden azına invaze evre Ia ve Ib tümörlere oranla daha kötü olduğuna dikkat çekilmiştir (4). Bazı kaynaklarda FIGO evreleme sistemi içerisinde değerlendirilen kriterlerden myometriyal invazyon derinliği ile vasküler invazyona eşlik eden değişiklikler prognozla en çok ilgili parametreler olarak sıralanmıştır (25). Bununla birlikte küçük bir grup uterusu sınırlı endometrioid karsinomlu hastanın beklenen sağkalmı süresinden önce hastalık sebebiyle ölmesi olasılıkla tanı anında okült metastaz varlığı ile açıklanabilir (29).

6.3.2. Servikal tutulum: Servikal tutulum FIGO evreleme sisteminde evre II'nin belirleyicisidir. Servikal tutulumun tipi de evreleme açısından önem taşımaktadır, sadece glandular tutulum (evre IIa) olan olgularda 5 yıllık sağkalmı %74,2 iken, servikal stromal invazyon varlığında (evre IIb) bu oran %57,4 olmaktadır (30).

6.3.3. Ekstrauterin yayılım: FIGO evreleme sisteminde evre III, üç major ekstrauterin yayılım bölgesine göre sınıflandırılmıştır. Bunlar; adneks tutulumu, intra-peritoneal metastaz varlığı, pozitif peritoneal sitoloji, vaginal yayılım ve pelvik/para-aortik lenf düğümü tutulumudur.

Evre IIIa'nın belirleyicilerinden biri olan pozitif peritoneal sitolojinin değerlendirilmesinde peritoneal sıvıda immunositokimya çalışılması, yanlış

negatif sonuç oranını düşürdüğünden, peritoneal yıkama sıvısının direkt bakı ile değerlendirilmesi ile karşılaştırıldığında, hastaliksız sağkalımla daha anlamlı bir şekilde ilişkilidir (31). Adneksial tutulum olan olgularda daha kötü prognoz bildirilmekle birlikte, tek başına değerlendirildiğinde bağımsız bir prognostik öneme sahip değildir; bu sonuçlar adneksial tutulum ile birlikte bulunan diğer kötü prognostik etkilere bağlı olabilir (32). Evre IIb olgularda, servikal stromal invazyon ile ilişkili olarak lenfovasküler invazyon ve rekürrens belirgin bir şekilde artmaktadır. Bu sebeple, bazı yazarlar, servikal stromal tutulumun uterus dışı yayılım ile aynı kategoride değerlendirilebileceğini savunmaktadır (29,33).

6.3.4. Lenf nodu tutulumu: Evre I karsinomlarda cerrahi sonrasında radyoterapi (brakiterapi ya da eksternal ışınlama ile) verilmesi kararında, sağkalım açısından, lenf nodu tutulumu en değerli parametrelerdendir. Lenf nodu invazyonu dışında WHO histolojik derecesi prognostik öneme sahiptir ve radyoterapi eklenmesi açısından göz önünde bulundurulması gereken bir faktördür. Bir çalışmada (34) malign pelvik sitolojisi olan hastalarda ve lenf nodu metastazı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım anlamlı derecede düşük olarak bildirilmiştir ($p < 0.01$). Paraaortik lenf düğümü metastaz sıklığı %15-30 arasında olduğundan rutin paraaortik lenf düğümü örnekleme yapılması gereklidir.

6.4. Vasküler invazyon: Damar invazyonu evre I endometriyal karsinom olgularında %14, rekürren endometrium karsinom olgularında ise %54 oranında görülmektedir. Ayrıca damar invazyonu ile derin miyometriyal invazyon, tümör derecesinde artış ve lenf düğümü metastazı sıklığı arasında ilişki vardır. Damar invazyonu olmayan olgularda 5 yıllık sağkalım %91.4 iken damar invazyonu varlığında bu oran %73.4'tür (1,25,35,36). Uterin damar invazyonu ve tümör derecesi metastaz için bağımsız göstergelerdir (37).

Daha agresif seyreden bir tür olan papiller seröz karsinomlarda damar invazyonu sık görülmektedir. Damar invazyonu ile birlikte görülen ve damar duvarını tutan tümör hücrelerine karşı immun cevabı yanıtıran perivasküler lenfositik infiltrasyon, "damar invazyonuna eşlik eden değişiklikler" olarak tanımlanmaktadır. Perivasküler lenfositik infiltrasyon olası bir vasküler invazyona karşı oluşan immun yanıtı, prognozla direkt ilişkilidir (25). Belirgin bir damar invazyonu olmadan perivasküler lenfositik infiltrasyon varlığı ile de damar invazyonu saptanan hastalardakine benzer oranlarda 5 yıllık sağkalım oranları bildirilmiştir. Bununla birlikte tümör-miyometrium birleşimindeki peritümöral lenfositik infiltrasyon varlığı ya da yoğunluğu prognostik olarak anlamlı değildir (1,25).

7- PROGNOTİK BELİRLEYİCİLER

Endometrium karsinomlarında evre, en önemli prognostik göstergedir. Bununla birlikte bir grup erken evre hastada; benzer histopatolojik bulguların gözleendiği diğer hastalardan daha kötü prognoz saptandığından, bu grubun tespit edilerek adjuvan tedavi ile olası bir progresyonun önüne geçilmesi amacıyla farklı prognostik belirleyiciler üzerinde çalışılmaktadır.

Genelde prognozla korele bulgular, tek başına histerektominin küratif olup olmayacağını belirlemek için kullanılmıştır ve cerrahi sonrası persistan hastalığı olan hastaların yanısıra, rekürrens açısından yüksek risk grubunda olduğu düşünülen hastalara da ek postoperatif tedavi (sıklıkla radyoterapi) uygulanmaktadır (38).

7.1. Hormon reseptör durumu: Meme karsinomu olgularında hormon reseptörleri hastanın yönlendirilmesi açısından belirli bir yere sahipken, endometriyal karsinom olgularında hormon reseptör durumunun klinik önemi açık değildir (7). Pekçok kaynakta östrojen ve progesteron reseptör (ER ve PR) pozitifliğinin tümörün iyi diferansiye olma eğilimiyle ve iyi prognozla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (39). Endometriyal karsinomlarda, östrojen reseptör durumunun ek tedavi planlanması açısından, tümör evre ve derecesinden bağımsız prognostik bilgi verdiği düşünülmektedir (40-42). Bununla birlikte progesteron re-

septörü durumunun ise hastalısız sağkalım ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (43). Ayrıca kötü prognostik faktör olarak değerlendirilen artmış p53 ekspresyonu ve ER ile PR varlığı arasında ters bir ilişki de vurgulanmaktadır (44).

7.2. DNA ploidi ve S Fazı Fraksiyonu:

Endometrial karsinomların büyük çoğunluğunda normal diploid DNA içeriği bulunmaktadır, bununla birlikte anöloid olan olguların daha agresif seyretmeye ve rekürrens eğilimli olduğu ve tanı anında daha ileri evre oldukları bildirilmiştir (45). Moleküler genetik prognostik faktörler içerisinde çok değişkenli analizlerde DNA ploidy kötü prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir (38). Buna ek olarak evre I ve II hastalar arasında anöloid DNA içeriği tespit edilenlerin adjuvan radyoterapi alacak altgrup içine sokulabileceği de savunulmaktadır (38). Benzer şekilde flow sitometrik S faz fraksiyonu, kötü prognozlu hastaların saptanması açısından değerli bir yöntemdir ve ek tedaviye ihtiyaç duyan hastaların belirlenmesi açısından kullanılabilir (46).

7.3. Anjiogenez:

Tümör büyüme hızını etkileyen unsurlardan biri de kanlanmadır. Oksijen ve diğer besinler kan damarlarından en fazla 2-3 mm uzaklığa difüze olabilirler (6). Kan damarları gerekli oksijen ve besinleri sağlarken yeni oluşmuş endotelial hücreler ise insulin benzeri büyüme faktörü, PDGF, GM-CSF ve IL-1 gibi polipeptidler salgılayarak komşu tümör hücrelerinin büyümesini stimüle eder (6). Anjiogenez tümör büyümesi için olduğu kadar metastaz için de gereklidir. Pekçok çalışmada anjiogenezin derecesi (mikrodamar yoğunluğu) ile tümör büyümesi ve metastazlar arasındaki ilişki incelenmiştir (6). Tümör ilişkili anjiogenetik faktörler, tümör hücreleri ya da tümörü infiltre eden enflamatuvar hücreler tarafından üretilir. Başlıcaları; vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF)'dir. Son yıllarda tümörlerin sadece anjiogenetik moleküller değil trombospondin-1, endostatin, anjostatin ve vaskülostatin gibi anjiogenezi inhibe eden moleküller de ürettikleri gösterilmiştir. Tümör büyümesi anjiogenetik ve anti-anjiogenetik faktörlerin dengesiyle kontrol edilir (6). Mikrodamar yoğunluğu

artışı bağımsız bir kötü prognostik faktördür ve progresyon açısından risk altındaki hastaların belirlenmesi açısından yararlı olabilir (47,48).

7.4. Apoptoz: İnsan tümörlerinde yapılan çalışmalar, apoptotik indeksin tümörün köken aldığı organ, histolojik tip ve derecesine bağlı olarak değiştiğini göstermiştir. Endometrial karsinomlarda derece 3 olgularda, derece 1'lere göre daha yüksek apoptotik indeks bulunmuştur. Benzer şekilde prostat, mesane karsinomları ve non-Hodgkin lenfomalarında da apoptotik indeks yüksek dereceli tümörlerde artmış olarak bildirilmiştir (49). Apoptotik cisimcikler canlı dokuda 18 saat kadar kalabilirler, bu açıdan histolojik kesitlerde apoptotik cisim sayılması yerine apoptotik aktiviteyi daha duyarlı ve daha zahmetsizce gösterebilecek bir antijen ya da antijen grubunun bulunması, apoptotik aktivitenin prognostik gösterge olarak kullanılabilirliğini sağlayabilir. Bununla birlikte, apoptotik indeksin bağımsız bir prognostik gösterge olabileceğine dair kanıtlar yoktur (49). Bir çalışma da apoptotik indeksin endometrial karsinomlarda kötü prognozla ilişkili olduğunu desteklemekle birlikte prognozları farklı olan subgruplar arasında apoptotik indekste anlamlı bir fark gösterilememiştir (50).

7.5. Proliferasyon belirleyicileri: Pekçok farklı tümörde olduğu gibi endometrium karsinomlarında da çeşitli proliferasyon belirleyicilerinin prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Proliferasyon belirleyicilerinden Ki-67 ve Topoizomeraaz II α tüm hücre siklusu boyunca eksprese edilirler (51). Yeni bir proliferasyon belirleyicisi olan Anti-Repp 86 ise sadece S, G₂ ve M fazlarında eksprese edildiğinden tümör hücrelerinin proliferatif davranışları konusunda daha değerli bilgi verir (51, 52). Bir çalışmada Anti-Repp 86 ile, Ki-67'yle boyanan popülasyonun çeşitli alt gruplarının boyandığı gösterilmiştir (51). Proliferasyon belirleyicilerinden S-faz fraksiyonu (SPF) pek çok otörce en güçlü sağkalım göstergesi olarak kabul edilmektedir (53). Bununla birlikte flow sitometri ile ölçülen SPF değerlerini yorumlamak her zaman kolay olmamaktadır ve proliferatif olan non-epitelial hücreler varyasyonların oluşmasına sebep olmaktadır (51). Immunodokümaniyasal yöntemlerle ise aktif sellüler proliferasyonun spesifik hücre

tipi için değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir. İmmünohistokimyasal olarak Ki-67 belirleyicisinin pozitifliği ile prognoz ilişkisi ise daha zayıftır (54).

7.6. Heat Shock Protein (HSP70-HSP90-HSP27) (Isı Şok Proteinleri): HSP70 insan meme tümörleri ve diğer bazı tümörlerce eksprese edilen bir antiapoptotik eşlikçi (chaperone) proteindir. Tümör başlangıcı ve progresyonunda kanser hücrelerinde apoptoz sinyalinde azalma önemli bir rol oynuyor olabilir (55). Kanser hücrelerinin apoptoza direnci özellikle kötüdür çünkü tümörün spontan büyümesini destekler, tedaviye ve konak savunmasına direnç sağlar. Apoptoz, hücre ölümünü düzenleyen bazı genlerin ekspresyonuyla kontrol edilir. En iyi bilinen apoptoz mediatörleri sistein proteazlar ailesi ve kaspazlardır. İlk olarak bcl-2 adı verilen onkogenin apoptozu inhibe ettiği gösterilmiştir (55). Son on yıl içerisinde apoptozu suprese ederek tümörögenizde rol oynayan başka proteinler de tanımlanmıştır, bu proteinlerin endometriyal karsinom patogeneziindeki rolü konusunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. İndirekt deneysel çalışmalar HSP70'in de bir anti-apoptotik protein olabileceğini göstermiştir. HSP70 farklı orijinli çeşitli malign tümörlerde güçlü bir şekilde eksprese edilirken normal hücrelerde ekspresyonu strese bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Temelde tüm hücreler 70-kDa ağırlığında ısı şok benzeri protein eksprese ederler ve bu protein HSP70 ile büyük oranda homologdur (55). HSP90 ise steroid reseptör fonksiyonlarını düzenleme görevini üstlenmiştir. Bir çalışmada, HSP70 pozitif olguların kötü prognozla, ve kuvvetli HSP90 ekspresyonu gösteren olguların ise daha iyi prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir (56). HSP27 endometrium karsinomlarında iyi differansiye ve düşük evre olan olgularda daha fazla eksprese edilmesi sebebiyle önemli bir prognostik faktör olarak kabul edilebilir (57). HSP27'nin bir rolü de letal olmayan ısı şoku ya da diğer stresler sonrası kemoterapiye direnç yaratmasıdır (58).

7.7. Adezyon molekülleri ve desmozomal proteinler: Adezyon molekülleri hücreler arasında ve hücre-doku matrisi arasında etkileşimi kolaylaştıran ve dokuların yapısal bütünlüğünün sağlanmasında rol oynayan maddelerdir. Neoplazilerde hücrelerarası ve hücre ile matris arasındaki etkileşim değişiklikleri so-

nucunda dokuların yapısal bütünlüğünün ve diferansiyasyonunun bozulması, neoplastik hücrelerin yayılmasına neden olur (59,60).

Desmosomlar, epitelyal hücrelerde iki komşu plazma membranı arasında intermediate filament demetlerinden oluşan junctional kompleksin major bileşenleridir. Desmosomlar çeşitli proteinleri içerirler (61). Normal endometriyumda, endometriyal epitelde, menstrüel siklus boyunca değişiklik göstermeyen yoğunlukta ve hücrelerin lateral yüzlerinde boyanma göstermişlerdir. Karsinomda ise boyanma lokalizasyonu normal endometriyumla aynıdır; fakat hücre polaritesi bozulmuş olduğundan apikal ve bazal yüzlerde de boyanma gösterilmiştir. Ayrıca karsinomlarda desmozomal protein ekspresyonu diferansiyasyon kaybı ile korele olarak azalmaktadır (61).

Adezyon molekülleri transmembran glikoproteinlerdir. Adezyon moleküllerinin ekstrasellüler bölgesine ligandların bağlanması sitoplazmik fonksiyonel bölgesi aracılığıyla bir dizi intrasellüler olayın başlamasına ve bunun sonucunda da hücrelerde fonksiyon değişikliklerine sebep olur. Bir hücrenin diğer bir hücre ya da matris ile etkileşime geçebilmesi için birbirini tamamlayan iki molekül gereklidir. Bu tür adezyonlar; homotipik (aynı grup hücre adezyon molekülleri arasında), heterotipik (farklı gruptan hücre adezyon molekülleri arasında) ya da bir hücre adezyon molekülü ile hiçbir adezyon molekülü grubuna ait olmayan başka bir molekül arasında oluşabilmektedir (59, 60). Günümüzde iyi bilinen 5 adet adezyon molekülü ailesi tanımlanmıştır:

İntegrinler; hemen tüm hücre tiplerinde bulunan hücre-hücre ve hücre-matris etkileşiminde rol oynayan transmembran glikoproteinlerdir. Fonksiyonel olarak alfa subüniti önemlidir ve genelde beta subünitlerine göre sınıflandırılırlar (59). Çeşitli kanser tiplerinde diferansiyasyonun azalması ile integrin ekspresyonunun azaldığı ya da kaybolduğu, bazı karsinomlarda ise integrin ekspresyonunun arttığını gösteren çalışmalar vardır (59,60).

Selektinler; Enflamatuvar reaksiyonlarda etkili olan, endotelial hücreler, lökositler ve trombositler

tarafından eksprese edilen, kan hücreleri ve endotelial hücreler arasında heterotipik etkileşimlere aracılık eden transmembran glikoproteinleridir (59,60).

Katedrinler; Desmozomlarda ve diğer birleşim bölgelerinde bulunan katedrinler, kalsiyum bağımlı olarak homotipik hücre adezyonunda etkin olan transmembran glikoproteinlerdir (59). Katedrinler köken aldıkları dokuya göre adlandırılırlar, epitelyal hücrelerde bulunan E-katedrin, kas ve erişkin nöral dokularında bulunan N-katedrin, plasental kökenli katedrin ayrıca V-katedrin ve T-katedrin bulunmaktadır (59,60). E-katedrin normal dokular ile neoplastik dokularda eksprese edilirler ayrıca E-cad-herin ekspresyonundaki kayıp tümör hücrelerinin ayrışması ve invazyonunun başlamasına sebep olur (60).

Hyaluronat reseptörleri ve CD 44: Diğer adezyon moleküllerinin aksine CD 44 ve bunun spesifik izoformlarının pek çok karsinomda artış gösterdiği bilinmektedir (59).

İmmunglobulin süpergen ailesi (IgSf): Enflamasyonda hücrelerin endotele sıkı bağlanmasını kolaylaştıran, immungloblin (Ig) yapısı ile homolog yapıdaki immunglobulin süpergen ailesi elemanları, bir yada daha fazla Ig benzeri bölgeye sahiptir (59). Bu grupta sayılabilecek başlıca moleküller; T hücre reseptörleri, trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörleri, "Colony Stimulating Factor-1" (CSF-1) reseptörü, "neural cell adhesion molecule" (NCAM), "vascular cell adhesion molecule" (VCAM), "intercellular adhesion molecule" (ICAM-1) "carcinoembriyonik antijen" (CEA) ve "major histocompatibility" molekülüne benzer moleküller olarak sıralanabilir (59,60).

7.8. Katepsin-D: Normal siklik endometriumda luteal fazda ve karsinomlarda daha yüksek düzeylerde bulunduğu gösterilmiş bir lizozomal asit proteazdır (62). Nazeer ve ark (62) bir çalışmada tümör diferansiyasyonu ve myometriyum invazyon derinliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.

7.9. Tenasin: Tenasin yüksek moleküler ağırlıklı multifonksiyonel bir ekstrasellüler matriks glikoproteinidir. Gelişim ve neovaskülarizasyon aşamalarında

andiferansiye tümörlerin stromasında mezenkimal-epitelyal etkileşimle ilişkili olarak eksprese edilir (63) ve sitotaktin, hexabrachion protein, myotendinöz antijen, nöronektin ve glioma mezenkimal ekstrasellüler matriks gibi çeşitli farklı şekillerde adlandırılmıştır.

Tenasin molekülü disülfid bağlı bir hegzamerdir. Türlerine göre subunitin moleküler ağırlığı 190-320 kDa arasında değişir. Kültürde tenasin fibroblastlar ve glial hücreler tarafından üretilir ve salgınır (64). Normal insan dokusunda tenasin; fibroblastlar ve embriyonik mezenkimde, tendon ve ligamanlarda, gelişmekte olan kıkırdakta, dermoepidermal bileşkede, lamina propria ve kan damarlarının ekstrasellüler matriksinde gösterilebilir. Ekstrasellüler matrikste (ECM) kondroitin sulfat, proteoglikanları tenasine bağlayan tek proteindir. Görüldüğü gibi tenasinin dağılımı diğer ECM elemanlarından biraz farklılık gösterir.

Tenasin embriyogenez ve büyüme sırasında pek çok dokuda geçici olarak eksprese edilir (64); ayrıca iyileşen yaralarda ve tümör stromasında da bulunur (64). Normal erişkin insan dokularında tenasin damar duvarlarındaki düz kasta da değişken bir şekilde bulunabilir (64). Hücre adezyonu ve motilitesi, migrasyon, epitelyal hücrelerin yüzeyden dökülmesi, hücre büyümesinin uyarıcısı doku sınırlarının demarkasyonu ve doku yapılıma süreçlerinde de rol sahibi olabilir (64).

Tenasin ekspresyonu hücre proliferasyonu ve migrasyonu ile koreledir. Hücre göçünde hücrenin tenasine bağlanması geçicidir ve hemen ardından hızlı bir ayrışma oluşur. Fibronektin gibi tenasin de ligandın integrinler tarafından tanınması için arginilinglisin-aspartik asit sekansına ihtiyaç duyan cellsubstrate adezyon molekülüdür. Tenasin bağlayan bir integrin reseptörü gösterilmiştir (64). Tenasinin gliomlar, meme tümörleri, skuamöz hücreli karsinomlar ve akciğer karsinomları gibi pek çok tümörün stromasında eksprese edildiği bildirilmiştir (64); ve bu çalışmalarda tenasin ekspresyonu göreceli olarak mezenkimal yapıya spesifiktir. Tümörlerde tenasin ekspresyonu belki de tümör hücrelerinin çevre stromal hücreleri

tümör stroması olarak organize etmeye zorlamak gibi bir parakrin etkisi olabilir. Tenasin C ekspresyonu embriyogenez ve karsinogeneze sınırlı olmayıp birçok normal dokularda, reparatif ya da reaktif süreçlerde ve pekçok neoplazide de gösterilmiştir (65,66). Bunun yanı sıra tenasinin hücre adhezyonu, migrasyon ve yayılmasında rol oynadığına inanılmaktadır (66-69).

7.10. Onkogenler ve protein yapıda onkogenizasyon ürünleri: Onkogenler normal büyüme ve diferansiyasyonu ile ilgili protoonkogenlerden derive olurlar. Onkogenler onkoproteinler denen proteinleri kodlarlar, bunlar büyük oranda protoonkogenlerin normal ürünlerine benzerler fakat üretimleri büyüme faktörleri ya da diğer eksternal uyarılara bağımlı değildir.

Büyüme faktörleri; normal hücrelerin proliferasyonunu uyaran polipeptitlerdir. Bu tirozin kinazlar spesifik büyüme faktörünün bağlanmasıyla geçici olarak aktive olur, bu onkogenik reseptörlerde ise büyüme faktörünün varlığından bağımsız sürekli bir dimerizasyon ve aktivasyon vardır (6). Büyüme faktör üretimini artmış olması malign transformasyonla ilişkili proliferasyon artışında etkili olabilir (70).

"Epidermal Growth Factor" ailesi (EGF), intrasellüler tirozin kinaz bölgesine sahip ve moleküler düzeyde tanımlanan ilk transmembran glikoproteinidir. EGFR normal endometriyumda glandüler ve stromal hücrelerde bulunur (70). Neoplastik ve non-neoplastik endometriyumdaki EGFR ekspresyonlarında değişiklik ile bunun klinikopatolojik bulgular ve prognozla ilişkisi konusunda farklı çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir (61). Bir çalışmada ise artmış EGFR ekspresyonunun 0.3cm'den derin myometriyal invazyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). EGF ailesinin bir üyesi c-erbB-2 (e-neu) proto-onkogen ürünü endometriyal karsinomların ortalama %10'unda gösterilmiştir ve intraperitoneal metastatik hastalık varlığı ile ilişkilidir (72).

Sinyal iletiler proteinleri: Sitoplazmik sinyal taşıyıcı proteinlerin fonksiyonunu taklit eden pekçok onkoprotein tanımlanmıştır. Bu grupta G proteinlerinin sellüler proliferasyonun düzenlenmesinde önemli rol üstlenen ras ailesi (H-ras, N-ras, K-ras) yer almak-

tadır. Ras proto-onkogenleri proliferasyon ve diferansiyasyon için gerekli sinyallerin iletiminde rol oynayan ras proteinlerini kodlarlar (73). Normal endometriyumda da eksprese edilen K-ras düzeyleri endometriyal kanserlerde artmaktadır. Endometriyal kanserlerde ve bunun yanı sıra hiperplazilerde K-ras geninin 12 veya 13. kodonunda mutasyonlar bildirilmiştir (4,70,74). K-ras mutasyonunun diferansiyasyon azalması ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir (70).

Nükleer transkripsiyon proteinleri: Nükleusta yerleşmiş, spesifik aminoasit sekansları ve motifleri içeren büyüme ile ilişkili genlerin transkripsiyonunu düzenleyen proteinlerdir. Bu proteinleri kodlayan genlerde oluşacak bir mutasyon malign transformasyonla sonuçlanabilir. Myc, myb, jin ve fos onkogenlerinin ürünleri gibi birçok onkogen nükleusta yerleşmiştir.

Siklinler ve siklin bağımlı kinazlar; hücre döngüsünde G₀ fazından S fazına geçişi düzenleyen bir grup proteindirler. Siklin bağımlı kinazlar hücre içerisinde inaktive formda bulunurken siklinlerin bağlanması sonucunda fosforillenerek aktive olurlar. Özellikle siklin-D ekspresyonunun pekçok kanserde arttığı bilinmektedir (6).

7.11. Tümör supresör genleri ve protein yapılarında ürünleri: Proto-onkogenler hücre büyümesini tetikleyen proteinleri kodlarken, tümör supresör genlerin ürünleri hücre proliferasyonunu frenler. Bu genlerin fizyolojik görevi hücre büyümesini düzenlemek olduğundan tümör supresör geni ya da anti-onkogen terimleri yanlış kullanılmaktadır.

Nükleer transkripsiyon ve hücre döngüsünü düzenleyen moleküller; nükleusta lokalize olan ürünlerdir.

- *Rb geni:* 13. kromozomun q kolunun 14. bölgesinde bulunan ve retinoblastom olgularının tümünde ekspresyonunda değişiklikler gösterilmiş olan bir genidir. Ayrıca osteosarkom, malign fibröz histiyositom, leiomyosarkom, indifferansiyel sarkom, meme karsinomları, pulmoner karsinoidler ve küçük hücreli akciğer karsinomunda da bu gende yapısal değişiklikler bildirilmiştir (75).

• *p53 geni*: 17. kromozomun kısa kolunda (17p) lokalize olan p53 geninin mutasyonu ailesel olmayan insan kanserlerinde en sık görülen gen anomalisidir. p53 geninin mutasyonu, p53 proteininin artmış ekspresyonu ile sonuçlanır (49). DNA hasarı, hipoksi ve diğer streslerde hücre siklusunu G₁ fazında durdurarak genomunun korunması rolünü üstlenir (76-77). Normalde tümör supresör genler hücre proliferasyonunu baskımlarken mutant p53 geni bu işlevin kaybına ve düzensiz hücre büyümesine neden olur. Endometriyal adenokarsinomlarda %21 ile %48 arasında değişen oranlarda p53 protein ekspresyonunda artış bildirilmiştir (29,33). Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) ile yapılan moleküler analizle ise daha düşük sonuçlar elde edilmiş olup, p53 gen mutasyonu endometrium kansinomlarında %14-23 arası değişen oranlarda gözlenmektedir. Bu da, metastazın fokal ya da rejyonal olması durumunda PCR ile tespit edilememesi ile açıklanabilir (15) Endometriyum kanserlerindeki p53 ekspresyon artışının tanı anında ileri evre hastalık, uterus dışına yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (78). Endometriyal premalign lezyonlardan olan hiperplazilerde de p53 ekspresyonunda artış bildirilmesi, p53 gen mutasyonunun endometrium kansinomlarında geç dönem olayı olmayıp, erken dönemde meydana geldiği sonucunu doğrulamaktadır (29). p53 proteininin immunodokü kimyasal olarak nükleer ve sitoplazmik boyanmasının prognostik açıdan önemli bilgi sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır (79).

BRCA-1 ve BRCA-2 geni; bu genler familyal meme-ovarian kanser sendromlarında tümör supressör genleridir. BRCA-1 aynı zamanda sporadik over kansinomlarında tümör supressör genidir. BRCA-2'nin sporadik over kansinomlarındaki rolü açık değildir (80). BRCA-1/BRCA-2 mutasyonları kontrilateral meme kanserleri gelişmesinde predispozandır. Bilateral meme kansinomu olan olgularda radyoterapi sonrası lokal relaps olması, altta yatan BRCA-1 ve BRCA-2 gen mutasyonlarının işareti olabilir (81). Endometrial kanserlerde ise prognozda çok etkili olmadığı belirtilmiştir (82).

Sinyal iletimini düzenleyen moleküller; büyümeyi tetikleyen sinyallerin azaltılması (down regulation) ile görevli moleküllerdir. Bu gruptaki NF 1 (nörofibromatozis tip 1) geni ve APC (Adenomatöz Polipozis Koli) genlerinde mutasyon sonucunda ileride kansinom gelişimine öncülük edecek prekürsör lezyonlar ortaya çıkar.

Hücre yüzey reseptörleri; hücre yüzeyinde ekspresyon gösteren birçok molekül de hücre büyümesi ve davranışını düzenleyebilir. Bu moleküller, büyüme inhibitör faktör reseptörleri (örn. TGF- β) ya da sellüler adezyonu düzenleyen proteinler (örn. "katedrin"ler) olabilir.

7.12. bcl-2: bcl-2 proteini programlanmış hücre ölümünü engeller. bcl-2 eksikliği hastalığın rekürrensini gösteren bağımsız bir göstergesidir. Sitoplazmik bcl-2 boyanması, myometriyuma daha derine invaze tümörlerde daha az gözlenmiştir. Ayrıca lenf damarı invazyonu ve nükleer bcl-2 ekspresyonu pelvik lenf nodu metastazı ile ilintili olarak bildirilmiştir. Endometrioid tipte endometriyal kansinomda bcl-2 lokalizasyonu prognozun iyi bir göstergesi olabilir (83).

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial Carcinoma. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Fourth edition. New York: Springer-Verlag, 1994; 439-486.
2. Longacre TA, Kempson RL, Hendrickson MR. Endometrial hyperplasia, metaplasia and carcinoma. Obstetrical and Gynaecological pathology (Ed. Fox H.). Fourth edition. Churchill Livingstone, New York, 1995; 421-511.
3. Rose PG. Endometrial carcinoma. N. England J Med 1996; 335: 640-649.
4. Homesley HD, Zaino R. Endometrial Cancer. Prognostic Factors. Semin in Oncol 1994; 21: 71-78.
5. Platz CE, Benda JA. Female genital tract cancer. Cancer 1995; 75: 270-295.
6. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Neoplasia. In: Robbins Pathologic Basis of Disease. Sixth Edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1999; 260-327.
7. Gehring PA, Van LL, Olatidoye B, et al. Estrogen re-

- ceptor status determined by immunohistochemistry as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86: 2083-2089.
8. Rosai J. Female reproductive system. In: *Ackerman's Surgical Pathology* (Ed. Rosai J.). Eighth Edition. St Louis: Mosby, 1996; 1319-1563.
 9. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma. *Semin Oncol* 1994; 21: 64-70.
 10. Aziz H, Hussain F, Edelman S, et al. Age and race as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1996; 19: 595-600.
 11. Daniell HJ. More Advanced-stage tumors among smokers with endometrial cancer. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 439-443.
 12. Matthews RP, Hutchinson-Colas J, Maiman M, et al. Papillary serous and clear cell type lead to poor prognosis of endometrial carcinoma in black women. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 206-212.
 13. Clement PB, Scully RE. Endometrial hyperplasia and carcinoma. In: *Tumors and Tumorlike Lesions of the Uterine Corpus and Cervix* (Ed. Clement PB, Young RH). 1st Ed. Churchill Livingstone, New York, 1993: 181-264.
 14. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER, et al. Macrophage colony-stimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma: comparison with CA125 and the aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 112-119.
 15. Davies JL, Rosenshein NB, Anunes CM, et al. A review of the risk factors for endometrial carcinoma. *Obs Gyn Survey* 1981; 36: 107-116.
 16. Dallenbach F, Hellweg G. *Histopathology of the Endometrium*. (Ed. Dallenbach F.). Forth Edition. Springer-Verlag, Berlin, 1987; 93-298.
 17. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumours displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995; 26: 1260-1267.
 18. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417-432.
 19. Hendrickson MR, Longarche TA, Kempson RL. The uterine corpus in. *Diagnostic Surgical Pathology*. (Ed. Sternberg SS) Lippincott-Williams, Third edition 1999; 2203-2306.
 20. Jordan VC. Tamoxifen and endometrial cancer. *Lancet* 1988; 2:1019 (letter).
 21. Cuenca RE, Giachino J, Arredondo MA, et al. Endometrial Carcinoma Associated with breast carcinoma. Low incidence with tamoxifen use. *Cancer* 1996; 77: 2058-2063.
 22. Nola M, Jukic S, Ilic-Forko J, et al. Effects of tamoxifen on steroid hormone receptors and hormone concentration and the results of DNA analysis by flow cytometry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 331-336.
 23. Bookman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-17.
 24. Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: A histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 207-217.
 25. Ambros RA, Kurman RJ. Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992; 69: 1424-1431.
 26. Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, et al. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 29-36.
 27. Valsacchi L, Mangili G, Frigeno L, et al. Reliability of preoperative evaluation of prognostic factors in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 35-39.
 28. Gusberg SB. Virulence factors in endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 1464-1466.
 29. Ambros RA, Vigna PA, Figge J, et al. Observations on tumor and metastatic suppressor gene status in endometrial carcinoma with particular emphasis on p53. *Cancer* 1994; 73: 1686-1692.
 30. Boente MP, Yordan EL, McIntosh DG, et al. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 316-322.
 31. Benevolo M, Mariani L, Vocaturo G, et al. Independent prognostic value of peritoneal immunocytochemistry in

- endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 241-247.
32. Özsarım AA, Türker S, Dikmen Y, et al. p53 staining as a prognostic indicator in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999; 20: 156-159.
 33. Jika K, Sassano H, Ito K, et al. Immunohistochemical and in situ hybridization analysis of p53 in human endometrial carcinoma of uterus. *Anticancer Res* 1993; 13: 305-310.
 34. Larson DM, Copeland LJ, Gallager HS, et al. Prognostic factors in stage II endometrial carcinoma. *Cancer* 1987; 60: 1358-1361.
 35. Inoue Y, Obata K, Abe K, et al. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996; 1; 78: 1447-1451.
 36. Bell JG, Minnick A, Reid GC, et al. Relationship of nonstaging pathological risk factors to lymph node metastasis and recurrence in clinical stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 388-392.
 37. Fine BA, Valente PT, Feinstein GI, et al. VEGF, Flt-1, and KRD/flk-1 as prognostic indicators in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 33-39.
 38. Lukes AS, Kohler MP, Pieper CF, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53 and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 1994; 73: 2380-2385.
 39. Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 220-225.
 40. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 28-33.
 41. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part 1. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 247-254.
 42. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, et al. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part 2. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 255-260.
 43. Navari JR, Roland PY, Keh P, et al. Loss of estrogen receptor (ER) expression in endometrial tumors is not associated with de novo methylation of the 5' end of the ER gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 4026-4032.
 44. Niwa K, Murase T, Morishita S, et al. p53 overexpression and mutation in endometrial carcinoma: inverted relation with estrogen and progesterone receptor status. *Cancer Detect Prev* 1999; 23: 147-154.
 45. Hewbury R, Schuerch C, Goodspeed N, et al. DNA content as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 251-257.
 46. Kaleli S, Kösebay D, Beşe T, et al. A strong prognostic variable in endometrial carcinoma: flow cytometric S-phase fraction. *Cancer* 1997; 79: 944-951.
 47. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1998; 77: 1140-1144.
 48. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53, and p21 expression: a population-based endometrial carcinoma study. *J Clin Oncol* 1998; 17: 1382-1390.
 49. Heatley MK. Association between the apoptotic index and established prognostic parameters in endometrial adenocarcinoma. *Histopathology* 1995; 27: 469-472.
 50. Heatley MK. A high apoptotic index occurs in subtypes of endometrial adenocarcinoma associated with a poor prognosis. *Pathology* 1997; 29: 272-275.
 51. Bonatz G, Luttes J, Hedderich J, et al. Prognostic significance of a novel proliferation marker, anti-repp 86, for endometrial carcinoma: a multivariate study. *Hum Pathol* 1999; 30: 949-956.
 52. Heidebrecht HJ, Buck F, Steinmann J, et al. p100 a novel proliferation associated nuclear protein especially restricted to cell cycle phases S, G₂ and M. *Blood* 1997; 90: 226-233.
 53. Nordstrom B, Strang P, Bergstrom R, et al. A comparison of proliferation markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. Ki-67, proliferating cell nuclear antigen, and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer* 1996; 78: 1942-1951.
 54. Waraba K, Saito T, Fukunaka K, et al. Over-expression of heat shock proteins in carcinogenic endometrium.

- Int J Cancer 2001; 91: 448-456.
55. Nylandsted J, Rohde M, Brand K, et al. Selective depletion of heat shock protein 70 (HSP70) activates a tumor-specific death program that is independent of caspases and bypasses Bcl-2. *Cell Biology* 2000; 97: 7871-7886.
 56. Nanbu K, Konishi I, Mandai M, et al. Prognostic significance of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. *Cancer Detect Prev* 1998; 22:549-555.
 57. Geisler JP, Geisler HE, Tammela J, et al. A study of heat shock protein 27 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 347-350.
 58. Ciocca DR, Fuqua SA, Lock-Lim S, et al. Response of human breast cancer cells to heat shock and chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 1992;52:3648-3654.
 59. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion molecules: Novel molecular tools in tumor pathology. *Hum Pathol* 1994; 25: 849-856.
 60. Koukoulis GK, Patriarca C, Gloud VE. Editorial: Adhesion molecules and tumor metastasis. *Hum Pathol* 1998; 29: 889-892.
 61. Nei H, Saito T, Tobioka H, et al. Expression of component desmosomal proteins in uterine endometrial carcinoma and their relation to cellular differentiation. *Cancer* 1996; 78: 461-470.
 62. Nazeer T, Malfetano JH, Fosano TG, et al. Correlation of tumor cytosol Cathepsin D with differentiation and invasiveness of endometrial adenocarcinoma. *J Clin Pathol* 1992; 97: 764-769.
 63. Erickson HP, Bourdon MA. "Tenascin": an extracellular matrix protein prominent in specialized embryonic tissues and tumors. *Annu Rev Cell Biol* 1989; 5: 71-92.
 64. Koukoulis GK, Gould VE, Bhattacharyya A, et al. "Tenascin" in normal, reactive, hyperplastic and neoplastic tissue: Biologic and pathologic implications. *Hum Pathol* 1991; 22: 636-643.
 65. Koukoulis GK, Howedy AA, Korhonen M, et al. Distribution of "Tenascin", cellular fibronectins and integrins in the normal, hyperplastic and neoplastic breast. *J Submicro Cytol Pathol* 1993; 25: 285-295.
 66. Juhasz A, Bardos H, Repassy G, et al. Characteristic distribution patterns of "Tenascin" in laryngeal and hypopharyngeal cancers. *Laryngoscope* 2000;110:84-92.
 67. Jähkölä T, Toivonen T, Virtanen I, et al. "Tenascin"-C expression in invasion border of early breast cancer: A predictor of local and distant recurrence. *Br J Cancer* 1998; 78: 1507-1513.
 68. Ramos DM, Chen B, Regezi J, et al. "Tenascin"-C matrix assembly in oral squamous carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 75: 680-687.
 69. Xue Y, Li J, Latjehouwers M, et al. Expression of periglandular "Tenascin"-C and basement membrane laminin in normal prostate, benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma. *Br J Urol* 1998; 81: 844-851.
 70. Berchuck A, Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer* 1995; 76: 2034-2040.
 71. Gershtein ES, Shatskaya VA, Kootyleva OI, et al. Comparative analysis of the sensitivity of endometrial cancer cells to epidermal growth factor and steroid hormones. *Cancer* 1995; 76: 2524-2529.
 72. Berchuck A, Rodriguez G, Kinney RB, et al. Overexpression of HER-2/neu in endometrial cancer is associated with advanced stage disease. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 15-21.
 73. Anonymous American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2843-2877.
 74. Enomoto T, Fujita M, Inoue M, et al. Alteration of the p53 tumor suppressor gene and activation of c-K-ras-2 protooncogene in endometrial adenocarcinoma from Colorado. *Am J Clin Pathol* 1995; 103: 224-230.
 75. Sasano H, Comerford J, Silverberg SG et al. An analysis of abnormalities of the retinoblastoma gene in human ovarian and endometrial carcinoma. *Cancer* 1990; 66: 2150-2154.
 76. Editorial. Locker J. Tumor suppressor genes and the practice of surgical pathology. *Hum Pathol* 1995; 4: 359-361.
 77. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, et al. American Joint Committee on Cancer prognostic factors consensus conference. *Cancer* 2000; 88: 1739-1757.
 78. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A, et al. Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in

- carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol* 1999; 43: 1039-1044.
79. Soong R, Knowles S, Williams KE, et al. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1996; 74: 562-567.
80. Gras I, Cortes J, Diez O, et al. Loss of heterozygosity on chromosome 13q12-q14, BRCA-2 mutations and lack of BRCA-2 promoter hypermethylation in sporadic epithelial ovarian tumors. *Cancer* 2001 Aug 15;92:787-795.
81. Bremer M, Steinmann D, Dork T, et al. Bilateral breast carcinoma and local recurrence: prevalence of BRCA-1 and BRCA-2 gene mutations in an unselected patient sample. *Strahlenther Onkol* 2001;177:325-329.
82. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;83:445.
83. Sakuragi N, Ohkouchi T, Hareyama H, et al. Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1998; 17; 79: 153-158.