

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUMUN ENDOMETRİOİD
KANSERLERİNDE GLUT-1 VE MASPİN
EKSPRESYON İNSİDANSI, REKÜRRENS VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

DR.SADIK SÖZDİNLER

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2016

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUMUN ENDOMETRİOİD
KANSERLERİNDE GLUT-1 VE MASPİN
EKSPRESYON İNSİDANSI, REKÜRRENS VE
SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR.SADIK SÖZDİNLER

TEZİN DANIŞMANI
PROF. DR. UĞUR SAYGILI

İZMİR-2016

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Berrin Acar, Prof. Dr. Bülent Gülekli, Prof. Dr. Cemal Posacı , Prof. Dr. Erbil Doğan , Prof. Dr. Murat Celiloğlu , Prof. Dr.Sabahattin Altunyurt , Prof. Dr. Turhan Uslu , Prof . Dr. Uğur Saygılı , Prof Dr Yakup Erata, Doç. Dr. Bahadır Saatlı , Doç. Dr. Emre Okyay , Yr. Doç. Dr. Sefa Kurt'a ve uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren , her konuda danışmanlığımı yapan değerli Uz.Dr.Erkan Çağlıyan'a, bu tezin gerçekleşmesinde büyük rolü olan Patoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Meral Koyuncuoğlu'na , Dr. Evren Uzun'a , tezin istatistik değerlendirmesinde yardımcı olan Sayın Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a, gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin hazırlanması sırasında bana manevi olarak destek olan ve sabır gösteren çok sevgili çalışma arkadaşlarım Dr.Dilay Gökdeniz , Dr. Burak Arslan , Dr İhsan Atabay , Dr. Aygün Akberova , Dr. Ufuk Atlıhan , Dr. Aslı Akdöner , Dr. Ezgi Bilicen , Dr.Buket Çetintaş , Dr. Onur Yavuz , Dr. Aytuğ Avşar , Dr. Demet Sayım Acar , Dr . Anıl İncedere, Dr. Tunç Timur , Dr.Sümeyra Koç , Dr. Ceren Aydın , Dr. Samican Özmen, Dr.Ceren Terzioğlu'na , patoloji laboratuvar teknisyeni Ayşen Çayan'ya ve tüm hayatım boyunca bana destek veren biricik aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sadık Sözdinler

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	I
İçindekiler	II
Tablo Listesi	III
Şekil Listesi	IV
Kısaltmalar	V
Özet	1
Abstract	2
<u>1. GİRİŞ VE AMAÇ</u>	3
<u>2. GENEL BİLGİLER</u>	5
2.1. Uterusun Anatomisi	5
2.2. Uterusun Embriyolojik Gelişimi	5
2.3. Uterusun Histolojisi	5
2.4. Endometriyumun Normal Biyolojisi	5
2.5. Endometriyal Hiperplaziler	5
2.5.1. Atipisiz Hiperplaziler	6
2.5.2. Atipik Hiperplaziler	6
2.6. Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi	6
2.7. Endometriyal Kanserler	7
2.7.1. Endometriyal Kanserin Epidemiyolojisi	7
2.7.2. Endometriyal Karsinomda Etiyoloji ve Risk faktörleri	7
2.7.3. Endometriyal Karsinomların Sınıflaması	7
2.7.4. Endometriyal Karsinom Histopatolojisi	8
2.7.5. Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler	12
2.7.6. Tedavi	15
2.7.7. Takip	21
<u>3. GEREÇ VE YÖNTEM</u>	23
3.1. Hasta Seçimi	25
3.2. Boyama	26
3.3. İmmunhistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	26
3.4. İstatistiksel Analiz	27
<u>4. BULGULAR</u>	28
<u>5. TARTIŞMA</u>	43
<u>6. SONUÇLAR</u>	50
<u>7. KAYNAKLAR</u>	52

TABLO LİSTESİ

Tablo-1: WHO'ya göre hiperplazi sınıflaması	6
Tablo-2: Endometriyum tümörlerinde modifiye WHO ve ISGYP sınıflaması	8
Tablo-3: Endometriyum tümörlerinde histolojik <i>gradeleme</i>	9
Tablo 4: Endometriyum tümörlerinde TNM, FIGO ve evrelemesi	13
Tablo 5: Cerrahi-Patolojik Bulgular ve Evreye Bağlı Olarak Postoperatif Tedavi Algoritması	17
Tablo-6: Olguların yaş, evre, <i>grade</i> , myometriyal invazyon , pelvik/paraaortik lenf nodu pozitiflikleri , LVSI pozitifliği bilgileri tablosu	23
Tablo-7: Çalışmada kullandığımız immün belirleyicilerin konsantrasyon, klon ve markaları	26
Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların özellikleri	29
Tablo -9: Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı ..	30
Tablo-10: Olgularda periton sitolojisine göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı	32
Tablo-11: Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	32
Tablo-12: Tümörlerde evrelendirme durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	33
Tablo-13: Tümörlerde myometriyal invazyon durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	33
Tablo-14 : Metastaz durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	34
Tablo-15 : LVSI durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	34
Tablo-16 : Ek tedavi ihtiyacına göre membranöz GLUT-1 boyanması	35
Tablo-17 : Nüks durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	35
Tablo-18 : 5 yıllık sağkalım durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	36
Tablo-19: GLUT-1'in boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi	36
Tablo -20: Tümör ve kontrol grubunda membranöz Maspın boyanma yaygınlığı ..	37
Tablo-21: Olgularda periton sitolojisine göre nükleer Maspın boyanma yaygınlığı	38

Tablo-22: Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre nükleer M a s p i n 1 boyanması	39
Tablo-23: Tümörlerde evrelendirme durumuna göre nükleer Maspın boyanması ...	39
Tablo-24: Tümörlerde myometriyal invazyon durumuna göre nükleer Maspın boyanması	40
Tablo-25 : Metastaz durumuna göre nükleer Maspın boyanması	40
Tablo-26 : LVSI durumuna göre nükleer Maspın boyanması	41
Tablo-27 : Ek tedavi ihtiyacına göre nükleer Maspın boyanması	41
Tablo-28 : Nüks durumuna göre nükleer Maspın boyanması	42
Tablo-29 : 5 yıllık sağkalım durumuna göre nükleer M a s p i n boyanması	42
Tablo-30: Maspın'ın boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: Endometrioid karsinom olgusunda GLUT-1'in pozitif boyanması (x400) .	31
Şekil-2: Endometrioid karsinom olgusunda GLUT-1'in negatif boyanması (x400)	31
Şekil-3: Endometrioid karsinom olgusunda Maspın'ın pozitif boyanması (x400) .	38

KISALTMALAR

cdk: siklin bağımlı kinaz

EA: Endometrioid adenokarsinom

EGFR: Epithelial growth factor receptor

EİN: Endometriyal intraepitelyal neoplazi

ER: Östrojen reseptörü

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

Gal-3 : *Galectin-3*

GLUT-1: *Glucose transporter-1*

H&E: Hematoksilen-eozin

HIF-1alfa: *Hypoxiainducible factor-1alfa*

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*

SK: Serviks karsinom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organisation*)

SHK : Skuamöz hücreli karsinom

AK: Adenokarsinom

LNМ: Lenf nodu metastazı

LVSI: lenfovasküler saha invazyonu

ÖZET

ENDOMETRİYUMUN ENDOMETRİÖİD KANSERİNDE GLUT-1 VE MASPİN EKSPRESYON İNSİDASI, REKÜRRENS VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Endometrium kanseri kadın genitel sisteminde en sık rastlanan malignitedir. En sık gözlenen semptomu postmenapozal kanamadır. Prognozu en çok etkileyen faktör evredir. Daha önce çeşitli kanser olgularında yapılan çalışmalarda GLUT-1 ve Maspın'ın kanser evresi ve doğal olarak prognoz üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. GLUT-1 ve Maspın'ın tümör progresyonu ve metastatik yayılımında fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı GLUT-1 ve Maspın ekspresyonunun endometrioid tip endometrial kanserlerde artışı ve prognozu etkileyecek klinikopatolojik faktörler ile ilişkisini araştırmaktır.

YÖNTEM: 2011-2012 yıllarında opere olmuş tip 1 endometrium kanserli 68 olgunun patoloji blokları elde edildi. Sekretuar ve proliferatif endometrium tanıları olan 68 kontrol hastası ile birlikte GLUT-1 ve Maspın boyamalarıyla immunohistokimyasal analizi yapıldı. Sonuçlar patologlar eşliğinde değerlendirildi.

SONUÇLAR: GLUT-1 ve Maspın'ın ekspresyonun yaygınlığı endometrioid adenokarsinomlarda belirgin olarak yüksek bulundu ($p < 0.001$). GLUT-1 ve Maspın'ın ekspresyon yaygınlığı, lenf nodu metastazı, peritoneal sitoloji pozitifliği, metastaz ve rekürrens ile korelasyon göstermedi. Hasta grubunda, LVSI ve myometriyal invazyon oranı, GLUT-1 yaygınlığı ile korelasyon gösterdi ($p: 0,026$, $p:0,024$). Maspın yaygınlığında ise hasta grubunda sınıflandırılmış evre ve ek tedavi gereksinimi anlamlı olarak yüksek saptandı ($p: 0,019$, $p:0,042$). Sağkalım ise sınırda anlamlı olarak Maspın yaygınlığında düşük saptandı ($p: 0,085$)

TARTIŞMA: Bu çalışma GLUT-1 ve Maspın ekspresyonunun endometrioid tip endometrial kanserinde pozitif olarak görüldüğünü gösteren daha ileri bir kanıt oluşturmaktadır. Ayrıca GLUT-1'in tümör progresyonu ve metastazı için önemli bir etken olduğunu desteklemektedir. Çalışma sonucunda Maspın'ın prognozu gösteren parametrelerde (evre, sağkalım kısalığı) daha etkili bir ajan olduğu görülmüştür.

ANAHTAR KELİMELE: Endometrium kanseri , GLUT-1 , Maspın , Prognoz

ABSTRACT

THE INCIDENCE OF GLUT-1 AND MASPIN EXPRESSION IN ENDOMETRIOID ENDOMETRIUM CARCINOMA, RELATIONSHIP WITH RECURRANCY AND SURVEY

OBJECTIVE: Endometrium carcinomas are the most common malignancies in female genital system. The most common symptom is postmenopausal bleeding. Stage is the most important factor in prognosis. In earlier studies with several carcinomas it is proved that GLUT-1 and Maspin effects the stage and naturally the prognosis of the patient. It's been shown that GLUT-1 and Maspin have been shown to function in tumor progression and metastatic spread. The aim of this study was to investigate the relationship between elevation of GLUT-1 and Maspin expression in type -1 endometrial carcinomas, their relationship with the factors that effects the prognosis.

METHOD: The pathologic blocks of 68 patients who had undergone operation because of endometrial carcinoma in 2011-2012, are retrieved from the archives With 68 control patients which had proliferative and secretory endometrium Immunohistochemical analysis was performed. Results were evaluated with the pathologist.

RESULTS: Both GLUT-1 and Maspin expression was found to be significantly high in adeno carcinomas. ($p < 0.001$). GLUT-1 and Maspin expression was not correlated with lymph node metastasis, positive periton cytology, metastasis and recurrancy. In patients group, lenfovascularity area invasion and myometrial invasion are correlated with high GLUT-1 expression ($p: 0,026$, $p: 0,024$) Stage and need of extra therapy were higher with Maspin in patients group ($p: 0,019$, $p : 0,042$). Survey was borderline significant with Maspin expression ($p: 0,085$)

DISCUSSION: This study is some kind of proof that GLUT-1 and Maspin expression is positive in type 1 endometrial carcinomas. This study supports that GLUT-1 is an important fact for tumor progression and metastasis. At the end of the study it was clear that Maspin is a more effective agent in parameters which shows us the prognosis (stage, survey).

KEYWORDS: Endometrial Carcinoma, GLUT-1, Maspin, Prognosis

1. GİRİŞ VE AMAC

Endometriyal karsinomlar, kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir (1). Endometrioid adenokarsinomlar ise en sık görülen tiptir. Hemen her vaka hormona bağımlıdır; obezite, ekzojen hormon alımı ve yüksek östrojen seviyesi ile ilişkilidir. Bu tip endometriyum karsinomları, endometriyal hiperplaziden gelişmektedir (2), onkojen mutasyonu ve tümör süpresör genlerin kaybıyla oluşan bir dizi genetik değişikliklerin karsinogenezinde önemli rolleri vardır. Proliferasyon ve apoptoz dengesi bozuldukça, endometriyum hiperplaziden karsinoma kadar değişiklikler gösterebilir. Endometriyumun nadir görülen seröz karsinomları ise daha çok endometriyal intraepitelyal neoplaziden gelişmektedir. Hormon ilişkili olmadığı gibi postmenapozal dönemde atrofik endometriyum zemininde gelişirler (3).

Tüm kanserlerde olduğu gibi tümör süpresör genlerin kaybı endometriyal karsinomlarda önemli bir etkiye sahiptir. Maspin , serpin süperailesine bağlı , 18q21,3 genine lokalize bir serin proteaz inhibitörüdür. (4) Maspinin meme kanseri hücrelerinde motilite , invazyon ve metastaz üzerine negative etkileri daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (5 – 10). Maspinin bir tümör süpresör gen olan p53 yolunu da etkilediği ve anjiogenezi inhibe ederek kanser patogenezinde rol oynadığı saptanmıştır (11) . Yine invivo yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki , maspinin prekanseröz lezyonlardaki over-ekspresyonu malign davranış ile koreledir (12). Jinekolojik kanserlerde yapılan çalışmalar kendi içlerinde çelişki göstermektedir. Bazı çalışmalarda over kanserlerinde maspinin overekspresyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Daha önce endometriyal kanserlerde yapılan çalışmada maspin ekspresyonunun endometrioid endometriyum kanserlerde yüksek saptandığı bulunmuş fakat bu yüksekliğin diğer parametreler olan rekürrens ve sağkalımla ilişkisi araştırılmamıştır.

Glut-1, HIF-1 tarafından hipoksik durumlarda aktive olan sodyum bağımsız glukoz taşıyıcı aile üyesidir. Normal koşullarda eritrositler , periferel sinirler , renal tübüller , lenf nodları ve kan beyin bariyerinde eksprese edilir (13,14) . Glut-1 ekspresyonu malign transformasyonun yüksek potansiyelli bir belirteci olarak görülmektedir (15) . Glut-1'in epitelyal kanserlerdeki etkisi geniş yelpazeli çalışma serilerinde ortaya konmuş olmasına rağmen , endometrium kanserinde endometrial epitelyal dokudaki ekspresyonu net bir biçimde tespit edilememiştir.

Bu çalışmanın amacı başlıca , Glut -1 ve Maspın ekspresyonlarının endometrioid tip endometriyal kanserlerde yükselip yükselmediğini araştırmaktır. Bununla birlikte ekspresyon gözlenen hastaların sağkalım ve rekürrens oranlarına bakılarak bu belirteçlerle arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUSUN ANATOMİSİ

Uterus, rektum ve mesane arasında yerleşmiş, round ve utero-overyan ligamentlerle desteklenen ve pelvik periton ile çevrili bir organdır. Uterus, fundus, korpus ve istmus bölümlerinden oluşur. Reprodüktif çağda, uterusun boyutu ve ağırlığı pariteye göre değişmektedir. Hiç doğum yapmamış bayanlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında; 40–100 gr ağırlığındadır. Multigravidlerde bu değerler artmaktadır (16).

2.2. UTERUSUN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Embriyolojik olarak mezodermal orijinli olup 8.-9. haftalarda mülleriye duktusların füzyonuna sekonder gelişir. 20. haftaya kadar endometriyum tek katlı kolumnar epitel altında kalın fibroblastik stromadan oluşur. 20. haftadan sonra yüzey epiteli stromaya invajinasyon göstererek glandüler yapıları oluşturur (17).

2.3. UTERUSUN HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak uterus duvarı mukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere 3 tabakadan meydana gelir (18). Bu tabakalar endometriyal karsinomlu hastaların evrelemesi, tedavi seçimi ve dolayısıyla prognoz belirlenmesi için hem patolojik hem de klinik olarak kullanılmaktadır.

2.4. ENDOMETRİYUMUN NORMAL BİYOLOJİSİ

Endometriyum reprodüktif dönemde daha çok 2/3'lük üst kısmında siklik morfolojik değişiklikler gösterir ki bu bölgeye fonksiyonel tabaka denir. 1/3'lük alt (bazal) tabakada ise morfolojik değişiklikler minimaldir. Postmenapozal dönemde ise endometriyum neonatal-fetal dönemdeki haline döner. Sekretuar veya proliferatif aktivite göstermeyen ince mukozada azalmış sayıda glandlar küboidal epitel ile döşelidir (18).

2.5. ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER

Endometriyal hiperplazi, proliferatif endometriyuma göre gland/stroma oranının artmasıyla birlikte çok sayıda kistik dilate, irregüler şekilli glandların proliferasyonudur. Atipisiz ve atipili olarak ikiye ayrılır. Bunlar da basit ve kompleks olarak 2 alt tipe bölünür (Tablo-1) (19). Bu sınıflamanın amacı, hiperplazi tiplerinin kansere dönüşme olasılığını

belirlemektir. Atipisiz hiperplazilerin %2'si; atipili hiperplazilerin %23'ü karsinoma progresyon gösterir (20). Son yapılan genel insidans çalışmasında atipili hiperplaziler 100.000'de 56; kompleksler ise 213 oranında tespit edilmiştir (21). Glandların kompleks arşitektürde olması karsinoma progresyonu arttırsa da atipi kadar etkili değildir. Basit atipik hiperplaziler oldukça nadir olduğu için atipik hiperplazileri kompleks olarak kabul edebiliriz (20).

Tablo-1: WHO'ya göre hiperplazi sınıflaması

Hiperplazi (Tipik)	Atipik Hiperplazi
Atipisiz Basit Hiperplazi	Basit Atipik Hiperplazi
Atipisiz Kompleks Hiperplazi	Kompleks Atipik Hiperplazi

2.5.1. Atipisiz Hiperplaziler

Basit atipisiz hiperplazilerde gland yapıları genellikle kistik dilate veya angülerdir. Glandlar atipi içermeyen elonge nukleuslu psödostratifiye epitel ile döşelidir. Kompleks atipisiz hiperplazide ise gland yapıları lümene ve stromaya doğru dallanmalar ve tomurcuklanmalar gösterir. Skuamöz epitel morülleri eşlik edebilir. Genelde gland/stroma oranında gland lehine belirgin artış izlenir (22).

2.5.2. Atipik Hiperplaziler

Epitelde aksiyel polarite kaybı, nükleer membranda irregülarite, belirgin nükleol, berrak veya yoğun kromatin izlenir. Basit atipili hiperplazide, basit hiperplazi arşitektüründe glandlarda hücre atipisi mevcuttur. Ancak bu alt tip son derece nadirdir. Sık görülen kompleks atipik hiperplazide artan kompleks yapıdaki gland sayısı ve skuamöz morüller nedeniyle stroma daralır (22).

2.6. ENDOMETRİYAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN), seröz karsinomların prekürsörü varsayılmaktadır. Genellikle atrofik endometriyumda glandüler epitelde seröz karsinoma benzer malign hücre proliferasyonu ile karakterlidir. Bu lezyona endometriyal karsinoma in situ veya yüzeyel seröz karsinom demek çok doğru değildir. Çünkü uterus dışına veya peritona yayılabilmektedir. Bazı olgularda ise invaziv seröz veya berrak hücreli karsinom ile birliktelik gösterebilir (21-23).

2.7. ENDOMETRİYAL KANSERLER

2.7.1. Endometriyal Kanser in Epidemiyolojisi

Endometrial kanserler kadınlarda görülen tümörlerin % 4-6'sını oluşturmaktadır (24) ve dünya çapında her sene 150,000 yeni vaka ile gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen 4. en sık tümördür (25,26). Ülkeden ülkeye değişmekle beraber Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir (16).

2.7.2. Endometriyal Karsinomda Etiyoloji ve Risk faktörleri

Endometriyal karsinomların etiyolojisinde temelde hormonal faktörler suçlanmaktadır.

A. Hormonal stimülasyon: Karşılanmamış östrojen tedavisi endometriyal kanser riskini arttırmaktadır (27). Postmenapozal kadınlarda yüksek östron ve albumine bağlı östrodiol seviyesi yüksekliği riski arttırmakla beraber total, serbest ve albumine bağlı östrodiol seviyesinin premenapozal kadınlarda riski arttırmadığı saptanmıştır (28). Yüksek androstenedion seviyesi hem pre hem postmenapozal dönemde bir risk faktörüdür (29,30). Hastalarda östrojen replasman tedavisinde riski azaltan faktörler ise hormon replasmanına progestin eklenmesi, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içimidir (31,32).

B. Yapısal faktörler: Obezite, iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Yağ dokuda androjenlerin periferik aromatisasyonu ile östrojene dönüşümü artırır (33,34). Diyabet, bağımsız risk faktörü olup riski 1,2- 2,1 arasında artırır (35). Erken menarş, geç menapoz ve nulliparite riski arttıran diğer faktörlerdir (36). İnfertilite ve polikistik over sendromu da karşılanmamış östrojen stimülasyonuna neden olmaktadır (37).

C. Diyet: Total kalori ve protein alımı; et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağ tüketimi sıklığı kanser riski ile ilişkilidir. Diyet yanı sıra enerji tüketiminin azalması ve sedanter yaşam da belirlenmiş risk faktörleridir (38,39).

2.7.3. Endometriyal Karsinomların Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğuna (ISGYP) göre en son sınıflama yapılmıştır (Tablo-2). Ancak modifiye WHO sınıflaması seröz karsinomları, seröz papiller olarak adlandırmaktadır. Seröz karsinomlar genelde papiller patern göstermekle beraber villoglandüler, müsinöz ve berrak hücreli karsinomda da papiller arşitektür görülebilir. Bu yüzden bu terimden kaçınılmalıdır (40).

Tablo–2. Endometriyum tümörlerinde modifiye WHO ve ISGYP sınıflaması

ENDOMETRİÖİD ADENOKARSİNOM
Villoglandüler
Sekretuar
Silyalı
Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Adenokarsinom
SERÖZ KARSİNOM
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM
MÜSİNÖZ ADENOKARSİNOM
SKUAMÖZ HÜCRELİ KARSİNOM
TRANSİZYONEL HÜCRELİ KARSİNOM
KÜÇÜK HÜCRELİ KARSİNOM
MİKST KARSİNOM
ANDİFERANSİYE KARSİNOM

2.7.4. Endometriyal Karsinom Histopatolojisi

Endometrioid Adenokarsinom

Endometriyum kanserlerinin %75'inden fazlasını oluşturur (40). 2. dekattan 8. dekada kadar her yaşta, ortalama 59 yaşında görülür. Genelde anormal vajinal kanama ile semptom verir, nadiren asemptomatiktir. Endometriyal veya servikal smear ile kesin tanısı zordur, endometriyal biyopsi veya küretaj ile kesin tanı verilmesi daha kolaydır. Makroskopik olarak ekzofitik, bazen polipoid gelişim gösterir. Myometriyal invazyon uterusun büyümesine neden olabilir. %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücreli alan içermez. *Gradeleme*, arşitektürel, nükleer veya her ikisine göre yapılmaktadır. Arşitektürel (histolojik) *grade* solid alanların oranına (Tablo-3), nükleer *grade* ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir.

Tablo-3: Endometriyum tümörlerinde histolojik *gradeleme*

<i>Grade 1</i>	%5'den az solid alan
<i>Grade 2</i>	%6–50 solid alan
<i>Grade 3</i>	%50'den fazla solid alan

Histolojik gradeleme yapılırken skuamöz diferansiyasyon alanları dikkate alınmaz. Nükleer *grade 1*'de nükleuslar oval, hafif iri, kromatin dağınık görünümündedir. *Grade 3*'de nükleuslar belirgin iri ve pleomorfik, irregüler, kaba kromatinli, belirgin eozinofilik nükleollüdür. *Grade 2* ise bu ikisi arasında özelliklere sahiptir. Mitoz bağımsız bir histolojik değişken olmakla beraber genelde *grade* ile beraber sıklığı artar. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ve WHO (World Health Organisation)'ya göre tümörler hem nükleer hem arşitektürel özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir.

Endometrioid Adenokarsinomun Histopatolojik Varyantları Villoglandüler Karsinom

Endometrioid karsinomun papiller arşitektür gösteren alt tipidir. Oval nükleuslu kolumnar hücrelerle döşeli ince fibrovasküler kora sahip papiller uzantılar içerir (41,42). Süperfisiyel myometriyal invazyon yaparlar. Nükleer *grade* düşüklüğü seröz karsinomdan ayırt etmede yardımcıdır. Tedavisi ve prognozu endometrioid karsinomla aynıdır.

Sekretuar Karsinom

Endometriyum karsinomunun nadir görülen bir varyantıdır. Çoğu hasta postmenapozal dönemdedir veya endometriyum karsinomu için progestin tedavisi almıştır. İyi diferansiye glandları döşeyen tek sıralı hücrelerde supra ve subnükleer vakuolizasyon mevcuttur (43). Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Berrak hücreli karsinom, sıklıkla papiller, kistik ve solid paternler gösterir. Nükleer atipi belirgin olup hobnail hücreleri karakteristiktir. Sekretuar karsinomun tedavisi endometrioid ile aynı olup prognozu oldukça iyidir (44).

Silyalı Karsinom

Düşük *gradeli* endometrioid karsinomun nadir görülen bir varyantıdır. En önemli özelliği silyalı proliferasyonun bile karsinom olabilmesidir. Ekzojen östrojen tedavisi ile

ilişkilidir. İyi differansiye genelde kribriform glandlar oluştururlar (45). Bu glandları döşeyen epitel irregüler nükleer membranlı, kaba kromatinli, belirgin nukleollü, eozinofilik sitoplâzmalı, silyalıdır. Prognozu oldukça iyidir, hiçbir hastada rekürrens veya kansere bağlı ölüm bildirilmemiştir (39).

Skumöz Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom

Çoğu endometrioid karsinomda skumöz diferansiyasyon mevcuttur ancak %10 ve daha fazla olduğu zaman skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom olarak adlandırılmaktadır. Daha önce skumöz komponentin diferansiyasyonuna göre isimlendirme Adenoakantoma ve Adenoskumöz karsinom olarak yapılmaktaydı. Son çalışmalarda bu ayrımın prognozu değiştirmedığı, prognozun histolojik ve nükleer *grade* ile paralel olduğu saptanmıştır (46). Endometrioid karsinom ile skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinomun kliniği, prognozu ve tedavisi aynıdır (47).

Seröz Karsinom

Geçen 30 yılda seröz karsinomların morfolojik özellikleri iyi tanımlanmıştır (48, 49, 50). Bazılarında papiller arşitektür tariflenmiştir. Diğer papiller patern oluşturabilecek endometriyum karsinomlarından ayırt etmede en önemli özelliği belirgin sitolojik atipidir. Görülme sıklığı %1-10 arasındadır (1,26). Endometrioid tipe göre ortalama görülme yaşı (65-70 y) daha ileridir. Makroskopik olarak ekzofitik, papiller olup invazyon derinliğini değerlendirmek zordur. Seröz karsinoma benign görünümlü bir polip veya endometriyal intraepitelyal karsinom eşlik edebilir. Seröz karsinoma genelde kalın, kısa ve fibröz papillalar olmakla beraber ince papillalar da görülebilir (51). Kübik veya hobnail hücreler yanı sıra eozinofilik ve berrak sitoplâzmalı poligonal hücreler bulunabilir. Belirgin nükleer atipi (*grade 3*) bütün vakalarda mevcut olup bazısında da multinükleer, dev ve bizar nukleuslu hücreler izlenebilir. Mitoz, atipik mitoz ve psammom cisimleri de sıklıkla tespit edilir.

Berrak Hücreli Karsinom

Geçmişte renal hücreli karsinoma benzetildiği için mezonefrik orijinli olduğu düşünülen bu tümör mülleriyen kökenlidir (52). Endometriyum karsinomlarının %1- 6'sını oluşturan bu tümör tipinde solid, papiller, tubuler ve kistik paternlerde berrak- eozinofilik sitoplazmalı veya hobnail şeklinde hücreler görülür. Bu hücreler intrasitoplazmik glikojen

nedeniyle PAS (+) ve diastaz (-) olarak izlenir. Nükleer atipi ve mitoz belirgindir. Stromada seröz karsinomdan farklı olarak hyalinizasyon ve immunhistokimyasal olarak daha az oranda p53 (+)'liği görülmesi dikkati çeker (53).

Müsinöz Adenokarsinom

Nadir görülen bu tip, endoserviksin müsinöz karsinomuna benzerdir. Hücrelerin yarısından çoğunda PAS (+) ve diastaz rezistan intrasitoplazmik müsin olması gerekir. Glanduler veya villoglandüler bir yapıya sahip bazıları müsin ve nötrofil dolu kistik alanlar tipiktir. Sekretuar karsinomdan farklı olarak müsin granüler veya köpüksüdür.

Skumöz Hücreli Karsinom

Bugüne kadar 70 vaka bildirilmiş olup oldukça nadir, servikte olduğu gibi çeşitli derecelerde diferansiyasyon gösteren skumöz hücrelerden oluşur. Servikal stenoz ve pyometra ile ilişkilidir.

Transizyonel Hücreli Karsinom

Tümöral hücrelerin %90 veya daha fazlasının ürotelyal transizyonel hücrelerden oluştuğu tümörlerdir. Papiller yapıda olup hepsi sitokeratin 20 (-), yarısı sitokeratin 7 (+) saptanmıştır (54,55).

Küçük Hücreli Karsinom

Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzeyen endometriyum tümörüdür. Bu tümörlerin çoğu sitokeratin ve nöroendokrin *markerlar* ile (+); yarısı vimentin (+) saptanmıştır.

Mikst Karsinom

Bir endometriyal kanser 2 veya daha fazla tipin kombinasyonundan oluşabilir. Mikst karsinom diyebilmek için bir komponentin en azından tümörün %10'unu oluşturması gerekmektedir. Mikst seröz ve endometrioid kanserlerde %25 kadar seröz komponent bulunuyorsa saf seröz karsinom gibi davranmaktadır (56).

Andiferansiye Karsinom

Epitelyal yapıda ancak herhangi bir kategoriye sokulamayan tümörlerdir (57). Ancak bu tip tümörler aynı zamanda solid komponenti belirgin *grade* 3 tümörler olarak da değerlendirilebilir. Evre 1, *grade* 3 tümörlerle ilgili survival çalışmalarındaki farklı değerlere neden olmaktadır (58-60). Andiferansiye karsinom tanısı için hiçbir alanda glanduler diferansiyasyon olmamalı ve tamamen solid paterndeki hücrelerden oluşmalıdır. İmmunohistokimyasal olarak andiferansiye karsinomlarda keratin ve EMA fokal (+); *grade* 3 endometrioid adenokarsinomlarda ise solid alanlarda bile diffüz (+) izlenir. Hücrelerin morfolojisine göre ayırıcı tanıya girebilecek yüksek dereceli sarkomlar, malign mikst mülleriyen tümörler ve nöroendokrin karsinomlar açısından da geniş bir panel yapılabilir (61).

2.7.5. Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler

Prognoz ve tedavi şeklinin belirlenebilmesi için endometriyal kanserlerde evrelendirme oldukça önemlidir. TNM, FIGO ve WHO'a göre evreleme yapılmıştır (Tablo.4).

Son iki dekatta, endometriyum karsinomlarında birçok prognostik faktör tanımlanmıştır. Günümüzde bir kısmı kabul edilmiş bazıları henüz standardize edilmemiştir.

Uterin faktörler; histolojik tip, *grade*, myometriyal invazyon, servikal tutulum, vasküler invazyon, atipik endometriyal hiperplazi ile birliktelik, hormon reseptör durumu ve ploidiyi içermektedir. Uterus dışı faktörler ise adneks tutulumu, periton metastazı, pozitif periton sitolojisi, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazıdır. Vasküler invazyon, uterus dışı ve servikal tutulumu olmayan hastalar, çok düşük rekürrens riskine sahiptir. Bu gibi hastalarda *grade* ve invazyon derinliği önemli prognostik faktörlerdendir. Önceki 3 faktörden birisi olan hastada rekürrens % 20, ikisi olanda % 43, üçü de olanda % 63 rekürrens riski vardır (62).

Genç hastalarda daha düşük *gradedeli* ve daha az invaziv tümörler görülür ve bu açıdan bağımsız bir risk faktörüdür. 45 yaş üstü ve altında görülen tümörlerin evresinde ve *grade*inde, hastaların yaşam sürelerinde belirgin farklar tespit edilmiştir (63). 600 hasta ile yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 hastalarda 5 yıllık rölatif *survival grade* 1'de % 94; *grade* 2'de % 84; *grade* 3'de % 72'dir (46).

Tablo 4: Endometriyum tümörlerinde TNM, FIGO ve evrelemesi

TNM	FIGO	
TX		Primer tümör tespit edilemiyor
T0		Primer tümör bulunmuyor
Tis	0	Karsinoma in situ (PREİNVAZİV KARSİNOM)
T1	I	Tümör korpusa sınırlı
T1a	Ia	Tümör endometriyuma sınırlı
T1b	Ib	Tümör ½ den az invazyon gösteriyor
T1c	Ic	Tümör ½ den fazla invazyon gösteriyor
T2	II	Servikse invazyon mevcut ancak uterusu aşmamış
T2a	IIa	Servikal glanduler invazyon
T2b	IIb	Servikal stromal invazyon
T3 ve/veya N1	III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım
T3a	IIIa	Tümör serozayı ve/veya adneksi tutmuş (direk invazyon veya metastaz ile) ve/veya periton sıvısında tümör hücrelerinin bulunması
T3b	IIIb	Vajinal tutulum (direk invazyon veya metastaz ile)
N1	IIIc	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodlarına metastaz
T4	IVa	Mesane ve/veya kolon mukoza invazyonu
M1	IVb	Uzak metastaz (Vajina, pelvik seroza, adneks hariç)

WHO	
EVRE 0: Tis, N0, M0	EVRE IA: T1a, N0, M0
EVRE IB: T1b, N0, M0	EVRE IC: T1c, N0, M0
EVRE IIA: T2a, N0, M0	EVRE IIB: T2b, N0, M0
EVRE III A: T3a, N0, M0	EVRE III B:T3b, N0, M0
EVREIII C: T1-T2-T3, N1, M0	EVRE IVA:T4, N0-N1,M0
EVRE IV B: T1-4, N0-1, M1	

FIGO evrelemesi hastaların kesin tanı aşamasında tümörün yaygınlığını gösterir. Bunun için histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yanı sıra pelvik- paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir. Böylece hastaların prognozu ve tedavisi standardize edilmiştir (64). Hem *univariate* hem de *multivariate* analizde birçok çalışmada bu cerrahi-patolojik incelemenin prognozu belirlediği saptanmıştır (65).

Myometriyal invazyon, evre 1 ve 2'deki en önemli bağımsız prognostik faktördür. Hiç invazyon görülmeyen 99 vakadan birinde (%1); 1/3 invazyon olan 196 vakadan 15'inde (%7,7); 2/3 invazyon olan 55 vakadan 8'inde (%14,5); dış 1/3'e invazyonu olan 40 vakadan 6'sında (%15) rekürrens gelişmiştir (56). Bir başka çalışmada 5 yıllık rölatif survival sırayla %94, %91, %84 ve %59 bulunmuştur (46).

Servikal tutulum, artmış rekürrens riski ile ilişkilidir. Uterus dışı tutulum olmadığı zaman *overall relaps* oranı %16 saptanmıştır (62). Servikal tutulum, yüksek *grade*, invazyon derinliği ve tümör hacmiyle de birliktelik gösterir.

%5-15 hastada uterus dışı tutulumun tek belirtisi periton sıvısıdır. Pozitif periton sitolojisi rekürrensle, yüksek *grade*, derin myometriyal invazyon ve uterus dışı tutulumla ilişkili bulunmuş olup diğer bir çalışmada ise sadece evre 3 ve 4 ile birliktelik görülmüştür (66). *Survival* açısından değerlendirildiğinde *multivariate* analizde evre 1 ve 2'ye göre belirgin fark tespit edilmiştir (67).

Diferansiyasyon ve myometriyal invazyondan bağımsız olarak vasküler invazyonun tümör rekürrensinde rolü olduğu izlenmiştir. Evre 1 vasküler invazyonlu 15 hastadan 9'u tümör nedeniyle ölürken, vasküler invazyon görülmeyen 78 hasta yaşamına hastalıksız devam etmiştir (68).

Lenf nodlarından paraaortik olanlarda tutulum saptanması prognozun belirlenmesinde en önemlisidir (62). Pozitif paraaortik lenf nodu bulunan hastaların % 36'sı, lenf nodları negatif olan hastaların % 85'i hastalıksız yaşamıştır. Pozitif pelvik lenf nodu bulunan hastaların 1/3'ünde pozitif paraaortik lenf nodu bulunmaktadır.

Atipik hiperplazi ve metaplazinin eşlik etmesi myometriyal invazyon olmaması ve düşük tümör *grade*'i ile ilişkilidir (69). Yüksek *gradeli* tümörler ise daha çok atrofik endometriyumlarda görülür (70).

Tümörde östrojen reseptör (ER) varlığı, *survival* belirleyicisidir (71). Progesteron reseptör (PR) yokluğu, agresif davranışı belirleyen faktörlerden biridir (72). Her iki reseptör yokluğu da klinik evre, histolojik *grade* ve vasküler invazyonla da ilişkilidir (73). Bir

çalışmada, ER ve PR yokluğu rekürrens ile ilişkili olup evre 1 veya 2 tümörlerde *survival*ı değiştirmediği bildirilmiştir (74). ER ve PR lenf nodu metastazının bağımsız olmayan belirleyicisidir (75). PR (+) tümörlerde progestin tedavisine yanıt daha fazla görülmüştür (76).

c-erbB-2 (HER-2/neu), tirozin kinaz aktiviteli transmembran büyüme faktör reseptörünün ürünü bir protoonkogendir. Benzer şekilde *overekspresyonu* ileri evre, azalmış diferansiyasyon, agresif hücre tipi (özellikle berrak hücreli) ve derin myometriyal invazyon ile ilişkilidir (77). c-erbB-2 ekspresyon artış prevalansı endometriyumun seröz karsinomlarında meme ve overde görüldenden çok daha fazladır ve agresif davranışı gösterir (78,79).

Ki-67, hücre proliferasyonunu ölçmede kullanılan önemli bir belirleyicidir. Hücre siklusunda G0 fazı dışında G1, G2, S ve M fazlarında eksprese edilen, nükleer non-histon proteinlere karşılık gelen antijen ile reaksiyona giren monoklonal antikordur. Prospektif bir çalışmada, 115 endometriyal kanserli kadında Ki-67 boyanma oranı evre, histolojik alt tip, *grade* ve sağkalım ile ilişkili saptanmış, hatta aynı çalışmada bağımsız prognostik belirleyici olarak değerlendirilmiştir (80).

p53 bir tümör süpresör gendir ve hücre siklusunun G1 kontrol noktasını denetlemektedir. p53'ün *overekspresyonu* yüksek evre, agresif hücre tipi (seröz), yüksek histolojik *grade* ve derin myometriyal invazyon ile ilişkili bulunmuştur (81). Azalmış sağkalım ile de kuvvetli bir korelasyonu bulunmaktadır (82).

2.7.6. Tedavi

Evre I

Cerrahi: Primer cerrahi girişim total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir. Adneksler mikroskopik metastaz olabileceği ve eş zamanlı yada sonradan gelişebilecek over kanseri riski nedeniyle çıkarılır. İnsizyon gereğinde lenfadenektomiye izin verecek şekilde olmalıdır. Göbek altı median insizyon genelde tercih edilmektedir. Alt batin transvers insizyon tercih edilecek ise Maylard yada Cherney tercih edilen insizyonlar olmalıdır. Batin açıldıktan sonra subdiafragmatik alan, her iki parakolik alan ve pelvisten batin yıkama sıvısı alınmalıdır. Abdominopelvik eksplorasyonu takiben total abdominal histerektomi bilateral salpingooferektomi yapılmalı, pelvik lenf nodları açığa çıkarılmalı ve palpe edilmelidir. Büyümüş veya şüpheli lenf nodları çıkarılmalıdır. Vajinal kubbenin çıkarılması gerekli değildir. Uterus ameliyathanede açılmalı ve tümör büyüklüğü,

servikal yayılım ve myometrial invazyon açısından değerlendirilmelidir. Bu bilgiler lenf nodu diseksiyonu kararını etkiler. Parsiyel omentektomi de yapılabilir. Vajinal histerektomi aşırı derecede şişman olan hastalarda, medikal durumu kötü hastalarda yada ileri derecede uterin prolapsusu olan hastalarda yapılabilir. Bu yaklaşım ile adnekslerin çıkarılmasının zor olması, abdominal eksplorasyon ve lenf nodu diseksiyonu yapılamaması en önemli dezavantajdır. Vajinal histerektomi ışın sağaltımına göre tercih edilecek yöntemdir. Fakat sadece spesifik hastalarda uygulanmalıdır (83). 1992'den beri çok sayıda yayında laparoskopik yaklaşımla yapılan asiste vajinal histerektomiye ek olarak lenf diseksiyonunda yapılabildiği bildirilmiştir. Tedavide geçerli yöntem olduğu kabul edilmiştir. Laparoskopik yada laparotomi ile çıkarılan lenf nodu sayıları arasında istatistiki fark yoktur. Hastanede kalma sürelerini azaltmakla birlikte komplikasyon sıklığında artışa neden olmaktadır (84). Radikal histerektomi klinik Evre I hastalarda endike değildir. Postoperatif morbiditede artışa neden olduğu için uygulanmamalıdır (85).

Işın sağaltımı: Primer cerrahiye takiben radyoterapi erken evre endometrium kanserinde kabul görmüş bir tedavi yöntemidir. Erken evre karsinomu olan hastaların %5-15'inde cerrahiye kontrendike medikal hastalık vardır (86). Bu hastalarda radyoterapi etkin tedavi sağlamaktadır. Klinik Evre I hastalığı olan ve opere edilemeyen hastalarda intrakaviter radyoterapi uygulanması sonucunda hastalığa bağlı 5 yıllık sağkalım oranları Evre I için %87, Evre II için %85'dir (87). Servikal tutulumu olmayan yada uterus dışı hastalığı olmayan hastalarda eksternal radyoterapinin yeri bilinmemektedir. Teorik olarak eksternal ışınlama intrakaviter ışınlamanın etkinliğini artırabilir. Ayrıca grade 3 tümörü olan hastalarda ek olarak eksternal radyoterapi önerilir. Endometrium kanserlerinde tek tedavi olarak ışın tedavisinin kullanımı cerrahinin riskleri ve faydaları arasındaki denge gözetilerek karar verilebilecek bir durumdur (88, 89, 90).

Postoperatif tedavide en önemli kriter cerrahi ve patolojik evreleme ile tespit edilen prognostik kriterlerdir (Tablo 5). Postoperatif tedavide: takip, vajinal kubbe ışınlaması, eksternal pelvik ışınlama, genişletilmiş alan ışınlaması, tüm batın ışınlaması, periton içi P 32 uygulaması, progestinler yada kemoterapi yer almaktadır.

Myometrial invazyonu olmayan grade 1 ve 2 tümürlü hastalarda (Evre Ia G1, G2) prognoz mükemmeldir. Postoperatif tedaviye gerek duymazlar (91).

Uterusta sınırlı görünen tümörlerde vajinal ışınlama vajinal nüks olasılığını azaltır. Vajen kubbesinde oluşan nükslerin kötü prognozlu olduğu gözönüne alındığında bu bulgunun

önemi anlaşılabilir (91, 92). Vajinal kubbe ışınlaması en sık üst vajene 6000- 7000 cGy yüzey dozu veren kolpostatlar ile yapılmaktadır.

Tablo 5: Cerrahi-Patolojik Bulgular ve Evreye Bağlı Olarak Postoperatif Tedavi Algoritması

Cerrahi-patolojik bulgular:	Evre:	Postoperatif tedavi:
Düşük Risk Grubu:		
G1,G2 myometrial invazyon yok	Ia G1, G2	Tedavi yok
Serviks/isthmus invazyonu yok		
Periton sitolojisi negatif		
Lenfovasküler alan invazyonu yok		
Metastaz belirtisi yok		
Orta Derece Riskli:		
G1,G2 yarıdan az myoinvazyon	Ib G1, G2	Vajinal kubbe ışınlaması
G3 myoinvazyon yok	Ia G3	Pelvis yada vajen kubbe ışınlaması
G3 yarıdan az myoinvazyon	Ib G3	
G1,G2 isthmus/serviks tutulumu	IIa G1, G2	
G1,2,3 yarıdan fazla myoinvazyon	Ic G1, G2, G3	
G3 isthmus/serviks tutulumu	IIa G3	
G1,2,3 serviks invazyonu	LVSİ	Pelvis+vajen kubbe ışınlaması
Pozitif periton sitolojisi	IIIa (+ sitoloji)	
Yüksek Riskli:		
Adneksiyal/parametrial yayılım	IIIa G1, G2, G3	Pelvis ve vajen ışınlaması
Vajen metastazı	IIIb G1, G2, G3	
Lenf nodu metastazı	IIIc G1, G2, G3	
Mesane/rektum invazyonu	IVa	
İntraperitoneal yayılım	IV	Pelvis, vajen, tüm batin ışınlaması, sistemik kemoterapi

En sık bildirilen yan etkiler gastrointestinal sistemle ilgilidir. Sıklıkla abdominal kramplar ve ishal izlenmekte olup ayrıca; intestinal obstrüksiyon, fistül, kanama ve gibi ciddi yan etkiler de ortaya çıkabilmektedir. Vajinal stenoz ve dispareni geç dönem komplikasyonlarıdır (91).

Eksternal pelvik ışınlama yüksek riskli belirli bir grupta histerektomi sonrası nüks riskini azaltır (93). Bu hastalar tabloda özetlenmiştir (Tablo 5). Pelvik ışınlama genel olarak 5 yıllık sağkalımı etkilememektedir. Işınlama pelvik hastalık riskini azaltmakta fakat bu kez de uzak metastaz sıklığı artmaktadır.

Geniş alan ışınlaması histolojik olarak gösterilmiş paraaortik lenf nodu metastazı olan hastalarda pelvis dışına başka yayılım yoksa endikedir. Paraaortik uygulanan doz 4500- 5000 cGy'dir. Bu tedavi paraaortik lenf nodu pozitif hastalarda sağkalımı arttırmaktadır (94).

Tüm batın ışınlaması sıklıkla Evre III ve Evre IV hastalara saklanmaktadır. Üst batında nüks eğilimi olan papiller seröz karsinom ve malign mikst müllerian tümörlerde kullanılmaktadır (95). Tüm batın için önerilen doz 3000 cGy'dir ve 150 cGy'e bölünmüş dozlar halinde 20 defada verilir. Bu tedavide tüm bilinen komplikasyonlara ek olarak hematolojik komplikasyonlar da beklenmelidir.

İntraperitoneal P 32 peritoneal sitolojisi pozitif olan hastalarda kullanılmıştır. Fakat cerrahi girişim gerektirecek komplikasyon sıklığı çok fazladır (96). Günümüzde etkinliğinin az olması ve lokal pelvik rekürrens gelişen hastalara ek olarak uygulanan eksternal pelvik ışınlamanın komplikasyonlarını ağırlaştırdığı için kullanımı sınırlıdır.

Progestinler: Metastatik endometrium kanserinde başarıyla uygulanmaktadırlar. Fakat adjuvan progestin tedavisinin 'survival'e etkisi gösterilememiştir. Pozitif periton sitolojisinde tedavi edici olarak kullanılabilirler (97).

Kemoterapi: Adjuvan sitotoksik kemoterapi için sadece doksorubisin, doksorubisin + sisplatin + siklofosamid gibi kombine yada tek ajanlı tedaviler denenmiş fakat etkinlikleri gösterilememiştir. Günümüzde aktif araştırmalar sürmektedir (98).

Evre II

Tüm endometrium karsinomlarının %7-10'unu oluşturlar. Evre II karsinoması olan hastaların prognozu korpusta sınırlı hastalığa göre daha kötüdür (99). Servikal tutulumun preoperatif tespiti zordur. Tedavi planlanır iken; optimal sonuç için tüm uterus çıkarılmalı, lenfadenektomi kontrendikasyon yoksa yapılmalı, pelvis dışı hastalık için dikkatli olunmalıdır. Evre II hastalarda cerrahi tedavide; radikal histerektomi + bilateral salpingooferektomi + bilateral pelvik lenfadenektomi yada intrakaviter + eksternal pelvik ışınlamayı takiben 6 hafta içinde total abdominal histerektomi + bilateral salpingooferektomi yapılabilir. Öncelikle cerrahinin uygulanması doğru cerrahi ve patolojik bilgilerin edinilmesini sağlar. Fakat her iki cerrahi yöntemin etkinlikleri eşittir. Bu nedenle medikal durumu uygun olmayan hastalarda radyoterapi sonrası daha sınırlı bir cerrahi uygulanmalıdır. Evre II endometrium kanseri olan hastalarda en sık uygulanan yaklaşım eksternal ve intrakaviter ışınlamayı takiben ekstrasial histerektomidir. Bu yaklaşım ile 5 yıllık sağkalım % 60-80 dolayındadır. Ciddi gastrointestinal ve ürolojik komplikasyonlar yaklaşık %10 hastada ortaya çıkmaktadır. Kombine tedavi, sadece radyoterapi uygulamasına göre daha üstündür (85). Cerrahinin önce yapılması ve radyoterapinin buna göre planlanması ile mükemmel sonuçlar bildirilmektedir (100).

Evre III

Evre III ve IV hastalarda sıklıkla parametriuma, pelvis yan duvarına ve adneksiyal alanlara yayılım mevcuttur. Evre III endometrium kanserinde ekspansif cerrahiyi takiben bireyselleştirilmiş bir tedavi kullanılması uygundur. Cerrahi; hastalığın yaygınlığını belirlemek için ve gereğinde kitlenin çıkarılabilmesi için yapılmalıdır. Cerrahi; periton sitolojisi, lenfadenektomi, periton örnekleme ve kısmi omentektomi içermelidir. Kitlesel parametrial tümörü olanlar dışında tüm hastalara total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi uygulanmalıdır. Tüm makroskopik hastalık ortadan kaldırılmaya çalışılmalıdır. Tedavinin sonucunu hastalığın yaygınlığı, uygulanan cerrahi ve ek tedaviler belirler. Cerrahiyi takiben yapılan radyoterapi ile sonuçlar sadece radyoterapi yapılan hastalara göre daha iyidir (101). Ayrıca cerrahi ve patolojik Evre III hastalar klinik Evre III hastalara göre daha iyi bir sağkalım oranına sahiptir. Tüm Evre III hastalar için ortalama 5 yıllık sağkalım %40 civarında olup adneksler dışındaki pelvik organlara metastaz varlığında prognoz daha kötüleşmektedir (102).

Evre IV

Evre IV hastalık tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur (101). Tedavi bireyseldir. Sıklıkla cerrahi, radyoterapi, hormon tedavisi yada kemoterapi birlikte kullanılmaktadır. Cerrahi ve radyoterapi lokal kontrolü sağlamakta etkilidir. Hastaların çok az bir kısmı rektum ve mesaneyle sınırlıdır. Bu hastalar pelvik egzenterasyon için uygun adaylardır (103).

Nüks hastalık: Erken evre endometrium kanseri nedeniyle tedavi edilen hastaların yaklaşık dörtte birinde hastalık nüksü meydana gelmektedir. Nükslerin dağılımı yapılan primer tedaviyle uyumludur.

Sadece cerrahi uygulanan grupta nüks pelviste meydana gelmekte iken radyoterapi ve cerrahi ile tedavi edilen hastalarda uzak metastazlar ortaya çıkmaktadır. Pelvis dışı metastazlar en çok akciğer, abdomen, lenf nodları, karaciğer, beyin ve kemikte gelişir. Genel ifadeyle vajen nüksü, pelvik nüksten; pelvik nüks ise uzak metastazdan daha iyi prognoza sahiptir. İyi diferansiye tümörler ve geç nüks gelişen hastalarda da prognoz daha iyidir. Nüks endometrium kanserinde bazı hastalar relaparotomiden fayda görebilir. Önceden radyoterapi almamış pelvis ve vajen nüksü meydana gelmiş hastalarda brakiterapi tercih edilmelidir. Sadece vajinal stump'ta olan ve 2 cm'nin üzerindeki nükslerde cerrahi kontrolde etkilidir. Bu şekilde cerrahi uygulanacak hastalarda lenfatiklerin palpasyonu ve üst batın inspeksiyonu ve örneklemesi prosedüre eklenebilir. Pelviste 2 cm'nin üzerinde tümörü bulunan ve CA 125 düzeyi yüksek olan hastalarda uzak metastaz riski belirgin olarak artmıştır (104). Işınlama sonrası izole santral pelvik nüks nadirdir. Bu tip nüksü olan hastalarda eğer metastaz bulgusu yoksa pelvik egzenterasyon düşünülebilir. Fakat gizli pelvis dışı metastazların sıklığı nedeniyle bu genellikle uygulanamaz.

Endometrial kanserde ilk cerrahi tedavi sonrası izole lokal ve bölgesel nüksü olan hastalarda radyoterapi endikedir. En iyi sonuçlar eksternal ışınlamayı takiben brakiterapi ile sağlanmaktadır. Pelvise sınırlı ve tümör yükü az olan hastalarda sonuçlar daha iyidir (105).

Metastatik endometrium kanserinde progestin deriveleri 1961'den beri kullanılmaktadır (106). Objektif cevap %11 ile %35 arasında değişmektedir (107). Metastatik endometrium kanserinin progestin tedavisine cevabı pek çok değişkenden etkilenmektedir. İyi farklılaşmış tümörlerde cevap daha iyidir. Progesteron ve östrojen reseptörü pozitif hastalarda beklendiği gibi cevap belirgin olarak daha iyidir. Geç gelişen nükslerde cevap daha iyidir. Tamoksifen östrojen benzeri etkileri de olan steroid yapıda olmayan antiöstrojenik bir ajandır.

Metastatik endometrium kanserinde östradiolün reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek progesteron reseptörü sayısının artmasına neden olduğu için etkili olabilmektedir. 20-40 mg/gün dozlarında genel cevap oranı %22'dir (108). Daha çok düşük 'grade'li, hormon reseptörü pozitif ve progesteron tedavisine cevap alınan hastalarda etkili olmaktadır. Tamoksifen, progesteron reseptörlerinin down regülasyonunu engelleyememektedir. Progestinler özellikle lokalize olmayan ve reseptör pozitif hastalarda uygun ve önerilen tedavi şeklidir. Megestrol asetat 160 mg/gün veya Medroksiprogesteron asetat 150-300 mg/gün dozunda 2-3 ay süreyle kullanılır. Remisyon yada plato fazında bulunan hastalarda tedavi sürdürülür. Eğer progestinlere kontrendikasyon var ise 40 mg/gün dozunda Tamoksifen başlanır. Hormonoterapiye cevap alınamayan hastalarda kemoterapi denenmelidir.

Bazı kemoterapi ajanları veya rejimleri ile cevap yada remisyon elde edilmesi mümkün olmakla birlikte; cevap ve sağkalım süreleri oldukça kısadır. Bu nedenle tüm sitotoksik tedaviler palyatif olarak değerlendirilmelidir (108, 109). En etkili ajanlar Doksorubisin ve platin bileşikleridir. Doksorubisin 50-60 mg/m² dozunda üç haftada bir uygulanması ile yaklaşık %25, Sisplatin 50-60 mg/m² üç haftada bir uygulanması ile %21, Karboplatin 350-400 mg/m² dozunda haftalık uygulamalar ile %24 cevap alınabilmektedir. Alkilleyici ajanlar ile de cevap alınabilmektedir. Cevapların büyük çoğunluğu kısmidir. Medyan sağkalım oranı 4 ile 8 ay arasında değişmektedir.

Tedavi sonuçları: Genel olarak 5 yıllık sağkalım %73, Evre I'de % 82, Evre II'de %65'dir. Evre Ia ve Ib'de %95'den fazla iken Evre Ic'de % 75'den azdır (110).

2.7.7. Takip

Tedavi sonrası takipte öykü ve fizik muayene en etkili metodlardır. Hastalar ilk 2-3 yıl 3-4 ayda bir; daha sonra 6 ayda bir görülmelidir. Nüks gelişen hastaların yarısında semptom gelişirken, %75- 80'ine fizik muayenede tanı konulabilmektedir. Takipte her 6-12 ayda bir akciğer grafisi çekilmelidir. Semptomsuz hastalardaki nükslerin yaklaşık yarısı göğüs filminde saptanmaktadır. Diğer görüntüleme yöntemlerinin rutinde yeri yoktur. Serum CA 125 düzeyi takipte kullanılabilir (111). Nüks durumunda serum CA 125 düzeyi yükselmekte ve klinik seyir ile korelasyon göstermektedir. Ancak küçük nükslerin varlığında zaman zaman normal olabileceği unutulmamalıdır.

Endometrium kanseri ve hormon replasman tedavisi: Gizli metastatik odakların östrojene bağı olarak aktive olabileceğı düşüncesiyle uzun süre hormon replasman tedavisi kontrendike olarak değeriendirilmiş; ancak başarıyla tedavi edilmiş kanser hastalarında östrojen replasmanının nüksü artırdığına ait bulguya rastlanmamıştır. Önerilen tedavi şekli östrojenin hastalara endometrium kanserinin tedavisinden 1 yıl sonra başlanması; 1 ile 3 yıl süresince verilmesi şeklindedir. Bu sayede nükslerin en sık olduğı dönem atlatılmış olmaktadır. Bir yıllık süre içerisinde menopoz semptomları için gestagen yada diğeri nonhormonal tedaviler önerilmektedir (112).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2011-2012 tarihlerinde endometriyum karsinomu tanısı alarak opera olmuş olgular çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait hematoksil-eozin (H&E) boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. Toplam 68 olgu çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak ise daha 23rol kliniğimizde 23rolü edilen ve kesin patolojileri benign endometriyal dokular olan 68 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu patolojiler arasında atrofik endometriyum , 23roliferative endometriyum ve sekretuar endometriyum bulunmaktaydı. Endometriyal hiperplazi patolojik tanısı olan hastalar ise çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar ile ilgili klinik bilgiler ise Probel Bilgi Sistemi'nden temin edildi (Tablo 5). Raporlarda bulunan uterusu invazyon derecesi, uterus dışı yayılım, lenf nodu metastazı gibi bilgiler histopatolojik olarak doğrulandı.

Tablo-6: Olguların yaş, evre, *grade*, myometriyal invazyon , pelvik/paraaortik lenf nodu pozitiflikleri , LVSI pozitifliği bilgileri tablosu

Olgu no	Yaş	Evre	Grade	LVSI	Myometriyal İnvazyon: %50	Pelvik / paraaortik lenf nodu metastazı
E1	74	1a	1	-	Düşük	-
E2	74	1a	1	-	Yüksek	-
E3	58	1a	1	-	Yüksek	-
E4	55	1a	1	-	Düşük	-
E5	78	2b	1	+	Yüksek	+
E6	69	3c	2	+	Yüksek	+
E7	58	2b	1	+	Düşük	-
E8	49	1a	1	-	Düşük	-
E9	63	2b	1	+	Yüksek	-
E10	60	2b	1	+	Yüksek	-
E11	55	2b	2	+	Yüksek	-
E12	51	1a	1	-	Düşük	-
E13	73	2b	1	+	Yüksek	-
E14	71	3c	1	+	Düşük	+
E15	61	2b	3	+	yüksek	-
E16	72	1a	1	-	Düşük	-
E17	54	2b	1	+	Yüksek	-

E18	66	3c	2	+	Yüksek	-
E19	61	2b	1	+	Yüksek	+
E20	57	2b	1	+	Yüksek	-
E21	50	2b	1	+	Yüksek	-
E22	52	1b	1	-	Yüksek	-
E23	50	1b	1	-	Yüksek	-
E24	77	1b	1	-	Yüksek	-
E25	64	3c	2	+	Düşük	-
E26	51	3c	2	+	Yüksek	+
E27	59	2b	2	+	Yüksek	-
E28	71	1b	2	-	Yüksek	-
E29	65	1a	1	-	Düşük	-
E30	71	3c	2	+	Yüksek	+
E31	37	1a	1	-	Düşük	-
E32	58	1b	1	-	Yüksek	-
E33	65	1b	1	-	Yüksek	-
E34	66	2b	3	+	Yüksek	-
E35	73	2b	2	+	Yüksek	-
E36	73	3c	2	+	Yüksek	+
E37	69	1a	1	-	Düşük	-
E38	68	1b	1	+	Yüksek	-
E39	58	2b	2	+	Düşük	-
E40	64	2b	1	+	Düşük	-
E41	77	1b	1	-	Düşük	-
E42	52	1a	1	-	Düşük	-
E43	61	1b	1	+	Yüksek	-
E44	53	1a	1	-	Yüksek	-
E45	77	2b	3	+	Yüksek	+
E46	60	2b	1	-	Yüksek	-
E47	53	1b	1	-	Yüksek	-
E48	67	1a	1	-	Yüksek	-
E49	66	2b	2	+	Yüksek	-

E50	57	1a	1	-	Yüksek	-
E51	56	1b	1	-	Düşük	-
E52	63	1b	1	-	Yüksek	-
E53	68	1a	1	-	Düşük	-
E54	64	1a	1	-	Düşük	-
E55	43	1a	1	-	Düşük	-
E56	55	3c	2	+	Düşük	+
E57	46	1a	1	-	Düşük	-
E58	67	3c	2	+	Yüksek	+
E59	57	3c	2	+	Yüksek	+
E60	76	1a	1	-	Yüksek	-
E61	54	1a	1	-	Düşük	-
E62	61	1a	1	-	Yüksek	-
E63	64	1b	1	+	Yüksek	-
E64	42	2b	1	+	Yüksek	+
E65	51	1a	1	-	Düşük	-
E66	78	1a	1	-	Düşük	-
E67	62	2b	2	+	Yüksek	+
E68	59	1a	1	-	Düşük	-

3.1. HASTA SEÇİMİ

Tüm olgulara ait H&E boyalı preparatlar FIGO 1988 sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi. Histolojik tiplere ise WHO'ya göre yapıldı. Myometriyal invazyon oranı olarak myometriyuma invazyon boyutunun myometriyum kalınlığına oranı hesaplandı. Olgulardan tümör dokusunu en iyi yansıtan birer örnek alındı. Seçilen parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı pozitif yüklü lamlara immunhistokimyasal boyama yapmak üzere 2-3 mikron kalınlığında yan yana yeni kesitler alındı. Kendi arşivimizden kontrol grubu olarak proliferatif, sekretuar endometriumlu 68 adet farklı olgudan seçilen birer bloktan benzer şekilde kesitler alındı.

3.2. BOYAMA

GLUT-1 ve maspin boyanacak poly-L-lizinli pozitif yüklü lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 50 C’de bir gece etüvde bekletildi. Otomatik yöntemle (VENTANA, Benchmark XT) GLUT-1 ve maspin boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında , GLUT-1 için pre dilue edilmiş Rabbit poliklonal konsantre antikor (Cell Morque) , Maspin için 1/50 dilüe Rabbit poliklonal antikor uygulandı. Kesitler primer antikor ile 30 dakika inkübe edildi. Sonra sırasıyla %70’lik, %80’lik, % 95’lik alkolde ve absolü alkolde 2’şer dakika tutuldu. Havada kurutulduktan sonra ksilolde 15 dakika tutulan kesitler entellan ile kapatıldı.

Tablo-7: Çalışmada kullandığımız immun belirleyicilerin konsantrasyon, klon ve markaları.

İmmunhistokimyasal <i>marker</i>	Konsantrasyon	Klon	Marka
GLUT-1	Predilüe	Rabbit	Cell Morque
Maspin	1/50	Rabbit	Santacruz

3.3. İMMUNHİSTOKİMYASAL BOYANMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda her bir antikor için kesitin tamamı mikroskopun (NIKON Eclipse E600) x4, x10, x20 ve x40 büyütmesinde tarandı. Her bir antikor için uygun skorlama yapıldı.

GLUT-1 ve Maspin immunhistokimya boyalı preperatlar değerlendirilirken mikroskopun x40’lık büyütmesinde, tümör dokusunda 1000 hücre sayılarak nükleer pozitif boyanan hücrelerin oranı hesaplandı.

GLUT-1 için boyanma paterni membranöz olarak kabul edildi. Anormal boyanma sitoplazmik/nükleer boyanma olsun veya olmasın membranöz boyanmanın yokluğu şeklinde değerlendirildi. Her iki antikor için olgular, normal patern olan kuvvetli membranöz boyanma gösteren tümör ve kontrol grubundaki endometriyum dokuları hücre oranlarına göre semikantitatif olarak şu şekilde skorlandı:

Negatif boyanma < %5; pozitif boyanma %5 - %100 .

Maspin için boyama paterni nükleer olarak kabul edildi. Nükleer boyama dışında olabilecek sitoplazmik ve/veya membranöz olan boyanmalar negative sonuç olarak kabul edildi. Nükleer boyanma gösteren tümöral dokular ile normal endometriyal dokuları hücre oranlarına bakılarak şu şekilde skorlandı :

Negatif boyanma < %25 ; pozitif boyanma %25 - %100

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi *SPSS 15.0* istatistiksel *package*'de (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) *Ki- kare*, *Fisher Exact's test*, korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmaya 68 farklı hastaya ait rezeksiyon materyalinden elde edilmiş 68 tümör olgusu alındı. Aynı zamanda farklı hastalara ait 68 adet proliferatif ve sekretuar endometriyum olguları kontrol grubuna dahil edildi. Önceki çalışmalarda GLUT 1 ve

Maspin ekspresyonları yüksek saptanan ‘endometriyal hiperplazi’ patolojik tanısı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Yaşları 37–78 arasında değişen 68 tümör olgusunun yaş ortalaması 61,6 (SD:± 9,97) idi.

Tümörlerin tümü WHO’ya göre H&E kesitleri yeniden değerlendirildiğinde tamamı endometrioid adenokarsinom tipinde tümöral dokular olduğu görüldü. Endometrioid adenokarsinom olguları histolojik *gradelerine* göre değerlendirildiğinde 50’si (%73,5) *grade* 1, 16’sı (%23,5) *grade* 2, 2’si (%3) *grade* 3 olarak saptandı. Olgular myometriyuma invazyon derecesine göre incelendiğinde %50’den az myometriyal invazyonu olan 25 (%36,8) ; %50’den fazla myometriyal invazyonu olan 43 (%63,2) olgu belirlendi. Olgular TNM evrelemesi içerisinde yer alan N’ye (Lenf nodu) göre incelendiğinde 55 ’unda (%80,9) lenf nodu metastazı bulunmazken, 13’inde (%19,1) lenf nodu metastazı mevcuttu. Tümörlerin tümü FIGO’nun belirlediği TNM sınıflandırma kriterleri esas alınarak patolojik evreleme yapıldığında, 40’ı (%58,8) evre 1 , 19’u (%27,9) evre 2 ve 9’u (%13,2) evre 3 olarak değerlendirildi. Evre 1 olan toplam 40 olgu (%58,2) erken evre, evre 2+3’ten oluşan toplam 28 olgu (%41,8) ise ileri evre olarak gruplandı. Çalışmaya alınan hastaların klinik ve patolojik bulguları Tablo –8 ’de görülmektedir.

Tablo 8: Çalışmaya alınan olguların özellikleri

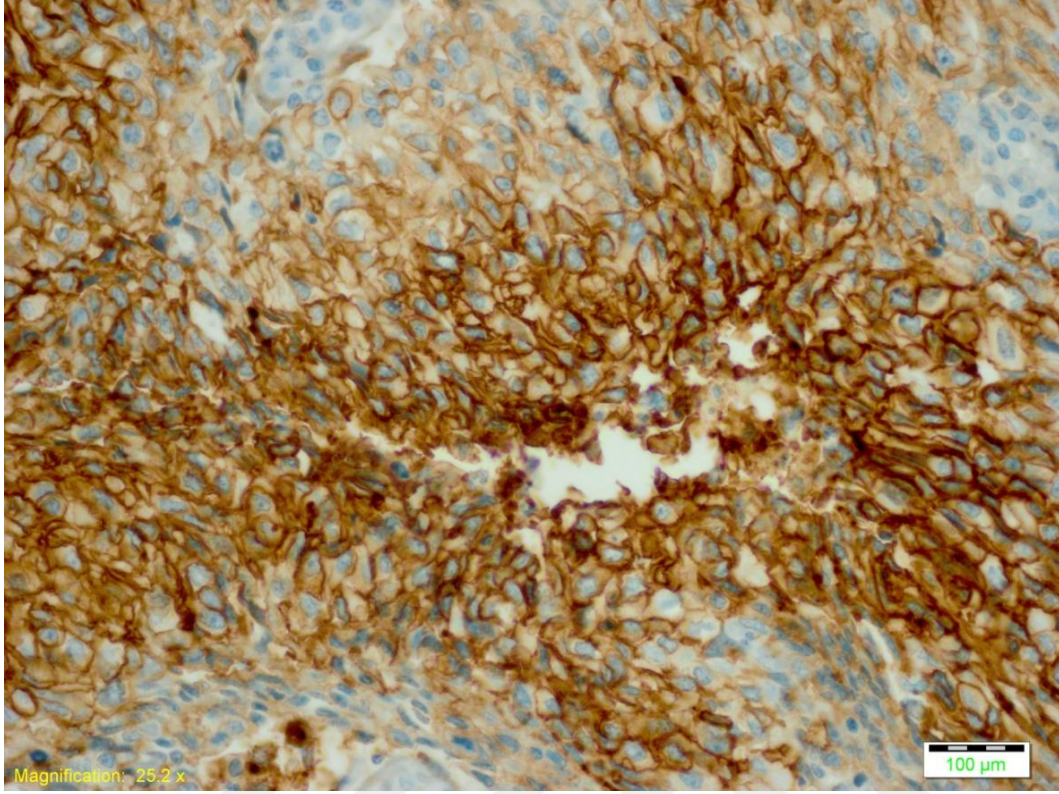
Hasta Özellikleri		
Hasta sayısı	68	
Yaş ortalaması ($\pm$ SS)	61,6 $\pm$ 9,97	
Klinikopatolojik Özellikleri		
Histopatolojik tip	Endometrioid adenokarsinom	68 (% 100)
Endometrioid karsinom olguların dereceleri	Grade 1	50 (%73,5)
	Grade 2	16 (%23,5)
	Grade 3	2 (%3)
Myometriyal invazyon oranı	0,5 $\leq$	25 (%36,8)
	0,5>	43 (%63,2)
Periton sitolojisi*	Periton sitolojisi (-)	62 (%91,2)
	Periton sitolojisi (+)	6 (%8,8)
Lenfovasküler invazyon	Lenfovasküler invazyon yok	36 (%52,9)
	Lenfovasküler invazyon var	32 (%47,1)
N (Lenf nodu)†	Lenf nodu metastazı yok	55 (%80,9)
	Lenf nodu metastazı var	13 (%19,1)
Patolojik evre (FIGO)	Evre 1	40 (%58,8)
	Evre 2	19 (%27,9)
	Evre 3	9 (%13,2)
Gruplanmış patolojik evre	Erken evre (evre 1+evre 2)	40 (%58,2)
	İleri evre (evre 3)	28 (%41,8)

GLUT-1'in membranöz boyanmasının endometrioid karsinomlarda incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 68 olgunun 56'sında (%82,4) pozitif boyanma ve 12'inde (%17,6) negatif boyanma izlenirken, kontrol grubundaki toplam 68 olgunun 7'sinde(%10,3) pozitif boyanma ve 61'inde (%89,7) negatif boyanma izlenmiştir (Şekil-1). Boyanmanın daha çok tümörün yüzeyinde veya tümörün stromadan uzak bölgelerinde olduğu dikkati çekti (Şekil-2). Tümör grubu, kontrol grubu ile yaygınlık ve yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo-9).

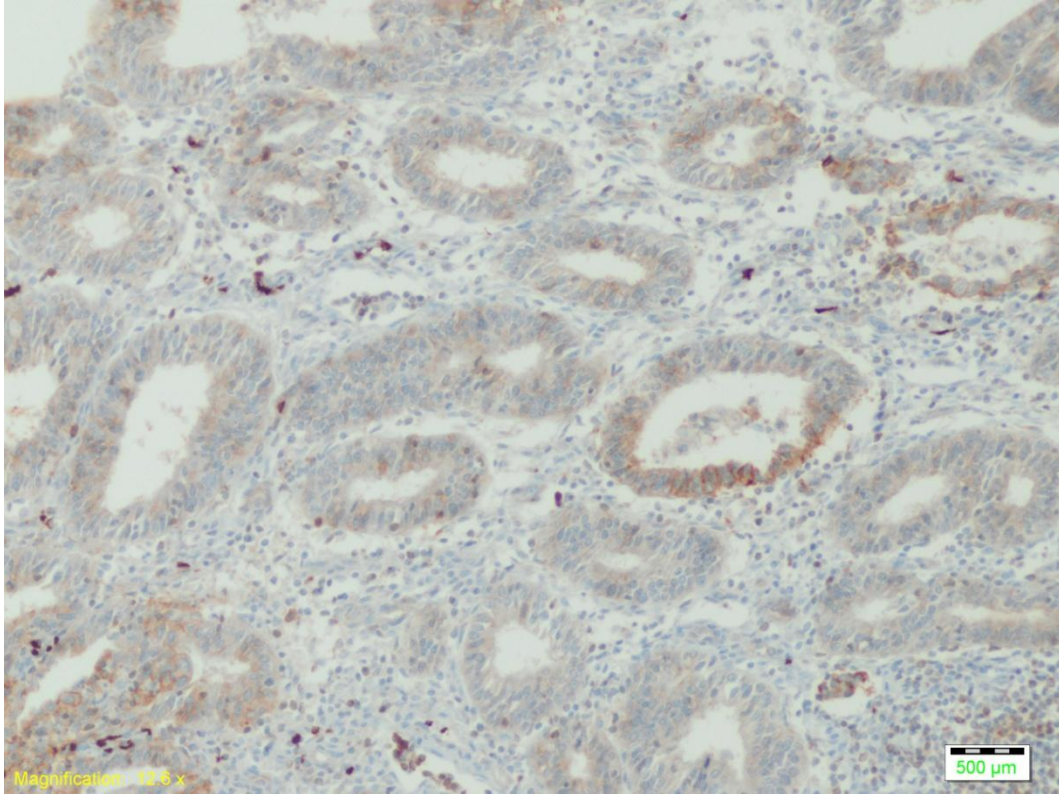
Tablo –9: Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı (p<0.001).

GLUT-1 yaygınlık	Negatif	Pozitif	Toplam
Endometrioid	12 (%17,6)	56 (%82,4)	68 (%100)
Kontrol	61 (%89,7)	7 (%10,3)	68 (%100)

Şekil-1: Endometrioid karsinom olgusunda GLUT-1'in pozitif boyanması (x400)



Şekil-2: Endometrioid karsinom olgusunda GLUT-1'in negatif boyanması (x400).



Periton sitolojisi ile GLUT-1'in membranöz boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde periton sitolojisi negatif olan toplam 62 olgudan 51'ünde (%82,3) negatif boyanma , 11'inde (%17,7) pozitif boyama izlenmiştir. Periton sitolojisi pozitif olan toplam 6 olgudan 5'inde (%83,3) negatif boyanma , 1'inde (%16,7) pozitif boyanma görülmüştür (Tablo–10). GLUT-1'in diffüz membranöz boyanması periton sitolojisi pozitif olgularda azalmıştı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı saptanmadı (p=0,97).

Tablo–10: Olgularda periton sitolojisine göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı (p=0,97).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Periton sitolojisi (-)	51 (%82,3)	11 (%17,7)	62 (%91,2)
Periton sitolojisi (+)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6 (%8,8)

Lenf nodu metastazı ile GLUT-1 membranöz boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde, lenf nodu metastazı olmayan toplam 55 olgunun 44'ünde (%80) pozitif membranöz boyanma, 11'inde (%20) negatif boyanma izlendi. Lenf nodu metastazı olan toplam 13 olgunun 12'sinde (%92,3) pozitif membranöz boyanma, 1'inde (%7,7) negatif boyanma izlendi (Tablo– 11). Lenf nodu metastazı olan olgularda GLUT-1 diffüz membranöz boyanması daha fazla oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak da anlam saptanmadı (p=0.437).

Tablo-11: Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması (p=0.437).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Lenf nodu metastazı yok	11 (%20)	44 (%80)	55 (%80,9)
Lenf nodu metastazı var	1 (%7,7)	12 (%92,3)	13 (%19,1)

Sınıflandırılmış evre ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, evre 1 olan toplam 40 hastanın 31'inde (%77,5) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 9'unda (%22,5) negatif boyanma görüldü. Evre 2+3 olan toplam 28 hastanın 25'sinde (%89,3) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 3'ünde (%10,7) negatif boyanma izlendi (Tablo -12). İleri evrelerde GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve bu fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu ($p=0.334$).

Tablo-12: Tümörlerde evrelendirme durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.334$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Evre 1	9 (%22,5)	31 (%77,5)	40 (%58,8)
Evre 2+3	3 (%10,7)	25 (%89,3)	28 (%41,2)

Myometriyal invazyon ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, %50'den az invazyonu olan toplam 25 hastanın 17'sinde (%68) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 8'inde (%32) negatif boyanma görüldü. Myometriyal invazyonu %50'den fazla olan toplam 43 hastanın 39'unda (%90,7) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 4'ünde (%9,3) negatif boyanma izlendi (Tablo -13). Myometriyal invazyon arttıkça GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.024$).

Tablo-13: Tümörlerde myometriyal invazyon durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.024$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
%50'den az invazyon	8 (%32)	17 (%68)	25 (%36,8)
%50'den fazla invazyon	4 (%9,3)	39 (%90,7)	43 (%63,2)

Metastaz ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, metastaz olmayan toplam 55 hastanın 44'ünde (%80) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 11'inde (%20) negatif boyanma görüldü. Metastazı olan toplam 13 hastanın 12'sinde (%92,3) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 1'inde (%7,7) negatif boyanma izlendi (Tablo -14). Metastaz varlığında GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı . ($p=0.437$).

Tablo-14 : Metastaz durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.437$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Metastaz (-)	11 (%20)	44 (%80)	55 (%80,9)
Metastaz (+)	1 (%7,7)	12 (%92,3)	13 (%19,1)

Lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, LVSI negatif olan toplam 36 hastanın 26'sında (%72,2) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 10'ünde (%27,8) negatif boyanma görüldü. LVSI pozitif olan toplam 32 hastanın 30'unda (%93,8) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 2'sinde (%6,2) negatif boyanma izlendi (Tablo -15). LVSI pozitifliği durumunda GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında belirgin artma saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.026$).

Tablo-15 : LVSI durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.026$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
LVSI (+)	10 (%27,8)	26 (%72,2)	36 (%52,9)
LVSI (-)	2 (%6,2)	30 (%93,8)	32 (%47,1)

Ek tedavi ihtiyacı ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, ek tedavi ihtiyacı olan toplam 32 hastanın 29'unda (%90,6) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 3'ünde (%9,4) negatif boyanma görüldü. Ek tedavi ihtiyacı olmayan toplam 36 hastanın 27'sinde (%75) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 9'ünde (%25) negatif boyanma izlendi (Tablo -16). Ek tedavi ihtiyacı durumunda GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.118$).

Tablo-16 : Ek tedavi ihtiyacına göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.118$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Ek tedavi ihtiyacı (+)	3 (%9,4)	29 (%90,6)	32 (%47,1)
Ek tedavi ihtiyacı (-)	9 (%25)	27 (%75)	36 (%52,9)

Nüks hastalık durumu ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, nüks olan toplam 10 hastanın 9'unda (%90) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 1'inde (%10) negatif boyanma görüldü. Nüks olmayan toplam 58 hastanın 47'sinde (%81) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 11'inde (%19) negatif boyanma izlendi (Tablo -17). Nüks hastalık durumunda GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p= 0.678$).

Tablo-17 : Nüks durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.678$).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Nüks (+)	1 (%10)	9 (%90,)	10 (%14,7)
Nüks (-)	11 (%19)	47 (%81)	58 (%58,3)

5 yıllık sağkalım durumu ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, hayatta olmayan toplam 10 hastanın 9'unda (%90) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 1'inde (%10) negatif boyanma görüldü. Hayatta olan toplam 58 hastanın 47'sinde (%81) pozitif membranöz boyanma izlenirken, 11'inde (%19) negatif boyanma izlendi (Tablo -18). 5 yıllık sağkalım olmama durumunda GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.678).

Tablo-18 : 5 yıllık sağkalım durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması (p=0.678).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Nüks (+)	1 (%10)	9 (%90,)	10 (%14,7)
Nüks (-)	11 (%19)	47 (%81)	58 (%58,3)

Tablo-19: GLUT-1'in boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi.

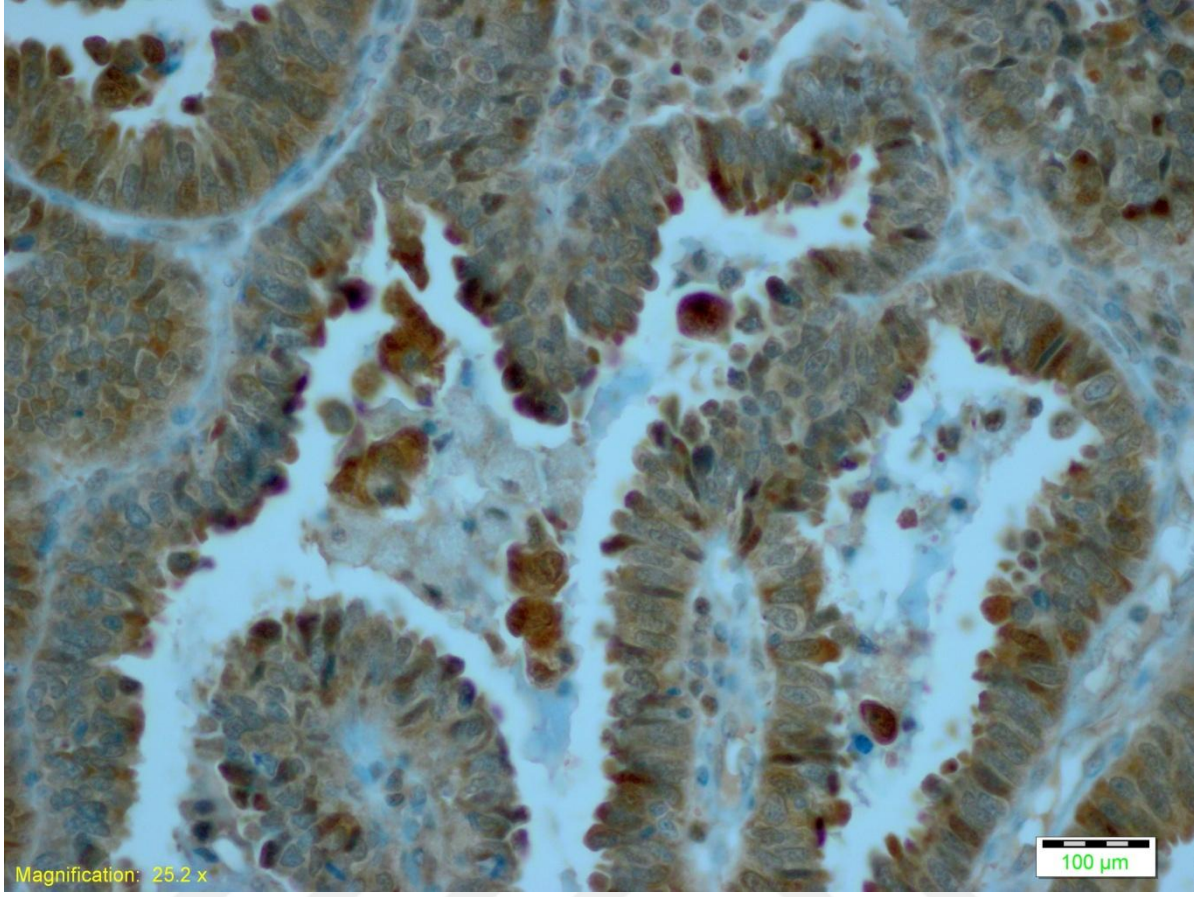
Parametreler	
Olgu - kontrol	P<0.001
Evre	P>0,05
Tümör grade	P>0,05
Myometriyal invazyon oranı	P: 0,024
Ek tedavi gereksinimi	P>0,05
Periton sitolojisi	P>0,05
Lenfovasküler invazyon	0,026
Lenf nodu metastazı	0,026
Sınıflandırılmış evre	P>0,05
Nüks	P>0,05
5 yıllık sağkalım	P>0,05

Maspin'in nükleer boyanmasının endometrioid karsinomlarda incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 68 olgunun 44'ünde (%64,7) pozitif boyanma (Şekil-3) ve 24'ünde (%35,3) negatif boyanma izlenirken, kontrol grubundaki toplam 68 olgunun 9'unda (%13,2) pozitif boyanma ve 59'unda (%86,8) negatif boyanma izlenmiştir. Tümör grubu, kontrol grubu ile yaygınlık ve yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo–20).

Tablo –20: Tümör ve kontrol grubunda membranöz Maspin boyanma yaygınlığı ($p<0.001$).

Maspin yaygınlık	Negatif	Pozitif	Toplam
Endometrioid	24 (%35,3)	44 (%64,7)	68 (%100)
Kontrol	59 (%86,8)	9 (%13,2)	68 (%100)

Periton sitolojisi ile Maspin'in nükleer boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde periton sitolojisi negatif olan toplam 62 olgudan 21'inde (%33,9) negatif boyanma , 41'inde (%66,1) pozitif boyama izlenmiştir. Periton sitolojisi pozitif olan toplam 6 olgudan 3'ünde (%50) negatif boyanma , 3'ünde (%50) pozitif boyanma görülmüştür (Tablo–21). Maspin'in nükleer boyanması periton sitolojisi pozitif olgularda fark yaratmadı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı saptanmadı ($p=0,658$).



Şekil-3: Endometrioid karsinom olgusunda Maspin'in pozitif boyanması (x400).

Tablo–21: Olgularda periton sitolojisine göre nükleer Maspin boyanma yaygınlığı (p=0,658).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Periton sitolojisi (-)	21 (%33,9)	41 (%66,1)	62 (%91,2)
Periton sitolojisi (+)	3 (%50)	3 (%50)	6 (%8,8)

Lenf nodu metastazı ile Maspin'in nükleer boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde, lenf nodu metastazı olmayan toplam 55 olgunun 33'ünde (%60) pozitif nükleer boyanma, 22'sinde (%40) negatif boyanma izlendi. Lenf nodu metastazı olan toplam 13 olgunun 11'sinde (%84,6) pozitif nükleer boyanma, 2'sinde (%15,4) negatif boyanma izlendi (Tablo– 22). Lenf nodu metastazı olan olgularda Maspin'in nükleer boyanması daha fazla oranda görülmesine rağmen istatistiksel olarak da anlam saptanmadı (p=0.117).

Tablo-22: Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre nükleer M a s p i n 1 boyanması (p=0.117).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Lenf nodu metastazı yok	22 (%40)	33 (%60)	55 (%80,9)
Lenf nodu metastazı var	2 (%15,4)	11 (% 84,6)	13 (%19,1)

Sınıflandırılmış evre ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, evre 1 olan toplam 40 hastanın 21'inde (%52,5) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 19'unda (% 47,5) negatif boyanma görüldü. Evre 2+3 olan toplam 28 hastanın 23'ünde (%82,1) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 5'inde (%17,9) negatif boyanma izlendi (Tablo -23). İleri evrelerde Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında belirgin artma saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.019).

Tablo-23: Tümörlerde evrelendirme durumuna göre nükleer Maspın boyanması (p=0.019).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Evre 1	19 (%52,5)	21 (%47,5)	40 (%58,8)
Evre 2+3	5 (%17,9)	23 (%82,1)	28 (%41,2)

Myometriyal invazyon ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, %50'den az invazyonu olan toplam 25 hastanın 14'ünde (%68) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 11'inde (%45,8) negatif boyanma görüldü. Myometriyal invazyonu %50'den fazla olan toplam 43 hastanın 30'unda (%69,8) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 13'ünde (%30,2) negatif boyanma izlendi (Tablo -24). Myometriyal invazyon arttıkça Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.298).

Tablo-24: Tümörlerde myometriyal invazyon durumuna göre nükleer Maspın boyanması (p=0.298).

	Negatif	Pozitif	Toplam
%50'den az invazyon	11 (% 45,8)	14 (% 54,2)	25 (%36,8)
%50'den fazla invazyon	13 (% 30,2)	30 (%69,8)	43 (%63,2)

Metastaz ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, metastaz olmayan toplam 55 hastanın 33'ünde (%60) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 22'sinde (%40) negatif boyanma görüldü. Metastazı olan toplam 13 hastanın 11'inde (%91,7) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 2'sinde (%8,3) negatif boyanma izlendi (Tablo -25). Metastaz varlığında GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı . (p=0.117).

Tablo-25 : Metastaz durumuna göre nükleer Maspın boyanması (p=0.117).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Metastaz (-)	22 (%40)	33 (%60)	55 (%80,9)
Metastaz (+)	2 (%8,3)	11 (%91,7)	13 (%19,1)

Lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, LVSI negatif olan toplam 36 hastanın 23'ünde (%63,9) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 13'ünde (%36,1) negatif boyanma görüldü. LVSI pozitif olan toplam 32 hastanın 21'inde (%65,6) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 11'inde (%34,4) negatif boyanma izlendi (Tablo -25). LVSI pozitifliği durumunda Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.874).

Tablo-26 : LVSI durumuna göre nükleer Maspın boyanması (p=0.874).

	Negatif	Pozitif	Toplam
LVSI (-)	13 (%36,1)	23 (%63,9)	36 (%52,9)
LVSI (+)	11 (%34,4)	21 (%65,6)	32 (%47,1)

Ek tedavi ihtiyacı ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, ek tedavi ihtiyacı olan toplam 32 hastanın 25'inde (%78,1) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 7'sinde (%21,9) negatif boyanma görüldü. Ek tedavi ihtiyacı olmayan toplam 36 hastanın 19'unda (%52,8) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 17'sinde (%47,2) negatif boyanma izlendi (Tablo -27). Ek tedavi ihtiyacı durumunda Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında artma saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p= 0.042).

Tablo-27 : Ek tedavi ihtiyacına göre nükleer Maspın boyanması (p=0.042).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Ek tedavi ihtiyacı (+)	7 (%21,9)	25 (%78,1)	32 (%47,1)
Ek tedavi ihtiyacı (-)	17 (%47,2)	19 (%52,8)	36 (%52,9)

Nüks hastalık durumu ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, nüks olan toplam 10 hastanın 8'inde (%80) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 2'sinde (%20) negatif boyanma görüldü. Nüks olmayan toplam 58 hastanın 36'sında (%62,1) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 22'sinde (%37,9) negatif boyanma izlendi (Tablo -28). Nüks hastalık durumunda Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında artma saptanmadı ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.475).

Tablo-28 : Nüks durumuna göre nükleer Maspın boyanması (p=0.475).

	Negatif	Pozitif	Toplam
Nüks (+)	2 (%20)	8 (%80)	10 (%14,7)
Nüks (-)	22 (%37,9)	36 (%62,1)	58 (%58,3)

5 yıllık sağkalım durumu ile Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, hayatta olmayan toplam 10 hastanın 9'unda (%90) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 1'inde (%10) negatif boyanma görüldü. Hayatta olan toplam 58 hastanın 35'inde (%60,3) pozitif nükleer boyanma izlenirken, 23'ünde (%39,7) negatif boyanma izlendi (Tablo -29). 5 yıllık sağkalım olmama durumunda Maspın'ın nükleer boyanma yaygınlığında artma saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p= 0.085). Fakat sınırda anlamlı olarak değerlendirildi

Tablo-29 : 5 yıllık sağkalım durumuna göre nükleer M a s p i n boyanması (p=0.085).

	Negatif	Pozitif	Toplam
5 yıllık sağkalım (+)	1 (%10)	9 (%90,)	10 (%14,7)
5 yıllık sağkalım (-)	23 (%39,7)	35 (%60,3)	58 (%58,3)

Tablo-30: Maspın'ın boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi.

Parametreler	
Olgu - kontrol	P<0.001
Tümör grade	P>0,05
Myometriyal invazyon oranı	P>0,05
Ek tedavi gereksinimi	0,042
Periton sitolojisi	P>0,05
Lenfovasküler invazyon	P>0,05
Lenf nodu metastazı	P>0,05
Sınıflandırılmış evre	0,019
Nüks	P>0,05
5 yıllık sağkalım	0,085**

** Bu hasta sayısında anlamlı olarak değerlendirilebilir

5. TARTIŞMA

Endometriyal karsinomlar kadın genital sisteminin en sık tümörüdür ve bütün uterin tümörlerin %97'sini oluşturmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde ise endometriyal karsinomlar, kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Ülkeden ülkeye değişmekle beraber Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir (20). Son 20 yılda özellikle yaşam beklentisinin artmasıyla endometriyum adenokarsinomları nedeniyle olan mortalite oranı %100'den fazla artmıştır (113).

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör evredir. ilk olarak 1971 yılında klinik ağırlıklı tanımlanan FiGO evreleme sistemi 1988 yılında patolojik parametrelerin eklenmesi ile klinikopatolojik evreleme seklini almıştır. 20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FiGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir. 1988 FIGO sınıflamasında Evre 1 olgular miyometrium invazyon derinliğine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır: 1A: Endometrium içine sınırlı, 1B: % 50'den az miyometrial invazyon, 1C: % 50 ya da daha fazla invazyon olarak sınıflanmıştır. Endomiyometrial bileşkenin düzensiz olusunun özellikle yüzeyel myometrial invazyonu değerlendirilmede zorluk yaratması ve hatalara yol açması ve en son FiGO verilerinin 5 yıllık survival açısından Evre 1A ve Evre 1B olguları arasında fark olmadığını göstermesi (% 92, % 91) yeni evrelemede 1A ve 1B alt gruplarının birleştirilmesi ile sonuçlanmıştır (114-115). Bizim çalışmamızda da, multivariate analizde evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür. Erken evre olgularda 5 yıllık yaşam oranı %88 iken ileri evre olgularda %64 olarak saptanmıştır.

Endometrioid adenokarsinomlarda tümör derecesinin prognoz ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. En yaygın olarak kullanılan derecelendirme yapısal özellikler ve nükleer atipinin değerlendirildiği WHO/FiGO kriterlerine göre yapılan derecelendirmedir. Bu kriterler kullanıldığında Evre 1 ve Evre 2 olgularda 5 yıllık sağkalım oranları grade 1,2 ve 3 de sırasıyla % 96, %88 ve %69 olarak bulunmuştur(116). Boronow ve arkadaşlarının çalışmasında da evre 1, grade 1 olgularda 5 yıllık sağkalım %80 olarak saptanırken bu oran evre 1 derece 3 olgularda ise %50 olarak saptanmıştır(117). Bizim olgularımızda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1'de %100, grade 2'de %83, grade 3'de %65 olarak saptanmıştır. Univariante analizde bağımsız prognostik faktör olduğu görülmektedir.

Endometriyal karsinomlar ile ilgili birçok çalışma yapılmış, klinikopatolojik prognostik parametreler tanımlanmış ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (118). İleri evre endometriyum karsinomlarında kullanılabilecek daha efektif tedavilerin geliştirilmesi için

invazyon ve metastazı kontrol eden mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Biz de bu çalışmada, endometriyum karsinomlarının en sık görülen alt tipinde GLUT-1 ve Maspın ekspresyonunu klinik ve histopatolojik verilerle karşılaştırarak, endometriyum karsinomlarında bu iki immunhistokimyasal *marker*ın ekspresyonunu araştırdık.

Malign tümörler çeşitli moleküller aracılığıyla hipoksik durumlara uyum sağlarlar. Hipoksi invazivlik ve metastaz kapasitesi ile ilişkili neovaskülarizasyonu ve glikolitik aktiviteyi uyarır ve literatürdeki çalışmalar birçok tümörde belirgin hipoksi bölgeleri olduğunu göstermiştir (119).

Malign tümör gelişimi ayrıca hücre membranında glikoz taşıyıcı proteinlerin artışı ile sonuçlanan glikoz metabolizmasında artış ile desteklenen enerji bağımlı bir süreçtir. GLUT-1 glikoz alımına aracılık eder ve böylece anaerobik glikolizi kolaylaştırır. Bu protein, normal epitel ve benign tümörlerde çoğunlukla saptanamaz, ancak serviks, akciğer, mide ve kolorektal kanser dahil çeşitli tümörlerde ekspresyonu kötü prognoz ile ilişkili olarak bildirilmiştir (120). Yapılan bazı araştırmalarda normal dokularda GLUT-1 ile boyanma olmadığı bildirilmiştir. Örneğin Mateja Legan ve ark. çalışmasındada normal safra kesesi dokusunda (epitelyum ve altındaki konnektif dokuda) GLUT-1 immunreaktivitesi olmadığını göstermiştir. Hiperplastik lezyonların displaziye doğru değişiminde , GLUT-1 zayıf ve fokal pozitiflikten başlayıp daha geniş ve kuvvetli pozitifliğe doğru ilerlediği, yüksek dereceli displastik safra kesesi dokusunda daha diffüz bir ekspresyon saptanırken karsinomlarında kuvvetli pozitifliğin dikkati çektiği gösterilmiştir (119). Servikte 51 SHK spesmeni, 20 normal serviks dokusu ve 20 CIN olgusunu içeren çalışmada; 20 normal serviks spesmeninin çoğunun yalnızca bazal tabakalarında GLUT-1 pozitifliği izlenirken, %5 vakada epiteliyal komponentte pozitiflik bildirilmiştir. 51 SK spesmeninin 48' inde (%94.1) GLUT-1 overekspresyonu gözlenirken kalan 3 olguda (%5.9) minimal ekspresyon izlendiğini belirtmişlerdir. Aynı çalışmada normal servikal epitelyum 48 yalnızca bazal tabakada ve zayıf olarak GLUT-1 pozitifliği gösterdiği, 31 primer serviks SHK olgusunun tümünün olumlu boyanma gösterdiği belirtilmiştir. 31 olgudan 21' i (%68) orta veya kuvvetli pozitiflik gösterirken tümör stroması GLUT-1 negatiftir. Boyanma yoğunluğunun tüm derecelerdeki displazilere ve normal epitele göre karsinomlarda belirgin olarak artmış izlendiği de saptanmıştır (p=0.001) (121).

Klinik evre, lenf nodu metastazı, tümör boyutu ve invazyon derinliği gibi parametrelerin birçok tümörde önemi olduğu gibi serviks karsinomunda da önemi büyüktür. En önemli parametre olarak görülen evre ve GLUT-1 ilişkisi çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır. 2007 yılında baş boyun bölgesinden 8' i iyi diferansiye, 14' ü orta derecede diferansiye, 3' ü az diferansiye toplam 25 SHK olgusunun dahil edildiği çalışmada GLUT-1 immunreaktivitesi hücre membranlarında değerlendirilip boyanma yok, hafif, orta, şiddetli olarak kategorize edilmiştir. Yapılan analizlerde tümörlerin T evresi düşüklüğü ya da yüksekliği ile ilgili istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.07$) (122). Yine oral kavite karsinomlarında yapılan bir çalışmada GLUT-1 ekspresyonu ile tümör evresi arasında ilişki izlenmemiştir (123). Benzer şekilde Özbudak İ. ve ark. pulmoner nöroendokrin karsinomlar üzerinde yaptıkları çalışmada, %47 (161) pulmoner nöroendokrin karsinomun GLUT-1 ile immunreaktivite göstermekle birlikte, bu reaktivitenin tümör çapı ya da evresi ile korele olmadığı gösterilmiştir (124). Behrooz A. ve ark. ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterememelerine rağmen evre I-II tümörlere göre erken evreyi geçen tümörlerde daha yüksek seviyede GLUT-1 ekspresyonu gözlemlediklerini rapor etmişlerdir (125). Rektal tümörlerde yapılan çalışmada da GLUT-1 ve tümör evresi arasında ilişki gösterilememiştir ($p=0.770$) (126). Jinekolojik malignitelerde durum biraz farklılık göstermektedir. Epitelial over karsinomlu 154 spesmende glikoz transporterlarının (GLUT-1, GLUT-3 and GLUT-4) immunhistokimyasal olarak incelendiği bir çalışmada GLUT-1 ve GLUT-4 ekspresyonlarının klinik hastalığın evresi ile korele olduğunu bildirilmiştir (127). FIGO Evre I-IV olan ve total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik lenf düğümü diseksiyonu operasyonları uygulanan 100 endometrioid tipte adenokarsinom vakasında yapılan çalışmada tüm olgularda, belirli bir skorlama sistemi kullanılarak immünohistokimyasal olarak GLUT-1 ekspresyonu skorlanmıştır. Farklı evreler, GLUT-1 puanlarına göre karşılaştırıldığında, artan evrelerin yüksek GLUT-1 skorları ile korele olduğu bulunmuştur ve yine farklı evrelerdeki hastaların GLUT-1 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur ($p=0.001$) (128). 2005 yılında SK 49 olgularında yapılan çalışmada GLUT-1 ekspresyonunun FIGO evresi ile doğrusal olarak artış gösterdiği bildirilmiştir ($p=0.002$) (129). Bizim çalışmamız da jinekolojik bir malignite üzerine olmakla birlikte tümör evresi ile GLUT-1 ekspresyonu ile istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p=0.334$). Bu duruma çalışmaya dahil edilen ileri evre olgularının sayısındaki azlık neden olmuş olabilir. Evre gruplarının daha homojen olduğu bir seride farklı sonuçlar elde edilebilir.

Diğer bir önemli parametre olan lenf düğümü tutulumuna dair Mayer A. Ve ark SK ve Eckert A. Ve ark oral SHK' larda yaptıkları farklı çalışmalarında GLUT-1 ekspresyonunun pN evresi ile korelasyon göstermediği saptanmıştır . Benzer şekilde bizim çalışmamızda da LNM ile GLUT-1 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık izlenmemiştir. (p=0.551). Ancak 1998 yılındaki kolorektal karsinomlarda yapılan bir araştırmada GLUT-1 ekspresyonunun daha yüksek sıklıkta lenf nodu metastazı ile korele olduğunu saptamışlardır (130) . 2007 yılında yayınlanan ve dil SHK' ları üzerine yapılan bir çalışmada da lenf düğümü metastazı yüksek GLUT-1 ekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (p =0.010) (131).

Tedaviye yanıtın önemli bir göstergesi olan lokal nüks ile ilgili oral SHK olgularında yapılan 82 olguyu kapsayan araştırmada 79 olgunun tümörünün GLUT- 1 ile değişken derecelerde boyanma gösterdiği ve GLUT-1 ekspresyonu ve lokal nüks arasında bir korelasyon gözlemlendiği yayınlanmıştır. Aynı çalışmada düşük derecede GLUT-1 ekspresyonu olan olgularda lokal nüks riski %13.3 iken, artmış GLUT-1 ekspresyonu yüksek derecede olan olgularda bu oran %68.4' e ulaştığı raporlanmıştır (p=0.010) (123). Buna karşılık yine oral kaviteyi ilgilendiren ancak dil karsinomları üzerinde yapılan çalışmada tümör lokal nüksünün GLUT-1 ekspresyonu ile anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde GLUT-1 ekspresyonu ile lokal nüks arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmamıştır (p=0.678). Ve yine çalışmamızda GLUT-1 ekspresyonu ile uzak metastazlar arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlemleyemedik (p=0.437). 2003 yılında rektal tümörlerde yapılan çalışmada GLUT-1 ve metastaz arasında ilişki saptanmamıştır (p=0.520) (132). Başka bir yayında ise ileri evre SK'larda GLUT-1 ekspresyonunun hasta yaşı (p=0.018), tümör evresi (p=0.019) ve hastalık derecesinden (p=0.049) sonra metastazsız sağkalımda belirgin bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (126).

Tedaviye yanıtı gösteren bir diğer belirteç olan yaşam süresi ve ölüm göz önüne alındığında genel olarak GLUT-1 ekspresyonunun olumsuz bir gösterge olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Haber ve ark. kolon kanseri gidişatı ile GLUT-1 ekspresyonu arasındaki ilişki üzerine yaptıkları çalışmalarında %50' den fazla GLUT-1 pozitifliği olan malign tümör hücrelerini içeren kolon karsinomlarının %50' den az pozitif hücre içerenlere göre mortalite hızının 2.3 kat arttığını bulmuşlardır (130). 93 olgunun dahil edildiği endometrioid endometrial adenokarsinom çalışmasında GLUT-1 olguların 76'sında (%81) membranöz pozitiflik göstermiş ve GLUT-1 ekspresyonu kısalmış hastalıksız sağ kalım ile korele olarak bulunmuştur (p=0.037) (127). 2001 yılındaki SK olgularında yapılan çalışmaya

göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte tümörde GLUT-1 ekspresyonu yokken, artmış sağ kalım için anlamlı olmayan bir eğilimin kanıtları gözlenmiştir ($p = 0.310$) (126). Airley ve ark. servikal AK' lar üzerine yaptıkları yayınlarında GLUT-1 ekspresyon yokluğu ve hastalıksız sağ kalım arasında belirgin bir ilişki göstermişlerdir . 2005 yılında yayınlanmış lokal ileri SK olgularını içeren bir çalışmada Univariate Kaplan-Meier sağ kalım analizi tümüyle GLUT-1 negatif tümörlerde belirgin artmış sağkalım ($p=0.004$) ve lokal nüks olmadan sağ kalım ($p=0.007$) gösterdiği raporlanmıştır (129). Bu yayınlara zıt olarak dilin SHK' larında 2007 yılında yapılan bir çalışmada GLUT-1 ekspresyonu sağ kalım için bağımsız prognostik önemini göstermek için başarılı olmamıştır ($p>0.05$) (131). Benzer şekilde Özbudak İ. ve ark yayınlarında da tek değişkenli analizde GLUT-1 skorunun sağkalım ile korelasyon göstermediği saptanmıştır (128). Bizim çalışmamızda da GLUT-1 ekspresyonu ile sağ kalım arasında ilişki bulunmamıştır ($p=0.678$)

Bir proteaz inhibitörü olan Maspın ayrıca tip II tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmıştır (7). Nükleer, sitoplazmik ya da nükleer ve sitoplazmik boyanma yapabileceği çeşitli yayınlarda bildirilen maspinin tümör ile ilişkisi çeşitli yayınlarda farklı şekillerde aktarılmıştır (133-136)

Kolorektal AK' da yapılan bir çalışmada karsinom hücrelerinde tümör içinde diffüz olarak dağılım gösteren değişken seviyelerde nükleer ve sitoplazmik pozitiflik olduğu bilirlmiştir. İstatistiksel analizler nonkanseroz mukozadan AK' ya doğru gidildikçe maspin ekspresyonunda artış olduğunu işaret etmektedirler ($p<0.05$) (134). 41 endometrioid endometrium karsinomunda yapılan çalışmada aberran maspin ekspresyonu 41 endometrioid karsinom olgusunun 27' sinde (% 66) izlenirken normal endometrial glandlarda izlenmemiştir (136) . Kumamoto H. ve ark. 2007 yılında yayınladıkları bir araştırmada ameloblastik karsinomda maspin ekspresyonunun azaldığını belirtmişlerdir (137). Başka bir yayında da maspinin histolojik derece ile belirgin düzeyde ilişkili olduğu ($p=0.007$), diferansiasyon azaldıkça maspin ekspresyonunda kayıp ya da azalmanın dikkati çektiği raporlanmıştır (133). Üretelyal karsinomlu 51 mesane tümörlü hastada yapılan çalışmada maspin seviyesinin in vitro ve in vivo mesane tümör hücre hatlarında büyüme hızı ile korelasyon gösterdiği ve hastaların prognozu ile ters yönde korele olduğu bildirilmiştir (138).

Maspın ve invaziv serviks karsinomu ile ilişkili yapılan tek çalışma 2001-2002 yılları arasında CIN3, MIKA ve invaziv SHK olguları dahil edilerek yapılmış olup çalışmada maspin ekspresyonunun CIN3 ve MIKA olgularında invaziv SHK olgularına göre belirgin

şekilde kuvvetli olduğu gözlemlenmiştir (Mann–Whitney U/ $p=0.005$ ve $p=0.050$). Diğer klinikopatolojik parametreler değerlendirilmemiştir (139). Tümör evresi ve LD metastazı ve LVI' nın değerlendirildiği diğer tümörlere ait çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Larinks karsinomlarında yapılan bir araştırma sonucunda maspin ekspresyonu ve LD durumu (pN0/pN+) arasındaki istatistiklerde anlamlı korelasyon gözlenmediği rapor edilmiştir ($p=0.71$) (140). Primer küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında yapılan bir çalışmada maspin ekspresyonunun tümör evresi veya LD durumu ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (141). Dengfeng Cao ve ark. 2007 yılında yayınladıkları makalede maspin ekspresyonunun tümör patolojik evresi, LD durumu, LVI yada perinöral invazyon ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir (142). Huachuan Zheng ve ark kolorektal neoplazili olgularda yaptıkları çalışmada maspin ekspresyonu tümör boyutu, invazyon derinliği, damarlarda lokal invazyon, metastaz, diferansiasyon ile ilişki göstermediği bildirilmiştir ($p>0.05$) (134). Benzer şekilde Yoshihisa Umetika ve ark. kolorektal karsinomlar üzerine 2006 yılında yayınladıkları çalışmada LD metastazı, LVI ile maspin ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık bulmadıklarını belirtmişlerdir (143) . Jinekolojik maligniteler söz konusu olduğunda Hang Wun Raymond LI ve ark. 34 endometriod endometrium adenokarsinomlu (FIGO evre I ve III) ve 28 normal endometrium dokusunu dahil ettikleri çalışmalarında normal endometriumla kıyasladıklarında evre I ve III tümörlü olguların maspin ekspresyonlarının daha fazla olduğu gözlemlenmiştir ($p<0.01$). Ancak aynı ilişki evre I ve evre III arasında gösterilememiştir (144). 237 gastrik karsinom, 23 normal mukoza 38 intestinal metaplazi, 42 adenomun dahil edilerek planlandığı bir çalışmada TMA yapılmış ve maspin ekspresyonu değerlendirilmiştir. Önceki çalışmaların aksine bu çalışmada invazyon derinliği, LVI, LD metastazı ve TNM evresi ile maspin ekspresyonu arasında pozitif korelasyon saptandığı bildirilmiştir ($p < 0,05$) (144). Benign ve malign lezyonlar ile 5 çevre normal tiroid dokusunun kontrol doku olarak dahil edildiği toplam 63 tiroid materyalinin değerlendirildiği bir çalışmada ise maspin pozitifliğinin yalnızca papiller tiroid karsinomunda (PTK) saptandığı rapor edilmiştir . Tümör evresinin de dahil olduğu klinikopatolojik parametreler ile maspin pozitif olguların arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadığı bildirilmiştir. Ancak diğer yandan tümör multisentrisitesi ($p=0.01$), LVI ($p=0.03$) ve LN metastazı ile istatistiksel belirgin anlamlılık saptandığı belirtilmiştir (145). Biz çalışmamızda maspin ekspresyonu ile LD metastazı arasında istatistiksel anlamlılık saptamadık ($p=0.117$). Ancak tümör evresi arttıkça maspin ekspresyonunun arttığını ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı

olduğunu gördük ($p=0.019$). Tedavi yanıtı değerlendirmesindeki önemli faktörlerden biri olan lokal nüks ile ilişkili çok fazla yayın bulunmamakla birlikte Jae Hoon Cho ve ark. dil kanserleri üzerine yaptıkları çalışmada bizim çalışmamızla benzer şekilde maspin ekspresyonu ve lokal nüks arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p=0.207$) (146). Bir diğer faktör olan metastaz konusunda Huachuan Zheng ve ark kolorektal neoplazili olgularda yaptıkları çalışmada maspin ekspresyonu kolorektal karsinomun karaciğer metastazı ile negatif olarak ilişkili olduğunu saptamışlardır ($p<0.05$). Benzer şekilde Tahany M ve ark. 2006 yılındaki çalışmasında tiroid papiller karsinomda uzak metastaz olan olgularda maspin ekspresyon kaybı göstermesine rağmen bu verinin istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığını bildirmiştir (145). Over yüzey epitelyal tümörlerinde yapılan bir araştırmada ise %56.3 bilateral olgu, %62.1 metastazlı olgu ve %62.5 yüksek dereceli olgu maspin ekspresyonu göstermesine rağmen bu sonuçların istatistiksel olarak anlamlılığının saptanmadığı rapor edilmiştir (147).

Prognozu değerlendirmekte kullanılan önemli bir belirteç olan sağ kalım da yayınlar arasında çeşitlilik göstermektedir. Meme kanser olgularında 2007 yılında yapılan bir çalışmada tek değişkenli analizde sağ kalımın maspin ekspresyonu ($p=0.007$) ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu gösterilmiştir (148). Yine invaziv meme karsinomlu olgularda TMA yapılarak immunhistokimyasal maspin ekspresyonunun değerlendirildiği çalışmada LD tutulumu olmayan tümürlü olgularda, maspin overekspresyonunun atmış ölüm riski ile ilişkilendirildiği rapor edilmiştir ($p=0.038$) (141). 2007 yılındaki başka bir araştırmada ise tek ve çok değişkenli analizlerde maspin ekspresyonu ile mide kanseri arasında kümülatif sağ kalım oranları açısından negatif korelasyona gözlenmekle birlikte ($p=0.05$). Benzer şekilde 2007 yılında dil kanserleri konulu araştırmada sağkalım eğrileri düşük ve yüksek maspin ekspresyonu ile korelasyon göstermemektedir (97). Huachuan Zheng ve ark kolorektal neoplazili olgularda yaptıkları çalışmada Kaplan-Meier analizine göre maspin ekspresyonu ve olguların sağkalımı arasında ilişki saptamamışlardır ($p>0.05$) (84). 2005 yılında over tümörleri üzerine yapılan çalışmada da yine sağ kalım ile maspin ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (138). Bizim çalışmamızda ise 68 hasta serisi olmasından dolayı 5 yıllık sağkalım ve Maspin over-ekspresyonu arasında sınırda anlamlı sonuç bulunmuştur. Bu değer daha geniş hasta sayısı ile yapılan serilerde anlamlı olarak ortaya çıkacağı düşünülmüştür ($p=0.08$).

6. SONUÇLAR

- 1) Çalışmamıza opere olduğu anda yaşları 37–78 arasında değişen 68 Tip 1 endometriyum kanseri (endometrioid adenakarsinom) olgusu dahil edildi. Olguların yaş ortalaması 61,6 (SD:± 9,97) idi. Yaş ortalaması literatürdeki endometriyum kanseri yaş ortalaması ile uyumlu izlendi
- 2) Aynı zamanda farklı hastalara ait 68 adet proliferatif ve sekretuar endometriyum olguları kontrol grubuna dahil edildi. Önceki çalışmalarda GLUT 1 ve Maspin ekspresyonları yüksek saptanan ‘endometriyal hiperplazi’ patolojik tanıli hastalar dahil edilmedi. Böylece kontrol grubu için sonucu negative etkileyecek olan parametreler kaldırılmış oldu
- 3) Çalışmanın birincil sonuç ölçütü olan GLUT-1 ve Maspin immünohistokimyasal over-ekspresyonları ,endometrioid tip endometriyum kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek saptandı ($p < 0,001$)
- 4) Fakat çalışmanın ikincil sonuç ölçütlerinden rekürrens üzerine GLUT-1 ve Maspin ekspresyonun etkisi anlamsız saptandı . ($p: 0,435$, $p: 0,475$) . Diğer bir ölçüt olan sağkalımda ise GLUT-1 ile boyanan preparatların hastalarında istatistiksel olarak bir anlam saptanamasa da ($p: 0,678$) , 68 hastayla yapılan bu çalışmanın istatistiksel verisine göre Maspin’in over-ekspresyonun sağkalım üzerine etkisinin sınırda anlamlı kabul edilebileceği ortaya kondu ($p: 0,085$)
- 5) Çalışmanın diğer parametreleri olan peritoneal sitoloji pozitifliği , lenf nodu metastazı, uzak organ metastazında her iki boyama türü için de anlamlı farklılık saptanmadı
- 6) GLUT-1’in over-ekprese olduğu hastalarda , LVSI ve myometriyal invazyon oranı değerleri istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p: 0,026$, $p: 0,024$). Bu sonuç GLUT-1’in, tümörün progresyon ve metastaz patogenezinde önemli rol oynadığını düşündürdü. Fakat bu iki parameter Maspin’in over-eksprese olduğu durumlarda istatistiksel olarak bir anlam ifade etmedi.
- 7) Bilindiği gibi endometriyal kanserlerde prognozu belirleyen en önemli özellik evredir. Evrelerin gruplandığında (evre 1: erken evre , evre 2 + 3 : ileri evre) Maspin ekspresyon yüksekliği olan hastalarda evre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p: 0,019$). Bu sonuç bize patoloji piyesinde Maspin ile boyanması pozitif olacak hastalarda , prognozun daha kötü olacağı ve dolayısıyla sağkalımın daha kısa olacağını düşündürdü. Nitekim Maspin over-ekspresyonunda sağkalım , sınırda anlamlı olarak daha kısa saptanmıştı.Bununla birlikte

GLUT-1 ekspresyonun yüksek olduğu hastalarda evre parametresinde herhangi bir anlam saptanmadı. (p: 0.334)

8) Bilindiği gibi ileri evre endometriyal kanser operasyonlarından sonra hastalara adjuvant radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanması standart tedavinin bir parçası haline gelmiştir. Çalışmamızda Maspın ile over-ekprese olan hastalarda ek tedavi ihtiyacı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (p: 0,042) . Bu durum evre yüksekliği ile koreledir. Fakat aynı parameter GLUT-1 ile ekprese olan hastalarda anlamlı saptanmamıştır. GLUT-1'in kanser progresyonu ile ilgili olduğu bilinmesiyle beraber bu parametrenin anlamsız saptanması düşündürücüdür.

9) Çalışmanın hipotez kısmındaki birincil sonuç ölçütünün anlamlı saptanması sevindirici olmakla birlikte , özellikle sekonder sonuç ölçütleri ve bazı diğer parametrelerdeki anlamsız sonuçların sebebi olarak ise özellikle ileri evre hasta sayısındaki azlık olduğu düşünülmüştür. İleride yapılacak çalışmalarda çok merkezli ve çok hasta sayılı çalışmaların yapılması fayda sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640–649.
- 2- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 1: 10–17.
- 3- Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417–432.
- 4- Zou Z, Anisowicz A, Hendrix MJ *et al.* Maspin, a serpin with tumorsuppressing activity in human mammary epithelial cells. *Science* 1994;263: 526–9.
- 5- Sheng S, Pemberton PA, Sager R. Production, purification, and characterization of recombinant maspin proteins. *J Biol Chem* 1994; 269: 30 988–93.
- 6- Sheng S, Carey J, Seftor EA, Dias L, Hendrix MJ, Sager R. Maspin acts at the cell membrane to inhibit invasion and motility of mammary and prostatic cancer cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11 669–74.
- 7- Sheng S, Truong B, Fredrickson D, Wu R, Pardee AB, Sager R. Tissue-type plasminogen activator is a target of the tumor suppressor gene maspin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 499–504.
- 8- McGowen R, Biliran H Jr, Sager R, Sheng S. The surface of prostate carcinoma DU145 cells mediates the inhibition of urokinase-type plasminogen activator by maspin. *Cancer Res* 2000; 60: 4771–8.
- 9- Biliran H Jr, Sheng S. Pleiotrophic inhibition of pericellular urokinasetype plasminogen activator system by endogenous tumor suppressive maspin. *Cancer Res* 2001; 61: 8676–82.
- 10- Shi HY, Zhang W, Liang R *et al.* Blocking tumor growth, invasion, and metastasis by maspin in a syngeneic breast cancer model. *Cancer Res* 2001; 61: 6945–51.
- 11- Zou Z, Gao C, Nagaich AK *et al.* p53 regulates the expression of the tumor suppressor gene maspin. *J Biol Chem* 2000; 275: 6051–4.
- 12- Sood AK, Fletcher MS, Gruman LM *et al.* The paradoxical expression of maspin in ovarian carcinoma. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2924–32.
- 13- Younes M, Lechago LV, Somoano JR, et al. Wide expression of the human erythrocyte glucose transporter GLUT-1 in human cancers. *Cancer Res.* 1996;56:1164–1167.

- 14- Froehner SC, Davies A, Baldwin SA, et al. The blood-nerve barrier is rich in glucose transporter. *J Neurocytol.* 1998;17:173
- 15- Yoshikazu N, Aya S, Yohei M, et al. Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth. *Cancer Lett.* 2000;154:175–182.
- 16-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ editor. *Blaustein's pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 2002: 501.
- 17-Sadler TW. Ürogenital Sistem. Editör: Başaklar AC. *Medikal Embriyoloji*. 6. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1990: 246-280.
- 18-Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Dişi Üreme Sistemi. Editör: Gürsoy E. *Temel Histoloji*, 7.baskı, Ankara: Barış Kitabevi, 1993: 517-548.
- 19-Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Uterine corpus. In: *World Health Organisation: Histological Typing of the Female Genital Tract Tumors*, New York: Springer-Verlag, 1994: 13-31.
- 20-Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
- 21-Reed S, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;22: 147-155.
- 22-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag; 2002: 467–497.
- 23-Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2005; 18: 75–
- 24-Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon, France: IARC Press, 2002.
- 25-Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre and post menopausal women in Europe *Int J Cancer* 2005 117:123- 131
- 26-Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. *Cancer statistics*, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5–26.

- 27-Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1127-1135.
- 28-Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–432.
- 29-Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 485–497.
- 30-Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol* 2008; 630: 148-65.
- 31-Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-210.
- 32-Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Moroni CL. Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 195-199.
- 33-Parazzini F, La Vecchia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 1-16.
- 34-Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E. The epidemiology of female genital tract cancers. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 169-181
- 35-Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case- control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-1325.
- 36-Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk factors in endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–432.
- 37-Meirow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 63-75.
- 38-Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3575–3581.
- 39-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Endometrial carcinoma In: Kurman RJ editor. *Blaustein's pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 2002: 501–559

- 40-Mitchell H, Giles G, Medley G. Accuracy and survival benefit of cytological prediction of endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 34-40.
- 41-Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 279-288.
- 42-Hendrickson MR, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 1982; 6: 93-108
- 43-Toban H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol* 1985; 4: 328-335
- 44-Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: a clinical pathological study of 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 534-540
- 45-Hendricksen MR, Kempson RL. Ciliated carcinoma-a variant of endometrial adenocarcinoma: a report of ten cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 1-12.
- 46-Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2293-2302.
- 47-Alberhasky RC, Connelly PJ, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. IV. Mixed adenosquamous carcinoma. A clinical-pathological study of 68 cases with long-term follow-up. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 655-664
- 48-Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1991; 59: 569-575.
- 49-Lauchlan SC. Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 615-618.
- 50-Walker AN, Mills SE. Serous papillary carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of 11 cases. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; 4: 261-267.
- 51-Demopoulos RI, Gerega E, Vamvakas E, Carlson E, Mittal K. Papillary carcinoma of the endometrium; a morphometric predictors of survival. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 110-118.
- 52-Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer* 1976; 37: 872-882.

- 53-Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a characterized by a distinctive profile of p53, Ki- 67, estrogen, and progesterone expression. *Hum Pathol* 1998; 29: 551-558.
- 54-Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H. Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. *Hum Pathol* 2001; 32: 230-232.
- 55-Lininger RA, Ashfaq R, Albones-Saavedra J, Tavassoli FA. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation. *Cancer* 1997; 79: 1933-1943.
- 56-Sherman ME, Bitterman P, Rosenstein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 600-610.
- 57-Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F. Epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2003: 227.
- 58-Austin JH, McMhoh B. Indicators of prognosis in carcinoma of the corpus uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128: 1247–1252.
- 59-Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 22: 71–74
- 60- Zaino R. Pathologic indicators of prognosis in endometrial adenocarcinoma: selected aspects emphasizing the GOG experience. *Pathol Ann* 1995; 30: 1–28.
- 61- Atrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1316- 1325.
- 62-Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
- 63-Farley JH, Nycum LR, Birer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 86-89.
- 64) Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shephard JH. FIGO staging of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 243-249.

- 65-Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. *Cancer* 1997; 77: 1115-1121.
- 66-Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol* 2000; 44: 783-789.
- 67-Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 775-780
- 68-Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 142-145.
- 69-Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: nontumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 131-145.
- 70-Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 28-33
- 71-Chistopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. I.A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1511-1523. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 28-33.
- 72-Miyamoto T, Watanabe J, Hata H, Jobo T, Kawaguchi M, Hattori M, et al. Significance of progesterone receptor-A and -B expressions in endometrial adenocarcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 111-118.
- 73-Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. Endometrial carcinoma. A multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors. *Cancer* 1986; 58: 1518-1525.
- 74-Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807.
- 75-Morris PC, Anderson JR, Andrson B, Buller RE. Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 406- 411.

- 76-Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807
- 77-Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, Niehans GA. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol* 1994; 25: 1075-1083.
- 78-Santin AD, Bellone S, Gokden M, Palmieri M, Dunn D, Agha J, et al. Overexpression of HER-2/Neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1271–1279.
- 79-Rolitsky CD, Theil KS, McGaughy VR, Copeland LJ, Niemann TH. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Pathol* 1999; 18: 138-143.
- 80-Salvesan HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2779-2785.
- 81-Taskin M, Lallas TA, Barber HR, Shevchuk MM. Bcl-2 and p53 in endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 728-734.
- 82- Yamauchi N, Sakamoto A, Kozaki H, Iihara K, Machinami R. Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 202-208.
- 83- Bloss JD, Berman ML, Bloss LP, Bulle RE. Use of vaginal hysterectomy for the management of stage I endometrial cancer in the medically compromised patient. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 74-7.
- 84- Boike G, Lurain J, Burke J. A comparison of laparoscopic management of endometrial cancer with traditional laparotomy. *Gynecol Oncol* 1994; 52: 105 (abstract).
- 85- Rutledge F. The role of radical hysterectomy in adeno-carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1974; 2: 331-47.
- 86- Marziale P, Atlante G, Pozzi M, Diotallevi F, Annunziata I. 426 cases of Stage I endometrial carcinoma: a clinicopathological analysis. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 278-81.
- 87- Kupelian PA, Eifel PJ, Tornos C, Burke TW, Delclos L, Oswald MJ. Treatment of endometrial carcinoma with radiation therapy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 817-24.

- 88- Mariani A, Webb MJ, Gali L, Podratz KC. Potential therapeutic role of para- aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 348-56.
- 89- Mariani A, Webb MJ, Keeny GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low risk corpus cancer: Is Lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1506-19
- 90- Kose M, Garipagaoglu M, Kayikcioglu F, Yalvac S, Adli M, Kocak Z, et al. Benefit of adjuvant radiotherapy in surgically staged Stage I-II endometrial carcinoma. *Tumor* 2000; 86: 59-63.
- 91- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
- 92- Piver MS, Hempling RE. A prospective trial of postoperative vaginal radium/cesium for grade 1-2 less than 50% myometrial invasion and pelvic irradiation therapy for grade 3 or deep myometrial invasion in surgical stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1990; 66: 1133-8.
- 93- Stryker JA, Podczaski E, Kaminski P, Velkley DE. Adjuvant external beam therapy for pathologic stage I and occult stage II endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 67: 2872-9.
- 94- Rose PG, Cha SD, Tak WK, Fitzgerald T, Peale F, Hunter RE. Radiation therapy for surgically proven para-aortic node metastasis in endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 24: 229-33.
- 95- Gibbons S, Martinez A, Schray M, Podratz K, Stanhope R, Garton G, et al. Adjuvant whole abdominopelvic irradiation for high risk endometrial carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1019-25
- 96- Soper JT, Creasman WT, Clarke-Pearson DL, Sullivan DC, Vergadoro F, Johnson WW. Intraperitoneal chromic phosphate P32 suspension therapy of malignant peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 191-6.
- 97- Vergote I, Kjaerstad J, Abeler V, Kolstad P. A randomized trial of adjuvant progesterone in early endometrial cancer. *Cancer* 1989; 64: 1011-90.
- 98- Morrow CP, Bundy BN, Homesley H, Creasman WT, Hornback NB, Kurman R, et al. Doxorubicin as an adjuvant following surgery and radiation therapy in patients with high-risk endometrial carcinoma, stage I and occult stage II. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 166-71.

- 99- Rubin SC, Hoskins WJ, Saigo PE, Nori D, Mychalczak B, Chapman D, et al. Management of endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 294-8.
- 100- Andersen ES. Stage II endometrial carcinoma: prognostic factors and the results of treatment. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 220-3.
- 101- Pliskow S, Penalver M, Averette HE. Stage III and IV endometrial carcinoma: a review of 41 cases. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 210-5.
- 102- Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Clinical (stage III) as compared to subclinical intrapelvic extrauterine tumor spread in endometrial carcinoma: a clinical and histopathological study of 175 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 64-74.
- 103- Rutledge FN, Smith JP, Wharton JT. Pelvic exenteration: analysis of 296 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129: 881-92.
- 104- Aalders JG, Abeler V, Kolstad P. Recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a clinical and histopathological study of 379 patients. *Gynecol Oncol* 1984; 17: 85-103.
- 105- Sears JD, Greven KM, Hoen HM, Randall ME. Prognostic factors and treatment outcome for patients with locally recurrent endometrial cancer. *Cancer* 1994; 74: 1303-8.
- 106- Keller RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. *N Engl J Med* 1961; 264: 216-22.
- 107- Piver MS, Barlow JJ, Lurain JR, Blumenson LE. Medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera) vs. hydroxyprogesterone caproate (Delalutin) in women with metastatic endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1980; 45: 268-72.
- 108- Moore TD, Phillips PH, Nerenstone SR, Cheson BD. Systemic treatment of advanced and recurrent endometrial carcinoma: current status and future directions. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1071-88.
- 109- Muss HB. Chemotherapy of metastatic endometrial cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 107-13.
- 110- Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Stockholm, Sweden: Radiumhemmet. International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1995: 65-82.
- 111- Patsner B, Orr JW, Mann WJ. Use of serum CA 125 measurement in posttreatment surveillance of early-stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 427-9.

- 112- Creasman WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Estrogen replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1986; 67: 326-30.
- 113- Sorosky JL. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 436-447.
- 114- Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26:115–123.
- 115- Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol and Obs.* 2007; 23:114-117.
- 116- Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer* 1995;75:81–86.
- 117- Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT. Surgical staging in endometrial cancer: Clinicalpathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63: 825–832.
- 118- Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 34: 649-62.
- 119- Cooper R, Sarioğlu S, Sökmen S, Füzün M, Küpelioğlu A, Valentine H, Görken IB, Airley R, West C. Glucose transporter-1 (GLUT-1): a potential marker of prognosis in rectal carcinoma? *Br J Cancer.* 2003 Sep 1;89(5):870-6.
- 120- Nishioka T, Oda Y, Seino Y, Yamamoto T, Inagaki N, Yano H, Imura H, Shigemoto R, Kikuchi H. Distribution of the glucose transporters in human brain tumors. *Cancer Res.* 1992 Jul 15;52(14):3972-9
- 121- Mendez LE, Mancini N, Cantuaria G, Gomez-Marin O, Penalver M, Braunschweiger P, Nadji M. Expression of glucose transporter-1 in cervical cancer and its precursors. *Gynecol Oncol.* 2002 Aug;86(2):138-43.
- 122- Li SJ, Guo W, Ren GX, Huang G, Chen T, Song SL. Expression of Glut-1 in primary and recurrent head and neck squamous cell carcinomas, and compared with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose accumulation in positron emission tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008 Apr;46(3):180-6.
- 123- Eckert AW, Lautner MH, Schütze A, Taubert H, Schubert J, Bilkenroth U. Coexpression of hypoxia-inducible factor-1 α and glucose transporter-1 is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma patients. *Histopathology.* 2011 Jun;58(7):1136-47.
- 124- Ozbudak IH, Shilo K, Tavora F, Rassaei N, Chu WS, Fukuoka J, Jen J, Travis WD, Franks TJ. Glucose transporter-1 in pulmonary neuroendocrine carcinomas: expression and

survival analysis. *Mod Pathol*. 2009 May;22(5):633-8.

125- Behrooz A, Ismail-Beigi F. Stimulation of Glucose Transport by Hypoxia: Signals and Mechanisms. *News Physiol Sci*. 1999 Jun;14:105-110.

126- Cho JH, Kim HS, Park CS, Kim JK, Jung KY, Shin BK, Kim HK. Maspin expression in early oral tongue cancer and its relation to expression of mutant-type p53 and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Oral Oncol*. 2007 Mar;43(3):272-7.

127- Tsukioka M, Matsumoto Y, Noriyuki M, Yoshida C, Nobeyama H, Yoshida H, Yasui T, Sumi T, Honda K, Ishiko O. Expression of glucose transporters in epithelial ovarian carcinoma: correlation with clinical characteristics and tumor angiogenesis. *Oncol Rep*. 2007 Aug;18(2):361-7.

128- Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, Erdogan G, Pestereli E. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*. 2008 Mar;108(3):603-8.

129- Mayer A, Höckel M, Wree A, Vaupel P. Microregional expression of glucose transporter-1 and oxygenation status: lack of correlation in locally advanced cervical cancers. *Clin Cancer Res*. 2005 Apr 1;11(7):2768-73.

130- Zador S. Correspondence re: Ito T, Noguchi Y, Satoh S, Hayashi H, Inayama Y, Kitamura H: Expression of facilitative glucose transporter isoforms in lung carcinomas: its relation to histologic type, differentiation grade, and tumor stage. *Mod Pathol* 1998; 11:437-443. *Mod Pathol*. 1998 Nov;11(11):1146.

131- Choi YS, Kim SJ, Kim DS, Park SJ, Park Y, Shin HJ, Jung KY, Baek SK, Shin BK, Choi JW, Kim BS, Shin SW, Kim YH, Kim JS. Glucose transporter-1 expression in squamous cell carcinoma of the tongue. *Cancer Res Treat*. 2007 Sep;39(3):109-15

132- Cho JH, Kim HS, Park CS, Kim JK, Jung KY, Shin BK, Kim HK. Maspin expression in early oral tongue cancer and its relation to expression of mutant-type p53 and vascular endothelial growth factor (VEGF). *Oral Oncol*. 2007 Mar;43(3):272-7.

133- Mhaweche-Fauceglia P, Dulguerov P, Beck A, Bonet M, Allal AS. Value of ezrin, maspin and nm23-H1 protein expressions in predicting outcome of patients with head and neck squamous-cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *J Clin Pathol*. 2007 Feb;60(2):185-9.

134- Zheng H, Tsuneyama K, Cheng C, Takahashi H, Cui Z, Murai Y, Nomoto K, Takano

- Y. Maspin expression was involved in colorectal adenoma-adenocarcinoma sequence and liver metastasis of tumors. *Anticancer Res.* 2007 Jan-Feb;27(1A):259-65.
- 135- Nakagawa M, Katakura H, Adachi M, Takenaka K, Yanagihara K, Otake Y, Wada H, Tanaka F. Maspin expression and its clinical significance in non-small cell lung cancer. *Ann Surg Oncol.* 2006 Nov;13(11):1517-23.
- 136- Murai S, Maesawa C, Masuda T, Sugiyama T. Aberrant maspin expression in human endometrial cancer. *Cancer Sci.* 2006 Sep;97(9):883-8.
- 137- Kumamoto H, Ooya K. Immunohistochemical detection of uPA, uPAR, PAI-1, and maspin in ameloblastic tumors. *J Oral Pathol Med.* 2007 Sep;36(8):488-94.
- 138- Beecken WD, Engl T, Engels K, Blumenberg C, Oppermann E, Camphausen K, Shing Y, Reinecke G, Jonas D, Blaheta R. Clinical relevance of maspin expression in bladder cancer. *World J Urol.* 2006 Aug;24(3):338-44.
- 139- Xu C, Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Zhang C, Lawrence WD. Maspin expression in CIN 3, microinvasive squamous cell carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Mod Pathol.* 2005 Aug;18(8):1102-6
- 140- Marioni G, D'Alessandro E, Giacomelli L, De Filippis C, Calgaro N, Sari M, Staffieri A, Blandamura S. Maspin nuclear localization is related to reduced density of tumour- 65 associated micro-vessels in laryngeal carcinoma. *Anticancer Res.* 2006 NovDec;26(6C):4927-32.
- 141- . Nuclear and cytoplasmic Maspin expression in primary non-small cell lung cancer. Woenckhaus M, et al. *J Clin Pathol.* 2007 May;60
- 142- . Cao D, Zhang Q, Wu LS, Salaria SN, Winter JW, Hruban RH, Goggins MS, Abbruzzese JL, Maitra A, Ho L. Prognostic significance of maspin in pancreatic ductal adenocarcinoma: tissue microarray analysis of 223 surgically resected cases. *Mod Pathol.* 2007 May;20(5):570-8.
- 143- Expression of maspin in colorectal cancer. Umekita Y. et al *In Vivo.* 2006 Nov-Dec;20
- 144- Li HW, Leung SW, Chan CS, Yu MM, Wong YF. Expression of maspin in endometrioid adenocarcinoma of endometrium. *Oncol Rep.* 2007 Feb;17(2):393-8
- 145- Yu M, Zheng H, Tsuneyama K, Takahashi H, Nomoto K, Xu H, Takano Y. Paradoxical expression of maspin in gastric carcinomas: correlation with carcinogenesis and progression. *Hum Pathol.* 2007 Aug;38(8):1248-55.

- 146- Shams TM, Samaka RM, Shams ME. Maspin protein expression: a special feature of papillary thyroid carcinoma. J Egypt Natl Canc Inst. 2006 Sep;18(3):274-80
- 147 - Abd El-Wahed MM. Expression and subcellular localization of maspin in human ovarian epithelial neoplasms: correlation with clinicopathologic features. J Egypt Natl Canc Inst. 2005 Sep;17(3):173-83
- 148-Tsoli E, Tsantoulis PK, Papalambros A, Perunovic B, England D, Rawlands DA, Reynolds GM, Vlachodimitropoulos D, Morgan SL, Spiliopoulou CA, Athanasiou T, Gorgoulis VG. Simultaneous evaluation of maspin and CXCR4 in patients with breast cancer. J Clin Pathol. 2007 Mar;60(3):261-6.
- 149- Lee MJ, Suh CH, Li ZH. Clinicopathological significance of maspin expression in breast cancer. J Korean Med Sci. 2006 Apr;21(2):309-14

