

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**NORMAL, HİPERPLAZİK VE MALİGN ENDOMETRİAL
DOKULARDA GLİKODELİN EKSPRESYONU**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CEM YALÇINKAYA**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ESRA KUŞÇU**

**ANKARA
2006**

Teşekkürler;

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimimde önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Esra Kuşçu'ya, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde katkıları olan Prof. Dr. Hulusi Zeyneloğlu'na, Doç. Dr. Filiz Yanık'a, Yrd. Doç. Dr. Mesut Öktem'e, Yrd. Doç. Dr. Derya Eroğlu'na, beraber çalışma imkanı bulduğum süre içinde yetişmemde emeği olan Doç. Dr. Ali Haberal'a, başta Doç. Dr. Tayfun Bağış olmak üzere Adana Başkent Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ekibine, tezimin oluşturulmasında yardımlarından ötürü Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan Uz. Dr. Pınar Uyar'a, asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına ve aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

Teşekkür	ii
İçindekiler	iii
I. GİRİŞ.....	1
II. GENEL BİLGİLER.....	3
A. Normal Endometrium Dokusu	3
B. Endometrium Hiperplazisi	4
C. Endometrium Kanseri	7
D. Glikodelin.....	16
II. GEREÇ VE YÖNTEM.....	20
III. BULGULAR	23
IV. TARTIŞMA.....	31
V. ÖZET.....	34
VI. KAYNAKLAR.....	36

I- GİRİŞ

Endometrium kanseri, tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser türlerinden biridir ⁽¹⁾.

ABD’de; National Cancer Institute’s Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)’in 2000 yılı verilerine göre; kadınlarda görülen en sık beş kanser türü; meme, akciğer, kolon, endometrium ve overdir ⁽²⁾.

Türkiye’de ise Sağlık Bakanlığı’nın 1999 yılı verilerinde 25.942 kanser olgusunun bildirildiği, olguların %30,38’ini kadınların oluşturduğu bildirilmiştir. Aynı yıla ilişkin verilerde, kadınlarda en sık görülen dört kanserin meme, mide, deri, kolon kanseri olduğu, en sık görülen ilk iki jinekolojik kanserin ise serviks ve endometrium kanseri olduğu bildirilmektedir ⁽³⁾.

Endometrial hiperplazi, endometrial karsinomanın öncüsü olarak kabul edilmektedir ⁽⁴⁾.

Değişik derecelerde morfolojik ve biyolojik bozukluklarla kendini gösteren glandüler ve stromal proliferasyon spektrumu vardır. Sitolojik atipi ile birlikte ya da değildir, sitolojik atipinin varlığı ve şiddeti endometrial karsinoma ilerleme açısından risk teşkil eder ⁽⁵⁾.

Glikodelin, lipokalin grubundan, 28 kD molekül ağırlığında bir glikoproteindir, plasental protein 14 (PP14) olarak da bilinir ⁽⁶⁾. İmmünsüpresif ve kontraseptif özellikleri vardır. Müllerian orjinli normal dokuların yanı sıra, jinekolojik ve diğer organ tümörlerinden de salgınır ⁽⁶⁻⁹⁾.

Jinekolojik organ ve dokuların çoğundan salgınan bir protein olan glikodelin, son yıllarda özellikle jinekoloji alanında oldukça ilgi görmekte ve araştırmalara konu olmaktadır. Obstetri ve jinekolojinin her dalında bu maddeyle ilgili yoğun çalışmalar mevcuttur ⁽⁶⁾.

Horowitz ve arkadaşları, jinekolojik malignitelerde, serumda yükselmiş glikodelin seviyeleri olduğunu göstermişlerdir ⁽⁷⁾. Shabani ve arkadaşları, meme kanserinde, Bischof ve arkadaşları ise over neoplazmlarında glikodelin ekspresyonunu göstermişlerdir ^(8,9).

Bizim alışmamızda, normal endometrium dokusu, endometrium kanserinin öncüsü kabul edilen endometrial hiperplaziler ve endometrium kanserlerinde glikodelin maddesinin ekspresyonu ve bu maddenin endometrial neoplazilerle ilişkisinin gösterilmesi amaçlandı. Glikodelin ile boyanma olup olmamasının, normal ve neoplazik endometrial dokuların ayrımı ve mevcut patolojinin derecesinin tespiti açısından literatüre katkı sağlayacağı ileri sürüldü.



II- GENEL BİLGİLER

A- Normal Endometrium Dokusu

İnsan endometriumu, anatomik olarak gebeliğin tutunduğu ve muhafaza edildiği, menstrüel siklus boyunca histolojik ve yapısal değişikliklerin meydana geldiği bir dokudur⁽¹¹⁾.

Endometrium iki tabakadan oluşur. Stratum fonksiyonale; her menstrüasyonda dökülen endometrium tabakasıdır. Bu da iki bölümden oluşur; zona kompakta, endometrial bezlerin ağzlarının bulunduğu en yüzeysel tabakadır, zona spongioza ise glandların kıvrımlı ve genişlemiş halde bulunduğu tabakadır. Stratum bazale; endometriumun en derin tabakasıdır⁽¹⁰⁻¹²⁾. Östrojen etkisi altında proliferasyon göstererek menstrüasyonda dökülen endometrial tabakayı rejenere eder.

Menstrüel siklusun regülasyonu 3 aşamada olur^(13,14).

a) Proliferatif Faz (Gün 4-14); Gelişmekte olan folliküllerden gelen östrojen etkisiyle glandlar, epitel ve stromada mitoz hızı artar. Kolumnar epitel, tübüler bezler ve pseudostratifikasyon gözlenir ve spiral arterioller uzar. Bu dönem siklusun 8-10. gününde maksimum düzeyine ulaşır. Bu dönemde görülen dominant değişiklik başlangıçta düz, dar ve kısa görünümdeki endometrial bezlerin daha uzun ve kıvrımlı hale dönüşmesidir.

b) Sekretuar Faz (Gün 15-28); Ovulasyondan sonra corpus luteumdan salınan progesteron, mitoz ve DNA sentezini azaltır. Progesteron, 17 β OH steroid dehidrogenazı ve sülfotransferazı uyararak östradiolü, östron sülfata dönüştürür ve östrojenik etkiyi azaltır. Bunların sonucunda vaskularizasyon artar ve bezlerin lümenleri sekresyonla dolar. Postovulatar 6-7. günde (siklusun 20-21. günü) glikojen içeren intraluminal vakuoller belirginleşir ve sekresyon en yüksek seviyesine ulaşır. Stromal ödem ise 22. günde en yüksek seviyesine ulaşır. Siklusun 26. gününde predesidualizasyon yaygınlaşır ve 28. günde fokal hemoraji ve nekroz belirginleşir.

c) Menstrüel Faz (Gün 1-3); Reprodüktif sistemin tamir ve reorganizasyonun tekrarlandığı luteal dönemden folliküler döneme geçişin olduğu fazdır. Mens başlangıcından iki gün önce inhibin A seviyelerinde azalma ve FSH seviyelerinde

yükselme ile gelecek siklus için ‘folliküler seçilme’ başlatılır. Corpus luteum steroidleri ve inhibin A seviyelerindeki azalma ile GnRH-gonadotropin sistemi yeniden aktive olur ve FSH-LH yapımına başlanır. Siklusun 24. gününden sonra lenfositler endometriumu infiltre etmeye başlar ve endometrial stroma içinde lokal granülosit proliferasyonu oluşur. Stroma progresif olarak gevşer ve ödemlenir; böylece premenstrüel desidual reaksiyonun karakteristik özellikleri oluşur. Steroidlerdeki azalma progesteronun, prostaglandin sentezi üzerindeki inhibitör etkisini elimine eder ve lokal prostanoid seviyeleri artar. Luteal fazın sonunda progesteron ve östrojen seviyelerindeki hızlı düşüş endometriumu besleyen spiral arterlerde spazm ve vazokonstriksiyona yol açar (Pg F2α). Kapillerlere olan kan akımı bozularak doku iskemik ve nekrotik hal alır. Doku fragmentasyonu ile fonksiyonel tabaka dökülmeye başlar.

B- Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplaziler (EH); progesteron etkisi altında olmayan hassas endometriumun devamlı östrojenik etki altında kalması sonucu ortaya çıkar ⁽¹⁵⁾.

Endometrial hiperplazi, ilk kez 1907 yılında Cullen tarafından endometrial adenokarsinom öncüsü olarak tanımlanmıştır⁽¹⁶⁾. Gusberg ise 1947 yılında endometrial hiperplaziyi; hafif, orta, şiddetli olarak sınıflandırmıştır.

Endometrial hiperplazi, yalnızca anormal kanamanın bir nedeni değil, aynı zamanda, daha şiddetli ortaya çıktığında, endometrium karsinomunun bir öncüsüdür. Endometrial hiperplazi histolojik olarak benign-prekanseroz arasında bir hastalık spektrumunu tanımlar.

Endometrial hiperplazi prevalansı 45-55 yaşlar arasında artmaktadır.

Proliferatif değişikliklerin bir spektrumu olan hiperplazi, alt tiplere ayrılmıştır. Kurman 1985 yılında, endometrial hiperplazilerin klinik ile ilişkilerini de göz önüne alarak hiperplazileri basit, kompleks ve atipik olarak sınıflandırmıştır ⁽¹⁷⁾.

Son yıllarda WHO (World Health Organisation) ve ISGP (International Society of Gynecological Pathologist), Kurman sınıflamasından yola çıkarak bir sınıflama önermiştir (Tablo 1).

Tablo 1 :Endometrial hiperplazide WHO – ISGP Sınıflaması

Hiperplazi Tipi	Karsinoma ilerleme (%)
Basit Atipisiz	1
Kompleks Atipisiz	3
Basit Atipili	8
Kompleks Atipili	29

Bu sınıflama lezyonların doğal gidişini yansıtan uzun süreli çalışmaların yanı sıra, sitolojik ve yapısal özelliklere dayandırılmıştır. WHO sınıflamasından da anlaşılacağı üzere endometrial hiperplazilerde, prekanseröz açıdan iki nokta üzerinde durulmaktadır: atipi ve kompleks gelişme.

Atipi: Basit veya kompleks olsa da, belli oranda prekanseröz olay var demektir.

Kompleks Gelişme (Glandüler): Glandlarda adenomatöz gelişme vardır. Bu lezyon hiçbir zaman atipi kadar prekanseröz olarak kabul edilmez.

Atipi ve Kompleks Gelişme: Kansere dönüşüm oranı her ikisinin birlikte varlığında ciddi oranda artar.

Endometrial Hiperplazilerde Tanı:

Basit hiperplazide gland-stroma oranında hafif bir artış vardır. Glandlarda kistik dilatasyon görülebilir. Kompleks hiperplazilerde ise gland-stroma oranında belirgin bir artış mevcuttur .

Atipik hiperplazilerde endometrial gland hücrelerinde nükleer büyüme, yuvarlaklaşma, nükleer membranda düzensizlik, kromatinde kabalaşma, nükleolus belirginleşmesi ile nükleer sıralanmada bozulma ve düzensizlik görülür. Bu gelişme şekilleri bir devamlılık içinde olduğundan, hiperplastik değişikliklerin şiddetine ayrı bir önem verilmektedir, çünkü spektrumun kötü ucu karsinoma ilerleme göstermektedir ^(18,19). Çalışmalar atipik hiperplazinin karsinoma dönüşme riskinin yüksek olduğuna işaret etmektedir (Tablo 1).

Kurman ve arkadaşlarının 170 olguluk bir çalışmasında atipik hiperplazi tanısı almış ve en az bir yıl boyunca histerektomi yapılmamış olguların % 29'unda histerektomi spesmenlerinde karsinom saptanmıştır ⁽¹⁷⁾ .

Janicek ve arkadaşlarının bir çalışmasında biyopsi/küretaj ile atipik hiperplazi tanısı almış olguların ortalama 10 haftalık bir süre sonunda yapılan histerektomilerinde % 43 oranında kanser saptanmıştır ⁽²⁰⁾. Bu olgulardan %37'si evre IC ve üstü, %21'i Grade II ve üstü olarak belirtilmiştir.

Yaş, altta yatan over hastalığı, endokrinopati, obezite ve ekzojen hormona maruz kalma hiperplazilerin kansere dönüş oranını etkilemektedir ⁽²¹⁾.

Endometrial hiperplazilerin sınıflandırılmasında sıklıkla karşılaşılan bir sorun, atipinin tanınmasıdır. Çünkü endometriumda hormonal etkilere, benign rejenerasyona ve metaplazik değişikliklere bağlı olarak nükleer özellikler sıklıkla değişir. Bu değişiklikler atipi olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, atipik hiperplazi, karsinomlardan daha şiddetli atipi içerebilir ve bazı Grade I endometrioid karsinomlar sitolojik olarak çok benign görünümde olabilirler. Yakın zamana kadar değişik terminolojiler kullanıldığı için endometrial hiperplazilerin doğal seyri konusunda fikir yürütmek oldukça zordur.

Ancak hücresel atipinin olmadığı hiperplazilerin tedaviye dirençli bile olsa karsinom gelişimi açısından hemen hemen hiçbir risk taşımadığı söylenebilir, kaldı ki % 80 kadarı progesteron tedavisi ile regresyona uğrar. Aksine atipik hiperplazilerde progesteron tedavisine cevap düşüktür (%20) ve yaklaşık üçte birinde endometriumun invazif adenokarsinomu gelişecektir ⁽²²⁾.

Ofis aspirasyon biopsileri endometriyal hiperplazi ve kanser yönünden risk altındaki tüm hastalara uygulanmalıdır. Bu konuda hastanın yaşından çok, östrojenik etki altında kaldığı süre önemlidir. 20 yaşlarında ve hatta daha genç kadınlarda bile endometriyal kanser gelişimi olabilir ⁽³¹⁾.

Endometrial Hiperplazilerde Tedavi:

Atipisi olmayan basit ve kompleks endometriyal hiperplazi olguları konservatif olarak tedavi edilebilir çünkü adenokarsinoma ilerleme oranları oldukça düşüktür. Bu nedenle atipik hiperplazisi olan olgularda tüm endometriyal kavitenin örneklendiğinden emin olabilmek için D&C yapılmalıdır. Preoperatif olarak tanıda kesinlik sağlamak, cerrahi girişim şeklini etkiler.

Endometriyal hiperplazi nedeni olarak eksojen östrojen tedavisi ya da endojen östrojen fazlası saptanırsa öncelikle östrojen kaynağı ortadan kaldırılmalıdır.

Endometriyal biopsi sonucunda histo-patolojik olarak anormal endometriyal proliferasyon gösteren bir lezyon ortaya çıkmışsa, klinisyenin 2 tedavi seçeneği mevcuttur:

1. Progestin tedavisi 2. Histerektomi

Eğer lezyon hiperplazi ise ve sitolojik atipi yoksa tedavide ovulasyon indüksiyonu yapılmalı ya da progestin tedavisi verilmelidir. Kompleks ve atipik hiperplazilerde endometriyal ablasyon kontrendikedir.

Atipik hiperplazilerde karsinom gelişimi riski yüksek olduğundan postmenopozal dönemde histerektomi gerekir⁽²³⁾.

Fertilite isteği olan genç atipik hiperplazili olgularda ilk yaklaşım şekli progestin tedavisidir⁽²⁴⁾. Bu şekilde genç kadınların %30 u gebe kalıp doğum yapabilmektedir. Progestinlerle bazı iyi diferansiye karsinomlarda bile regresyon mümkündür^(23,24). Eğer progestin tedavisinden beklenen cevap oluşmazsa histerektomi yapılmalıdır^(24,25).

Histerektomiye geçmeden önce antiöstrojen tedavi denenebilir(Danazol veya GnRH a). 3-6 ayda bir D&C ile kontrol edilir, regresyon olursa hastaya daimi progestin tedavisi uygulanır.

Atipik hiperplazili olgularda histerektomi sırasında eş zamanlı bir endometrium adenokarsinomunu atlamamak için uterusun bir patolog tarafından usülünce açılıp frozenla çalışılması gerekir.

C- Endometrium Kanseri

Bu yüzyılın ikinci yarısında pap smear taramalarının başarısına bağlı olarak serviks kanseri insidansında belirgin azalma meydana gelmiş ve bunun sonucunda endometrium kanseri özellikle gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında birinci sıraya yükselmiştir⁽²⁶⁾.

Yüksek insidansına karşılık kanserden ölümler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kanserden ölümlerin 7. en sık nedenidir^(26,27). Genel olarak bakıldığında kadınların % 1-3'ünde yaşamları boyunca endometrium kanseri gelişecektir⁽²⁹⁾.

Endometrium karsinomu olgularının % 95'i 40 yaş üzerindedir. %70'i posmenopozal, %25'i premenopozal dönemde görülür ve sadece % 5'i 40 yaş altındadır ⁽²⁸⁻³⁰⁾. Genellikle 6. ve 7. dekatta görülür ve ortalama görülme yaşı 60'dır ^(29,30,31).

İnvazif serviks karsinomu sıklığının ve buna bağlı ölümlerin azalması, kadında beklenen ortalama yaşam süresinin uzaması, düzenli periyodik muayene alışkanlığı ve gelişen erken tanı yöntemleri sonucunda endometrium karsinomunun rölatif ve mutlak insidansı artmıştır .

5 yıllık sağkalım oranlarının %80'ler civarında olması uterusun korpusunun kanserinin geleneksel olarak benign kabul edilmesine yol açmıştır. Ancak Evre II-III-IV endometrium kanserinde oranlar sırasıyla %60, %30 ve %10'dur ve bu oranlar Evre II-III-IV over kanseri ile benzerlik göstermektedir. O halde bu varsayım sadece Evre I için geçerlidir ⁽³²⁾.

Endometrium adenokarsinomu normal, atrofik ve hiperplastik endometriumdan gelişebilmektedir ⁽³²⁾. Genellikle iki türlü mekanizma mevcuttur. Birincisinde östrojen etkisiyle basit hiperplaziden kansere kadar giden bir spektrum söz konusudur, diğerinde ise karsinom spontan olarak oluşur, atipik hiperplazi ile ilgisi yoktur. Normal veya atrofik endometriumdan gelişebilir.

Karşılanmamış, uzun süreli östrojen kullanımına bağlı olarak endometrium kanseri insidansında artma gözlenmiştir. Aksine kombine östrojen ve progesteron tedavisi artmış olan bu riski önlemektedir. Bazı hastalarda kompleks atipik hiperplazi eş zamanlı olarak gösterilmiştir.

Değişik faktörler endometrium kanserinin gelişiminde risk oluştururlar. Karşılanmamış östrojene maruz kalmanın yanısıra, obezite, hipertansiyon, Diabetes Mellitus, erken menarş ve geç menopoz, infertilite, düşük parite ve polikistik over sendromu endometrium karsinomu için risk faktörüdür ^(36,37).

Obezite: Wynder ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 21-50 pound (10-13 kg) fazla kilosu olan kadınlarda endometrium karsinomu riski 3 kat, 50 pound ve üzerinde fazla kilosu olanlarda risk 9-10 kat artmıştır ⁽³⁷⁾.

Diabetes Mellitus: Kaplan ve Cole'nin çalışmalarında, anormal glukoz toleransı varlığında riskin 2.4 kat arttığı bildirilmektedir ⁽³⁸⁾.

Hipertansiyon: Hipertansiyon bir risk faktörü olarak kabul edilmekle birlikte, Wynder ve arkadaşları kan basıncı ile vücut ağırlığının bağlantılı olduğunu ve endometrium karsinomlu kadınlardaki hipertansiyon insidansı, karsinomu olmayan kadınlar arasında anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır⁽³⁷⁾.

Erken menarş ve geç menopoza: Kaplan ve Cole yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada, 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlarda, 49 yaşından önce menopoza girenlerle oranla endometrium karsinomu riskinin 2.4 kat arttığını göstermişlerdir⁽³⁸⁾. Although ve arkadaşları (1992) da erken menarş ve uzun süreli menstrüasyonun riski arttırdığını bildirmişlerdir.

İnfertilite ve düşük parite: Karşılanmamış östrojen uyarımı ve uzun menstrüel periodlarla birliktedirler^(36,37). Beş ve daha fazla sayıda doğum yapmış kadınlara göre risk 5 kat fazladır. Eğer gebe kalmamış kadında neden infertilite ise ve bu nedenle medikal tedavi uygulanmış ise risk yaklaşık 8 kat artmıştır.

Polikistik over sendromu: Bu hastalarda endometrium karsinomu riski artmıştır. Risk artışı kronik anovulasyon ve aynı zamanda obezite ile ilişkilidir. Kronik anovulasyonu olan kadınlarda rölatif risk 3.1 olarak bulunmuştur⁽³⁶⁾.

Endojen östrojen salgılayan tümörler: Bu tümörler ile endometrium karsinomu ilişkisi ilk olarak Schroeder tarafından tanımlanmıştır. Granüloza-teka hücreli tümörlerde insidans % 3.5 - % 27 arasında değişmektedir^(37,38).

Endometrium Kanseri Tanı:

Endometrium karsinomu için mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir tarama testi yoktur.

Semptomlar çeşitli olabilmektedir. Yaklaşık % 90 olguda tek yakınma anormal vaginal kanama ve kahverengi sulu bir akıntıdır (et yıkantı suyu). Ağrı ve ilerlemiş hastalık nedeniyle oluşan pelvik bası duyusu nadirdir. Özellikle yaşlı kadınlarda var olan servikal stenoz nedeniyle, kanama olmamakta ve kanlı, pürülan bir akıntı meydana gelmektedir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birliktedir. Hastaların % 5-17'si asemptomatiktir⁽⁴⁰⁾.

Anormal perimenopozal ya da postmenopozal kanama, ne kadar az olursa olsun ciddiye alınmalı ve araştırılmalıdır. Neden genital, genital olmayan, uterusu ait, uterus dışı olabilmektedir^(40,41).

Endometrium karsinomu tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Metastazların sık rastlandığı bölgeler olan periferik lenf nodları ve meme dikkatlice değerlendirilmelidir. İlerlemiş olgularda karaciğer veya omentum metastazları palpe edilebilir ya da asit saptanabilir ⁽⁴¹⁾.

Klasik servikovaginal Pap-smear incelemesinin endometrium karsinomu için tanısal doğruluk oranı % 50 civarındadır. Bu nedenle tek başına güvenilir bir tanı yöntemi değildir.

Endoservikal aspirasyon ile birlikte uygulandığında tanı oranının % 85'e çıktığı bildirilmektedir. Endometrial lavaj ve endometrial fırçalar gibi sitolojik tetkik yöntemlerinin kullanılarak endometrium örneklemelerinin yapılması, tanı oranını % 90'lara çıkarabilmektedir.

Ancak bu yöntemler endometriumun prekanseröz lezyonlarının tanısında aynı oranda başarılı olamamaktadır.

Modifiye WHO ve ISGP klasifikasyonu:

- Endometrioid adenokarsinom (En sık: % 86.4)
 - * Endometrioid (klasik) tip - Grade 1, 2, 3 (% 70)
 - * Villoglandüler karsinom (% 2)
 - * Silialı karsinom
 - * Skuamöz diferansiasyonlu endometrioid adenokarsinom
- Seröz karsinom (high grade papiller uterin karsinom) (% 3-4)
- Berrak hücreli karsinom (< % 5)
- Müsinöz karsinom (% 5)
- Skuamöz karsinom
- Mikst tipte karsinom (Nadir)
- İndiferansiye karsinom (Nadir)
- Diğer nadir tipler
 - * “ Giant cell “ karsinom
 - * “ Argirofilik hücreli “ karsinom
 - * Koriokarsinom
 - * Yolk sac tümörü

En sık endometrioid tip (%75-85) izlenir. Endometrioid tipte histolojik derecelendirmede FIGO'nun 1988 revizyone kriterleri kullanılmaktadır ⁽⁴²⁾. Nükleer atipi ayrıca değerlendirilmeli ve şiddetli atipi varlığında derece 1 ve 2 tümörlerde bir

üst derece rapor edilmelidir. Şiddetli nükleer atipide hiperkromazi, pleomorfizm, nükleuslarda yuvarlaklaşma ve büyüme, kromatinde düzensiz kümeleşme, nükleer vezikülasyon ve polarite kaybı sözkonusudur^(43,44).

Endometrioid tip adenokarsinomlarda derecelendirme:

G1: %5 den daha az nonsquamoz ve nonmorular büyüme kalıbı

G2: %6-50 nonsquamoz ve nonmorular büyüme kalıbı

G3: %50 den fazla nonsquamoz ve nonmorular büyüme kalıbı

Myometriyal invazyonu değerlendirirken derinliğin yarısından az - fazla şeklinde belirtilmelidir. Ayrıca tüm myometriyal kalınlık ve invazyon derinliği mm. olarak raporda ifade edilmektedir.

Endometrioid adenokarsinomlarda skuamöz diferansiasyon sıklıdır. Skuamöz diferansiasyonun varlığı ve skuamöz komponentin benign veya malign özellikte olması adenoakantom ve adenoskuamöz karsinom terimlerinin kullanılmasına neden olmuştur. Ancak bu değişikliklerin prognoz üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar verilmiştir. Ayrıca histolojik derece ve myometriyal invazyonun daha önemli prognostik göstergeler olduğu belirtilmektedir ve “skuamöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom” tanısının kullanılması önerilmektedir. Ayrıca bu komponentin benign veya malign özelliğini de belirtilmelidir (45).

Seröz karsinom, endometrium kanserlerinin %5-10'unu oluşturur. Agresif davranışlıdır ve genellikle derin myometriyal ve vasküler invazyon vardır. Peritoneal yayılım eğilimi yüksektir. Papiller gelişim gösterir ancak solid veya asiner alanlar da içerebilir. Bu nedenle papiller seröz karsinom tanısı da kullanılmaktadır. Hücresel stratifikasyon, şiddetli atipi, pleomorfizm belirgindir ve nekroz ile psammom cisimleri görülebilir^(46,47).

Berrak hücreli karsinom % 4-5 oranındadır. Prognozu kötüdür. Genellikle postmenapozal kadınlarda izlenir. Yoğun glikojen nedeni ile tümör hücreleri berrak sitoplazmalı olarak izlenir. Kabara çivisi şeklinde hücreler izlenir. Seröz, berrak hücreli ve skuamöz hücreli karsinomlarda derecelendirme nükleer dereceye göre yapılır⁽⁴⁶⁾.

Primer skuamöz hücreli karsinom oldukça nadirdir ve öncelikle serviksin skuamöz hücreli karsinomundan yayılımı ekarte etmek gereklidir.

Mikst karsinomlarda tümör hacminin en az %10'unu kaplayan birden fazla tür izlenir ⁽⁴³⁾.

Andiferansiye karsinom küçük hücreli, dev hücreli, iğsi hücreli özellikte olabilir ^(43,44).

Endometrial karsinomlarda periton sitolojisinin değerlendirilmesi de önemlidir. Periton yıkama sıvılarında tümör hücrelerinin varlığı lokal ve uzak nüks riskini artırmaktadır ve bu olgularda ek tedavi gerekmektedir. Bu nedenle reaktif mezotelyal hücreler ile malign hücrelerin birbirinden ayırdedilmesi çok önemlidir ⁽³⁹⁾.

Endometrial karsinomlarda patoloji raporunda histolojik tür, derece, myometriyal kalınlık, myometriyal invazyon derinliği, servikal tutulum, lenfovasküler boşluk invazyonu, normal endometriumun atrofik veya hiperplazik olduğu, periton sitolojisi ve lenf düğümlerinin durumu ayrıca belirtilmelidir ⁽⁴⁸⁾.

İmmünohistokimyasal olarak endometrial karsinomlarda keratin-vimentin koekspresyonu izlenir. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin pozitif olması evre, derece, yaşam süresi ile ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında proliferasyon belirleyiciler, onkogen ve antionkogenler ile de çalışmalar yapılmış ve prognozla ilişkili sonuçlar elde edilmiştir ⁽⁵⁰⁾.

Endometrial karsinomların yayılımı lenfatik ve vasküler yayılım yanı sıra, çevre doku ve organlara doğrudan uzanım ve transperitoneal ve transtubal yayılım gösterir. Lenfatik yayılım vasküler yayılımdan 3 kat fazladır. Önce pelvik lenf nodlarına yayılım, ardından paraaortiklerin tutulumu daha sık karşımıza çıkmaktadır. Patolojik prognostik faktörler histolojik tür, histolojik derece, evre, lenf düğümü metastazı ve periton sitolojisidir ^(25,26).

Endometrium Kanseri Tedavi:

Endometrium kanserinde genellikle tedavinin esası cerrahidir ⁽³⁹⁾.

Lokalize hastalığı olan endometrium kanserli hastalar genellikle Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi ile tedavi edilebilirler ^(26,27,39).

Tüm evre I hastalarda adjuvan RT uygulaması jinekolog onkologlar arasında uygun bulunmamaktadır. O halde yüksek riskli grupların belirlenmesi şarttır. 1988

senesinde endometrium kanserinin preoperatif RT uygulanmadan cerrahi olarak evrelendirilmesi kabul edilmiştir. Bu sayede birçok cerrahi prognostik faktörün belirlenmesi mümkün olmuştur. Operasyon yapılamayacak hastalar 1971 yılındaki FIGO evrelemesi ile evrelendirilmelir.

Endometrium kanseri (Cerrahi evreleme) 1988

Evre Ia: Tümör endometriumda
Evre Ib: ½ den az myometriyal invazyon
Evre Ic: ½ den fazla myometriyal invazyon

Evre IIa: Endoservikal glandüler tutulum
Evre IIb: Servikal stromal invazyon

Evre IIIa: Seroza ve/veya adneks invazyonu vardır ve/veya pozitif sitolojik bulgular vardır
Evre IIIb: Vaginal metastaz
Evre IIIc: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı

Evre IVa: Mesane ve/veya barsak mukoza invazyonu
Evre IVb: Uzak metastaz, intraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu metastazı

Cerrahi öncesi değerlendirme: Akciğer grafisi, pulmoner metastazların ve hastanın kardiorespiratuar durumunun araştırılmasında gerekir. EKG, hemogram, biokimyasal tetkikler (böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri de dahil), kan grubu ve idrar tahlili rutin yapılması gereken testlerdendir. Eğer hastanın semptomu ve fizik muayene bulgusu yoksa ilave tetkiklere ihtiyaç yoktur. USG ve MRI myometriyal invazyon derecesini preoperatif olarak oldukça doğru olarak belirler. Bu bilgi cerrahinin planlamasında yardımcı olabilir. Yüksek Ca 125 seviyeleri tedavinin takibinde yararlı olabilir ⁽⁵¹⁾.

Evre I endometrium kanserinde tedavi; G1 ve G2 , korpusun 2/3 üst kısmında lokalize, peritoneal sitolojisi negatif, lenfovasküler invazyonu olmayan, %50 den az myometriyal invazyonu olan hastalarda Total Abdominal Histerektomi+ Bilateral Salpingooferektomi yapılmalıdır. Selektif pelvik lenf nodu örnekleme yapılabilir. Eğer bunlarda negatifse ilave bir tedaviye ihtiyaç yoktur. Ancak bazı

merkezlerde vaginal nüksleri azaltmak için intrakaviter tedavi uygulanmaktadır. Medikal kontrendikasyonu olan hastalara sadece Radyoterapi uygulanabilir ancak daha düşük kür oranları mevcuttur ^(29,49,55).

Eğer medikal ve teknik kontrendikasyon yoksa yukarıda sayılan özellikteki olguların dışındakilere Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi +Bilateral Pelvik Lenf Nodu Örnekleme+Paraaortik Lenf Nodu Örnekleme+Peritoneal Sitoloji yapılmalıdır. Bu işlemler histerektomiye nazaran çok fazla morbiditeyi arttırmaz. Pelvik ve paraaortik nodlar negatifse uygulanacak pelvik Radyoterapi ile pelvik ve vaginal nüksler azaltılabilirse bile sağkalım süreleri üzerine belirgin bir etki sağlanamaz ⁽⁵²⁾.

Pelvik nodlar pozitif paraaortik negatifse Total Pelvik Radyoterapi yapılmalıdır. Paraaortik nodlar da pozitifse Radyoterapi ve/veya Kemoterapi uygulanabilir. Bu hastaların %40'ında adjuvan Radyoterapi ile kür sağlamak mümkündür ve paraaortik cerrahi sonrası radyoterapinin morbiditesi sanılanın aksine çok yüksek değildir.

Evre 2'de tedavi; Serviks ve endometrium tümör tarafından tutulmuştur. Evre Ib serviks kanserinden ayırımı mümkün olmayabilir. Preoperatif olarak servikal tutulumun belirlenmesi zordur. Endoservikal küretajın yüksek yalancı pozitif (%50-80) ve yalancı negatiflik oranları vardır. Nodal tutulum oranı % 35'ler civarındadır. Bu evrede 3 tedavi modalitesi mevcuttur:

1- Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi+Bilateral Pelvik Lenf Nodu Örnekleme+Paraaortik Lenf Nodu Örnekleme+Peritoneal Sitoloji, ilaveten postoperatif Radyoterapi.

2-Seçilmiş olgularda Radikal Histerektomi+Bilateral Pelvik Lenf Nodu Örnekleme+ Paraaortik Lenf Nodu Örnekleme+Omentektomi+Peritoneal Sitoloji

3- Preoperatif intrakaviter tedaviyi takiben 6 hafta sonra Total Abdominal Histerektomi+Bilateral Salpingooferektomi (+Paraaortik Lenf Nodu Örnekleme) Omentektomi özellikle uterusu aşarak intraperitoneal bir hastalık durumuna ilerlemiş vakalarda cerrahi evreleme için gereklidir. Evre 2 ve üzerinde sitoredüksiyon doğru bir yaklaşımdır ^(39,52,53).

Evre 3'de tedavi: İleri evrelerde over kanseri gibi sitoredüktif cerrahinin sağkalım üzerine etkisi vardır. Operasyon sonrası total pelvik veya total abdominal radyoterapi uygulanabilir. Eğer tümör pelvis duvarına kadar uzanıyorsa inoperabl kabul edilir ve radyoterapi ile tedavi edilmelidir. Bu hastalara ilaveten progestajen tedavisi uygulanabilir. Uzak organ metastazı olan olgular bireysel değerlendirilmelidir ^(39,49,54).

Opere edilebilen evre III'ler; teknik olarak opere edilebileceğine karar verilen, vaginal, parametrial tutulumlu vakalar ve doğal olarak operasyon sonrası patolojik Evre IIIa veya IIIc ye dahil olan, klinik evresi I veya II olan vakalardır. Bu vakalarda, Radikal histerektomi + Bilateral Pelvik Lenf Nodu Örneklemesi+ Paraaortik Lenf Nodu + Omentektomi yapılır. Daha sonra postoperatif Radyoterapi ile birlikte MPA uygulanmasına (400 mg / hafta İM veya 250 mg / gün PO) başlanır ve Radyoterapi bitiminden sonra Evre IIIc vakalara adjuvan sistemik tedaviye geçilir.

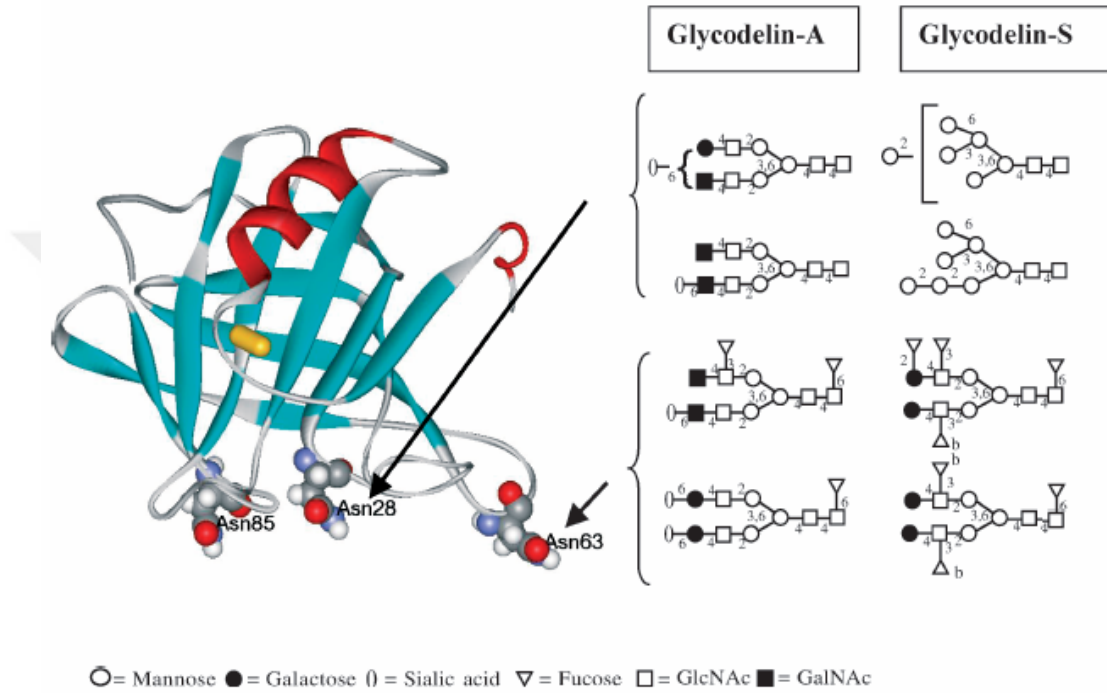
Evre 4'de tedavi:Bu vakalarda Radyoterapi, Kemoterapi ile konkomitan uygulanacaktır. Daha sonra adjuvan sistemik tedaviye geçilecektir. Metastazın yerine ve oluşan semptoma göre tedavi belirlenir. Bulky pelvik hastalıkta radyoterapi, uzak organ metastazlarında ise hormonal tedavi endikasyonu vardır ^(39,41,49).

Radyoterapi: Radyoterapi endometrium kanserlerinin tedavisinde çok eskiden beri kullanılan ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi yöntemidir ⁽⁵⁶⁾. Cerrahi öncesi, sonrası veya cerrahi uygulanamayan hastalarda tek başına kullanılabilir. Endometrium kanserlerinde radyoterapi eksternal, intrakaviter ve kombine olmak üzere çok farklı şekillerde uygulanabilir.

Kemoterapi: Lokal olarak kontrol altına alınamayan metastatik veya rekürrent hastalıkta Sisplatin ve Doxorubicin endometrium kanserinde en sık kullanılan ajanlardır ^(39,41,49).

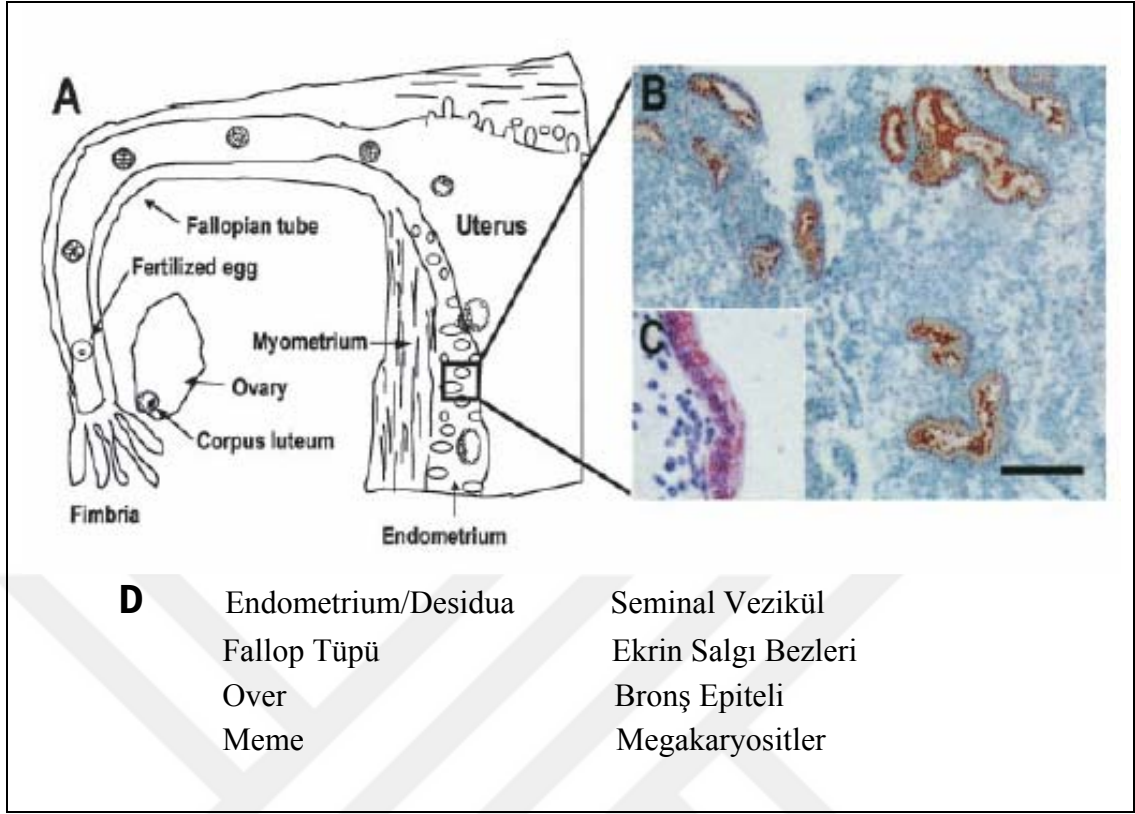
D-Glikodelin

Glikodelin, lipokalin grubundan bir glikoproteindir. 28kDa ağırlığında, 180 aminoait içeren bir moleküldür, 9q 34 kromozom bölgesinde, tek bir gen tarafından kodlanır. Glikodelin, glikolizasyona bağlı olarak bir çok izoformda bulunabilir^(57,58). En çok Glikodelin-A ve Glikodelin-S izoformuna rastlanır.



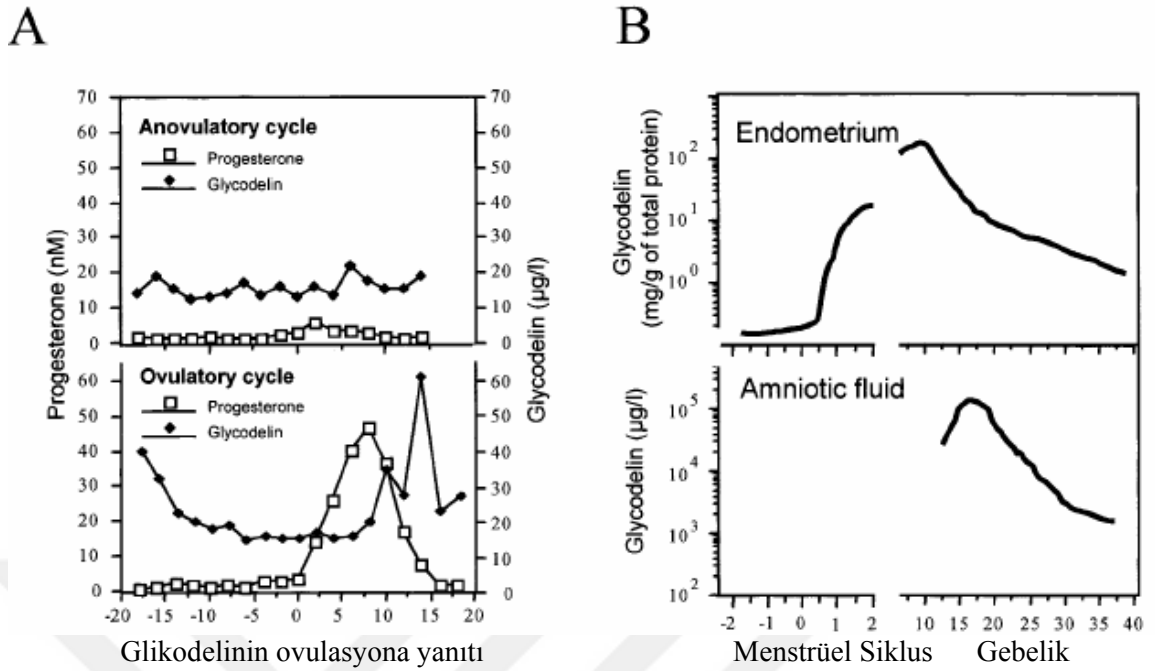
Resim 1: Glikodelinin yapısı. Glikodelin A ve B'nin glikolizasyon farkları da gösterilmiştir.

Uterusta, özellikle Glikodelin-A, progesteron ilişkili glikoproteinler içinde en önemlisidir ve sekretuar-desidual glandlardan uterus kavitesi içine salgılır. Glikodelin eksprese eden diğer organ ve dokular ise; fallop tüpleri, over, meme dokusu, seminal vezikül, kemik iliği ve diğer bazı ekrin glandlardır⁽⁵⁸⁾(Resim 2).



Resim 2: Glikodelin sentez eden dokular **A:** Uterus, over ve Fallop Tüpü **B:** Sekretuar endometriumda immünohistokimyasal boyanma **C:** Sekretuar endometriumda İn Situ Hibridizasyonla Glikodelin mRNA'sının gösterilmesi **D:** Glikodelin sekrete eden diğer dokular

Uterusda glikodelin ekspresyonu, siklik değişim gösterir⁽⁵⁰⁾. Özellikle sekretuar fazda salınırken, foliküler fazda en az düzeyde bulunur. Ovulasyondan sonraki 4.-5. günlerde, overden salınan progesterona bağlı olarak glikodelin sekresyonu artar. Ovulasyondan sonraki 12. günde, glikodelin düzeyi pik yapar (Resim 3). Gebelikde ise, hem amniotik sıvıda hem de desidual dokuda 10.-18. haftalarda en yüksek miktarlarda bulunur^(57,58) (Tablo 2).



Resim 3: Kadınlardaki glikodelin konsantrasyonları **A:** Ovulasyon ve Progesterona yanıt olarak serum konsantrasyonları **B:** Endometrium ve amnion sıvısı

Fizyolojik olarak, glikodelin, bir çok biyolojik etkilere sahiptir. Doza bağımlı olarak, insan sperminin zona pelucida'ya bağlanmasını inhibe eder. Ovulasyon süresince glikodelin'in yokluğunun, başarılı bir fertilizasyon için gerekli olduğu ileri sürülmüştür^(59,60).

Glikodelinin, kontraseptif etkisinin yanı sıra, immun supresyon etkisi de bulunmaktadır, Natural Killer (NK) hücrelerini inhibe eder. İmplantasyon sırasında, uterin kavite içindeki glicodelin düzeyleri yükselir ve muhtemelen böylelikle embriyoyu, Natural Killer hücrelerinin yıkımından korur. Eğer implantasyon meydana gelirse, glikodelin düzeyleri yüksek kalmaya devam eder.

Glikodelinin, angiogenezi artırıcı etkisi olduğu da bilinmektedir. Bazı çalışmalarda, hem benign hem de malign jinekolojik tümörlerde, tümör dokusu ve serum plazmasında artmış glikodelin miktarları ve bununla ilişkili artmış messenger RNA düzeyleri olduğu gösterilmiştir. Hızlı büyüyen tümör dokularının yüksek miktarlarda glikodelin eksprese ettiği ve bu sayede, tümörün hızlı gelişimi için gerekli olan angienez ve hücre büyümesinin mümkün hale geldiği ileri sürülmüştür.

Tablo 2 :Reproduktif dokularda, sıvılarda ve periferel serumda glikodelin konsantrasyonu

Kaynak	Glikodelin konsantrasyonu	Yazar(lar)
Endometrium		
Mid-proliferatif	<0.1 mg/g protein	Julkunen ve ark. 1986
Mid-sekretuar	7.8 mg/g protein	Julkunen ve ark. 1986
Geç sekretuar	23 mg/g protein	Julkunen ve ark. 1986
Decidua		
9 hafta	160 mg/g protein	Julkunen ve ark. 1985
40 hafta	0.8 mg/g protein	Julkunen ve ark. 1985
Fallop tüpü		
Proliferatif faz	4.3 µg/g protein	Julkunen ve ark. 1986
Sekretuar faz	16 µg/g protein	
Uterin sıvı		
Proliferatif faz	Tespit edilemez	
Erken sekretuar faz	Tespit edilemez	
Mid-sekretuar faz	12 mg/litre	Li ve ark. 1993
Amniotik sıvı		
12 hafta	13 mg/litre	Julkunen ve ark. 1985
16 hafta	125 mg/litre	Julkunen ve ark. 1985
40 hafta	1 mg/litre	Julkunen ve ark. 1985
Seminal plasma	95 mg/litre	Julkunen ve ark. 1984
Serum (erkek)	<20 µg/litre	
Serum (kadın)		
Mid-proliferatif faz	<20 µg/litre	Julkunen ve ark. 1986
Mid-luteal faz	35 µg/litre	Julkunen ve ark. 1986
Late luteal faz	47 µg/litre	Julkunen ve ark. 1986
Menstrual	74 µg/litre	Julkunen ve ark. 1986
Gebelik(12 hafta)	1200 µg/litre	Julkunen ve ark. 1985
Gebelik (40 hafta)	100 µg/litre	Julkunen ve ark. 1985

II- GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi:

Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun izni alınarak planlandı. Çalışmaya dahil edilen doku örnekleri, Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümü'nde, 1997-2003 yılları arasında tanı konulan, takip ve tedavileri yapılan hastalar arasından seçildi. Tanı konulduğu sırada, hastaların ortalama yaşları 52,5 idi (44-85 yaş aralığı).

Doku örneklerinin tamamı, yeterli inceleme sağlayabilmek amacıyla histerektomi spesmenleri arasından seçildi.

Grupların Dağılımı:

Toplam 60 hasta çalışmaya dahil edildi, hastalar 3 ana gruba ayrıldı.

Birinci grupta normal endometrium dokusu incelendi. Bu grup, endometriumdaki fizyolojik değişikliklerde glikodelinin farklı salgılanma özelliği dikkate alınarak 2 alt gruba ayrıldı. Birinci alt grupta 5 atrofik ve 5 proliferatif dönem endometrium dokusu, ikinci alt grupta ise 10 adet sekretuar dönem endometrium dokusu olmak üzere toplam 20 adet normal endometrial doku incelendi.

İkinci grupta hiperplazi tanısı almış hastaların spesmenleri incelendi. Bu grup ise; atipi içerip içermemelerine göre 2 alt gruba ayrıldı. Her grupta 10'ar doku olmak üzere toplam 20 adet hiperplazik doku incelendi.

Üçüncü grupta ise endometrial kanserler incelendi. Çalışmaya dahil edilen toplam 20 adet endometrial kanser dokusu, Tip 1 ve Tip 2 endometrial kanserler olarak iki alt gruba ayrıldı. Endometriod tip grade 1 ve 2 kanserler tip 1 olarak kabul edildi. Grade 3 endometrioid kanserler ve berrak hücreli, mikropapiller seröz

kanserler gibi daha agresif seyirli endometrial kanserler ise tip 2 olarak kabul edildi. Her iki grupta da 10'ar adet doku incelenmeye alındı.

Grup I: Normal endometrial doku

- Ia: Atrofik veya proliferatif endometrium
- Ib: Sekretuar endometrium

Grup II: Endometrial Hiperplazi

- IIa: Atipisiz Hiperplazi
- IIb: Atipili Hiperplazi

Grup III: Endometrial Karsinom

- IIIa: (Tip 1 Endometrial Kanserler)
- IIIb: (Tip 2 Endometrial Kanserler)

İmmünohistokimyasal Çalışma:

Çalışmaya dahil edilen doku örnekleri, Patoloji Ana Bilim Dalı'nda muhafaza edilen spesmenler arasından seçildi. Dokulardan 3 micron kalınlığında kesitler alındı. Ksilen ile muamele edilerek deparafinize edilen bloklar, daha sonra yüksek konsantrasyonda metanol içeren distile su ile rehidrate edildi. Ardından mikrodalga fırınlar içinde sitratlı tampon çözeltiler kullanılarak boyanmasını kolaylaştıracak işlemlere tabi tutuldu. Daha sonra glikodelin antikoru (Glycodelin, Santa Cruz Biotechnology, California, USA) 1/200 oranında dilüe edildi ve dokular üzerine döküldü. Ardından önce biotin (sarı), sonra avidin (kırmızı) ile muamele edildi. Çeşme suyu ile yıkandıktan sonra Hematoksilen ile zıt boyama yapıldı. Kurutma işleminin ardından ksilen ile şeffaflaştırıldı ve balzamlı kapatıldı.

Değerlendirme:

Bütün preparatlar, aynı patolog tarafından ışık mikroskopu (Olympus BX-51, Japan) ile değerlendirildi.

Boyanmanın dokunun neresinde ve hangi şiddette meydana geldiğine bakıldı. Boyanmanın mevcudiyetine ve şiddetine göre puanlama yapıldı (tablo3).

Boyanmanın hiç olmadığı preparatlar 0 puan olarak kabul edildi. Boyanma meydana gelen preparatlar ise, boya tutan doku bölümü ve boyanmanın şiddetine göre hafif ve şiddetli boyanma olarak ikiye ayrıldı. Hafif boyanma 1 puan, şiddetli boyanma ise 2 puan olarak değerlendirildi.

Tablo 3: Glikodelin immünolokalizasyonuna göre puanlama

0 Puan (Negatif)	1 Puan (Hafif boyanma)	2 Puan (Şiddetli boyanma)
Boyanma yok	Sadece mast hücrelerinde fokal pozitif Glandlarda fokal luminal pozitif Sadece stromada fokal pozitif Glandlarda fokal stoplazmik pozitif	Glandlarda sitoplazmik pozitif Luminal ve sitoplazmik pozitif Fokal stroma ve vasküler pozitif Stroma,endotel, glandda pozitif Vasküler kuvvetli pozitif

İstatistiksel Analiz:

Araştırma bulgularının istatistiksel analizi “SPSS for windows release 13.0” programı ile yapıldı. Gruplar arası farklılıklar için parametrik olmayan testlerden “Kruskal-Wallis” testi kullanılmıştır. İkili gruplar arasındaki karşılaştırmalar için ise parametrik olmayan testlerden “Mann-Whitney U” testi uygulanmıştır. $P < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

III-BULGULAR

I.Grup:

Bu grupta incelenen 20 adet normal endometrial dokunun 10 tanesinde boyanma pozitif bulundu (10/20, %50). Bu gruptaki diğer 10 preparat ise glikodelin ile boyanmadı. Glikodelin pozitif preparatların 9 tanesinin sekretuar dönemde alınan endometrial dokular olduğu, sadece bir tanesinin proliferatif dönem endometrial doku olduğu görüldü (örnek resim 4 ve 5) .

Pozitif boyanma gösteren sekretuar dönem endometrial dokuların 3 tanesinde hafif boyanma, 6 tanesinde şiddetli boyanma görüldü. Atrofik ve proliferatif endometriumların toplam puanı 1, sekretuar endometriumların toplam puanı ise 15 idi (Tablo 4).

Tablo 4: Normal endometrial doku grubunda glikodelin pozitif hasta sayıları ve puanları

	Hafif	Şiddetli	Toplam
Atrofik ve proliferatif endometrium	1 hasta (1 puan)	0 hasta (0 puan)	1 puan
Sekretuar endometrium	3 hasta (3 puan)	6 hasta (12 puan)	15 puan

II. Grup:

Bu grupta endometrial hiperplaziler değerlendirildi. 10 adet atipisiz hiperplazinin 2 tanesinde boyanma olduğu, 10 adet atipili hiperplazinin ise 4 tanesinde boyanma olduğu görüldü (örnek resim 6 ve 7). Hiperplazi grubunda pozitif boyanmaların tamamı hafif boyanma şeklindeydi, şiddetli boyanma izlenmedi. Atipisiz hiperplazilerde toplam puan 2, atipilerde 4 bulundu (Tablo5).

Tablo 5: Hiperplazili grubunda glikodelin pozitif hasta sayıları ve puanları

	Hafif	Şiddetli	Toplam
Atipisiz Hiperplazi	2 hasta (2 puan)	0 hasta (0 puan)	2 puan
Atipili Hiperplazi	4 hasta (4 puan)	0 hasta (0 puan)	4 puan

III.Grup:

3. grupta değerlendirilen 20 adet endometrial karsinomun 12 tanesinde glikodelin pozitif bulundu. Glikodelin pozitif 12 preparatın 4 tanesinin Tip 1 endometrial kanserler, 8 tanesinin ise Tip 2 kanserler, yani agresif karakterli karsinomlar veya Grade 3 adenokarsinomlar olduğu görüldü (örnek resim 8 ve 9). Tip 1 grubundaki pozitif boyanmaların 3 tanesi hafif, 1 tanesi şiddetliydi (toplam puan 5). Tip 2 grubunda pozitif boyanmaların ise 5 tanesi hafif, 3 tanesi şiddetli boyanma şeklindeydi, toplam puan 11 olarak hesaplandı (Tablo 6).

Tablo 6 : Kanser grubunda glikodelin pozitif hasta sayıları ve puanları

	Hafif	Şiddetli	Toplam
Tip 1 Kanserler	3 hasta (3 puan)	1 hasta (2 puan)	5 puan
Tip 2 Kanserler	5 hasta (5 puan)	3 hasta (6 puan)	11 puan

İmmüno-lokalizasyonlar;

Boyanma meydana gelen dokular, boyanmanın meydana geldiği hücre bölümü açısından da ayrıca değerlendirildi.

1. grup içerisinde pozitif boyanan 1 adet proliferatif dönem endometrial dokunun glandüler boyanma gösterdiği görüldü. Pozitif boyanan 9 adet sekretuar dönem endometrial dokunun ise, 7 tanesinde glandüler pozitiflik, 2 tanesinde luminal pozitiflik mevcuttu.

2. grupta incelenen hiperplaziler içerisinde pozitif boyanma gösteren 2 adet atipisiz hiperplazinin her ikisinde de glandüler pozitiflik mevcuttu. Atipili hiperplaziler içinde pozitif boyanma gösteren 4 adet dokunun 3 tanesinde glandüler, 1 tanesinde stromal boyanma paterni mevcuttu.

3. grupta değerlendirilen kanser dokularında ise ağırlıklı olarak vasküler pozitiflik olduğu görüldü. Pozitif boyanan 4 adet Tip 1 endometrial kanserin 2 tanesinde glandüler boyanma, 2 tanesinde vasküler boyanma vardı. Pozitif boyanan 8

adet Tip 3 endometrial kanserli dokunun ise 5 tanesinde vasküler boyanma paterni, diğer üçünde ise glandüler ve stromal boyanma paterni olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 7: Glikodelin immünolokalizasyonuna göre normal endometrium, hiperplazili ve kanserli hasta sayıları

	Glandüler Boyanma	Stromal Boyanma	Vasküler boyanma	Luminal boyanma
Normal endometrium(n:10)	1	0	0	0
Sekretuar endometrium(n:10)	7	0	0	2
Atipisiz Hiperplazi (n:10)	2	0	0	0
Atipili Hiperplazi (n:10)	3	1	0	0
Tip1 kanserler (n:10)	2	0	2	0
Tip2 kanserler (n:10)	2	1	5	0

Gruplar arasında karşılaştırma yapmak için, proliferatif ve atrofik endometriumlar kontrol grubu kabul edildi. Sekretuar dönem endometrium dokusu, fizyolojik olarak glikodelin eksprese ettiği için, kontrol grubuna alınmadı.

Kontrol grubuyla hiperplaziler karşılaştırıldığında, hiperplazilerde glikodelin ekspresyonunun daha fazla olduğu, ancak istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (Tablo 8). Kontrol grubunda toplam puan 1 iken, atipisiz hiperplazilerde 2, atipili hiperplazilerde 4 idi.

Tablo 8: Normal endometrium ve hiperplazilerde glikodelin ekspresyonunun istatistiksel karşılaştırılması ($p>0.05$)

Karşılaştırılan Gruplar	P
Kontrol-Atipisiz Hiperplaziler	0.739
Kontrol-Atipili Hiperplaziler	0.280

Kontrol grubuyla kanser grubu karşılaştırıldığında ise, tip 2 kanserleri değerlendirdiğimiz grupta glikodelin ekspresyonunun anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (Tablo 9). Toplam puan kontrol grubunda 1 iken, Tip 1 kanserlerde 5, Tip 2 kanserlerde 11 bulundu.

Tablo 9: Normal endometrium ve kanserlerde glikodelin ekspresyonunun istatistiksel karşılaştırılması (Tip 1 kanserlerle kontrol grubunda $p > 0.05$, tip 2 kanserlerle kontrol grubu arasında $p < 0.05$)

Karşılaştırılan Gruplar	P
Kontrol-Tip 1 Kanserler	0.247
Kontrol-Tip 2 Kanserler	0.040

İmmüno lokalizasyonlar açısından değerlendirildiğinde ise, normal endometrial dokularda glikodelin pozitifliğinin daha çok glandlarda olduğu(8/10), oysa kanserli dokularda daha çok vasküler pozitiflik olduğu(7/12) görüldü. Özellikle tip 2 kanserlerde, toplam 8 pozitif dokunun 5 tanesinde vasküler pozitifliğin baskın olduğu görüldü (tablo 10).

Tablo 10: Normal endometriumla kanserlerin vasküler boyanma paterni açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması (tip 1 kanserlerle kontrol grubu arasında $p > 0.05$, kontrol grubuyla tip 2 kanserler arasında $p < 0.05$)

Vasküler Boyanma Açısından Gruplar	P
Kontrol-Tip 1 Kanserler	0.481
Kontrol-Tip 2 Kanserler	0.012

Karsinomlar; yaş, histolojik tip, evre, tümörün derecesi(Grade), lenf pozitifliği açısından da değerlendirildi (Tablo 11).

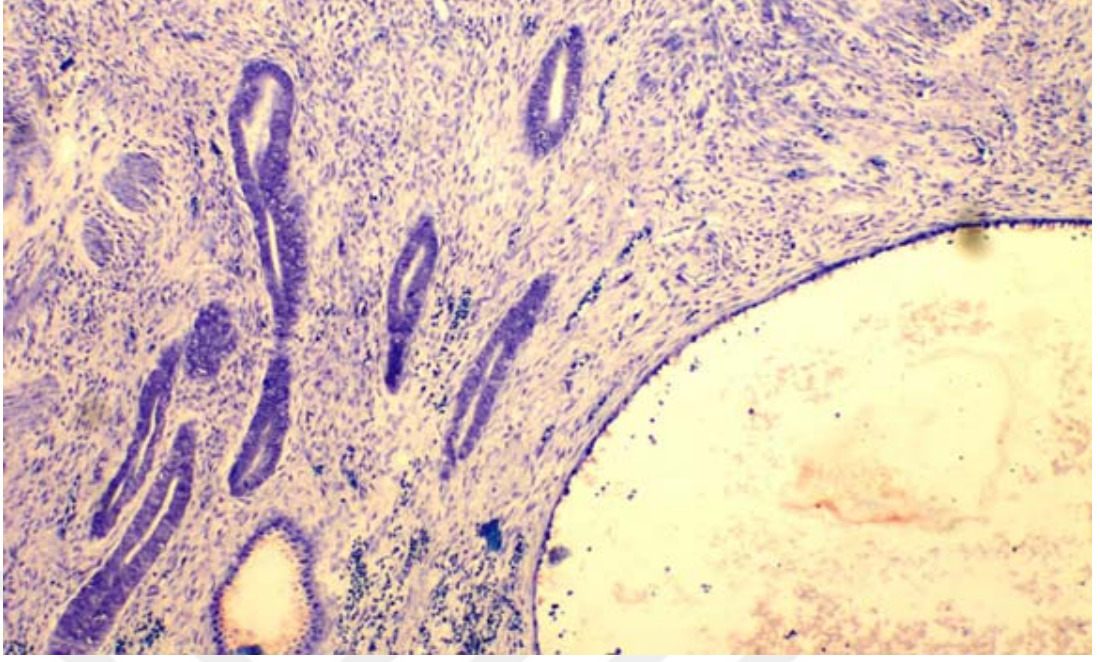
Glikodelin pozitif boyanan doku örnekleri ile hastalığın evresi karşılaştırıldığında, evre I hastaların %33'ünde glikodelin pozitifliği. İleri evrelerde ise glikodelin pozitifliği % 75 idi.

Glikodelin pozitifliği ile tümörün derecesi(Grade) karşılaştırıldığında ise, Grade 1 tümörlerde pozitif boyanma %30, Grade 2 ve 3 tümörlerde ise % 55,5 bulundu.

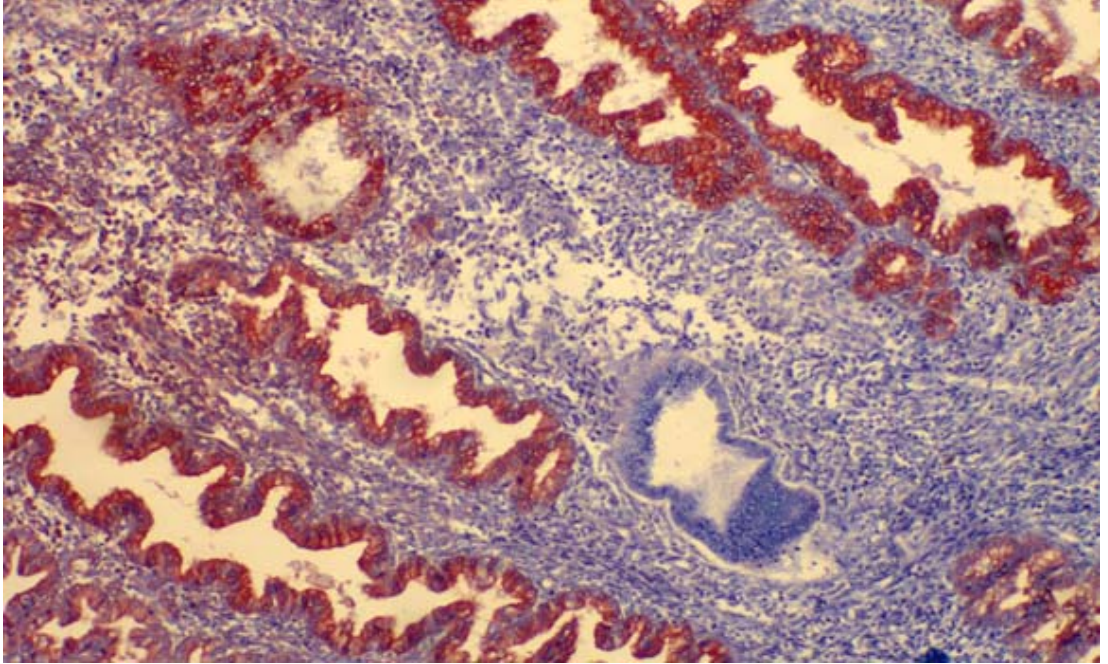
Lenf pozitifliği açısından değerlendirdiğimizde ise, çalışmamıza dahil edilen hastaların sadece 2 tanesinde lenf tutulumu olduğu, bu hastalara ait spesmenlerde glikodelinin pozitif boyandığı görüldü. Her ne kadar hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmasa da, bu sonuç; kötü diferansiye ve daha agresif seyirli tümörlerde glikodelin pozitifliğinin daha fazla ve şiddetli olduğunu ileri sürdüğümüz çalışmamızı destekler nitelikteydi.

Tablo 11: Endometrium kanserlerinde yaş, histolojik tip, evre, grade ve lenf nodu tutulumuna göre glikodelin ekspresyonu

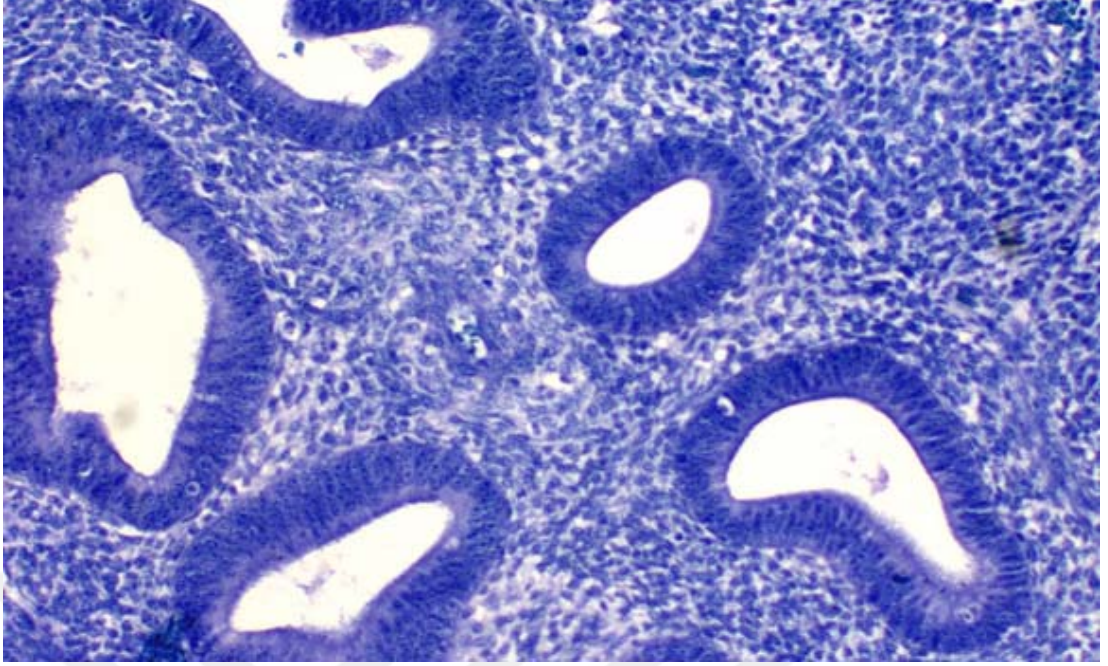
Vaka	Yaş	Alt grup	Histolojik tip	Evre	Derece (Grade)	Lenf	Glikodelin
1	49	Tip1	endometrioid	1C	1	neg	negatif
2	70	Tip 1	endometrioid	1C	1	neg	negatif
3	59	Tip1	endometrioid	1B	1	neg	sadece stromada fokal pozitif
4	67	Tip1	endometrioid	1A	1	neg	negatif
5	46	Tip1	endometrioid	1A	1	neg	stroma, endotel, glandda fokal pozitif
6	56	Tip1	endometrioid	1C	1	neg	negatif
7	77	Tip1	endometrioid	1C	1	neg	sadece fokal vasküler pozitiflik
8	60	Tip1	endometrioid	1B	1	neg	negatif
9	61	Tip1	endometrioid	1B	1	neg	glandlarda sitoplazmik pozitif
10	59	Tip1	endometrioid	1C	1	neg	sadece fokal vasküler pozitiflik
11	73	Tip 2	seröz papiller	1C	2	neg	sadece fokal vasküler pozitiflik
12	49	Tip 2	endometrioid	1C	3	neg	sadece stromada fokal pozitif
13	64	Tip 2	adenoskuamöz	4B	2	neg	sadece fokal vasküler pozitiflik
14	69	Tip 2	seröz papiller	3C	2	neg	luminal ve sitoplazmik pozitif
15	79	Tip 2	berrak hücreli	3C	2	Para-Aortik	fokal stroma ve vasküler pozitiflik
16	50	Tip 2	endometrioid	2A	2	Neg	negatif
17	85	Tip 2	seröz papiller	3C	2	pelvik	sadece fokal vasküler pozitiflik
18	61	Tip 2	endometrioid	2A	3	Neg	negatif
19	49	Tip 2	clear cell ca	1B	2	Neg	luminal ve sitoplazmik pozitif
20	73	Tip 2	papiller adeno ca	1B	2	Neg	sadece stromada fokal pozitif



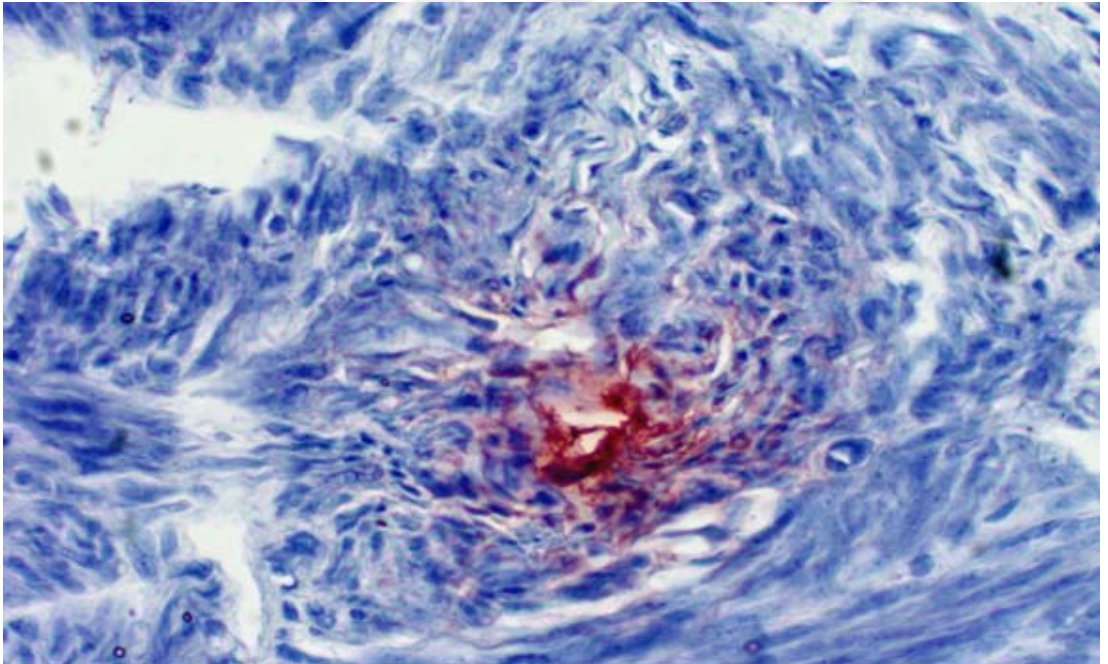
Resim 4: Fotoğrafta atrofik endometrium dokusu görülmektedir. Doku kesitinin tamamında glikodelin negatiftir. (İmmünoperoksidaz, x40 büyütme)



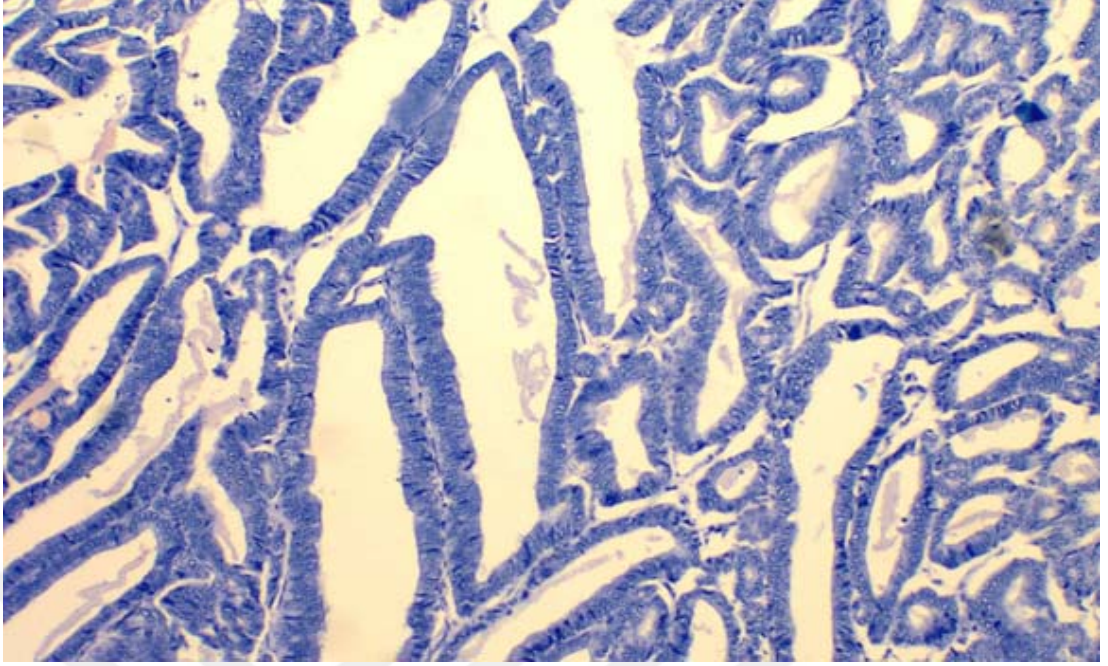
Resim 5 : Fotoğrafta sekretuar endometriumda, özellikle glandlarda glikodelinin şiddetli pozitif boyandığı görülmektedir. (İmmünoperoksidaz, x200 büyütme)



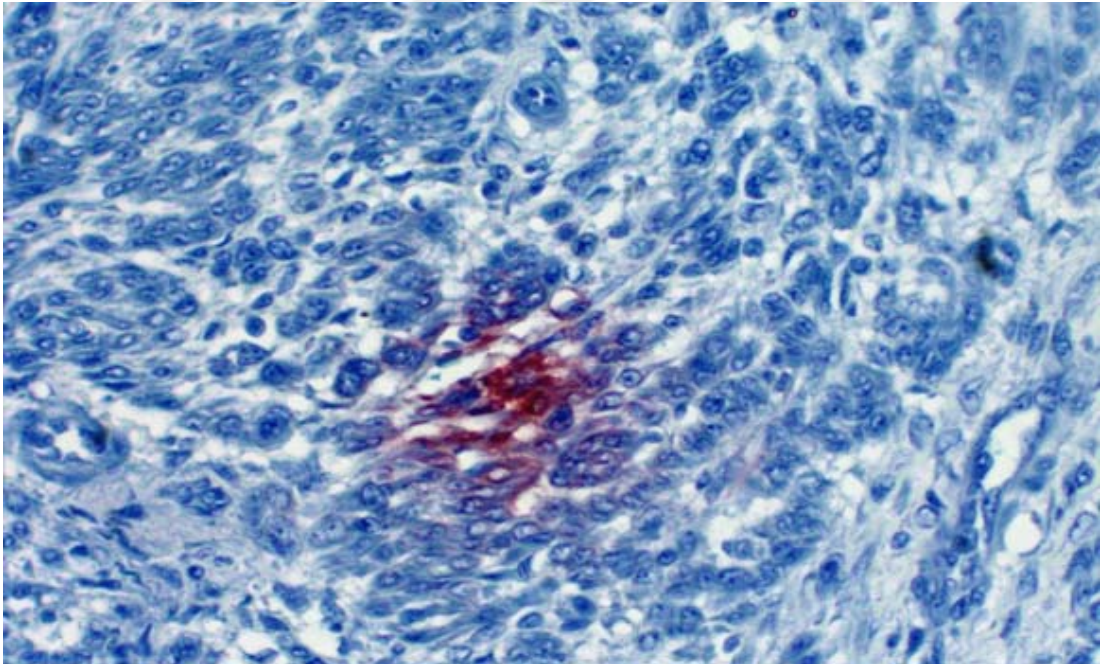
Resim 6: Bu fotoğrafta ise basit hiperplazi görülmektedir. Dokunun tamamında glikodelin negatiftir. (İmmünoperoksidaz, x200 büyütme)



Resim 7: Bu fotoğrafta ise atipili hiperplazide glikodelinin fokal vasküler pozitiflik gösterdiği görülmektedir. (İmmünoperoksidaz, x 400 büyütme)



Resim 8: Tip 1 karsinomda glikodelin dokunun tamamında negatiftir. (İmmünoperoksidaz, x200 büyütme)



Resim 9 : Tip 2 karsinomda glikodelin ile şiddetli vasküler boyanma olduğu görülmektedir. (İmmünoperoksidaz, x400 büyütme)

IV-TARTIŞMA

Endometrial hiperplaziler, progesteron etkisi altında olmayan hassas endometriumun devamlı östrojenik etki altında kalması sonucu ortaya çıkan ve endometrium karsinomuna ilerleme potansiyeli olan bir patolojidir^(15,18-20).

Endometrial hiperplazi histolojik olarak benign-prekanseroz arasında bir hastalık grubunu tanımlar⁽²⁹⁾. Prevelansı 45-55 yaşlar arasında artmaktadır. Proliferatif değişikliklerin bir spektrumu olan hiperplazi, özellikle atipi içerdiğinde karsinoma ilerleme açısından önemli oranda risk taşır^(20,29).

Endometrium kanseri, tüm dünyada olduğu gibi, Türkiye’de de önde gelen kansere bağlı ölüm nedenlerinden biridir⁽²⁶⁾.

Gelişmiş batı ülkelerinde en sık görülen genital kanser olan endometrium kanseri, erken evrelerde tanınabilmesi nedeniyle, diğer jinekolojik kökenli kanser türlerine göre daha iyi bir prognoza sahiptir⁽²⁷⁾.

Endometrial kanserin kesin nedeni bilinmemekle beraber, karşılanmamış östrojen sorumlu tutulmaktadır^(29,37). Son yıllarda endometrium kanserinin patolojik bulgularının incelenmesi ile bu hastalığın anlaşılması kolaylaşmıştır. Histolojik tiplendirme, myometrial invazyon derinliği ve lenf tutulumu gibi faktörlerin çok önemli olduğu ve prognoz ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir.

Glikodelin, lipokalin grubundan, 28kDa ağırlığında, 180 aminoait içeren bir moleküldür, glikolizasyona bağlı olarak bir çok izoformda bulunabilir^(6,7).

Başta uterus olmak üzere, özellikle müllerian orijinli doku ve organlardan salgınır. Glikodelin eksprese eden diğer önemli organ ve dokular ise; fallop tüpleri, over, meme dokusu, seminal vezikül, kemik iliği ve diğer bazı ekrin glandlardır. Uterusda glikodelin ekspresyonu, siklik değişim gösterir^(7,8). Özellikle sekretuar fazda salgınırken, proliferatif fazda en az düzeyde bulunur.

Fizyolojik olarak, glikodelin, bir çok biyolojik etkilere sahiptir⁽⁶⁾. Doza bağımlı olarak, insan sperminin zona pelucida’ya bağlanmasını inhibe eder. Ovulasyon süresince glikodelinin yokluğunun, başarılı bir fertilizasyon için gerekli olduğu ileri sürülmüştür^(60,61). Glikodelinin, kontraseptif etkisinin yanı sıra, immun supresyon etkisi de bulunmaktadır, Natural Killer (NK) hücrelerini inhibe eder^(57,59).

Glikodelin, müllerian orjinli normal dokuların yanı sıra, jinekolojik ve diğer bazı organ tümörlerinden de salınır. Horowitz IR ve arkadaşları, jinekolojik malignitelerde, serumda yükselmiş glikodelin seviyeleri olduğunu göstermişlerdir ⁽⁷⁾. Shabani ve arkadaşları, invazif meme kanserinde ve in situ meme karsinomasında, Bischof ve arkadaşları ise over neoplazmlarında glikodelin ekspresyonunu göstermişlerdir ^(8,9).

Biz bu çalışmamızda; normal, hiperplazik ve malign endometrial dokularda glikodelin maddesinin salınımını tespit etmeyi, glikodelin varlığının ve boyanma özelliklerinin neoplazik gelişim ile ilişkisini ortaya koymayı amaçladık.

Çalışmamızda, literatürdeki benzer yayınlarda belirtildiği gibi, atrofik ve proliferatif endometriumda glikodelin ekspresyonunun hemen hiç olmadığını, sekretuar endometriumda ise özellikle glandlarda belirgin olmak üzere şiddetli glikodelin ekspresyonunun olduğunu gördük. Toplam 10 adet atrofik ve proliferatif dönem endometrial dokuda sadece bir hafif boyanma mevcuttu, toplam puan 1 idi. 10 adet sekretuar dönem endometrium dokusunda ise 9 tane pozitif boyanma olduğu, bunların 6 tanesinin şiddetli, 3 tanesinin ise hafif boyanma olduğu görüldü. Sekretuar endometriumlarda toplam puan ise 15'di.

Hiperplazilerde ise, glikodelin maddesinin salınımı ve dokudaki lokalizasyonu açısından kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı sonuçlara ulaşamadık. 10 adet atipisiz hiperplazili dokunun 2 tanesinde hafif boyanma vardı. Atipili hiperplazilerin ise, 4 tanesinde hafif boyanma vardı. Hiperplazi grubunda şiddetli boyanma paterni gösteren doku yoktu. Hiperplazik dokularda glikodelin ekspresyonunun daha net ortaya konabilmesi için vaka sayısının daha fazla olduğu yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Endometrial kanserlerle yaptığımız çalışmada ise, kontrol grubu olarak kabul edilen atrofik ve proliferatif endometrial dokulara kıyasla glikodelin ekspresyonunun daha fazla ve daha şiddetli olduğunu gördük. Özellikle daha agresif seyirli ve kötü prognozlu kanserlerden seçtiğimiz tip 2 kanser grubunda bu farkın daha belirgin olduğunu gördük. Tip 1 kanserlerde toplam puanı 5, tip 2 kanserlerde toplam puanı 11 bulduk.

Tanı konulduğunda, endometrium kanserlerinin %70 kadarının evre I olduğu ve bunun hastalığın prognozuna iyi yönde etki ettiği bilinmektedir. Bizim çalışmamızda, tümörün evresi artıkça glikodelin ile boyanma yüzdesinin de arttığını gördük.

Horowitz ve arkadaşları, hem benign hem de malign jinekolojik tümörlerde, tümör dokusu ve serum plazmasında artmış glikodelin miktarları ve bununla ilişkili artmış messenger RNA düzeyleri olduğu göstermiştir. Bizim çalışmamızın sonuçları da, literatürdeki bu ve benzeri çalışmaları destekler nitelikteydi.

Endometrium kanserlerinde, grade ve histolojik tipin de hastalığın prognozuna etkili olduğu bilinmektedir. Diğer kanserler gibi endometrial kanserlerin tedavileri planlanırken de, grade ve evre gibi prognoza etkili faktörler göz önüne alınmaktadır.

Glikodelinle yapılan bu çalışmanın ve ileride yapılacak vaka sayısı daha fazla olan çalışmaların, endometrial kanserlerin tedavilerinin planlanmasında yol gösterici olacağını düşünmekteyiz.

Endometrium kanserinde, iyi diferansiye tiplerde vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), timidin fosforilaz (TF) ve siklooksijenaz-2 (COX-2), kötü diferansiye tiplerde ise temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) gibi faktörlerin anjiogenezde oldukça önemli olduğu bilinmektedir^(62,63). Glikodelinin de, anjiogenezisi artırıcı etkisi olduğu önceki çalışmalarla ortaya konmuştur. Song ve arkadaşları, hızlı büyüyen tümör dokularının yüksek miktarlarda glikodelin eksprese ettiği ve bu sayede, tümörün hızlı gelişimi için gerekli olan anjiogenez ve hücre büyümesinin mümkün hale geldiğini ortaya koymuştur⁽⁶⁴⁾.

Çalışmamızda, immünolokalizasyon açısından ise, kanserli dokularda vasküler boyanma paterninin daha fazla olduğunu tespit ettik. Bu bulguların, glikodelinin anjiogenez ve hücre büyümesinde önemli yeri olduğunu ileri süren literatür kaynaklarını doğrular nitelikte olduğunu düşünmekteyiz.

V. ÖZET

İnsan endometriumu, anatomik olarak gebeliğin tutunduğu ve muhafaza edildiği, yaşam boyunca histolojik ve yapısal değişikliklerin meydana geldiği bir dokudur (11).

Endometrial hiperplaziler, progesteron etkisi altında olmayan hassas endometriumun devamlı östrojenik etki altında kalması sonucu ortaya çıkan ve endometrium karsinomuna ilerleme potansiyeli olan bir patolojidir ^(15,18-20).

Endometrium kanseri, özellikle gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında en sık görülen kanser türüdür ⁽²⁶⁾. Türkiye’de de, kadınlarda en sık rastlanan kanserlerden biridir⁽³⁾. Yüksek insidansına karşılık kanserden ölümler arasında alt sıralarda yer almaktadır ve kanserden ölümlerin 7. en sık nedenidir ^(26,27). Genel olarak bakıldığında kadınların % 1-3’ünde yaşamları boyunca endometrium kanseri gelişecektir.

Glikodelin, lipokalin grubundan, 28 kD molekül ağırlığında bir glikoproteindir, plasental protein 14 (PP14) olarak da bilinir (6). İmmünsüpresif ve kontraseptif özellikleri vardır. Müllerian orjinli normal dokuların yanı sıra, jinekolojik ve diğer organ tümörlerinden de salgınır ⁽⁶⁻⁹⁾.

Bu çalışmada, normal, hiperplazik ve malign endometrial dokularda glikodelin maddesinin salgınımı ve bu maddenin endometrial neoplaziler ile ilişkisinin tespiti amaçlanmıştır.

Glikodelin ile boyanma olup olmamasının, normal ve neoplazik endometrial dokuların ayrımı ve mevcut patolojinin derecesinin tespiti açısından katkı sağlayacağı ileri sürülmüştür.

Endometrial hiperplaziler ve endometrial kanserlerin klinik ve patolojik özellikleriyle, glikodelin ekspresyonu arasındaki ilişkinin gösterilmesi ve böylelikle literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

Çalışma sonucunda, beklenildiği gibi, atrofik ve proliferatif endometrium dokusunda glikodelin ile boyanma olmadığı, sekretuar endometriumda ise şiddetli boyanma olduğu görülmüştür. Glikodelin ile boyanmanın, daha çok glandlarda olduğu görülmüştür.

Hiperplazi grubunda ise, atipililerde daha fazla olmak üzere, bazı spesmenlerde glikodelin ile boyanmanın pozitif olduğu görülmüştür. Ancak istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

Endometrial kanserlerde ise, glikodelin ile boyanmanın pozitif olduğu, kötü diferansiye histolojik subgruplardan ve Grade 3 karsinomlardan oluşturduğumuz tip 2 kanserlerde boyanmanın daha çok dokuda ve daha şiddetli karakterde olduğu bulunmuştur. Yine ileri evre kanserlerde, evre 1 kanserlere göre boyanmanın daha fazla olduğu bulunmuştur.

Kanserli dokularda vasküler alanlarda, glikodelin pozitifliği daha fazla ve şiddetli bulunmuştur. Bu sonuç, hızlı büyüyen tümör dokularının yüksek miktarlarda glikodelin eksprese ettiği ve bu sayede, tümörün hızlı gelişimi için gerekli olan angiogenez ve hücre büyümesinin mümkün hale geldiğini ileri süren literatür kaynaklarını doğrular niteliktedir.

VI. KAYNAKLAR

- 1- Robbins S.L, Kumar V, Cotran R. Endometrial hiperplazi ve Endometrium Kanseri, Endometrium Tümörleri, Kadın Genital Sistemi ve Meme. Çeviri Editörü: Prof.Dr.Uğur Çevikbaş 7.Ed. 2003.
- 2- Longo D L. Distribution of Cancer Incidence and Deaths for 2000 (Table 79-1). Part six - Oncology and Hematology, Section 1 - Neoplastic Disorders, 79. Approach to the Patient With Cancer. Harrison's Principles Of Internal Medicine 15th Edition. International Edition ISBN 0-07-118319-1 (Set); 0-07-118320-5 (Vol 1); 0-07-118321-3 (Vol 2) Copyright 2001.
- 3- Türkiye’de Bölgelere ve Cinsiyetlere Göre Kanseri Olguları, 1999 Yılı Verileri, www. saglik. gov. tr.
- 4- Shutter J, Wright TC Jr. Prevalence of underlying adenocarcinoma in women with atypical endometrial hyperplasia .Int J Gynecol Pathol. 2005; 24(4):313-8.
- 5- Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. Semin Oncol 1994; 21:64-70.
- 6- Seppala M. Glycodelins: biological activity in reproduction and differentiation. Curr Opin Obstet Gynecol 1999; 11: 261–3.
- 7- Horowitz IR, Cho C, Song M, Flowers LC, Santanam N, Parthasarathy S, Ramachandran S. Increased glycodelin levels in gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer. 2001;11(3):173-9.
- 8- Shabani N, Mylonas I, Kunert-Keil, Briesse C, Joanni W, Gerber B, Friesse K, Jeschke U Expression of glycodelin in human breast cancer: immunohistochemical analysis in mammary carcinoma in situ, invasive carcinomas and their lymph node metastases.Anticancer Res. 2005; 25(3A):17.
- 9- Bischof A, Briesse V, Richter DU, Bergemann C, Friesse K, Jeschke U. Measurement of glycodelin A in fluids of benign ovarian cysts, borderline tumours and malignant ovarian cancer. Anticancer Res. 2005; 25(3A):1639-44.61-4.
- 10- Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R, A Verwey R, Weiden RM, K J Risse E, Jungerius C, M Helmerhorst F, Hinsbergh VW. Membrane-type matrix

- metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod*. 2006; 16;25-30.
- 11- McDonald SE, Henderson TA, Gomez-Sanchez CE, Critchley HO, Mason JI. Human endometrium. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 5:21-24.
 - 12- A guide to the study and review of Basic Histology. Paul McMillan - Loma Linda University Department of pathology and human anatomy Editorial McGraw Hill 2001; 6(2): 40-58.
 - 13- Silverberg SG, Kurman RJ. Editors. Endometrial carcinoma. In: Atlas of tumor pathology. Fascicle 3. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1992. p.47-91.
 - 14- Histology: Henderson TA, Gomez-Sanchez CE, Critchley HO Text and Atlas 11th Edition 2002 p:132-136
 - 15- Huang SJ, Ampara EG, Fu YS. Endometrial hyperplasia: histologic classification and behaviour. *Surg Pathol* 1988;1:215-29..
 - 16- Memorable medical mentors: VI. Thomas S. Cullen (1868-1953).
 - 17- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985; 56(2):403-12
 - 18- Fox H, Buckley CH. The endometrial hyperplasias and their relationship to endometrial neoplasia. *Histopathology* 1982;6:493-510
 - 19- Ferenczy A, Bergeron C: Endometrial hyperplasia. In Lowe D, Fox H. (eds) *Advances in Gynaecological Pathology*. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1992;207-34.
 - 20- Janicek MF, Rosenshein NB. Invasive endometrial cancer in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Oncol*. 1994;52(3):373-8
 - 21- Atasü T, Kaleli S, Gezer A: Endometrial hiperplaziler: Prekanseröz lezyonlar olarak irdelenmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1996;10:195-201.
 - 22- Ferenczy A, Bergeron C: Endometrial hyperplasia. In Lowe D, Fox H. (eds) *Advances in Gynaecological Pathology*. Edinburgh; Churchill Livingstone, 1992;207-34.
 - 23- Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, Bundy BN, Morrow CP, Ogakagi T. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial

- adenocarcinoma: A gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Pathol* 1994;13:2936
- 24- Wentz WB: Progestin therapy in endometriyal hyperplasia. *Gynecol Oncol* 1994;2:362-367.
 - 25- Clark TJ, Neelakantan D, Gupta JK: Aug;59(8):557-63. The management of endometrial hyperplasia: An evaluation of current practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;21:15-18.
 - 26- Turgay A, Sezai S: Uterusun Malign Hastalıkları, Endometrium Kanseri, Epidemiyoloji. *Jinekoloji (Kadin Hastalıkları)* 2000;21:299
 - 27- Kösebay D, Arvas M: Endometrium karsinomu: *Jinekolojik Onkoloji* ,Eds Atasü T, Aydın K, Logos, İstanbul 1996, s 336-355
 - 28- Sonoda Y, Barakat RR. Screening and the prevention of gynecologic cancer: Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;16:12-13.
 - 29- Practical Gynecologic Oncology: Books: Jonathan S., MD Berek,Neville F. Hacker by Jonathan S., MD Berek,Neville F. Hacker, 3th edition 2002; Sayfa 110-112
 - 30- Gallup DG, Stock RJ: Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1984;64:417
 - 31- Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carsinoma of the endometrium in young women. *Milit Med* 1986;151:25.
 - 32- Endometrial.cancer. *Lancet.* 2005; 6-12: 366(9484):491-505.
 - 33- Plaisier M, Koolwijk P, Hanemaaijer R, A Verwey R, Weiden RM, K J Risse E, Jungerius C, M Helmerhorst F, Hinsbergh VW. Membrane-type matrix metalloproteinases and vascularization in human endometrium during the menstrual cycle.*Mol Hum Reprod.* 2006 Jan 16;
 - 34- McDonald SE, Henderson TA, Gomez-Sanchez CE, Critchley HO, Mason J. 11 Human endometrium.*Mol Cell Endocrinol.* 2006 Jan 5
 - 35- Basic Histology Luiz Carlos Junqueira, Jose Carneiro, Robert O Kelley,9. edition 2003 p:210-213
 - 36- Malignant Tumors of the Uterin Corpus, Cause and Risk Factors. Syndromes of Increased Endogenous Estrogen Stimulation, Other Factors. *TeLinde's Operative Gynecol* 1999;50:1504-1506

- 37- Wynder EL, Escher GC, Mantel N: An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer* 1966;19: 489
- 38- Kaplan SD, Cole P: Epidemiology of cancer of the endometrium, *J Natl Cancer Inst.* 1977 Oct;59(4):1055-60.
- 39- Yavuz H. Endometrium kanseri, Editör Yıldırım M. *Klinik Jinekoloji II. Baskı Türkiye Klinikleri Yayınevi, Ankara 1992, Sf 196-209*
- 40- Marchetti M, Vasile C, Chiarelli S. Endometrial cancer: asymptomatic endometrial findings. Characteristics of postmenopausal endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26(5):479-84.
- 41- Carter J, Pather S. An overview of uterine cancer and its management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Jan;6(1):33-37
- 42- Creasman WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol Oncol* 1988;35:125-7.
- 43- Silverberg SG, Kurman RJ. Editors. Endometrial carcinoma. In: *Atlas of tumor pathology. Fascicle 3. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1992. p.47-91.*
- 44- Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ. Endometrial carcinoma In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1994. p. 439-86.*
- 45- Ambros Ra, Ballouk F, Malfetano JH, Ross JS. Significance of papillary (villoglandular) differentiation in endometrioid carcinoma of the uterus. *Am J Surg Pathol* 1994;18:569-75.
- 46- Abeler VM, Kjørstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: A histopathological and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991;40:207-17.
- 47- DuBesher B, Warsal DP, Angel C, Dvoretzky PM, Lin JY, Raubertas RF: Endometrial carcinoma: the relevance of cervical cytology 1991;77:458-462.
- 48- King A, Seraj IM, Wagner RJ: Stromal invasion in endometriyal karsinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:10-14
- 49- Jones HW: Treatment of adenocarcinoma the endometrium. *Obstet. Gynecol Surv* 30;147, 1975
- 50- Ataç GG, Yörükoğlu K, Özen E, Bilkay İ, Uslu T. Endometrium karsinomlarında p53, c-erbB-2 ekspresyonları, östrojen ve progesteron reseptörü düzeyleri ile

anjioenezin prognostik önemi ve histopatolojik prognostik faktörler ile ilişkisi.
XIII. Ulusal Patoloji Kongresi, 4-8 Eylül 1997, İstanbul.

- 51- Grigsby PW, Kuske RR, Perez CA, et al: Medically inoperable stage I adenocarcinoma of the endometrium treated with radiotherapy alone. *Int J Rad Oncol Biol Physics* 1987; 13:483-488
- 52- Scambia G, Gadduci A, Panici PB, et al : Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:292.
- 53- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, 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. 1991;40:55-65.
- 54- Descamps P, Body G, Calais G, Moire C, Fignon A, et al: Stage I and II endometrial cancer: should lymphadenectomy still be done? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1995;24:794-801.
- 55- Ambros RA, Kurman RJ. Combined assessment of vascular and myometrial invasion as a model to predict prognosis in stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Cancer* 1992;69:1424-31
- 56- Shaeffer DT, Randall ME. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Nov;193(5):1Adjuvant radiotherapy in endometrial carcinoma. *Oncologist*. 2005 Sep;10(8):623-31. 640-4.
- 57- Bohn, H, Kraus, W. and Winckler W, New soluble placental tissue proteins: Their isolation, characterization, localization and quantification. In: A. Klopffer (ed.), *Immunology of human placental proteins*. (Placenta Suppl. 4), pp. 67-81, Preager, Eastborne (1982).
- 58- Julkunen M, Raikar RS, Joshi SG, Bohn H, Seppala M. Placental protein 14 and progestagen dependent endometrial protein are immunologically indistinguishable. *Hum Reprod* 1986;1: 7-8.
- 59- Morrow DM, Xiong N, Getty RR *et al*. Hematopoietic placental protein 14. An immuno-suppressive factor in cells of the megakaryocytic lineage [see comments]. *Am J Pathol* 1994;(: 1485-95.
- 60- Kariya, Y, Kanzaki, H., Riittinen, L., Koistinen, R., Seppälä, M. and Mori, T., Suppression by human placental protein 14 of natural killer cell activity. *Amer. J. Reprod. Immunol.* , 26, 137-142 (1991).

- 61-** Oehninger, S, Coddington, C.C., Hodgen, G.D. and Seppälä, M., Factors affecting fertilization: Endometrial placental protein 14 reduces the capacity of human spermatozoa to bind to the human zona pellucida. *Fertil. Steril.* , 63, 377-383 (1995).
- 62-** Fujimoto J, Toyoki H, Jahan I, Alam SM, Sakaguchi H, Sato E, Tamaya T, Sex steroid dependent angiogenesis in uterin endometrial cancers. *J Steroid Biochem Mol Biol.*2005 Feb93 (2,5):161-5.
- 63-** Hasegawa K, Ohashi Y, Ishikawa K, Yasue K, Kato R, Achiwa Y. Expression of cyclooxygenase-2 in uterin endometrial cancer *Int J Oncol.* 2005 May 26(3,4).
- 64-** Mingqing Song, Sreemathy Ramaswamy, Sumathi Ramachandran, Lisa C. Flowers, Ira R. Horowitz, John A. Rock, and Sampath Parthasarathy: Angiogenic role for glycodeclin in tumorigenesis Edited by Louis J. Ignarro, School of Medicine, University of California, Los Angeles, CA, and approved May 23, 2001.