



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KARSİNOMU VE PREKANSERÖZ
LEZYONLARI ARASINDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK GLİPİKAN3, GLUT1, GALEKTİN3 VE GATA3
EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. FEYZA BAŞAR
UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2015



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİUM KARSİNOMU VE PREKANSERÖZ
LEZYONLARI ARASINDA İMMUNOHİSTOKİMYASAL
OLARAK GLİPİKAN3, GLUT1, GALEKTİN3 ve GATA3
VE EKSPRESYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. FEYZA BAŞAR
UZMANLIK TEZİ**

Danışman: Prof. Dr. ALİ KEMAL UZUNLAR

DÜZCE - 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocalarım Prof.Dr.Ali Kemal Uzunlar'a, Doç.Dr.Murat Oktay'a, Doç.Dr.Havva Erdem'e, Doç.Dr. Ümran Yıldırım'a; uzmanlık eğitimimin ikinci yarısında, patoloji yanısıra sitopatoloji alanında bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum değerli hocam Prof.Dr. Binnur Önal'a, tezimin teknik aşamasında emekleri bulunan çalışma arkadaşlarıma ve bana manevi olarak destek olan eşime teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Feyza Başar

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amaç; bir çok dokuda hücrel matürasyonda görevli, neoplastik transformasyonda suçlanan ve maligniteler ile beraber ekspresyonu saptanan Glipikan3, GLUT1, Galektin3 ve GATA3 moleküllerinin endometrium karsinomu ve hiperplazilerinde ekspresyonlarını araştırmak ve prognostik faktörler ile ilişkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2010-2014 yılları arasında endometrial karsinom ve endometrial hiperplazi tanısı almış vakalar arasından parafin bloklarına ulaşılabilen 22 adet histerektomi ve 85 adet endometrial küretaj materyali çalışmaya alındı. H&E kesitleri tekrar değerlendirildi ve uygun bir blok seçilerek glipikan3, GLUT1, galektin3 ve GATA3 antikoru ile immünohistokimyasal çalışma yapıldı. Sonuçlar olguların patoloji raporlarında bulunan hasta yaşı, tümör derecesi, myometrium invazyon derinliği, lenfovasküler invazyonu ve tümör evresi gibi prognostik kriterler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda glipikan3 endometrioid karsinom olgularında hiperplazi ve normal endometriuma göre daha fazla boyanma gösterdi. Ayrıca tümör derecesi arttıkça glipikan3 yoğunluğunun da arttığı gözlemlendi ($p<0,05$).

Yüksek derece endometrial karsinomlar galektin3 ile nükleer boyanma gösterirken, tümör derecesi arttıkça stromal galektin3 boyanmasının azaldığı gözlemlendi.

Endometrioid karsinom ve atipili hiperplazi olgularında, atipisiz hiperplazi olgularına göre daha fazla GLUT1 boyanması saptandı. Ki67 indeksi ile GLUT1 arasında pozitif yönlü korelasyon mevcuttu ($r=0,25, p=0,008$).

Tanı grupları arasında yalnızca endometrioid karsinom ile atipik hiperplazi olguları GATA3 boyanması gösterdi ve boyanma yoğunluğu birbirine oldukça yakındı (sırasıyla %9,5, %5,0).

Sonuçlar: Endometrial lezyonlarda karsinom-hiperplazi ayırıcı tanısında glipikan3 immunreaksiyonun gösterilmesi endometrial karsinom lehine kuvvetli bir bulgudur ve endometrial karsinomda prognostik bir faktör olarak kullanılabilir.

Endometrial karsinom olgularında galektin3 çok değişik paternde boyanma gösterebilmektedir. Galektin3'ün, epitelyal-stromal ve sitoplazmik-nükleer

boyanması ayrı ayrı değerlendirilerek patoloji raporunda bulunması faydalı bir prognostik faktör olacaktır.

GLUT1 atipili-atipisiz hiperplazilerin ayrımında kullanılabilecek faydalı bir antikordur. Patoloji raporunda GLUT1 yoğunluğu hakkında bilgi verilmesi klinik ve radyoloji için yararlı olacaktır.

GATA3'ün endometrial karsinom-hiperplazi ayırıcı tanısında kullanılmasının yararı yoktur. Endometrial karsinomda ise GATA3 kaybı tümörün derecesini artıran bir faktördür.

ANAHTAR SÖZCÜKLER, Endometrioid Karsinom, GLUT1, Galektin3, Glypican3, GATA3

SUMMARY

Aim: Glypican3, Galectin3, GLUT1 and GATA3 have been shown to function in cellular maturation, neoplastic transformation, tumor progression and in metastatic spread. The aim of this study was to investigate the relationship between Glypican3, Galectin3, GLUT1 and GATA3 expression and clinicopathologic factors in endometrial carcinoma and hyperplasias.

Materials and Methods: The studied materials were obtained from the archive of Medical Faculty of Düzce University between 2010- 2014. The materials comprised samples of 22 TAH and 85 endometrial curettage which have been diagnosed as endometrial carcinoma and endometrial hyperplasia. The diagnosis is confirmed on H&E sections. Immunohistochemical analysis with Glypican3, Galectin3, GLUT1 and GATA3 was performed. The data regarding the clinical and pathological characteristics of the patients was obtained from the medical records.

Results: The percentage of Glypican3 expression was found to be significantly higher in endometrioid carcinomas when compared to endometrial hyperplasia and normal endometrium. The Glypican 3 staining was increased with increasing tumor grade ($p < 0.05$).

In high grade endometrioid carcinomas, galectin3 immunostaining was detected in the nuclei. Decreased stromal staining of galectin3 was observed, while increasing tumor grade .

Endometrioid carcinoma and atypical endometrial hyperplasias were shown to be more related to higher GLUT1 immunostaining than non-atypical hyperplasias. There was a correlation between ki67 index and GLUT1 ($r=0,25, p=0,008$).

Only endometrioid carcinoma and atypical endometrial hyperplasias were shown to have GATA3 expression. The percentage of staining was similar to each other (9,5%, 5,0%).

Conclusion: Glypican3 expression is a strong evidence for endometrial carcinoma in differential diagnosis of carcinoma and hyperplasias and can be used as a prognostic factor.

Expression of galectin3 in endometrioid carcinoma was observed in heterogeneous

pattern. We suggested that evaluating galectin3 in tumor cells according to the combination models such as epithelial-stromal and cytoplasmic-nuclear in pathology report serves as a prognostic factor

GLUT1 expression has value in differential diagnosis of atypical-nonatypical hyperplasias. We considered reporting intensity of GLUT1 would also be useful for clinical practice and radiology.

There is no benefit of GATA3 expression in differentiating endometrial carcinoma and hyperplasia. Loss of GATA3 is found to be related to the results in increased tumor grade in endometrial carcinoma.

KEYWORDS, Endometrioid Carcinoma, GLUT1, Galectin3, Glypican3, GATA3

SİMGELER VE KISALTMALAR

AH: Atipik hiperplazi

CRD: Carbohydrate Recognition Domain

DSÖ:Dünya Sağlık Örgütü

EİN: Endometrioid intra epitelyal neoplazi

EMA: Epithelial Membran Antigen

ER: Östrojen reseptör

FDG: 2-(18F)-fluoro-2-deoxy-Dglucose

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

GATA3: DNA'da G-A-T-A sekansı

GLUT1: Glucose transporter-1

MI: Mikrosatellit instabilitesi

ND: N-terminal uç

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

PIP3: Fosfatidilinositol 3,4,5 trifostat

PR: Progesteron reseptör

PTEN: Phosphatase and tensin homolog

SGBS: Simpson-Golabi-Behmel sendromu

TAH: Total Abdominal Histerektomi

WHO: World Health Organisation

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ_____	i
TÜRKÇE ÖZET_____	ii
İNGİLİZCE ÖZET_____	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR_____	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ_____	1
2. GENEL BİLGİLER_____	2
2.1. Anatomi_____	2
2.2. Embriyoloji_____	3
2.3. Histoloji_____	4
2.3.1. Normal endometriumun morfolojisi ve fizyolojisi_____	5
2.4. Endometrial Hiperplazi_____	6
2.4.1. Atipisiz hiperplazi_____	7
2.4.2 Atipik hiperplazi / Endometrioid intraepitelyal neoplazi_____	7
2.5. Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi _____	8
2.6. Endometriyum Karsinomunda Etiyoloji ve Risk Faktörleri_____	8
2.7. Endometrial Karsinomların Sınıflaması_____	10
2.7.1. Endometriod adenokarsinom_____	12
2.7.1.1 Villoglandüler Karsinom_____	14
2.7.1.2. Sekretuar karsinom_____	14
2.7.1.3. Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom_____	14
2.7.2. Müsinöz karsinom_____	15
2.7.3. Seröz karsinom _____	15
2.7.4. Berrak hücreli karsinom _____	16
2.7.5. Nöroendokrin tümörler_____	16
2.7.6. Mikst hücreli adenokarsinom_____	16
2.7.7. Andiferansiye karsinom _____	16
2.8. Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler_____	17
2.9. Çalışmada Kullanılan İmmunohistokimyasal Boyalar_____	20
2.9.1. Glipikan3_____	20

2.9.2. GLUT1	22
2.9.3. Galektin3	23
2.9.4. GATA3	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Olgu Seçimi	27
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama	27
3.3. İmmünohistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi	29
3.4. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	32
4.1. Olguların Genel Özellikleri	32
4.2. Prognostik Faktörler	33
4.3. Glipikan3	37
4.4. Galektin3	40
4.5. GLUT1	47
4.6. GATA3	51
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇLAR	66
7. KAYNAKLAR	70

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial kanser kadın genital sisteminde en sık görülen invaziv neoplazidir ve dünya çapında her sene 150,000 yeni vaka ile gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen 5. en sık tümördür (1). En sık kuzey Amerika ve Avrupa da görülmekte fakat gelişen ülkelerde bu sıklık artmaktadır. Nedeni tam aydınlatılamasa da Endometrium kanserine bağlı ölümler siyah ırkta daha fazla görülmektedir.

Endometrial kanser klinopatolojik ve moleküler genetik özelliklerine göre kabaca iki ana gruba ayrılabilir. Endometrioid karsinom tip1 sınıfının protipi olup en sık görülen tipidir. Karşılanmamış östrojenik stimulasyon ve endometrial hiperplazi tip 1 sınıfının risk faktörleridir (2). Onkojen mutasyonu ve tümör süpresör genlerin kaybıyla oluşan genetik değişikliklerin karsinogeneizde önemli rolleri vardır. Çalışmalarda tespit edilen, endometrioid adenokarsinomda en sık görülen genetik değişiklikler sırasıyla, PTEN (phosphatase and tensin homolog) inaktivasyonu, beta-katenin mutasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MI), K-ras mutasyonu, p53 mutasyonu, E-kadherin değişiklikleri ve p16 inaktivasyonudur (3,4).

Endometriyal hiperplaziler patolojik olarak en çok yanlış teşhis yapılan lezyonlardır. Özellikle sitolojik atipili vakaların kansere progresyon riski yüksektir. Atipili kompleks hiperplazinin progresyon riski %29-100 arasındadır (5).

Bu çalışmadaki amaç; endometrioid tip endometriyum karsinomu ile endometrium hiperplazilerinde, farklı tümörlerde prognostik değeri ispatlanmış ve bazı tümörlerde halen deneme aşamasında olan bazı proteinlerin; GLUT 1, Glipikan 3, GATA3 ve Galektin3 immunohistokimyasal antikorlarının doku düzeyindeki ekspresyonlarının histolojik/nükleer derece, myometriyal invazyonu, lenf nodu metastazı, evre ve yaş ile ilişkilerini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Anatomi

Uterus pelvik boşlukta , rektum ve mesane arasında yerleşmiş olan çoğunluğu kas dokusundan oluşan bir iç genital organıdır (6). Anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölüme ayrılır. Hiç doğum yapmamış bayanlarda 7- 8 cm uzunluğunda 2,5 cm kalınlığında; 40–100 gr ağırlığındadır. Bu değerler yaşa, menstrüel sıklusa ve doğurganlığa bağlı olarak değişmektedir (6).

Uterus, yapı ve fonksiyon bakımından korpus uteri ve serviks uteri olmak üzere iki bölümde incelenir. Bu iki bölüm arasında isthmus uteri adı verilen bölüm yer alır.

Korpus uteri, uterusun esas parçası olup tuba uterinallerin uterusu açıldıkları seviyeden isthmusa kadar uzanır. isthmus 0,5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanır ve uterusun 1/3 alt parçasını oluşturan 2 cm uzunluğundaki bölümdür. Serviks portio vaginalis servicis ve portio supravaginalis servicis olarak iki bölüme ayrılır (7).

Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinaller aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. . Uterus, ön tarafta mesane ile uterovesikal çıkmazı yaparak, arka tarafta rektum ile rektouterin çıkmazı yaparak komşuluk göstermektedir. Yanlarda ligamentum latum uteri (Broad ligamanı), uterin arter, uterin ven ve üreterler ile komşudur.

Uterusu başlıca, levator ani kası ve pelvik fasyanın kalınlaşmasından oluşan üç önemli bağ taşır. Levator ani kası; pelvis döşemesinin en büyük ve en önemli kasıdır. Bu kas pelvis döşemesinin üzerindeki fasya diafragmatis superior ile birlikte pelvis organlarını taşır.

Ligamentum latum peritondan oluşan uterusu çepeçevre saran ligamanttir. Uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak paryetal periton ile devam eder. Ligamentum latum uterinin uterusu yakın olan bölümüne mesometrium, tuba uterinaya yakın olan bölümüne mesosalpinx ve ovaryuma yakın olan bölümüne mesoovarium denilir. Ligamentum latum uterinin tabanında uterin arter, üreteri çaprazlar. Ligamentum latum uterinin iki yaprağı arasında bulunan bağ dokusuna parametrium adı verilir.

Ligamentum transversus servicis (Ligamentum kardinale-Mackenrodt bağı); serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın

parçasıdır

Ligamentum sakrouterina; serviks uteri ve vajinanın üst kısmından başlayan ve sakrum alt ucunda sonlanan bağıdır.

Ligamentum puboservikale, pubik kemiklerin arka yüzünü serviks uteriye bağlayan sağlı sollu şerit şeklinde iki bağıdır.

Ligamentum rotundum (Teres Uteri Round ligamenti), embriyolojik hayattaki gubernakulum artığı olan bir bağıdır; uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun ve mons pubisin cilt altı dokusunda sonlanır.

Uterus iki taraflı internal iliyak arterlerin dalı olan uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliyak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovaryan arter boyunca paraaortik lenfatiklere, korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliyak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları, lig. rotundum boyunca ilerleyerek yüzeysel inguinal lenf nodüllerine dökülür. Serviks uterin lenf damarları da internal iliyak ve sakral lenf nodüllerine dökülür. Uterusun sempatik lifleri Torakal 12 ve Lumbal 1. sinirden, parasempatik lifleri de Sakral 2, 3 ve 4. sinirden gelir (8).

2.2. Embriyoloji

Kadın genital sistemi lateral Müllerian (paramezonefrik) duktus ve urogenital sinüs (Müller kanalları) olmak üzere iki embriyolojik oluşumdan meydana gelir. 8. ve 9. haftalarda bu iki oluşumun füzyonu sonucunda uterovajinal primordium oluşur (9). Birleşmemiş kısımlardan fallop tüpleri, birleşmiş kısımlardan uterus ve vajinanın üst bölümü, urogenital sinüsten ise vajinanın alt bölümü ve vestibül gelişir (10). Genetik cinsiyetten bağımsız olarak hem erkekte hem dişide embroyonik hayatın 5. Haftasında çöломik epitel urogenital çıkıntıların lateralinde invajinasyon yapar ve birleşerek Müllerian duktusları oluştururlar. Her bir duktus urogenital çıkıntı üzerinde wolffian duktusun rehberliğinde ve hemen lateralinde kaudal yönde ilerlerler. Wolffian duktusları çaprazlayarak medialine geçerler ve pelvise girerler. 8. Haftanın sonunda Wolffian duktusları arasında birleşerek tek parça olan uterovajinal kanalı oluştururlar. Embryo testis hormonları tarafından baskılanmayınca engelsizce büyümeye devam eder. Kraniyal kısımda follopian duktusları belirginleşir ve korpusun içerisine girer ve kısa zaman sonra birleşirler. Kaudal kısımda urogenital

sinüsün epiteli prolifer olarak skuamotransisyonel epitel oluşturarak vajinal kısmın taslağı yapılır. Bu taslak ileride vajina ve ekzoserviks bölgesini oluşturacaktır.

18. ve 20. Haftalarda genital organların duvarında düz kas belirir. 24. Haftada kas tabakası tam gelişmiş olur. Vajina, uterus, tubal muskular duvar oluşumu yalnızca müllerian duktus etrafında gelişir wolffian duktus artıkları etrafında kas gelişimi olmaz. Servikal glandlar 15. Haftada belirmeye başlar. 19. Haftada rudimenter endometrial glandlar mevcuttur ancak çoğu infantta doğum sırasında dahi endometrial glandlar tam gelişmesini tamamlamaz (11).

Doğumda uterus, uterin korpus ve serviksten oluşmakta olup, serviks /fundus oranı 3-5/1'dir. Yani uterus büyük oranda serviksten oluşmakta olup, dört cm uzunluğundadır Endometrium 0,5 cm'den daha incedir ve postmenopozal kadınlardaki gibi inaktiftir (9).

2.3. Histoloji

Uterus üç tabakadan oluşur.

Tunica serosa (perimetriyum): En dış tabaka olan tunica serosa, ince bir bağ dokusu tarafından desteklenen peritondan oluşmuştur.

Tunica muskularis (myometriyum): Kan ve lenf damarlarının ana dalları ve uterusu gelen sinirlerin bulunduğu düz kas liflerinden oluşan orta tabakadır. İç ve dış katmanlar uzun eksenine paralel kas tabakasından oluşmaktadır. En kalın katman olan orta katman ise vasküler ve lenfatik yapılardan zengindir

Tunica mucosa (endometrium): Tuba uterinaların da iç yüzünü döşeyen ve fimbria ovaricada periton ile birleşen en iç tabakadır (12).

Uterusu döşeyen epitel yerleşimine göre alt uterin segment ve korpus olmak üzere iki kısma ayrılır. mukozası fundustan daha incedir. Stroması ve glandları uterusun diğer kısımlarına göre daha gecikmeli hormonlara yanıt verirler.

Korpus mukozası tamamen hormonal stimulasyona duyarlıdır. Bu bölge mukozanın alt kısmını oluşturan bazal tabaka ve üzerini döşeyen fonksiyonel tabaka olmak üzere iki tabakadan meydana gelir. Bazal endometrium zayıf proliferatif glandları ve yoğun içsi stroması ile inaktif bir görüntüye sahipse de menstruasyon ya da küretaj sonrası fonksiyonel tabakanın rejenerasyonu gibi kritik bir görevi vardır .Fonksiyonel tabakanın amacı ise blastokistin endometriumu implantasyonudur ve

proliferasyon, sekresyon ve dejenerasyonun gerçekleştirdiği bölümdür (13).

2.3.1. Normal endometriumun morfolojisi ve fizyolojisi

Reproduktif dönemde endometrium, progesteron ve östrojenin salınımına bağlı siklik olarak büyüme, dökülme ve tekrar büyüme göstererek devamlı östrojen ve progesteronun seviyelerine göre değişmektedir. Endometrial siklus kadından kadına değişmekle birlikte tipik olarak 28 gündür. Bu değişkenlik proliferatif fazın uzamasına bağlıdır. Ondördüncü günde ovulasyon meydana gelir. Ovulasyondan sonra progesteronun etkisiyle sekretuar dönem (luteal faz) ve östrojenin etkisiyle de proliferatif (folliküler veya preovulator) dönemle devam eder (9).

Proliferatif fazın uzunluğu değişken olsa da histolojik olarak günden güne değişiklik göstermez. Ancak sekretuar faz günlere göre farklı morfolojilerle izlenir. sekretuar faz boyunca endometriumda meydana gelen bu morfolojik değişiklikler değerlendirilerek “endometrial günleme” yapılabilmektedir (14).

Proliferatif Faz

Menstrual siklusun ilk günü menstruasyon ile başlar. Menstruasyon sonrasında uterus zayıf bazal endometrium ile döşelidir. Siklusun 3. ve 4. Gününde proliferatif olmaya başlar ve kalınlığı 4-5 mm e ulaşır. 5-14 . günler arasında ovulasyona kadar progresif olarak glandular, stromal ve vasküler büyüme gerçekleşir. Glandlar uniform, birbirine uzak ve düzgün yerleşimli ve tubuler görünümündedir. Epiteli bazofilik sitoplazmalı oval/yuvarlak nükleuslu psödostratifiye kübik ya da kolumnar hücrelerden oluşur. Mitotik figür kolaylıkla seçilir. 8.-10. Günler arasında bu değişiklikler daha belirginleşir. Geç dönem proliferatif dönemde glandlarda şekil farklılıkları ile beraber kıvrımlaşmalar görülür. Proliferatif faz süresince stromanın hücreliliği yoğun, stromal hücreler hiperkromatik nükleuslu küçük hücre sınırları belirsizdir. Mitotik aktivite glandlara nispeten daha azdır. Seyrek ince duvarlı stromal kan damarlarını barındırır (14).

Sekretuar Faz

Sekretuar fazdaki morfolojik değişiklikler ovulasyondan 36 ve 48 saat sonra başlar. Siklusun 15 ve 16. gününe gelen bu dönemde geç proliferatif fazda görülen subnükleer vakuolizasyon ve kıvrıntılı glandlar görülür. Glandların en az %50'sinde vakuolizasyon olması ovulasyonun göstergelerinden biridir. Onyedinci ve 18. günde

subnükleer vakuolizasyon maksimum düzeyde olup, nükleuslar glandların bazalinde yerleşir ve bazal membrana perpendiküler dizilim gösterirler. Ondokuzuncu ve 20. günde stromal değişiklikler, glandüler değişikliklerden daha ön plana geçmeye başlar. Glandlardaki apokrin tipte sekresyon glandüler lümene geçmeye başlar. Sekretuar eksudasyon 24 ve 25. günde daha belirgindir. Yirmi üç ile 28 günlerde predesidualizasyon görülür. Predesidual hücreler eozinofilik ve amfofilik sitoplazmalı, poligonal ve oval şekillidir. Yirmi   nc  günden itibaren spiral arterioller belirginleşir. Yirmi altıncı ve 27. günde predesidual stromal hücrelerde mitoz mevcuttur. Granüler lenfosit görülebilir. Granüler lenfositler, geç sekretuar fazda görülen, immunhistokimyasal çalışmalarda da T lenfositlerdir (9).

Menstruasyon fazı:

Menstruasyon fazı gland ve stromanın dökülmesiyle karakterizedir. Genellikle 4 günde tamamlanır. Endometrial glandlar tırtıklı bazıları halen sekretuar görünüme sahiptirler. Stroma kondanse olmuş stromal hücreler glandlardan ayrılmış agregat yaparak topçuklar oluşturmuştur. Predesidual görünüm kaybolur yerini nekrotik debris, nötrofil infiltrasyonu, interstisyel hemoraji ve fibrin birikimi alır. Menstruasyon fazın devamında stroma kalmayacak şekilde dökülür glandlar sırt-sırtta yapılanabilir ya da mikropapiller yapıyı anımsatan görünüm alabilir. Mikropapiller yapılar metaplaziden çok rejeneratif veya doku dökülmesine karşılık dejeneratif bir bulgudur (14).

2.4. Endometrial Hiperplazi

Endometrium hormonal uyarıya bağlı çok değişik spektrumda histolojik görünüm sergileyebilir. Östrojen endometriumu proliferasyona zorlarken ovulasyondan sonra salgılanan progesteron proliferasyonu durdurur ve endometriumu dökülmeden korur (15). Konsepsiyon oluşmaz ve insan koryonik gonadotropin üretimi olmaz ise korpus luteum tarafından progesteron üretimi olmaz ve hormonal çekilme kanaması ortaya çıkar. Endometriumun sürekli östrojene maruz kalması ile bu döngü bozulur. Endometrial hiperplazi, progesteron yokluğunda uzun süre östrojen uyarımı ile gelişebileceği gibi normal hormonal uyarıya aşırı yanıt durumunda da ortaya çıkabilir.

Hiperplaziler karşılanmamış östrojenik uyarı sonucunda oluşurlar. Hastalarda

anovulasyon ya da eksojen östrojen kullanımı(hormon replasman tedavisi, tamoksifen kullanımı) vardır.Hiperplazi oluşumuna yol açan diğer risk faktörleri; obezite, nulliparite, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menapoz, östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör, tekoma), adrenal androjen salgılayan tümörleri (adrenal androjenlerin periferik dönüümü) içerir.

Endometriyal hiperplaziler çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte en sık görülen belirtisi anormal uterin kanamadır. Genellikle rutin muayene sırasında pelvik ultrasonografide endometrial kalınlaşma olarak tespit edilir.

Endometrial hiperplazi glandların stromaya oranla gland lehine şekil ve boyutları farklı olacak şekilde proliferasyon olmasına denir.

Endometrial hiperplazilerin sınıflandırılması için yıllar içinde birçok öneri sunulmuştur. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) sınıflaması en sık kullanılan sınıflamadır ve 1994 yılından itibaren hiperplazileri yapısal bozukluğun derecesine göre basit / kompleks; nükleer atipinin derecesine göre atipik olmayan / atipik şeklinde dört grup içinde değerlendiriyordu. 2015 yılı son DSÖ kılavuzunda bu dört grup ikiye düşürülerek atipisi olmayan hiperplazi ve atipik hiperplazi/ endometrioid intraepitelyal neoplazi olarak değiştirilmiştir. Ayrıca “endometrial intra neoplazi “deki “ endometrial” ifadesi “endometrioid” olarak değiştirilerek açık olarak EIN in endometrioid karsinomun öncüsü olduğu gösterilmiş oldu (16,17).

2.4.1. Atipisiz hiperplazi

Glandların gland/stroma oranını artırarak aşırı proliferasyon olmasıdır. Sitolojik atipi izlenmez. Lezyon östrojenik stimulusa bağımlı olduğu için maruz kalınan östrojen miktarı histolojik görüntüyü de etkileyecektir. Glandlarda şekil ve boyut farklılıkları vardır, bazıları yay gibi kıvrılır ya da dallanmalar yapabilir veya kistik dilate görünüm sergileyebilirler. Epiteli stratifiye kolumnar tip epiteldir çok sayıda mitoz seçilir. Kadınlarda karşılanmayan östrojene maruziyet endometrial kanser gelişimin 3-4 kat artırmaktadır. Atipisiz hiperplazide iyi diferansiyel endometrial karsinoma ilerleme riski %1-2 oranında değişmektedir.

2.4.2. Atipik hiperplazi / Endometrioid intraepitelyal neoplazi

Endometrial hiperplaziye sitolojik atipi eklenmesiyle atipik hiperplazi (AH)/ endometrioid intra epitelyal neoplazi (EIN) gelişir. AH/EIN de glandlar

kalabalıklaşarak aradaki stroma çok az kalmıştır. Atipisiz hiperplaziden ayrımı nükleer atipiye göre yapılır. Nükleusun irileşmesi, pleomorfizmi, yuvarlaklaşması, polaritesini kaybetmesi atipi kriterleridir. AH/EIN çoğu zaman metaplastik değişiklikler ile beraberdir.

2.5. Endometrium Kanseri Epidemiyolojisi

Endometrial kanser kadın genital sisteminde en sık görülen invaziv neoplazidir ve dünya çapında her sene 150,000 yeni vaka ile gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen 5. en sık tümördür (18,1). En sık kuzey Amerika ve Avrupa da görülmekte fakat gelişen ülkelerde bu sıklık artmaktadır. Nedeni tam aydınlatılamasa da endometrium kanserine bağlı ölümler siyah ırkta daha fazla görülmektedir.

2.6. Endometriyum Karsinomunda Etiyoloji ve Risk faktörleri

Endometriyal karsinomların etiyolojisinde temelde hormonal faktörler suçlanmaktadır.

1-Hormonal stimülasyon: östrojen replasman tedavisi sonucu karşılanmamış östrojen ile endometrial kanser arasında güçlü bir ilişki olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Endojen hormon durumu ile kanser arasında ilişki araştırıldığında postmenapozal kadınlarda yüksek östron ve albumine bağlı östrodiol seviyesi yüksekliği kanser riskini arttırmakla beraber, premenapozal kadınlarda total, serbest ve albumine bağlı östrodiol seviyesinin riski arttırmadığı saptanmıştır (19). Buna ek olarak dolaşan androstenedion seviyesinin yüksekliği de premenopozal ve postmenopozal dönemde kanser riskini artırmaktadır. Progestinler hormon replasman tedavisine eklenerek karşılanmamış östrojeni etkisiz kılar ve riski azaltır. Bunun yanında , oral kontraseptif ve sigara kullanımı diğer riski azaltan faktörlerdir (20).

Tamoksifen östrojen ile östrojen reseptörü için yarışan bir bileşik olup reproduktif dönemde antiöstrojenik etki, fakat postmenopozal dönemde zayıf östrojenik etkiye sahiptir. Birçok çalışmada tamoksifen kullanımı ile kanser arasında güçlü bir birliktelik saptanmıştır (21,22,23).

2-Yapısal faktörler: Obezite, östrojen replasmanı gibi iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Yağ dokuda androjenlerin periferik aromatisasyonu sonucu östrojene dönüşmesi ve hormon bağlayıcı globulinin az konsantrasyonda olması risk faktörünü açıklar (24). Diyabet, diğer risk faktörlerinden bağımsız risk faktörü olup

riski 1,2- 2,1 arasında arttırır (25). Erken menarş, geç menapoz ve nulliparite endometrial kanser riskini arttıran diğer faktörlerdir Kronik anovulasyona bağlı infertilite ve polikistik over sendromu da karşılanmamış östrojen stimulasyonuna neden olmaktadır. İlk full-term hamileliğin koruyucu etkisi varken düşüklerin ve diğer doğumların risk üzerinde bir etkisi bulunamamıştır (2).

3-Diyet: Endometrial kanser riski total kalori ve protein alımı ile et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağ tüketiminin sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. Diyetin yanı sıra enerji tüketiminin ve fiziksel aktivitenin azalması ile ilişkili sedanter yaşam da belirlenmiş risk faktörlerindendir (26).

4-Moleküler genetik: Endometrial tümörler klinik tipleri ve morfolojik görünümünün ilişkisine dayanılarak endometrial karsinoma öncelikle iki kaba gruba ayrılabilir. Tip 1 tümörler endometrial hiperplazi zemininde gelişir ve endometrioid görünüm sergilerken; tip 2 tümörler atrofi zemininde ve sıklıkla seröz histolojiye sahiptirler. Bu histolojik ayırım endometrial karsinomu moleküler seviyede anlamak için de önemlidir.

Kansere sebep olan birçok gen arasında endometrioid tip karsinomda PTEN tümör supresör geninin %30-54 oranında kaybı gösterilmiştir. PTEN geni 10q23.3 kromozom yerleşimli olup bir çeşit fosfatazı kodlar. Bu enzimin primer hedefi hücre büyümesi ve apoptozu düzenleyen sinyal yolağında rol alan lipid molekülü fosfatidilinositol 3,4,5 trifostattır (PIP3). PTEN geninin mutasyon sonucu inaktivasyonu PIP3 seviyesini yükseltir sonuç olarak hücre proliferasyonu, hücre büyümesi ve apoptozda önemli role sahip AKT yolağını aktive eder (27). PTEN mutasyonu %20-48 oranında atipik ve atipik olmayan hiperplazilerde de gösterilmiştir. Bulgular PTEN mutasyonunun endometrioid karsinomun erken aşamalarında hiperplazi gelişiminde etkili olduğu fakat karsinoma dönüşümde rol almayabileceğini düşündürmüştür (28).

Endometrioid karsinomda katalitik subuniti PIK3 olan PIK3CA onkogeninde mutasyon da gösterilmiştir. PTEN ile beraber mutasyona uğrayabilir. Kompleks atipili hiperplazide nadiren mutasyonu görülürken karsinomda %39 oranında mutasyon saptanmıştır. Araştırmalar PTEN ve PIK3CA geninin endometrioid karsinomun farklı gelişimsel aşamalarında görevli olduğunu, PTEN inaktivasyonu

hiperplazi gelişiminde PIK3CA aktivasyonu ise hiperplaziden karsinoma geçişte görev aldığını göstermiştir (29).

P53 tümör supresör geni DNA ya bağlanan hücre siklusu kontrolünde ve apoptozda görevli bir fosfoproteini kodlar. Endometrioid karsinomda mutasyonu %10 oranında saptanmıştır. P53 mutasyonunun sıklıkla derece 3 karsinomda gösterilmesi, derece1 karsinom ve hiperplaziler de nadiren gösterilmesi bu genin tümör oluşumunda başlatıcı faktör olmaktan çok progresyon aşamasında görev aldığını düşündürmüştür (30).

Endometrial karsinomda diğer moleküler değişiklik mikrosatellit instabilitesidir. Normal endometriumla kıyaslandığında tümörde kısa tekrarlayan DNA sekanslarındaki değişiklikler olarak tanımlanır. Mikrosatellit instabilitesi olan karsinomlarda DNA onarım sistemi aktive olmuştur ve sonucunda tümör oluşumunda rol alan mutasyonlar gelişir³¹. KRAS proto-onkogeninde mutasyon endometrial karsinom ve atipik hiperplazide gösterilmiş olup tümörün gelişiminde erken evrelerinde göreve sahip olduğu düşünülmüştür (32).

2.7. Endometrial Karsinomların Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015 yılındaki son sınıflaması tablo 1’ de gösterilmiştir.

Tablo 1. Endometriyum tümörlerinde modifiye WHO (2015) sınıflaması

ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOM Skvamoz Diferansiyasyon Gösteren Villoglandüler Sekretuar
MÜSİNÖZ KARSİNOM
SERÖZ ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELYAL KARSİNOM
SERÖZ KARSİNOM
BERRAK HÜCRELİ KARSİNOM
NÖROENDOKRİN TÜMÖRLER Düşük dereceli nöroendokrin tümör -Karsinoid tümör Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom, -Küçük hücreli nöroendokrin karsinom -Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
MİKST HÜCRELİ ADENOKARSİNOM
ANDİFERANSİYE KARSİNOM

Klinopatolojik ve moleküler genetik özelliklerine göre endometrial kanser kabaca iki ana gruba ayrılabilir. Karşılanmamış östrojenik stimulasyon ve endometrial hiperplazinin varlığı prototipi endometrioid karsinom olan tip 1 sınıfının risk faktörleridir (2)(Tablo2). Hormonal faktörlerden ve hiperplaziden bağımsız olarak gelişen endometrium kanserleri de tanımlanmıştır. Seröz karsinom hiperöstrojenizm ile ilişkisi bulunmayan endometriumun karsinomudur ve tip 2 sınıfını oluşturur³³. Musinöz karsinom ve düşük dereceli endometrioid tip karsinomlar tip 1 karsinoma örneklerdir. Buna karşılık berrak hücreli karsinom seröz karsinom ile benzer yanları olduğundan tip 2 karsinoma örnektir.

Tablo 2. Endometrial karsinomun patogenetik formları

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Karşılanmamış östrojen	Var	Yok
Menopozal durum	Premenapoz/perimenapoz	Postmenopoz
Öncü lezyonu	Endometrial hiperplazi	Endometrial intraepitelyal neoplazi
Tümör derecesi	Düşük	Yüksek
Myometrial invazyon	Çoğunlukla minimal	Çoğunlukla derin
Davranışı	Yavaş seyirli	Agresiv
Genetik değişikliği	PTEN mutasyonu Mikrosatellit instabilitesi K-Ras mutasyonu	P53 kaybı

2.7.1. Endometriod adenokarsinom

Endometrioid karsinom endometrial karsinomların en sık formudur. Proliferatif faz endometriuma benzediği için diğer organlarda over, tuba, serviks gibi aynı görünümdeki tümörler için de bu isimlendirme kullanılmıştır. 2008 yılında dünya çapındaki yeni tanı konulan uterin korpus kanserlerinin % 70-80' i endometrioid tipten oluşmaktadır. Endometriyum kanserlerinin %75'inden fazlasını oluşturur (34). 2. Dekad ile 8. Dekad arasındaki her yaşta görülebilmekle birlikte ortalama yaş 59'dur. 40 yaş öncesinde görülmesi sadece %1-8 arasındadır (35). Genelde başlangıç kliniği anormal vajinal kanamadır, nadiren asemptomatiktir. Endometrial kanseri değerlendirmek için direkt endometrial örnekleme ve servikal sitolojide değerlendirme şeklinde sitoloji çalışmaları da yapılmıştır. Fakat spesifite ve sensitivitesi düşük olduğu için endometrial karsinomu saptamak için iyi bir yöntem değildir (36).

Makroskopik olarak endometrium yüzeyi pürüklü, parlak, fokal hemorajik görülebilir. Başlangıç aşamasında polipoid kitle şeklinde belirir derine invazive

olduğunda en sık formuna, eksofitik görünümüne sahip olur. Nekroz iyi diferansiye karsinomlarda çok beklenmez. Myometriyal invazyon uterusun büyümesine neden olabilir. %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücreli alan içermez. Endometrial karsinomların derecelendirilmesi mikroskop ile yapısal paterne, nükleer özelliklere veya her ikisine göre yapılmaktadır. Yapısal derecelendirme solid alanların iyi yapılanmış gland yapılarına oranına (Tablo-3), nükleer derecelendirme ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir. Solid alanları değerlendirirken skuamöz epiteli solid alanlara dahil etmemek önemlidir. Nükleer derece 1'de nükleuslar oval, hafif iri, kromatin dağınık görünümündedir. Derece 3'de nükleuslar belirgin iri ve pleomorfik, irregüler, kaba kromatinli, belirgin eozinofilik nükleollüdür. Derece 2 ise bu ikisi arasında özelliklere sahiptir. Mitotik aktivite bağımsız bir histolojik değişken olmakla beraber genelde derece ile beraber sıklığı artar. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ve WHO (World Health Organisation)'ya göre tümörler hem nükleer hem yapısal özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir. Yapısal olarak derece 1 veya 2 olan tümörlerin belirgin nükleer atipi varlığında histolojik dereceleri bir artırılmalıdır.

Tablo 3. Endometrial karsinomda yapısal derecelendirme

Derece 1	%5'den az solid alan
Derece 2	%6–50 solid alan
Derece 3	%50'den fazla solid alan

Endometrial karsinom değişik paternlerde myometriuma invazyon yapabilir. İtekleyici tarzda ya da kitleler, kordlar, hücre kümeleri şeklinde infiltre edebilir. İnfiltre myometriumda neoplastik glandlar kronik inflamasyonun eşlik ettiği gevşek fibröz doku şeklinde stromal bir yanıt oluştururlar. Bazen yüzeysel myometrium süperfisyal invaze olduğunda dağınık gland yapılarının varlığı invazyona işaret edebilir (37).

2.7.1.1. Villoglandüler karsinom

Oval nukleuslu kolumnar hücrelerle döşeli ince fibrovasküler kora sahip papiller uzantılara sahip endometrioid karsinomun papiller arşitektür gösteren alt tipidir (38). Süperfisiyel myometriyal invazyon yaparlar. Seröz karsinom ile ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Villoglandüler karsinom uzun papiller çıkıntıları düşük/orta nükleer dereceli kolumnar hücrelerle döşeli iken seröz karsinomun papillaları kısa ve kalın, nükleer atipisi yüksektir. Tedavisi ve prognozu endometrioid karsinomla aynıdır.

2.7.1.2. Sekretuar karsinom

Endometriyum karsinomunun nadir görülen bir varyantıdır, endometrial karsinomların %1-2 sini oluşturur. Çoğu hasta postmenapozal dönemdedir ve anormal vajinal kanaması olmuştur. Sekretuar karsinom endometriyum karsinomu için progestin tedavisi almış hastalarda da görülebilir. İyi diferansiye glandları döşeyen tek sıralı hücrelerde supra ve subnükleer vakuolizasyon mevcuttur³⁹. Nükleer atipisi genelde derece birdir. Genç hastalarda karsinoma komşu endotel epiteli 17. Günden daha matür sekretuar epitelle döşelidir. Premenopozal hastalarda korpus luteum bulunmasına rağmen progesteron ile ilişkisi her zaman gösterilememiştir (40). Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Berrak hücreli karsinom, sıklıkla papiller, kistik ve solid paternler gösterir. Nükleer atipisi belirgin olup hobnail hücreleri, hiperkromazi, nükleol belirginliği karakteristiktir. Sekretuar karsinomun tedavisi endometrioid ile aynı olup prognozu oldukça iyidir (39).

2.7.1.3 Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom

Çoğu endometrioid karsinomda skuamöz diferansiyasyon mevcuttur ancak %10 ve daha fazla olması skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom tanısını koydurur. Daha önceleri skuamöz komponentin diferansiyasyonuna göre skuamöz epiteli benign karakterde ve iyi klinik seyirli olanlarına Adenoakantoma; skuamöz epiteli malign karakterde ve kötü klinikli seyirli olanlarına Adenoskuamöz karsinom olarak yapılmaktaydı. Çalışmalarda bu ayrımın prognozu değiştirmedeği, prognozun histolojik ve nükleer derece ile paralel olduğu saptanmıştır (41,42). Endometrioid karsinom ile skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinomun kliniği,

prognozu ve tedavisi aynıdır (43).

2.7.2. Müsinöz karsinom

Tümörün %50' sinden fazlasını müsinöz epitelin oluşturduğu nadir görülen bir endometrial karsinom tipidir. Glandüler veya villoglandüler arşitektürdeki yapıları uniform, müsinöz, kolumnar hücreleri döşer. Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzeyebilir fakat immunohistokimya ile ayırt edilir. Hücrelerin yarısından çoğunda PAS (+) ve diastaz rezistan intrasitoplazmik müsin vardır. Sekretuar karsinomdan farklı olarak müsin granüler veya köpüksüdür (44).

2.7.3. Seröz karsinom

Seröz karsinomlar kompleks papiller ve/veya glandüeler yapılardan oluşan diffüz ve belirgin nükleer atipinin dikkati çektiği karsinomlardır. Endometrial karsinomlar arasında Papiller arşitektür ortak bir bulgu olmasına rağmen seröz karsinomlar kadar agresif gidişat göstermezler. Seröz karsinomu diğer tip endometrial karsinomlarından ayıran önemli özellik belirgin sitolojik atipisidir. İsimlendirme de “papiller seröz karsinom” yerine “ seröz karsinom” tercihi edilmesi bundan dolayıdır. Seröz karsinom tanısı alan kadınlar daha sıklıkla multiparite, , sigara içen, tubal ligasyon sonrası kadınlardır. Meme karsinomu öyküsü olan ve /veya tamoksifen kullanan endometrioid karsinomlu kadınlara göre daha az obez olan kadınlardır (45). Endometrioid tipe göre ortalama görülme yaşı (65-70 y) daha ileridir. Makroskopik incelemede uterus küçük ve atroftiktir fakat tümöre bağlı büyümüş olabilir. Genellikle ekzofitik, papiller görünümde olup invazyon derinliğini değerlendirmek zordur. Küretaj materyalinde Seröz karsinom veya Endometriyal intraepitelyal karsinom tanısı almış hastanın histerektomi materyalinde benign görünümlü bir polip yüzeyinde seröz karsinom tanısı koymak hiç de nadir değildir. Çünkü bu tümörler sıklıkla polip içerisinde gelişir (46). Seröz karsinomlarda genelde kalın, kısa ve fibröz papillalar olmakla beraber ince papillalar da görülebilir (47). Kübik veya hobnail hücreler yanı sıra eozinofilik ve berrak sitoplazmalı poligonal hücreler bulunabilir. Belirgin nükleer atipi (derece 3) bütün vakalarda mevcut olup bazısında da multinükleer, dev ve bizar nükleuslu hücreler izlenebilir. Mitoz, atipik mitoz ve psammom cisimleri de sıklıkla tespit edilir.

2.7.4 Berrak hücreli karsinom

Geçmişte renal hücreli karsinoma benzetildiği için mezonefrik orijinli olduğu düşünülen bu tümör mülleriyen kökenlidir (48). Endometriyum karsinomlarının %16'sını oluşturan bu tümör tipinde solid, papiller, tubuler ve kistik paternlerde berrakeozinofilik 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 (49).

2.7.5 Nöroendokrin tümörler

Morfolojik olarak nöroendokrin fenotipte olan değişik grupları içeren neoplazidir. Endometrial karsinomların %1'inden azını oluşturur. Genellikle postmenopozal dönemde tanı alır. Uterusun primer nöroendokrin tümörleri iki farklı şekilde kendini gösterir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinomlar akciğerdeki eş lezyonuna benzer şekilde küçük, dar sitoplazmalı, kondanse kromatine sahip ovoid hücrelerden oluşur. Nekroz, apoptotik cisimcik, mitoz sıktır. Diffüz, trabeküler ya da yuvalanma tarzda kendini gösterebilir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar iyi sınırlı yuvalar, kordlar ile kendini gösterir. Hücreleri büyük, veziküler ya da hiperkromatik nükleusa sahiptir. Geografik nekroz vardır, mitoz sıktır. Bu hücreler kromogranin A, sinaptofizin, CD56, vimentin ve keratin (nokta şeklinde) ile pozitifdir (17).

2.7.6 Mikst hücreli adenokarsinom

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 (50).

2.7.7 Andiferansiye karsinom

Epitelyal yapıda ancak herhangi bir kategoriye sokulamayan tümörlerdir⁵¹. Ancak bu tip tümörler aynı zamanda solid komponenti belirgin derece 3 tümörler olarak da değerlendirilebilir. Evre 1, derece 3 tümörlerle ilgili survival çalışmalarındaki farklı değerlere neden olmaktadır (52). Andiferansiye karsinom tanısı için hiçbir alanda glanduler diferansiyasyon olmamalı ve tamamen solid paterndeki hücrelerden oluşmalıdır. İmmunohistokimyasal olarak andiferansiye karsinomlarda keratin ve

EMA fokal (+); derece 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 (53).

2.8. Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler

Endometriyal kanserlerde prognozun ve tedavi şeklinin belirlenebilmesi için evrelendirme oldukça önemlidir. TNM, FIGO ve WHO'a göre evreleme yapılmıştır (Tablo4, Tablo5).

Endometriyum karsinomlarında birçok prognostik faktör tanımlanmış olmasına rağmen bir kısmı kabul edilmiş bazıları henüz standardize edilmemiştir.

Uterin faktörler; histolojik tip, derece, 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 histolojik derece ve invazyon derinliği önemli prognostik faktörlerdendir. Önceki 3 faktörden birisi olan hastada rekürrens % 20, ikisi olanda % 43, üçü de olanda % 63 rekürrens riski vardır (54).

Genç hastalarda daha düşük dereceli ve daha az invaziv tümörler görülür ve bu açıdan bağımsız bir risk faktörüdür. 45 yaş üstü ve altında görülen tümörlerin evresinde ve derecesinde, hastaların yaşam sürelerinde belirgin farklar tespit edilmiştir (54). 600 hasta ile yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 hastalarda 5 yıllık rölatif survival derece 1'de % 94; derece 2'de % 84; derece 3'de % 72'dir (55).

Tablo 4. TNM ve FIGO' ya göre evreleme

TNM	FIGO	
TX		Primer tümör tespit edilemiyor
T0		Primer tümör bulunmuyor
Tis	0	Karsinoma in situ (PREİNVAZİV KARSİNOM)
T1	I	Tümör korpuse 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	Ila	Servikal glanduler invazyon
T2b	Ilb	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	IIlb	Vajinal tutulum (direk invazyon veya metastaz ile)
N1	IIlc	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)

Tablo 5. WHO' ya göre evreleme

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
EVRE III 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 pelvikparaaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir. Böylece hastaların prognozu ve tedavisi standardize edilmiştir(56). Hem univariate hem de multivariate analizde birçok çalışmada bu cerrahi-patolojik incelemenin prognozu belirlediği saptanmıştır (57). 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(54). Bir başka çalışmada 5 yıllık rölatif survival sırayla %94, %91, %84 ve %59 bulunmuştur(55). Servikal tutulum, artmış rekürrens riski ile ilişkilidir. Uterus dışı tutulum olmadığı zaman overall relaps oranı %16 saptanmıştır (54). Servikal tutulum, yüksek derece, invazyon derinliği ve tümör hacmiyle de birliktelik gösterir.

%5-15 hastada uterus dışı tutulumun tek belirtisi periton sıvısıdır. Pozitif periton sitolojisi rekürrensle, yüksek derece, derin myometriyal invazyon ve uterus dışı tutulumla ilişkili bulunmuş olup diğer bir çalışmada ise sadece evre 3 ve 4 ile birliktelik görülmüştür (58). Survival açısından değerlendirildiğinde multivariate analizde evre 1 ve 2'ye göre belirgin fark tespit edilmiştir (59).

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(60).

Lenf nodlarından paraaortik olanlarda tutulum saptanması prognozun belirlenmesinde en önemlisidir (54). 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 derecesi ile ilişkilidir (61). Yüksek dereceli tümörler ise daha çok atrofik endometriyumlarda görülür (62).

Tümörde östrojen reseptör (ER) varlığı, survival belirleyicisidir (63). Progesteron

reseptör (PR) yokluğu, agresif davranışı belirleyen faktörlerden biridir (64). Her iki reseptör yokluğu da klinik evre, histolojik derece ve vasküler invazyonla da ilişkilidir (65). Bir çalışmada, ER ve PR yokluğu rekürrens ile ilişkili olup evre 1 veya 2 tümörlerde survivalı değiştirmedigi bildirilmiştir (66). ER ve PR lenf nodu metastazının bağımsız olmayan belirleyicisidir (67). PR (+) tümörlerde progestin tedavisine yanıt daha fazla görülmüştür (66).

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 ilişkilidir⁶⁸. c-erbB-2 ekspresyon artış prevalansı endometriyumun seröz karsinomlarında meme ve overde görüldenden çok daha fazladır ve agresif davranışı gösterir (69).

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, histolojik derece ve sağkalım ile ilişkili saptanmış, hatta aynı çalışmada bağımsız prognostik belirleyici olarak değerlendirilmiştir (70).

P53 bir tümör süpresör gendir ve hücre siklusunun G1 kontrol noktasını denetlemektedir. p53'ün overekspresyonu yüksek evre, agresif hücre tipi (seröz), yüksek histolojik derece ve derin myometriyal invazyon ile ilişkili bulunmuştur (71). Azalmış sağkalım ile de kuvvetli bir korelasyonu bulunmaktadır (72).

2.9. Çalışmada Kullanılan İmmunohistokimyasal Boyalar

2.9.1. Glipikan3

Glipikan3, plazma membranının ekzositoplazmik yüzeyine glikozilfosfatidilinozitol ile bağlanan bir glipikan ailesi üyesidir. Günümüzde memelilerde altı tane glipikan gen üyesi (GPC1-GPC6) tanımlanmıştır (73). Herbirinin özel fonksiyonları vardır. Membrana bağlı glipikanlar Wnt sinyal yolağını, hedgehog , fibroblast büyüme faktörü ve kemik morfogenetik proteinlerini düzenlerler (74,75). Çoğunlukla embriyonik gelişim esnasında dokuya spesifik olarak üretilirler. Fetal gelişimde çok sayıda büyüme faktörleri, ekstrasellüler matrikste yapısal proteinler ile ilişkileri

sebebiyle organogenezde hücre differansiasyonu ve büyümesini etkileyen önemli moleküllerdir (76,77,78). Ayrıca embriyogenik gelişimde aksonların yönlendirilmesinde ve eksitator sinapsların oluşmasında da önemli rollere sahiptir (79). Birçok çeşit glikosaminoglikan zincirine sahiptirler bu disakkarit zincirleri sülfat yüklü yapılardır en sık heparan sülfat ve kondroitin sülfat zinciri bulunur (80,81).

Glipikan ailesi belirgin homolog yapıtaşlarına sahip değildirler fakat 14 sistin kalıntılarının yerleşimi aynıdır. Aynı zamanda tüm glipikan ailesinin ortak eklenti bölgeleri heparan sülfat zinciridir. Bu bölge karboksil zincirine yakın yerleşimlidir bu şekilde glipikanlar diğer hücre membran proteinleri ile (büyüme faktör reseptörleri vb.) ilişki kurabilirler ve birbirini tanıyabilir (82,83). Glipikanlar sinyal yollarını hem stimüle hem de inhibe edebilirler. Wnt sinyal yolağında olduğu gibi glipikan Wnt' nin sinyal reseptörü frizzled proteini ile bağlanmasını stabilize eder, sonuçta hücrenin wnt- bağlanma kapasitesini artırır (84,85). Hedgehog örneğinde olduğu gibi hedgehog molekülü Hh reseptörü Patched ile yarışarak sinyal yolağını inhibe eder. Hh' un glipikan3 ile bağlanması kendisinin endositoz ve degradasyonunu tetikler (86). Glipikan 3 fonksiyonunun kaybı Pilia ve ark. tarafından Simpson-Golabi-Behmel sendromlu (SGBS) hastalarda tanımlanmıştır. Bu sendrom, gelişimsel aşırı büyüme ve geniş bir klinik spektrumuna X'e bağlı bir hastalıktır. İrileşmiş dil, yarık damak, polidaktili, sindaktili, çok sayıda meme başı oluşması, kistik ve displastik böbrekler, konjenital kalp defektleri, kosta ve vertebranın füzyonu, umbilikal ve inguinal herniler mutasyon saptanan erkeklerde tanımlanmıştır (87). SGBS hastalarındaki aşırı büyüme embriyo ve fetal dönemde glipikan3' ün doku ve organlarda hücre proliferasyonunda aşırı büyümeye karşı negatif regülatör olarak fonksiyona sahip olduğunu göstermektedir. Glipikan3 polimorfizminde vücut boyutlarında görülen değişiklikler bu durumu desteklemektedir (88).

Proteoglikanların anormal ekspresyonu invazyona bir çeşit reaksiyon olarak değerlendirilmiş fakat daha ayrıntılı çalışmalarda proteoglikanların kanser biyolojisinde spesifik rolleri olduğu gösterilmiştir (89). Glipikan3 gen mutasyonu prenatal ve postnatal aşırı büyüme yanısıra embriyonel tümör gelişim riskini de artırmaktadır (90). Glipikan3 fetal karaciğer ve plasentada oldukça fazla eksprese

edildiği halde erişkin karaciğerinde bulunmaz. Bununla beraber erişkin meme, over, mezotel hücrelerinde ekspresyonu vardır. Over karsinomu, mezotelyoma, ve meme karsinomunda ise glipikan3 promotor bölgesinin hipermetilasyonu sonucu glipikan3 geninin down-regülasyonu ile susturulması söz konusudur (91,92,93,94). Glipikan3 proteini normal meme, mezotel ve over dokularında malign formlarına daha fazla eksprese edildiği için bu dokularda tümör supresörü, apoptozu uyarıcı olarak görev aldığı; buna karşın hepatosellüler karsinom, embroyonel karsinom, kolon kanseri gibi dokularda köken aldığı normal dokulara göre çok daha fazla glipikan3 ekspresyonunun tespit edilmesi söz konusu dokularda onkofetal görevi olduğunu gösterir (95,91,96).

2.9.2. GLUT1

Ökaryotik hücrelerde monosakkaritler, polioller ve diğer karbon bileşikleri hücre membranını GLUT ailesi denen integral bir protein ile gerçekleştirirler. Bu proteinler “major facilitator superfamily” e ait olup SLC2 geni tarafından kodlanır (97). GLUT (SLC2A) ailesinin 13 üyesi vardır bunlar 3 sınıfa bölünmüşlerdir. Sınıf 1 SLCA GLUT 1,2,3 ve 4; sınıf 2, GLUT 5,7,9, ve 11; sınıf 3 GLUT 6, 8,10 ve 12 ile “H+-coupled myoinositol transport” u içerirler (98). GLUT lar yüksek derecede dizi benzerliği gösterebilirler de substratları, biyolojik kinetikleri, doku ve hücre içerisindeki dağılımları, ekstrasellüler uyarılara cevapları bakımından birbiri ile farklılık gösterirler (98).

LeFevre ilk olarak 1948 yılında plasma membranında lipid tabakasında glukoz transportu için özel bir komponent olması gerektiğini ortaya koyarak 1970 lerde eritrosit membranında transport proteini göstermiştir (99). Bugüne kadar 8 farklı GLUT geni bulunmuştur. GLUT1, genellikle eritrosit, periferik sinirleri çevreleyen perinöryum ve kan-beyin bariyerine ait kapiller endotelial hücrelerde bulunurlar. Birkaç GLUT üyesi insan uterusunda saptanmıştır. Sınıf 1 SLC2A grubu Von Wolff ve ark. tarafından 2003 te insan endometriumunda ilk defa tespit edilmiştir. SLC2A1 mRNA nın östrojen baskın proliferatif fazdan progesteron (P4) baskın sekretuar faza doğru arttığı ve P4 seviyesi baskın oldukça gestasyonel dönemde de proteinin arttığını rapor etmişlerdir. Böylece SLC2A1’in gebeliğin devamında ve fetal gelişimde rol üstlenebileceğini öne sürmüşlerdir (100,101).

Kontrol edilemeyen sürekli hücre proliferasyonu ile karakterize neoplastik hücreler, yalnızca hücre proliferasyon mekanizmasındaki bozukluklara değil hücre bölünmesi için gereken enerji metabolizmasındaki düzenlemelere de sahiptir. Aerobik koşullarda normal hücreler glukozu ilk önce sitoplazmada glikolizis ile piruvata sonrasında mitokondride karbondioksit kadar yıkıma uğratar. Anaerobik ortamda glikolizis daha çok tercih edilir. Otto Warburg ilk defa kanser hücrelerindeki enerji metabolizmasındaki tuhaflığa dikkat çekerek, kanser hücrelerinin etrafta oksijen olmasına rağmen glukoz metabolizmasını glikolizis ile sınırlandırarak programladığını bulmuştur (102,103). Kanser hücrelerindeki glikolizis yönündeki dönüşüm ATP üretimi bakımından yetersiz olmasına rağmen Vander Heiden ve ark. glikolizis yolağının ara basamaklarında sentezlenen nükleosidler ve aminoasitlere, makromoleküllerin ve organellerin oluşması için ihtiyaç olduğunu ve bu şekilde hızlıca yeni hücrelerin yapıldığını öne sürmüştür (104). Bu şekilde kanser hücreleri enerji metabolizmalarını oksidatif fosforilasyona göre 18 kat daha düşük ATP üretimi sağlayan glikolizis ile karşılamak zorundadır. Bu nedenle glukoz taşıyıcıların sayısını artırarak hücreye glukoz girişini artırır (105,106).

GLUT1 vücutta çok yerde beyin, meme, mesane, böbrek, baş-boyun, kolon over gibi hemen tüm kanserlerde ekspresyonu gösterilmiştir. Nispeten fazla eksprese edildiği tümörler yüksek dereceli ve proliferatif indekse sahip, kötü differansiasyonlu kanserler olduğu gösterilmiştir. Akciğerde, kolon, mide ve over de GLUT1 artmış malign potansiyeli, invazivlik ve kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (107,108,109,110).

2.9.3. GALEKTİN3

Galektin3 beta galektosid bağlayan karbonhidrat yapısına sahip protein ailesinin bir üyesidir. Endometrium dahil bir çok hücrede tanımlanmıştır. Çok sayıda çalışmada bu proteinin apoptoz, hücre büyümesi, hücre adhezyonu, hücre içerisindeki biyolojik yolları aktivasyonu gibi çok geniş alanda hücre fonksiyonu fasiliye ettiği gösterilmiştir. Hücrede sitoplazmada sentez edilirken nükleus, sitoplazma, hücre yüzeyinde ve ekstrasellüler ortamda bulunabilirler (111,112).

Galektin ailesinin beta-galaktozid içeren glikokonjugatlara affinitesi vardır ve hücre yüzeyindeki ve ekstrasellüler matriksdeki proteinlere ve lipidlere bağlı çok çeşitli

karbonhidratlara tutunarak glikolikolizasyon ile kodlanan bilgiyi anlayıp hücrel fonksiyonlar şeklinde çevirir (112). Galektin ailesinin tüm üyeleri yaklaşık 130 aminoasitten oluşan karbonhidrat bağlamakla görevli “ Karbonhidrat Tanıma Bölgesi” (Carbohydrate Recognition Domain)(CRD) yapısına sahiptir. Aminoasit dizilimine göre galektinler subtiplere ayrılır. Prototip grup tek CRD bölgesi, Tandem tekrarlayan grup iki CRD bölgesi içerirken, Kimera grup prolin ve glisin den zengin bir sıranın CRD bölgesi ile kaynaştığı bir subtiptir (113). Galektin 3 vertebralılarda kimera tipine sahip tek galektin ve CRD ucu prolin ve glisinden zengin uzun N-terminal uç (ND) ile bağlıdır. Galektin 3 proteininde ND ucunun karbahidrat bağlama görevi yoktur diğer biyolojik aktivitelerde görevi vardır (114). CRD ucu karbonhidrat bağlayan bölgesidir, bcl-2 proteininde bir BH1 bölgesine afinite göstererek bcl-2 ile anti-apoptotik aktivitesine katılır. Galektin 3 ün biyolojik rolleri hücrel lokalizasyonuna göre değişmektedir. Sitoplazmada bcl-2 ile ilişkisi ile apoptozu regüle eder (115). K-Ras proteini ve Akt proteini üzerinden hücrenin proliferasyon, diferansiasyonu ile yaşam veya ölümünü düzenler (116).

Galektin3'ün nükleusta hangi mekanizmalar ile sekestre oluyor ve nükleusta nerede yerleşiyor bilinmese de galektin3 üzerinde birkaç küçük protein dizileri proteinin nükleusta yerleşmesini sağladığı bilinmektedir Nükleusta ribonükleoprotein ile beraber kompleks oluşturarak pre-mRNA nın kısaltılmasında görevi vardır (117). Galektin3 gen transkripsiyonunda da düzenleyici görevi vardır. Siklin D1 in promotor bölgesine transkripsiyon faktörlerin bağlanmasını kolaylaştırır ve stabilize eder. Tiroid papiller karsinom hücrelerinde galektin 3 direkt tiroid spesifik transkripsiyon faktörünü (TTF-1) etkileyerek TTF-1 in up regüle edilmesini ve tiroid hücrelerinin proliferasyonuna neden olur (118). Bunlara ek olarak nükleusta galektin3, Wnt sinyal yolağında bulunan β -katenin ile birlikteliği gösterilmiştir (119). Ekstrasellüler matrikse salınan galektin3 ekstrasellüler matriksin laminin, fibronektin gibi komponentleri veya bunların hücre membranı ile ilişkili molekülleri ile etkileşimi vardır. Otokrin ve parakrin etki oluşturur. Hücre adezyonuna yardımcı olur ve kemoatraktan etki oluşturarak belirli hücrelerde hücrel aktivasyonda görev alır. İmmun reaksiyonda, organogenezde, anjiogenezde, tümör invazyonu ve metastazında rolü olan vazgeçilmez bir moleküldür (120,121,122). Galektin3 tümör hücrelerinde

apoptozise direnç oluşturarak malign hücrelerde immün sistemin elemanları olan NK ve T hücreleri ile ya da kemoterapi etkisi ile oluşacak hücre ölümünden kaçabilirler. Aynı zamanda T lenfositlerinde apoptozisi indükleyerek tümöre karşı oluşan immün cevabı etkisizleştirebilirler (123). Prostat, meme karsinomunda, melanoma dışı deri kanserlerinde galektin3 tümör supressörü gibi davranarak down-regüle edilir (124).

2.9.4. GATA3

Multipotent progenitör hücrelerin diferansiye olarak nihayi son şeklini alabilmesi transkripsiyonel faktörlerin oluşturduğu hiyerarşik bir etkileşim ağı ile gerçekleşir. Transkripsiyon faktörleri hücrenin kaderini belirleyen hedef genleri aktive eder ve diğer hücreler için spesifik olan genleri baskılar. GATA3 transkripsiyon ailesi baş regülatördür ve normal hücrelerde diferansiasyonu başlatan ve fonksiyon kaybında veya ekspresyonu azaldığında ise malign transformasyonuna eşlik eden transkripsiyonel faktörlerdir (125).

GATA transkripsiyon faktör ailesi baş regülatör moleküller olup memelilerde 6 tipi vardır. Amino ucunda 2 transaktivasyon yapıtaşı, karboksil ucunda 2 “zinc finger” ve bu çinko içeren yapının hemen devamında yerleşen temel bölge, GATA faktör ailesinin ortak yapısıdır. GATA ailesi DNA da promotor genlerin (A/T)GATA(A/G) sekansına bağlanarak hedef genlerin ekspresyonunu aktive veya inhibe eder (126). GATA3 gen ekspresyonunu kontrol etmek için sitoplazmada importin- α a tutunarak klasik nükleer ileti yolları ile sitoplazmadan nükleusu taşınır. Alerjik hastalıklarda kullanılan kortikosteroidler T hücrelerinde importin- α ile yarışarak GATA3 üzerinden inhibitör etkilere sebep olurlar (127).

GATA ailesi ekspresyonu dokuya göre farklılık gösterir. GATA 1 ve GATA 2 hematopoetik hücrelerde bulunurken GATA4, GATA5 ve GATA6 kalp, karaciğer gibi mezoderm ve endoderm kökenli dokularda bulunurlar. GATA3 hem hematopoetik sistem hücrelerinde (T hücreleri) hem de böbrek, santral sinir sistemi, deri de bulunabilir (128). GATA3 yoksun embriyolarda kanamaya bağlı ölümler, beyin ve spinal kordda deformiteler izlenmiştir.

GATA3’ün farede aynı zamanda insanda embriyolojik gelişimde düzenleyici görevleri bildirilmiştir. GATA3’teki mutasyon veya fonksiyonel inaktivite familial hipoparatiroidizm, sensörinöral sağırılık ve böbrekte displazi ile karakterize Barakat

sendromuna (HDR sendromu olarak da biliniyor) sebep olduğu bildirilmiştir (129). GATA3 Smad3 ü etkileyerek TGFβ sinyal yolağı üzerinden yardımcı T hücrelerinin (TH2) gelişimi ve diferansiasyonunda, timositlerin erken gelişim evrelerinde görevi vardır (130).

Embroyojenik gelişimde GATA3'ün fonksiyonu meme duktuslarının gelişiminde gösterilmiştir. Duktusların lobullere dallanmasını sağlayan duktusların kör ucundaki meme progenitör hücreleridir. Meme progenitör hücreleri lobüllerin en ucunda luminal epitelde bulunurken myoepitelde bulunmaz. GATA3 memede luminal diferansiasyon için gereklidir ve epitel ve stroma ayrı ayrı incelendiğinde GATA3 ün sadece luminal epitelde yerleştiği stromada bulunmadığı gösterilmiştir (131).

Aynı zamanda GATA3'ün, paratiroid glandlarında, böbrek, yağ dokusu, sinir sistemi ve deride kıl foliküllerin gelişiminde, hücrelerin proliferasyon ve differansiasyonunu başlatıcı ve yönlendirici rolleri bildirilmiştir (132,133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2010-2014 yılları arasında Endometrial karsinom ve Endometrial hiperplazi tanısı alan parafin bloklarına ulaşılabildiğimiz 22 adet histerektomi ve 85 adet endometrial küretaj materyali çalışma grubunu oluşturdu. Vakalara ait parafin bloklarda tümörü en iyi temsil eden örnekler seçilerek H&E kesitleri tekrar değerlendirildi. Hastalar ile ilgili klinik bilgiler (yaş, menapozal durum) hastalara ait patoloji raporlarından temin edildi. Raporlarda bulunan tümör tipi, histolojik derece, uterusu invazyon derecesi, uterus dışı yayılım, lenf nodu metastazı gibi bilgiler histopatolojik olarak doğrulandı. Histolojik tiplendirme ve derecelendirme WHO'ya göre tekrar yapıldı. Myometriyal invazyon derecesi hesaplandı. Örnek olarak seçilen parafin bloklarından manuel micro array yöntemi ile 4mm çaplı doku parçaları elde edilip haritalandırılarak her biri 27 örnek içeren micro-array blokları oluşturuldu ve bu bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alınarak H&E boyaması yapıldı ve 2-3 mikron kalınlığında kesitler poly-L-lizin kaplı pozitif yüklü lamlara alınarak immunohistokimyasal boya uygulandı. Kendi arşivimizden kontrol grubu olarak proliferatif endometrium olgularından 10 adet parafin blok seçildi ve benzer şekilde micro-array blokları oluşturulup kesitler alındı.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Seçilen bloklardan İHK boyama yapmak için Poli lizinli lamlara 3'er mikron kalınlıkta kesitler alındı. Kesit aşamasından kapama aşamasına kadar geçen süreç aşağıda maddeler halinde sıralanmıştır.

1- Deparafinizasyon: 37 °C etüvde 1 gece (14 saat) bekletildi. İki değişim Xylende 15'er dakika bekletildi.

2- Hidrasyon: Üç değişim Alkolde 10'ar dip girildi. (önce % 96'lık sonra%80' lik sonra % 70'lik alkol).

Kesitler distile suya alındı ve iyice yıkandı.

3- Enzim aşaması ;

Galektin3:750 watt mikro dalgada 20 dakika CİTRATE BUFFER uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

Glipikan3: 750 watt mikro dalgada 20 dakika CİTRATE BUFFER uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

GATA3:750 watt mikro dalgada 10 dakika EDTA uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

GLUT1:750 watt mikro dalgada 60 dakika CİTRATE BUFFER uygulandı, oda ısısına gelinceye kadar soğutuldu.

(Kullanılan primer antikorların özellikleri Tablo 6'da belirtilmiştir.)

4- Enzim aşaması bittikten sonra kesitler distile suya alındı ve yıkandı.

5- % 3'lük hidrojen peroksit solüsyonunda 10 dakika bekletilerek endojen peroksidaz blokajı sağlandı.

6- İki değişim distile suyla yıkandı.

7- Solüsyonların dokuların dışına taşmaması ve üzerlerinden akması için dokuların etrafı hidrofobik kalem (pap pen) ile çizildi.

8- Kesitler 2 değişim PBS (phosphat buffer saline) solüsyonunda 5'er dakika bekletildi.

9- Nemli ve ılık ortamın oluşması için immunhistokimya boyama tezgahının (humidity chamber) içine ılık su konuldu ve kesitler tezgaha dizildi. Lamlara Ultra V blok damlatılarak 3 dakika bekletilerek protein blokaj uygulandı.

10- İki değişim PBS solüsyonunda 5'er dakika bekletildi.

11- Lamların üzerine Primer antikor damlatıldı ve galektin3 ve GLUT1, GATA3 ve Glypican 3 sırasıyla 25, 25, 30 ve 60 dakika bekletildi.

12- İki değişim PBS solüsyonunda 5'er dakika bekletildi.

13- Biotinylated (sarı link) solüsyonunda 20 dakika bekletildi.

14- İki değişim PBS solüsyonunda 5'er dakika bekletildi.

15-Pembe Linke (Streptavidin) solüsyonunda ve 20 dakika bekletildi.

16- İki değişim PBS solüsyonunda 5'er dakika bekletildi.

17-DAP Chromogen Solusyonuna alındı ve 5-10 dakika bekletildi

18- İki değişim distile suda yıkandı.

19-Mayer Hematoksilen'de 1 dakika zıt boyama yapıldı.

20-Çeşme suyunda iyice yıkandı.

21-Dehidrate edildi. (Sırası ile % 70'lik, % 80'lik, % 96'lık alkollere 10'ar kez girildi.)

22-Xylende 15 dakika bekletilerek kesitler parlatıldı.

23-Boyanan kesitler balsam ile kapatıldı.

Tablo 6. Kullanılan primer antikorların özellikleri.

Antikor	Konsantrasyon	Üretici Firma	Pozitif Kontrol	Primer Antikor Bekleme Süresi	Enzim Aşaması
Galektin3 antikoru	100'de 1	Genemed	Tiroid Papiller Karsinom	20 dk	CİTRATE BUFFER
Glipikan3 antikoru	250'de 1	BioSB	Hepatosell üler Karsinom	30 dk	CİTRATE BUFFER
GLUT1 antikoru	200'de 1	Thermo	Plasenta dokusu	20 dk	CİTRATE BUFFER
GATA3 antikoru	250'de 1	Biocare	Meme kanseri	10 dk	EDTA

3.3 İmmunhistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda her bir antikor için alınan kesitin tamamı mikroskopun x4, x10, x20 ve x40 büyütmesinde tarandı. Her

bir antikör için uygun skorlama yapıldı.

galektin3 için sitoplazmik, nükleer ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi ve gland epitelinde boyanma paterni sitoplazmik, membranöz ve nükleer olarak ve bunların birliktelikleri kaydedildi. Karsinom ve hiperplaziyi oluşturan hücrelerde tesbit edilen boyanma yaygınlığı kaydedildi, yoğunluğu ise zayıf 1+, orta 2+ ve güçlü 3+ olarak değerlendirildi (134). Ayrıca stromada galektin boyanması var/yok olarak kaydedildi. (Yaygınlık) x (yoğunluk derecesi) sonucu elde edilen skor istatistiksel analizde kullanıldı.

GLUT1 antikoru için hücrelerin membranöz boyanması değerlendirilmeye alındı, sitoplazmik boyanmalar dikkate alınmadı. Tüm olgularda pozitif boyanan GLUT1 alanlarının yüzdesi ve boyanma şiddeti kaydedildi. Buna göre boyanma yoğunluğu zayıf (1+), orta derecede (2+) ve şiddetli (3+) olarak 1'den 3'e kadar skorlandı ve boyanma yoksa negatif (0) olarak kabul edildi (135). (Yaygınlık) x (yoğunluk derecesi) sonucu elde edilen skor istatistiksel analizde kullanıldı.

Glipikan 3' ün sitoplazmik ve membranöz boyanan hücreleri değerlendirildi.

Sitoplazma veya membranında görülen stroma ve diğer endometrium epitelinden ayırt edilebilen en ufak boyanma değerlendirmeye alındı ve boyanma şiddeti zayıf (1+), orta (2+), kuvvetli (3+) olarak skorlandı ve yaygınlığı da hesap edilerek Kaydedildi (136). (Yaygınlık) x (yoğunluk derecesi) sonucu elde edilen skor istatistiksel analizde kullanıldı.

GATA3 nükleer ekspresyonu yaygınlığı ve şiddeti değerlendirilerek zayıf (1+), orta (2+), kuvvetli (3+) olarak skorlandı. Boyanma izlenmedi ise (0) olarak kaydedildi.(137)

Galektin 3 için tiroid papiller karsinom, GLUT 1 için plasenta dokusu, glipikan 3 için hepatosellüler karsinom, GATA3 için meme karsinomu kontrol dokuları kullanıldı. İmmün veriler olguların patoloji raporlarında belirtilmiş olan prognostik kriterleri ile karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Sayısal değişkenlere ait tanımlayıcı değerler ortalama, medyan ve standart sapma olarak verilirken, kategorik değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak verilmiştir. Sayısal nitelikteki değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları

Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. İki kategorili gruplar arasında ilgili sayısal değişkenlerin ortancaları bakımından farklılıkların değerlendirilmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki'den fazla kategoriden oluşan gruplar arasındaki sayısal değişkenlerin ortancaları bakımından farklılıklar ise Kruskal Wallis testi ile araştırılmıştır. Kruskal Wallis testi sonucunda farklılık çıkan grupların incelenmesinde ise post hoc testi olarak Dunn testi kullanılmıştır. Tanı grupları arasında gata3 boyanma durumuna göre dağılımların karşılaştırılmasında Fisher Halton Freeman testi kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. İstatistik anlamlılık düzeyi olarak 0.05 alınmış ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve hesaplamalarda SPSS (ver. PASW 18) programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Genel Özellikleri

Vakalarımız 22'si Total Abdominal Histerektomi (TAH), 85'i endometrial küretaj olup toplamda 107 adet olgu çalışmaya katılmıştır. Bunların 62 tanesi karsinom (%57,9), 34 tanesi hiperplazi (%31.8) ve 11 tanesi (%10.3) proliferatif endometrium idi. 62 karsinom örneklerinden 28'i derece 1 (%26,2), 27 tanesi derece 2 (%25.2), 7 tanesi derece 3 (%6.5)' tür. Hiperplazi olgularının 19 tanesi atipili (%17.8), 15 tanesi atipisiz (%14.0) hiperplaziden oluşuyordu. 22 adet TAH materyallerinin 12' sinde (%54.5) myometrial iç ½ kısma invazyon, 10' unda (%45.5) dış ½ kısmına invazyon saptanmıştır. 22 adet TAH materyaline yapılan lenf nodu diseksiyonunda 3 tanesinde sırası ile 7, 4, 2 adet metastatik lenf nodu saptandı. TAH materyalleri evrelendiğinde 12'si evre 1B, 7'si evre 1C ve 3'ü evre 3C olarak değerlendirildi. Olguların en küçüğünün yaşı 30 en büyüğünün yaşı 87 olup ortalama yaş 53' tür. Olguların tanımlayıcı özellikleri Tablo7' de gösterilmiştir.

Tablo 7. Çalışmaya katılan olguların özellikleri

Hasta sayısı		107
Yaş ortalaması		53 (30-87)
Histopatolojik tip (n)	Endometrioid tip	62
	Atipili Hiperplazi	19
	Atipisiz Hiperplazi	15
	Proliferatif endometrium	11
Histolojik derece (n)	Derece 1	28
	Derece 2	27
	Derece 3	7
Myometriyal invazyon derecesi (Tümör derinliği) (n)	Myometriyum ½ iç yarısına sınırlı	12
	Myometriyum ½ dış yarısına sınırlı	10
Lenfovasküler invazyon (n)	İnvazyon yok	19
	İnvazyon var	3
Patolojik evre (FIGO) (n)	Evre 1B	12
	Evre 1C	7
	Evre 3C	3

4.2. Prognostik Faktörler

Yaş

Çalışmaya katılan 62 adet karsinom olgularının yaş ortalaması 57,21, atipik hiperplazi vakalarının yaş ortalaması 51,47, atipisiz hiperplazi olgularının yaş ortalaması 50,47 ve proliferatif olgunun yaş ortalaması 42,36'tür. Bu dört grubun yaş faktörü bakımından bir farkının olup olmadığına baktığımızda kanser olgularının anlamlı olarak daha ileri yaşta olduğu saptandı (p=0,007).

Tümör derecesi değerlendirilebilen 62 adet karsinom olgusunun histolojik derece 1 olan 28 adet olgunun yaş ortalaması 56,68, histolojik derece 2 olan 27 adet olgunun yaş ortalaması 57,67 ve histolojik derece 3 olan 7 adet olgunun yaş ortalaması 57,57

olarak saptanmış olup istatiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark olmadığı saptandı (p= 0,771).

Myometrial invazyon derinliğinin değerlendirilebildiği 22 adet olgunun ½ iç kısmına tümör infiltrasyonu gösteren 12 sinde yaş ortalaması 57,33, ½ dış kısmına infiltrasyonu olan 10 olgunun yaş ortalaması 57,10 olup iki grup arasında yaş bakımından istatiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi (p=0,79).

Evresi değerlendirilebilen 22 TAH materyalinde Evre 1B olan 12' sinin yaş ortalaması 57,33, Evre 1C olan 7 olgunun yaş ortalaması 58,86 ve Evre 3C olan 3 olgunun yaş ortalaması 53.00 olarak hesaplanmış bu gruplar arasında yaş bakımından istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=7,86). Tanı gruplarının yaş dağılımı ve prognostik faktörler ile yaş arasındaki ilişki tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Yaş ile tanı grupları ve prognostik faktörler arasındaki ilişki

		N	Ort.	Std.Sapma	P
Tanı grupları	Endometrioid karsinom	62	57,21	11,17	0,007
	Atipik hiperplazi	19	51,47	11,98	
	Atipisiz hiperplazi	15	50,47	11,93	
Tümör Derecesi	1	28	56,68	10,73	0,77
	2	27	57,67	11,73	
	3	7	57,57	12,25	
Myometrial	İç ½	12	57,33	13,48	0,79
İnvazyon	Dış ½	10	57,10	7,86	
Evre	1B	12	57,33	13,48	0,78
	2C	7	58,86	7,10	
	3C	3	53,00	9,53	

Ki67

62 adet endometrioid karsinom (n=62), atipik hiperplazi (n=19), atipisiz hiperplazi (n=15) ve proliferatif (n=11) olgularının Ki 67 indeks ortalaması sırasıyla 39,06, 12,00, 19,20, 7,55 olup endometrioid karsinom olgularının ki67 proliferasyon

indeksinin diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı (p=<0,05).

Histolojik derece 1 (n=28), derece 2 (n=27), derece 3 (n=7) olarak ayırdığımız karsinom olgularının ki67 indeksi ortalaması sırasıyla 26.89, 46.63, 58.57 olarak hesaplandı. Ki67 indeksi bakımından derece 2 ve 3 olgularının derece 1 olgularından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p=0,005).

Myometrium ½ iç kısmına invazyonu saptanan 12 TAH materyalinin ki67 indeksi ortalaması 30.42, ½ dış kısmına invazyonu olan 10 adet TAH materyalinin ki67 indeksi ortalaması 24.80 olup myometrial invazyon derinliği ile ki67 indeksi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,973)

Tümörün evrelerini hesaplayabildiğimiz 22 adet TAH materyalinde Evre1B (12 olgu), Evre1C (7 olgu), Evre3C (3 olgu) olan gruplarda ki67 indeksi ortalaması sırasıyla 30.42, 19,71, 36,67 olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (p=0,33)(Tablo 9).

Tablo 9. Ki67 indeksi ile tanı grupları ve prognostik faktörler arasındaki ilişki

		N	Ort .	Std. Sapma	P
Tanı grupları	Endometrioid karsinom	62	39,06	30,34	0.00
	Atipik hiperplazi	19	12,00	12,43	
	Atipisiz hiperplazi	15	19,20	22,89	
	Proliferatif endometrium	11	7,55	4,27	
Evre	1B	12	30,42	29,71	
	2C	7	19,71	18,31	0.33
	3C	3	36,67	5,77	
Myometrial İnvazyon	İç ½	12	30,42	29,71	0.97
	Dış ½	10	24,80	17,26	
Histolojik derecesi	1	28	26,89	26,69	0.005
	2	27	46,63	31,66	
	3	7	58,57	20,35	

P53

Endometrial karsinom olgularının (n=62) hiperplazi ve proliferatif vakaları arasında p53 skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p=0,905).

62 adet endometrial karsinom olgularının tümör dereceleri 1,2,3 olan grupların p53 skoru bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0,739).

Myometriumu invazyonu değerlendirilebilen 22 TAH materyalin ½ iç kısmına invazyonu saptanan 12 adet TAH materyalinin p53 ekspresyon ortalaması %9,17, ½ dış kısmına invazyonu olan 10 adet TAH materyalinin p53 ekspresyonun ortalaması % 43,00 olup invazyon derinliği arttıkça p53 ekspresyonunun artması istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,011).

Evre 1C ve 3C olan olguların Evre 1B olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda p53 eksprese ettiği saptandı (p=0,037).(Tablo 10).

Tablo 10. P53 ile tanı grupları ve prognostik faktörler arasındaki ilişki

		N	Ort.	Std. Sapma	P
Tanı grupları	Endometrioid karsinom	62	38,21	34,76	0,90
	Atipili hiperplazi	19	33,68	28,32	
	Atipisiz hiperplazi	15	40,67	30,81	
	Proliferatif endometrium	11	43,00	33,83	
Histolojik derece	1	28	36,61	33,69	0,73
	2	27	37,67	35,20	
	3	7	46,71	41,33	
Myometrial invazyon	İç ½	12	9,17	17,81	0,01
	Dış ½	10	43,00	36,53	
Evre	1B	12	9,17	17,81	0,03
	1C	7	42,86	37,73	
	3C	3	43,33	41,63	

4.3. Glipikan3

Glipikan 3 ekspresyonunun tanı grupları ile ilişkisine bakıldığında, 62 adet endometrial karsinom vakalarında değerlendirilen Glipikan 3 atipili (19 olgu) ve atipisiz hiperplazi (15 olgu) vakaları ile kontrol grubundaki proliferatif endometriumlarda (11 olgu) saptanan ekspresyona göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,001$).

Endometrioid karsinom olgularının histolojik dereceleri ile Glipikan 3 ekspresyonu ilişkisi değerlendirildiğinde histolojik derecesi 1 tümörlerin Glipikan 3 ortalaması %3,96, derece 2 tümörlerin ortalaması %13,33, derece 3 tümörlerin ortalaması %32,28 olup tümörün histolojik derecesi arttıkça Glipikan3 skorunun arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p=0,05$).

Myometrium dış $\frac{1}{2}$ kısmına invazyonu olan 10 TAH materyalinin Glipikan3 ortalaması %1,25, iç $\frac{1}{2}$ kısmına invazyonu olan 12 TAH materyalinin Glipikan3 ortalaması %9,10 olup myometriuma invazyon derinliği arttıkça Glipikan3 ekspresyonunun da arttığı saptandı ($p=0,05$). Evreleri 1B (12 olgu), 1C (7 olgu), 3C (3 olgu) olan grupların Glipikan3 ekspresyonu bakımından incelendiğinde gruplar ile Glipikan3 arasında anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır ($p=0,15$)(Tablo 11).

Tablo 12’de hasta yaşı, p53 ve ki67 yaygınlık değişkenlerinin glipikan3 ile ilişkilerinin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değeri r ve bu korelasyon katsayısının anlamlılığını test etmede kullanılan p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde glipikan3 ile hasta yaşı, p53, ki67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$).

Glipikan3 ile Galektin3 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak Glipikan 3 değeri arttıkça GATA 3 ve GLUT 1 değerleri de anlamlı derecede arttığı gözlenmiş ve bu ilişkilerin dereceleri orta düzeydedir (sırasıyla r ve p değerleri $r=0,461$; $p<0,001$; $r=0,331$; $p<0,001$)(Tablo 13).

Tablo 11. Glipikan3 ile tanı grupları, histolojik derece, myometrium invazyonu ve evre ilişkisi

Tanı grupları		N	Ort.	Std.Sapma	P
	Endometrioid	62	11,24	34,80	0,001
	karsinom				
	Atipili hiperplazi	19	0,00	0,00	
	Atipisiz	15	0,00	0,00	
	hiperplazi				
	Proliferatif	11	0,00	0,00	
	endometrium				
	1	28	3,96	11,45	0,05
Histolojik	2	27	13,33	38,98	
derece	3	7	32,28	66,00	
Myometrial	İç ½	12	1,25	2,92	0,05
invazyon	Dış ½	10	9,10	14,08	
Evre	1B	12	1,25	2,92	0,15
	1C	7	11,28	16,58	
	3C	3	4,00	3,46	

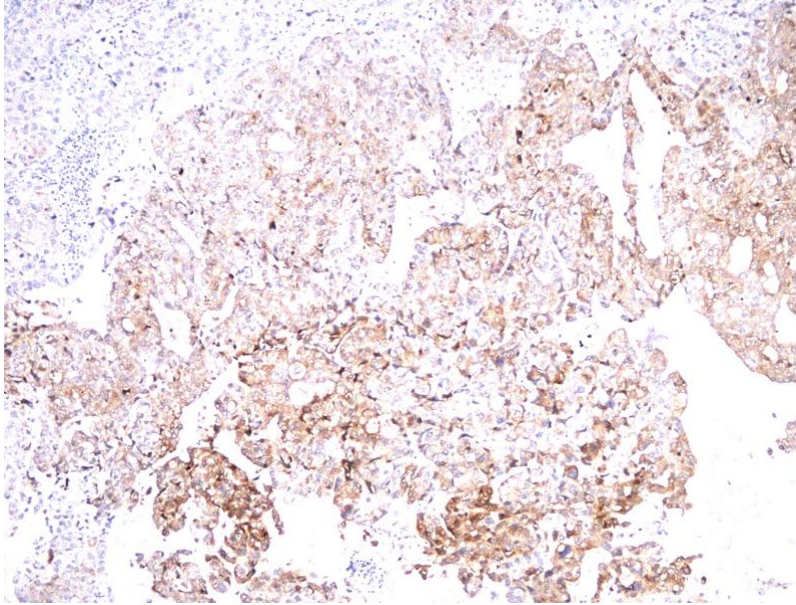
Tablo 12. Glipikan3 ile yaş, p53, ki67 arasındaki ilişki

Glipikan3		
Hasta yaşı	r	0,16
	p	0,08
	N	107
P53yayginlik	r	0,02
	p	0,76
	N	107
Ki67yayginlik	r	0,11
	p	0,24
	N	107

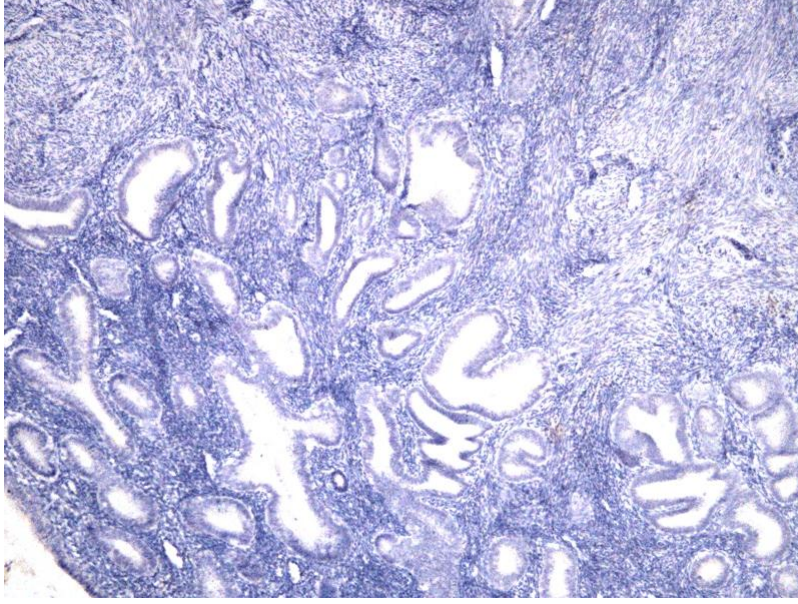
Tablo 13. Glipikan3 ile Galektin3, GATA3, GLUT1 arasındaki ilişki

		Galektin3	GATA3	GLUT1
	r	0,09	0,46	0,33
Glipikan 3	p	0,35	<0,001	<0,001
	N	107	107	107

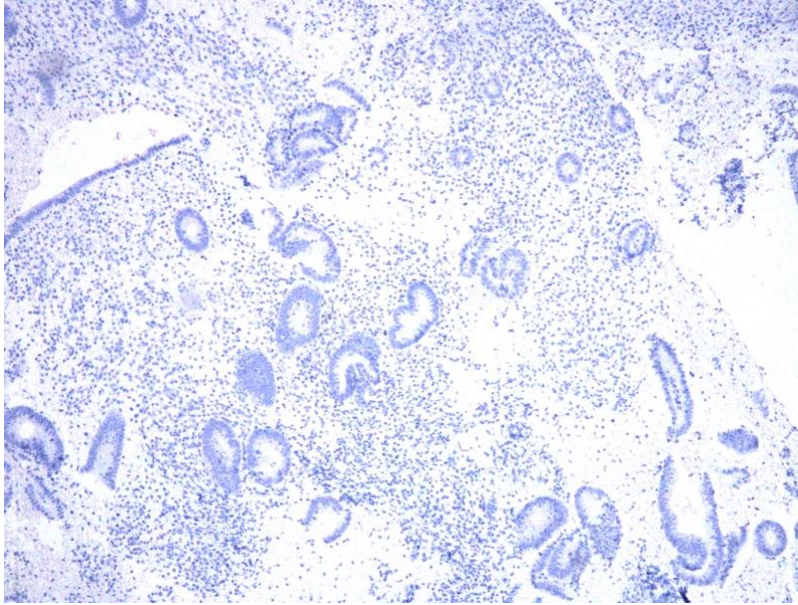
Glipikan3 ile GATA3 ve GLUT1'in endometrial karsinomlarda anlamlı birlikteliği tablo 13'te görülmektedir ($p=0,001$).



Şekil 1. Endometrioid karsinom olgusunda glipikan3 ile sitoplazmik immunreaktivite (3+boyanma)(x100)



Şekil 2. Endometrial hiperplazi olgusunda glipikan3 ile negatif immunreaktivite



Şekil 3. Proliferatif endometriumda glipikan3 ile negatif immunreaktivite

4.4. Galektin3

Tanı grupları arasında Galektin 3 ortalaması bakımından anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,05$). Bu farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde endometrioid karsinom grubunda Galektin 3 skor ortalaması (76,85) , kontrol grubunun ortalamasından (38,18) anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,04$). Bununla beraber endometrioid karsinom grubunun ortalamasının (76,85) atipik hiperplazi

grubunun ortalamasından (42,89), anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır (p=0,02).

Karsinom olgularının histolojik dereceleri arasında Galektin3 ortalaması bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,05).

Myometrium invazyon derinliğini değerlendirebildiğimiz 22 TAH olgularında Galektin3 ortalaması bakımından farklılık tespit edilmemiştir(p=0,98). Bu olguların evreleri hesaplanıp Galektin 3 ekspresyonu incelendiğinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir (p=0,40)(Tablo 14).

Tablo 14. Galektin3 ile tanı grupları, histolojik derece, myometrium invazyonu ve evre ilişkisi

		N	Ortalama	Std. sapma	P
Tanı grupları	Endometrioid	62	76,85	107,20	0,05
	karsinom				
	Atipik hiperplazi	19	42,89	72,30	
	Atipisiz	15	34,00	44,00	
	hiperplazi				
	Proliferatif	11	38,18	82,31	
	endometrium				
Histolojik derece	1	28	105,71	137,22	0,32
	2	27	52,22	64,91	
	3	7	56,42	82,09	
Myometrial invazyon	İç ½	12	45,00	69,18	0,98
	Dış ½	10	45,50	87,31	
Evre	1B	12	45,00	69,18	0,40
	1C	7	64,28	100,30	
	3C	3	1,66	2,88	

Aşağıdaki tabloda hasta yaşı, p53 ve ki67 yaygınlık değişkenlerinin boyalar ile ilişkilerinin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değeri r ve bu korelasyon katsayısının anlamlılığını test etmede kullanılan p değerleri yer almaktadır. Tablo incelendiğinde galektin 3 ile hasta yaşı, p53, ki67 indeksi arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$).

Tablo 15. Galektin3 ile yaş, p53 ve ki 67 indeksi ilişkisi

Galektin3		
Hasta yaşı	r	0,14
	p	0,13
	N	107
P53 yaygınlık	r	0,02
	p	0,80
	N	107
Ki67 yaygınlık	r	0,02
	p	0,82
	N	107

Galektin3 ile glipikan3 ve GATA3 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak Galektin3 değeri arttıkça GLUT1 değeri de anlamlı derecede arttığı gözlenmiş ve bu ilişkilerin dereceleri orta düzeydedir (sırasıyla r ve p değerleri $r=0,32$; $p=0,001$)(Tablo 16).

Tablo 16. Galektin3 ile Glipikan3, GATA3 ve GLUT1 arasındaki ilişki

		Glipikan 3	GATA 3	GLUT1
Galektin 3	r	0,09	0,13	0,32
	p	0,35	0,15	0,001
	N	107	107	107

Endometrioid karsinom derece1, derece 2, derece 3 grupları arasında galektin3 stromal boyanma durumlarının dağılımlarına göre değerlendirildiğinde gruplar

arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 17).

Tablo 17. Tümörün histolojik derecelerine göre Galektin3'ün stromal boyanma durumu

		Derece 1	Derece 2	Derece 3
Galektin 3 stromal boyanma	Boyanma yok	N:17	N:21	N:7
		%63,0	%84,0	%100,0
	Boyanma var	N:10	N:4	N:0
		%37,0	%16,0	%0,0

Endometrioid karsinom derece1, derece 2, derece 3 grupları arasında galektin3 epitelyal boyanma şiddetinin dağılımlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$)(Tablo 18).

Tablo 18. Tümör dereceleri arasında Galektin3'ün epitelyal boyanma şiddetine göre dağılımı

		Derece 1	Derece 2	Derece 3
Galektin3 epitelyal boyanma şiddeti	Boyanma yok	N:3	N:2	N:3
		%11,1	%8,0	%42,9
	Zayıf boyanma	N:13	N:10	N:1
		%48,1	%40,0	%14,3
	Orta şiddette boyanma	N:6	N:12	N:2
		%22,2	%48,0	%28,6
	Kuvvetli boyanma	N:5	N:1	N:1
		%18,5	%4,0	%14,3

Endometrial karsinomun histolojik dereceleri arasında galektin3'ün boyanma paterninin dağılımı bakımından anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,02$)(Tablo 19). Fakat daha detaylı incelemede galektin3'ün boyanma paterni ile tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($p=>0,05$)(Tablo 20).

Tablo 19. Galektin3 ün tümör derecelerinde boyanma paternine göre dağılımı

		Derece 1	Derece 2	Derece 3
Galektin3 boyanma paterni	Boyanma yok	N:3 %11,1	N:2 %8,0	N:3 %42,9
	Sitoplazmik boyanma	N:14 %51,9	N:8 %32,0	N:1 %14,3
	Sitoplazmik+ membranöz Boyanma	N:7 %25,9	N:5 %20,0	N:0 %0,0
	Nükleer boyanma	N:0 %0,0	N:3 %12,0	N:0 %0
	Nükleer+sitoplazmik boyanma	N:3 %11,1	N:7 %28,0	N:3 %42,9

Tablo 20. Galektin3 boyanma paterni ile tümör derecesi arasındaki ilişki

		Tümör derecesi
Galektin3 boyanma paterni	r	0,14
	p	0,26
	N	59*

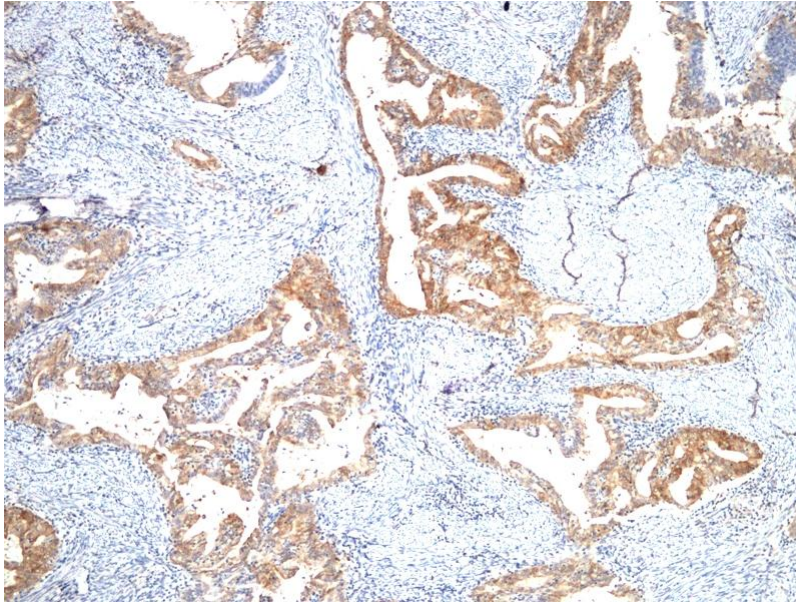
*3 dokuda immunohistokimyasal değerlendirme yapılamamıştır

Endometrioid karsinom grubu ile kontrol grubu arasında galektin3'ün boyanma paterni bakımından anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,08)(Tablo 21).

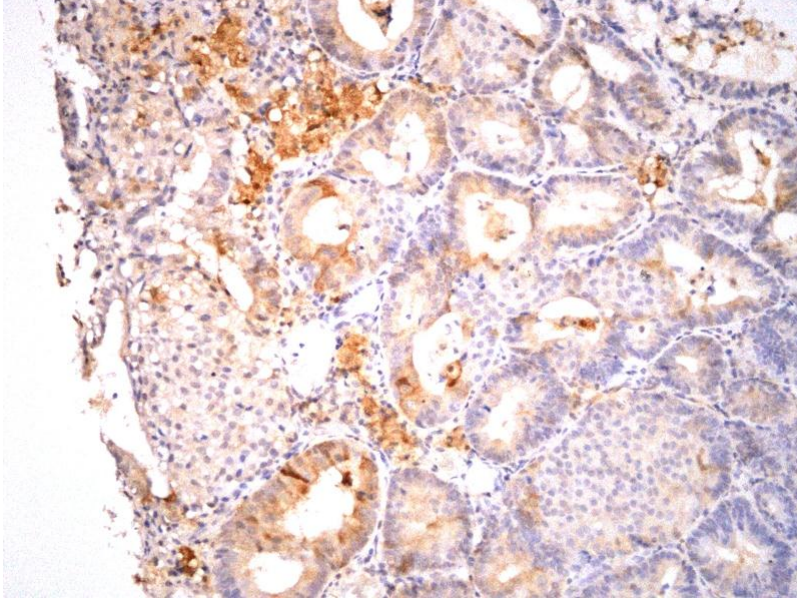
Tablo 21. Normal endometrium ve karsinomda galektin3'ün boyanma paterninin dağılımı

		Endometrioid karsinom*	Proliferatif endometrium
Galektin3 boyanma paterni	Boyanma yok	N:8 %13,6	N:3 %30,0
	Sitoplazmik boyanma	N:23 %39,0	N:7 %70,0
	Sitoplazmik+membranöz Boyanma	N:12 %20,3	N:0 %0,0
	Nükleer boyanma	N:3 %5,1	N:0 %0,0
	Nükleer + sitoplazmik boyanma	N:13 %22,0	N:0 %0,0

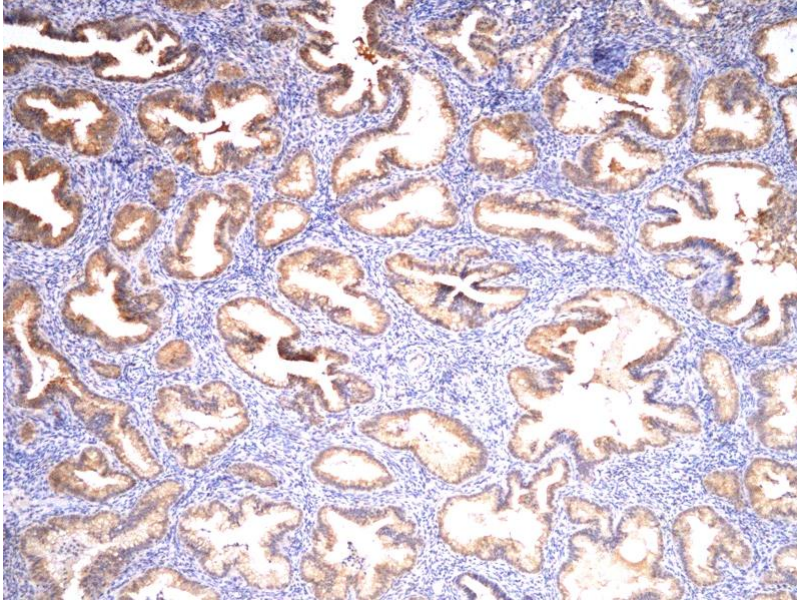
*3 dokuda immunohistokimyasal değerlendirme yapılamamıştır.



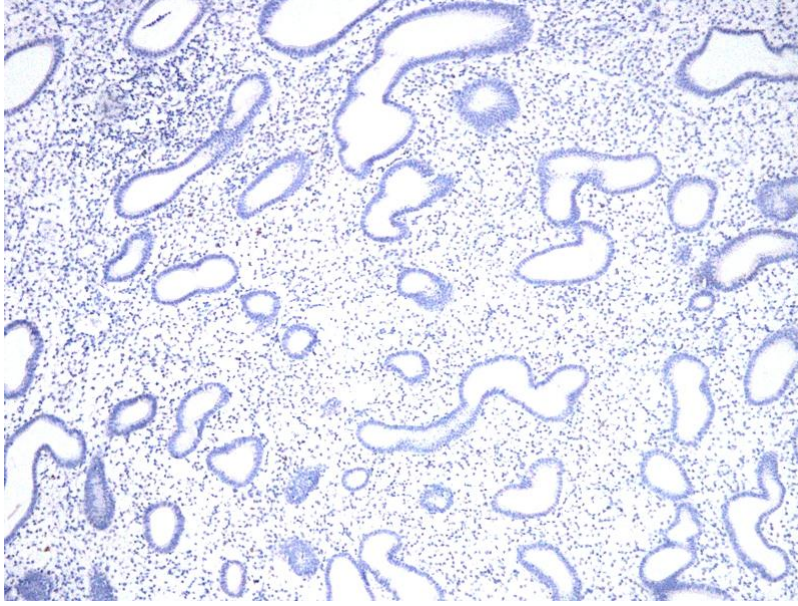
Şekil 4. Endometrial karsinom olgusunda epitelyal galektin3 boyanması (3+boyanma) (x100)



Şekil 5. Endometrioid karsinom olgusunda epitelyal ve stromal galektin3 boyanması (x200)



Şekil 6. Endometrial hiperplazi olgusunda galektin3 boyanması (x100)



Şekil 7. Proliferatif endometriumda galektin3 ile negatif immunreaktivite (x100)

4.5. GLUT1

Tanı grupları arasında GLUT1 ortalaması bakımından anlamlı bir farklılık gözlenmiştir ($p=0,001$). Bu farklılıklar detaylı olarak incelendiğinde endometrioid karsinom grubunda GLUT1 ortalaması (100,48) , kontrol grubunun ortalamasından (21,36) anlamlı derecede daha yüksek saptandı ($p=0,001$). Bunun yanısıra endometrioid karsinom grubunun ortalaması (100,48) atipisiz hiperplazi grubunun ortalamasından (26,00), anlamlı derecede daha yüksek çıkmıştır ($p=0,003$).

Endometrioid adenokarsinomun histolojik dereceleri arasında GLUT1 ortancası bakımından farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,10$)

Myometrium invazyon derinliğini değerlendirebildiğimiz 22 TAH olgularında GLUT1 ekspresyonu bakımından farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,32$). Bu olguların evreleri hesaplanıp GLUT1 ekspresyonu incelendiğinde gruplar arasında farklılık tespit edilmemiştir ($p=0,17$)(Tablo22).

Tablo 22. GLUT1 ile tanı grupları, histolojik derece, myometrium invazyonu ve evre ilişkisi

		N	Ort.	Std. Sapma	P
Tanı grupları	Endometrioid karsinom	62	100,48	94,00	<0,001
	Atipik hiperplazi	19	70,26	104,60	
	Atipisiz hiperplazi	15	26,00	71,31	
	Proliferatif endometrium	11	21,36	62,69	
Histolojik derece	1	28	107,67	95,27	0,10
	2	27	73,51	73,56	
	3	7	175,71	124,21	
Myometrial invazyon	İç ½	12	55,00	56,32	0,32
	Dış ½	10	83,00	72,73	
Evre	1B	12	55,00	56,32	0,17
	1C	7	70,00	85,04	
	3C	3	113,33	11,54	

Aşağıdaki tabloda hasta yaşı, p53 ve ki67 indeksinin GLUT1 ile ilişkilerinin incelenmesi sonucunda elde edilen korelasyon katsayısı değeri r ve bu korelasyon katsayısının anlamlılığını test etmede kullanılan p değerleri yer almaktadır. Tablo 23 incelendiğinde hasta yaşı arttıkça GLUT1 değeri de anlamlı derecede artarken bu ilişkinin derecesi zayıf bulunmuştur (r=0,21;p=0,02). Benzer şekilde ki67 indeksi arttıkça GLUT1 değeri de artmaktadır ve ilişkinin derecesi zayıftır (r=0,256;p=0,008).

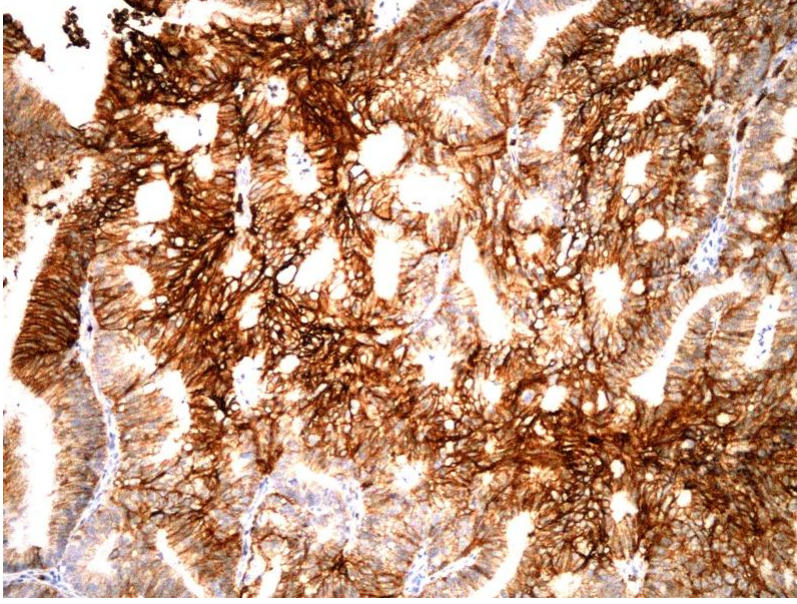
Tablo 23. GLUT 1 ile yaş, p53 ve ki 67 indeksi ilişkisi

GLUT 1		
Hasta yaşı	r	0,21
	p	0,02
	N	107
P53 yaygınlık	r	0,02
	p	0,82
	N	107
Ki67 yaygınlık	r	0,25
	p	0,008
	N	107

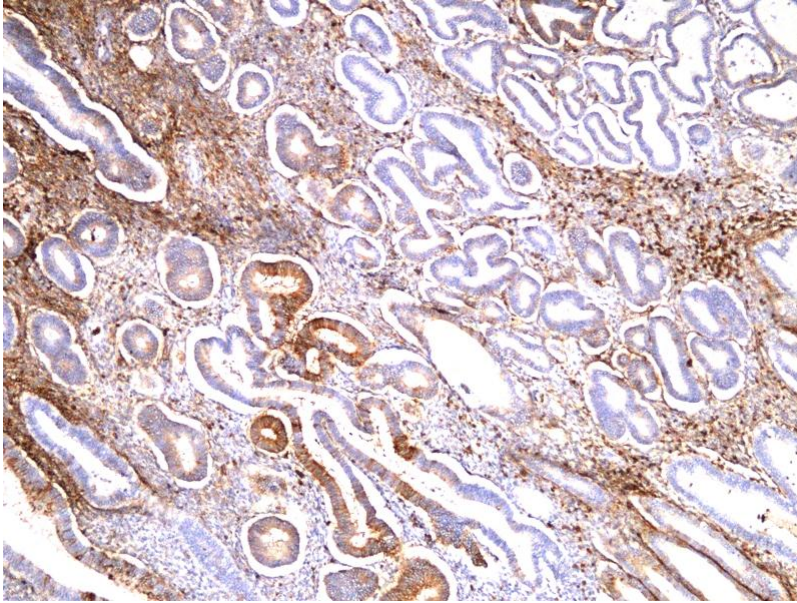
Tablo 24. GLUT 1 ile Glipikan 3, GATA 3 ve Galektin3 arasındaki ilişki

		Glipikan 3	GATA 3	Galektin 3
GLUT1	r	0,33	0,24	0,32
	p	<0,001	0,01	0,001
	N	107	107	107

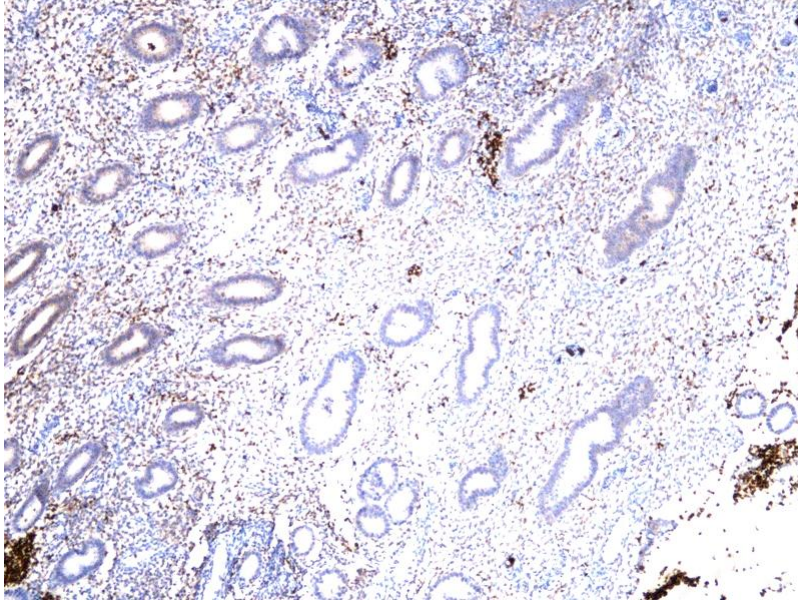
GLUT1 değeri ile diğer immun belirteçler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmiştir ($p<0,005$). GLUT1 değeri arttıkça glipikan 3, GATA3 ve galektin3 değerlerinin arttığı gözlenmiştir ve bu ilişkilerin dereceleri orta düzeydedir (sırasıyla r ve p değerleri $r=0,33$, $p<0,001$; $r=0,24$, $p=0,01$; $r=0,32$, $p=0,001$)(Tablo 24).



Şekil 8. Endometrioid karsinom olgusunda membranöz GLUT1 immunreaktivitesi (3+boyanma)(x200)



Şekil 9. Endometrial hiperplazi olgusunda GLUT1 immunreaktivitesi (x100)



Şekil 10. Proliferatif endometriumda GLUT1 ile negatif immunreaktivite (x100)

4.6. GATA3

Endometrial karsinom, hiperplazi ve olağan endometrium arasında GATA3 boyanma durumlarının dağılımlarına göre değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p=0,05$). Bunlara ek olarak boyanma gözlenen endometrioid karsinom ile atipili hiperplazi olguları boyanma bakımından incelendiğinde gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,711$)(Tablo26).

Tablo 25. Tanı grupları arasında GATA3 boyanma durumu

		Endometrioid karsinom	Atipili hiperplazi	Atipisiz hiperplazi	Proliferatif endometrium
GATA3	Boyanma	N:54	N:17	N:15	N:11
	yok	%87,1	%89,5	%100,0	%100,0
	Boyanma	N:8	N:2	N:0	N:0
	var	%12,9	%10,5	%0,0	%00,0

Tablo 26. Karsinom ve hiperplazi grubu arasında GATA3 ekspresyonu ilişkisi

		N	Ort.	Std.Sapma	P
GATA3	Endometrioid karsinom	8	9,50	9,19	0,71
	Atipik hiperplazi	2	5,00	0,00	

Endometrioid karsinomun histolojik dereceleri arasında GATA3 boyanması bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,95$)(Tablo 27).

Tablo 27. GATA3 ile tümör derecesi arasındaki ilişki

GATA3		N	Ort.	Std.Sapma	P
	1	28	1,53	5,89	0,95
Histolojik derece	2	27	1,11	3,20	
	3	7	0,42	1,13	

Myometrium invazyon derinliğini değerlendirebildiğimiz 22 TAH materyalinde, invazyon derinliği ile GATA3 boyanması bakımından anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,13$)(Tablo 28).

Tablo 28. GATA3 ile myometrium invazyon derinliği ilişkisi

			N	Ort.	Std.Sapma	P
GATA3	Myometrium	İç ½	12	0,00	0,00	0,13
	invazyon derinliği	Dış 1/2	10	4,30	9,56	

Aşağıdaki tabloda GATA3 boyanması izlenen grup ile boyanma gözlenmeyen grup arasında p53, ki67 indeksi ve hasta yaşı ortalamaları bakımından karşılaştırılması sonucunda elde edilen tanımlayıcı istatistikler ve p değerleri yer almaktadır. Tablo 29 incelendiğinde GATA3 boyanma görülenlerde ki67 indeksi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,05$). Ancak p53 yaygınlık ve yaş ortalaması bakımından anlamlı farklılık gözlenmemiştir (her biri için $p>0,05$).

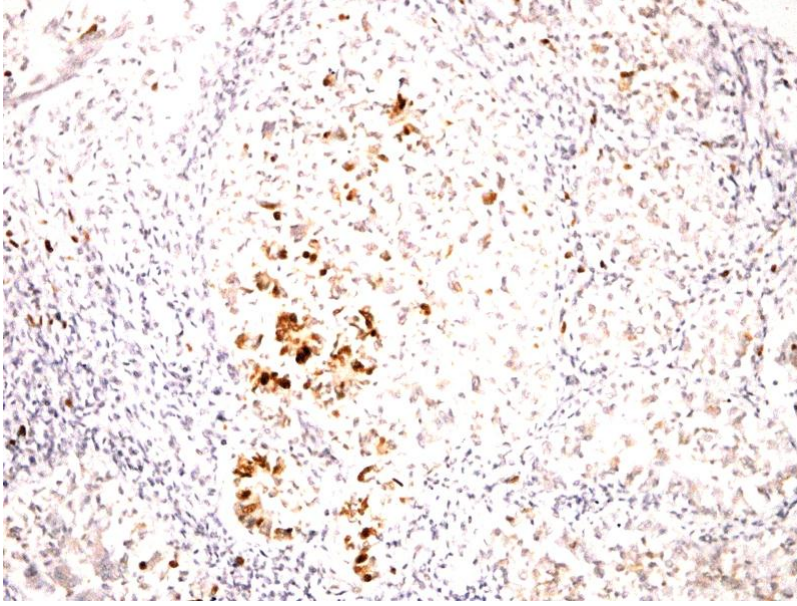
Tablo 29. GATA3 ile yaş, ki67, p53 arasındaki ilişki

	GATA3 ile boyanma	N	Ort .	Std.Sapma	P
Hasta yaşı	Boyanma var	10	58	11,05	0,68
	Boyanma yok	97	53	12,00	
Ki67	Boyanma var	10	37,00	23,42	0,05
	Boyanma yok	97	24,80	26,64	
P53	Boyanma var	10	34,44	27,88	0,79
	Boyanma yok	97	38,30	33,20	

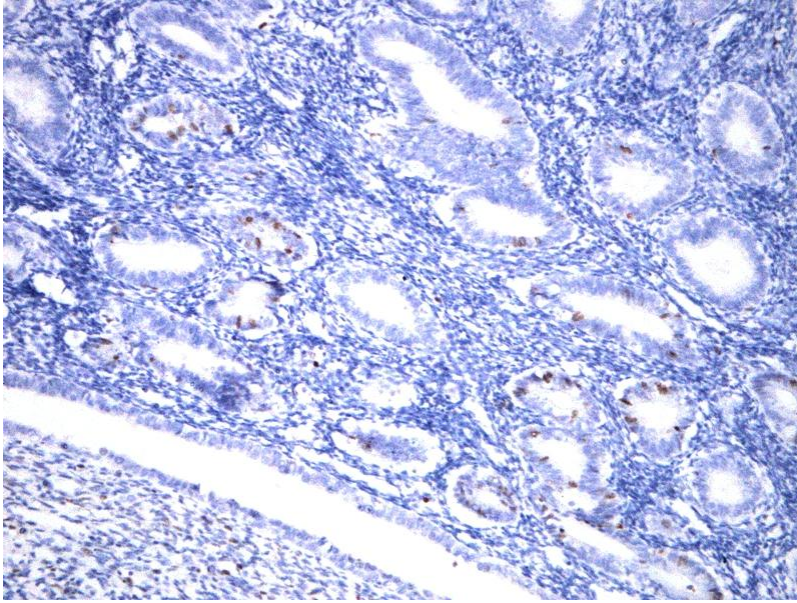
GATA3 ile galektin3 arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$). Ancak GATA3 değeri artarken glipikan3 ve GLUT1 değerlerinin de anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir ve bu ilişkinin dereceleri orta düzeydedir (sırasıyla r ve p değerleri $r=0,46, p<0,001; r=0,24, p=0,01$)(Tablo 30).

Tablo 30. GATA3 ile Glipikan 3, GLUT1 ve Galektin3 arasındaki ilişki

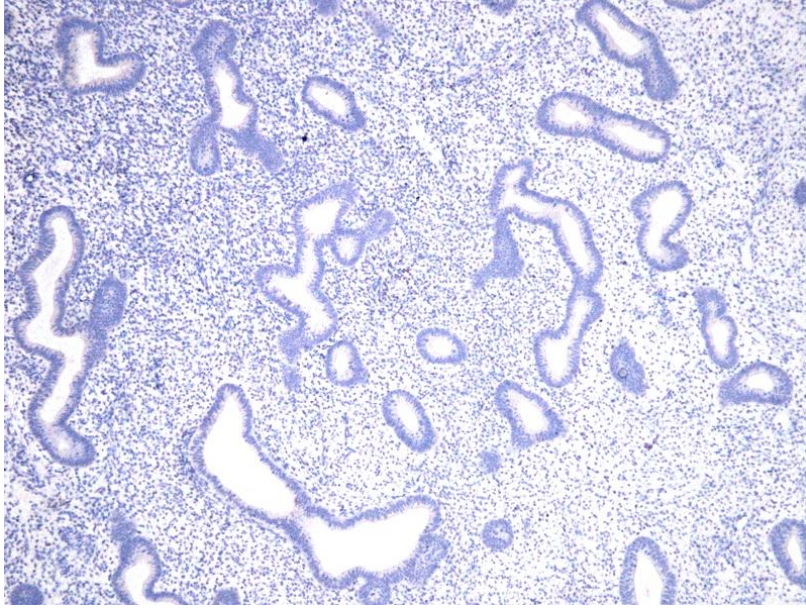
		Glipikan 3	GLUT1	Galektin 3
GATA3	r	0,46	0,24	0,13
	p	<0,001	0,01	0,15
	N	107	107	107



Şekil 11. Endometrioid karsinomu GATA3 immunreaktivitesi (3+boyanma) (x200)



Şekil 12. Atipik endometrial hiperplazi GATA3 immunreaktivitesi (x100)



Şekil 13. Proliferatif endometrium GATA3 ile boyanma izlenmedi (x100).

5. TARTIŞMA

Glipikan3'ün normal ve neoplastik dokulardaki ekspresyonu hakkında Daniel B. ve ark. (94) toplamda 4387 doku örneğinde yaptığı çalışmada, glipikan3'ün normal mide glandları, böbrek tübülleri, testisin germ hücreleri boyanırken, yine normal uterusun endometrium ve serviks de dahil, beyin, kolon, karaciğer, kas, deri, tiroid, mesane ve daha birçok dokuda eksprese edilmediğini saptamıştır

Tümörlerden en sık hepatosellüler karsinomda ekspresyon saptanırken, akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, testisin seminom dışı germ hücre tümörleri, liposarkom, derece 3 servikal intraepitelyal neoplazi ve schwannomada eksprese edildiği gösterilmiştir (94). Glipikan3 fetal karaciğer ve plasentada oldukça fazla eksprese edildiği halde, erişkin normal karaciğerinde bulunmamaktadır. Karaciğerin malign transformasyonunda ise tekrar eksprese edilmektedir (138,139). Glipikan3 proteini normal over, meme ve mezotel hücrelerinde bu dokuların malign tümörlerine göre daha fazlaca eksprese edilmektedir. Hepatosellüler karsinom, kolon kanseri ve embriyonel tümörler gibi diğer malign tümörlerde ise bu tümörlerin köken aldığı normal dokulara göre çok daha fazla glipikan3 ekspresyonu gösterilmiştir (96,93). Bu nedenle Glipikan3'ün dokuya göre fonksiyonunun değiştiği, over ve memede apoptozu indüklediği, karaciğer ve embriyonel tümörlerde onkofetal protein benzeri görevi olduğu sonucuna varılmıştır (94).

Biz çalışmamızda normal endometrium, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom olgularında glipikan3'ün immunohistokimyasal olarak boyanmasını inceledik. Bu çalışmalarda immunohistokimyasal incelemede Glipikan3 boyanmasının heterojen karakterde olduğu için en zayıf boyanmanın bile negatif boyanmaya göre daha anlamlı olduğu dikkatimizi çekmiştir. Literatürde de aynı şekilde boyanmanın değerli olduğu sonucuna varılan çalışmalar mevcuttur (140,141).

Dokuları değerlendirirken en hafif boyanmayı dikkate almamıza rağmen normal endometrium ve hiperplazi olgularında boyanma saptanmadı. Buna karşın endometrial karsinom olgularında ise literatür ile uyumlu olarak yama tarzında boyanma saptadık. Normal endometriumda ekspresyonu olmayan Glipikan3'ün, endometrial karsinomda sentezlenmeye başlaması hücrelerde diferansiasyon kaybını

gösterdiği için endometriumun benign-malign lezyonları ayırımında kullanılabilecek faydalı bir immun belirteç olabileceği sonucuna vardık.

Hepatosellüler karsinomda tümör derecesi arttıkça daha çok hücrede Glipikan3 immun reaktivite saptanmış ayrıca ileri evre hepatosellüler karsinom olgularında Glipikan3 ekspresyonu ile invazyon arasında ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Bir başka çalışmada ise hepatosellüler karsinomda glipikan3 inhibe edilerek apoptozisin indüklendiği, büyümenin inhibe edildiği dolayısıyla invazyonun durdurulduğu gösterilmiştir (143). Buna karşın kolorektal karsinom ve non-neoplastik çevre kolon dokusu üzerinde yapılan bir çalışmada ise, karsinom alanlarında Glipikan3 boyanmasının görülmüştür fakat boyanma derecesinin tümör derecesi ile ilişkisi bulunmamıştır (144).

Çalışmamızda endometrioid karsinomun histolojik dereceleri arasında Glipikan3 boyanma yoğunluğu, histolojik derece 1'den, derece 3'e doğru giderek artmaktadır (Tablo 11). Bununla beraber myometrium invazyon derinliği $\frac{1}{2}$ dış kısmında olan olguların Glipikan3 boyanması yüzeysel invazyon gösteren olgulara göre daha fazla olduğunu saptadık (Tablo 11). Histolojik derecesi yüksek olan olgular ve invazyon derinliği fazla olan olgularda Glipikan3'ün daha fazla ekspresyonu, endometrial karsinomlarında Glipikan3'ün prognostik faktör olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda Glipikan3 ile ki67 ve p53 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık (Tablo 12). Fakat endometrial karsinom olgularında Glipikan3 boyanma yoğunluğu arttıkça GATA3 ve GLUT1'in boyanma yoğunluğunda da arttığı izlendi (Tablo 13). Bu birliktelik endometrial karsinomda tanı amacıyla her üç immunbelirteğin birlikte kullanılabileceğini düşündürdü.

Kolon, karaciğer, akciğer, prostat, baş- boyun bölgesi kanserlerinde olduğu gibi birçok kanserde GLUT1 ekspresyonunun arttığı bulunmuş ve GLUT1 in ekspresyonu immunohistokimyasal olarak gösterilmiştir (145). Wang ve ark. (135) tarafından yapılan bir çalışmada benign endometrium epitelinde ve atipisiz hiperplazi olgularının hiçbirinde GLUT1 boyanması saptamazken, endometrium karsinom ve atipili hiperplazi olguların hepsinde GLUT1 ile boyanma gözlenmiştir. Anna ve ark. (146) ise normal endometriumda %26 oranında GLUT1 immun reaksiyonu

saptamıştır. Ayrıca benign proliferatif endometrium, hiperplazi ve karsinom olgularında GLUT1 protein ekspresyonunun progresif arttığını tespit etmişlerdir. Karsinom olgularında GLUT1 proteini kodlayan SRC2A geninde amplifikasyon göstermişlerdir. Ashton-Sager ve ark. (147) da endometrioid karsinom ve atipili kompleks hiperplazi olgularında özellikle stromada kan damarlarından uzaklaştıkça, kanser hücrelerinin kuvvetli GLUT1 boyanmasına dikkati çekmiştir. Bu bulgu malign hücrelerin hipoksik ya da düşük glukozlu ortamda hayatta kalabilmek için GLUT1 reseptörünü artırdığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda da endometrioid karsinom olgularında, hiperplazi ve kontrol grubuna göre daha fazla GLUT1 immunreaksiyonu gözlenmiştir (Tablo 22). Ayrıca proliferatif endometriumdan, karsinom grubuna doğru boyanma yüzdelerinin giderek arttığını tespit ettik. GLUT1'in benign epitelden maligne doğru progresif şekilde artması benign epitel hücrelerinin malign karakter kazanırken enerji metabolizmasındaki değişiklikleri GLUT1 reseptörü üzerinden gerçekleştirdiğini ve endometrium malign transformasyonunda rol alan bir molekül olduğu sonucunu teyit ettik.

Endometrial hiperplazilerde, hiperplazinin atipili olduğunu karar vermek oldukça önemlidir (149). Bizim çalışmamızda atipili hiperplazi olgularında atipisiz hiperplazilere göre daha yüksek oranda GLUT1 boyanması tespit edilmiştir ($p<0,05$)(Tablo 22). Sonuç olarak atipili-atipisiz hiperplazi ayırımında GLUT1'in pratikte kullanılmasının yararlı olabileceğini düşündük.

GLUT1'in yüksek ekspresyonu bazı tümörlerde yüksek tümör derecesi ve proliferatif aktivitesi ile ilişkide olduğu gösterilmiştir (110). Anna ve ark. (146) çalışmasında yüksek proliferatif indekse ve yüksek histolojik dereceye sahip endometrioid karsinom olgularında daha fazla GLUT1 ekspresyonu saptamıştır.

Çalışmamızda yüksek derece (derece 3) karsinom olgularının düşük derece karsinom olgularına göre GLUT1 boyanma ortalaması daha yüksek bulundu. Endometrial karsinom olgularında ki67 indeksi arttıkça, GLUT1 boyanmasının da arttığı tespit ettik ($r=0,25, p=0,008$). Bu sonuçlarımızdan da görüldüğü üzere yukarıdaki literatürle uyumlu olarak tümör agresifliği ile GLUT1 boyanma yoğunluğunun ilişkili olduğunu tespit ettik.

Bütün bu sonuçlar GLUT1'in endometrial karsinomunda tümörün agresifliği hakkında bilgi verdiğini göstermektedir. Dolayısıyla cerrahi öncesi küretaj materyali patoloji raporunda GLUT1 çalışılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz.

Yüksek GLUT1 ekspresyonu olan kolon kanserinde ölüm oranının, düşük eksprese edilen kolon kanserine göre yüksek olduğu ve lenf nodu metastazının da daha fazla görülmesi nedeniyle GLUT1'in tek başına prognostik faktör olabileceği öne sürülmüştür (109). Prostat adenokarsinomunda radikal prostatektomiden sonra kısa zamanda gelişen rekürrens ile yüksek GLUT1 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (148). Anna ve Ashton-Sager (146,147) çalışmalarında endometrial karsinomlarında GLUT1 ekspresyonu ile myometrial invazyon derinliği ve lenf nod metastazı arasında ilişki saptamamıştır.

Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak olguların myometrium invazyon derinliği ve evresi ile GLUT1 boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Endometrial karsinom tanısı için servikal dilatasyon ile küretaj ve hatta histeroskopik biyopsi ile görülerek alınan biyopsi kör biyopsiye göre altın standarttır (149). Fakat bu işlem anestezi gerekmektedir ve hastalar için cerrahi öncesi invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri daha kabul edilebilirdir. Tümör hücrelerinde glukoz alımının artması ve değişmiş glukoz metabolizması sayesinde glukoz analogları kullanılarak, bu analogların glikolitik aktivitesi yüksek hücrelerde birikmesini pozitron emisyon radyografide görüntülenebilmektedir (150). En sık kullanılan glukoz analogu 2-[18F]-floro2-deoksi-Dglucose (FDG) dir. FDG sıklıkla GLUT1 transportunu kullanarak hücre içerisine girer ve çalışmalarda tümör derecesi ile ilişkisi gösterilmiştir (151).

Biz çalışmamızda atipik hiperplazi ve karsinom olgularında daha yüksek GLUT1 ekspresyonunu saptadık. GLUT1 yoğunluğu FDG'nin hücre içerisine girişi ile paralellik göstermektedir. Dolayısıyla GLUT1 ekspresyonu yüksek olan tümörlerin PET ile daha kolaylıkla görüntülenebileceği literatürden anlaşılmaktadır. Bu nedenle küretaj materyali patoloji raporunda GLUT1 ekspresyonu hakkında bilgi vermenin radyoloğa faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Galektin 3 apoptoz, hücre büyümesi, hücre adhezyonu, hücre içerisindeki

biyolojik yolları aktivasyonu gibi çok geniş alanda hücrel fonksiyonu kolaylaştırdığı bilinmektedir (111,154).

Tümörlerde galektin3 ekspresyonu değişiklik göstermektedir. Pankreatik karsinom, hepatosellüler karsinom, kolorektal karsinom, mide karsinomu, renal hücreli karsinom, nazofarengeal karsinomda galektin3 ekspresyonu artmıştır. Aynı şekilde tiroidin malign tümörlerinde yoğun galektin3 sentezi görülmektedir (152).

Endometrial neoplaziler için galektin3 ekspresyonu bakımından literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Brustmann ve ark. (134) normal epitelden, hiperplazi ve karsinoma doğru giderek artan bir boyanma tespit etmiştir. Brule ve ark. (153) normal epitel ile karşılaştırıldığında karsinomda galektin3 ekspresyonunun azaldığını bununla beraber sitoplazmik immunreaksiyon gösteren tümör hücrelerinin daha invaze olduğunu bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda endometrial karsinom olgularının hiperplazi ve normal endometrium olgularına göre daha fazla boyanma göstermektedir ($p=0,05$). Buna karşın tümör derecesi gözönüne alındığında, Tablo 14’de de görüldüğü üzere histolojik derece 3 olan karsinom olguları derece 1 olanlara göre daha az boyanma gösteriyordu. Bir başka ifade ile tümör derecesi arttıkça galektin3 boyanması azalmaktadır. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen literatür ile uyumluluk göstermektedir. Histolojik derecenin artması ile galektin3 ekspresyonunun azalması meme ve mesane kanserinde olduğu gibi anti apoptotik mekanizmaların aktive edilmesi ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Meme karsinomunda galektin3’ün azalması ile kanser hücrelerinin histolojik derecesinin arttığı ve tümör ekstrasellüler matriks proteinlerine hücrelerin tutunması (adhezyon) azalarak hücrelerin motilitesinin arttığı gösterilmiştir. Ayrıca galektin3 ekspresyonunun azalması ile tümör rekürrensi arasında ilişki bulunmuştur. Buna benzer olarak erken evre mesane kanserinde düşük galektin3, tümör rekürrensi için prediktif bir faktör olabileceği öne sürülmüştür (154,155,156).

Galektin3 ekspresyonunun azalması tümörün invazyon karakteri ile ilişkili olduğundan myometriuma daha derin invazyon gösteren tümörlerde düşük galektin 3 ekspresyonu beklenilirdi. Ancak bizim çalışmamızda myometriuma daha derin invazyon yapan olgular ile yüzeysel invazyon gösteren olgular arasında galektin3

boyanması bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo.14)($p \geq 0,05$). Tanı grupları arasında galektin3 ekspresyonu ile beraber ki67 indeksini de inceledik. Ki67 proliferasyon indeksi ile galektin3 arasında anlamlı ilişki saptamadık ($p \geq 0,05$)(Tablo.15). Aynı şekilde Evre 3C olgularda galektin 3 boyanma yoğunluğu Evre 1B'ye göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p \geq 0,05$)(Tablo.14). Çalışmamızda yer alan histerektomi materyallerinin az sayıda olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiyi bulamadığımızı düşünmekteyiz. Bu nedenle, daha fazla materyalde galektin3'ün prognostik faktörler ile ilişkisi tekrar araştırılması ve daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi önerilir.

Galektin3'ün bir diğer tartışmalı konusu hücrede yerleşim yeridir. Kanser hücrelerinde galektin3'ün fonksiyonu hücredeki yerleşim yerine göre değiştiği tespit edilmiştir. Sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu vasküler invazyon, tümörde histolojik diferansiasyona, tümör supresyonu veya promotor fonksiyonları ile yakından ilişkili bulunmuştur (152). Üç farklı tipte prostat kanser hücresinde yapılan bir çalışmada galektin3 nükleusta yerleştiğinde anti-tümör etkisi, buna karşın sitoplazmada yerleştiğinde ise tümör progresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (157). Mide karsinomlarında diffüz tipinde intestinal tipine kıyasla nükleer boyanmanın daha kuvvetli olduğu, intestinal tipte ise diffüz tipine göre sitoplazmik boyanmanın belirgin arttığı dikkati çekmiştir (158). Malign melanom dışı derinin kanserlerinde sitoplazmik galektin3 sıklıkla bulunurken kutanöz skuamöz hücreli karsinomlarda bazal hücreli karsinoma göre belirgin şekilde fazla sitoplazmik galektin3 ekspresyonu tespit edilmiştir (159).

Çalışmamızda endometrioid karsinom grubunda galektin3'ün boyanma paterni değişti. Nükleer, sitoplazmik, membranöz ve bunların beraberlikleri izlendi. Histolojik derece 1 tümörlerde daha çok sitoplazmik boyanma görülürken, derece 3 tümörlerde sitoplazmik boyanmanın azaldığı buna karşın nükleus boyanmasının arttığını tespit ettik. Histolojik dereceleri arasında galektin3'ün boyanma paterni bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk ($p < 0,05$).

Tablo 19.'da görüldüğü üzere derece1, derece 2 ve derece 3'de sitoplazmik boyanma oranları sırasıyla; %51,9, %32,0 ve %14,3'tür. Bu bulgumuz, derece1'den, derece 3 tümör hücrelerinin giderek galektin3'ün sitoplazmik boyanmasının azalması

anti-apoptotik mekanizmaların aktivasyonu ile kanser hücrelerinin ölümsüz olmasını sağladığı görüşüyle uyumludur. Derece 3 tümörlerinde daha fazla nükleus boyanmasının görülmesi ise nükleusta siklinD1 ve B-katenin ile beraber gen transkripsiyonunu artırmak suretiyle hücrelerde proliferasyonunu artırdığı yönündeki bilgilerle de uyumludur. Endometrial karsinom olgularında galektin3 immün reaksiyonunu değerlendirirken, nükleer boyanma görülen vakaların yüksek tümör derecesi hakkında bilgi verdiği için, sitoplazmik-nükleer boyanmanın ayrı ayrı değerlendirilmesinin faydalı prognostik faktör olacağını düşünmekteyiz.

Endometriyum karsinomlarında yapılan bir çalışmada galektin3'ün stromal ekspresyonun görülmediği diğer bir çalışmada ise normal endometriyum stromasında %80'inde; hiperplazi olgularının stromasında ise %100'ünde boyanma saptanmıştır. Aynı çalışmada tümör olguları, hiperplazi olguları ile karşılaştırıldığında tümör olgularında stromal galektin3 ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (153,134).

Kolon karsinomunda ekstrasellüler galektin3'ün hücreler arası desmozomlara bağlanarak hem hücrelerin kendi aralarında hem de kanser hücreleri ile stabilizasyonunu sağladığı gösterilmiştir (160).

Bizim çalışmamızda karsinom olgularında histolojik derece artarken, stromal galektin 3 boyanmasının azaldığı ve derece 3 karsinom olguların hiçbirinde stromal boyanma izlenmediğini tespit ettik (Tablo 17). Stromal galektin3 ekspresyonunun azalması kanser hücreleri için invazyon-metastazda kolaylaştırıcı bir faktör olduğu sonucuna vardık. Stromal galektin3 ekspresyonunun azalması ile beraber histolojik derece 3 karsinom olgularının daha çok nükleer boyanması beraber değerlendirildiğinde endometrial karsinomda galektin3, karsinomun metastaz kapasitesi hakkında bilgi verdiği ve patoloji raporunda bulunması gereken faydalı bir immün belirleyici olacağını düşünmekteyiz.

Dil karsinomunda galektin3'ün ekspresyonunun, normalden neoplastik epitele doğru nükleusta belirgin şekilde azaldığı bildirilmiştir. Dil kanseri hastalarında galektin3'ün sitoplazmada aşırı ekspresyonunun düşük sürvi ile ilişkisi bulunmuştur (161). Prostat karsinomlarında nükleer galektin3'ün anti-tümör fonksiyonlara sahip olduğu gösterilmiştir (162). Jones ve ark. (163) meme karsinomlarında yaptığı bir çalışmada ise galektin3'ün nükleer ekspresyonu kısa sağkalım ile ilişkili

bulunmuştur.

Çalışmamızda Evre1B olgularında daha çok sitoplazmik boyanma görülürken Evre1C olgularında sitoplazmik membranöz boyanma daha sık olmasına rağmen evre ile boyanma paterni arasında anlamlı ilişki saptamadık (Tablo 14) ($p>0,05$).

Çalışmamızda galektin3 ekspresyonu ile p53, ki67 proliferasyon indeksi beraber değerlendirildi. Üç immun belirteç arasında anlamlı korelasyon da bulunmamıştır ($p>0,05$).

Değişik organların hem tümör hem normal dokusunun yer aldığı geniş bir çalışmada (1110 tümör, 310 normal doku) GATA3 immun reaksiyonunun değerlendirilerek, GATA3 ile normal dokulardan distal renal tübüller dışında diğer dokuların boyanmadığı saptanmıştır. Tümör dokularında ise primer olarak meme %91 oranında ve ürotelyal karsinomda %86 oranında boyanma saptanmıştır (164). Başka bir çalışmada normal dokulardan epidermis, ektoserviks, memenin duktal epiteli dışında boyanma saptanmazken, meme duktal karsinomunda %96 oranında, ürotelyal karsinomda %100 oranında, derinin skuamöz hücreli karsinomunda %100 oranında, koryokarsinom ve embriyonel karsinomda boyanma saptanmıştır. Aynı çalışmada memenin duktal karsinom metastazlarının %96 sında GATA3 pozitifliği saptanmıştır. Negatif boyanma olan örneklerin ise östrojen reseptör (ER) negatif ve yüksek derece duktal karsinom olduğu dikkati çekmiştir (128). Bu iki çalışmada normal endometrial glandlarında boyanma saptanmamıştır. Endometrial karsinom olgularında ise bir çalışmada 96 vakada 2 sinde boyanma tespit edilirken diğerinde ise boyanma %7 oranını geçmemiştir (164,128).

Bizim çalışmamızda proliferatif endometrium ve atipisiz hiperlazi olguları GATA3 boyanması göstermezken, karsinom olguları %12,9 oranında literatüre göre daha yüksek oranda boyanma gösteriyordu (Tablo 25). Endometrial karsinom ve atipik hiperplazi olgularında birbirine yakın oranda boyanmaları bu iki lezyonun ayırıcı tanısında GATA3'ün kullanılmasının faydasının olmayacağı kanaatindeyiz.

Bir çalışmada GATA3 delesyonu farelerde meme gland hücrelerinde dediferensiasyona, hücrel adezyon kaybına ve luminal hücrelerde proliferasyona sebep olduğu gösterilmiştir. Bunun tersine olarak meme progenitör hücreden zenginleştirilmiş ortama GATA3 ilave edilmesi ile meme progenitör hücrelerinde

luminal diferansiasyon seçilmiştir (131). GATA3 seviyesi meme karsinom hücrelerinde benign duktal hücrelerine göre daha fazla saptanmıştır. Karsinomlar arasında ise GATA3 seviyesi düşük olanların, az diferansiasyonlu ve yüksek tümör dereceli tümörler olduğu gösterilmiştir. Luminal tip meme karsinomlarında GATA3 ekspresyonunun HER2 ve üçlü-negatif meme kanserlerine göre belirgin şekilde yüksek tespit edilmesi, meme karsinomlarında yüksek GATA3 ekspresyonu gösteren tümörler iyi diferansiye olmaya eğilimli ve düşük metastaz potansiyeline sahip iken düşük GATA3 ekspresyonu gösteren tümörleri daha kötü diferansiye olmaya eğilimli ve yüksek metastaz potansiyeline sahip olduğu sonucuna varılmıştır (165,166).

Ingeborg ve ark. endometrial karsinomlarda GATA3'ün prognostik değerini araştıran çalışmasında benign endometrial glandlarına kıyasla endometrial karsinom olgularında kuvvetli immun reaktivite tespit etmişlerdir. Ayrıca memenin agresif fenotiplerinde izlenen düşük GATA3 ekspresyonun aksine çalışmasındaki endometrial karsinom vakalarının agresif formlarında daha fazla GATA3 ekspresyonu saptamıştır. GATA3 ekspresyonu ile kötü prognoz arasındaki ilişkiyi tespit etmişlerdir (167).

Bizim çalışmamızda karsinom olgularında histolojik derece artarken GATA3 skorunun da azaldığı dikkati çekti. Bu sonucumuz Mehra R. ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Tümörün histolojik derecesi ile GATA3 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki olmamasına rağmen histolojik derece 3 olguların daha az GATA3 ekspresyon etmeleri, endometrial karsinomda GATA3 kaybının tümörün histolojik derecesini artıran bir faktör olabileceğini düşündük.

Meme kanserlerinde GATA3 ekspresyonu azaldıkça daha fazla uzak metastaz ve lenf nodu metastazı yapmaktadır. Bir çalışmada meme kanseri hücrelerinde GATA3 ekspresyonu artırılarak, GATA3'ün e-kadherin ekspresyonu artırdığı dolayısıyla tümörün metastaz yapma kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda myometrium ½ dış kısmına invaze eden 10 vakada GATA3 immun reaksiyonu daha yüksekti (Tablo 28). Fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı ölçülmedi. Bunun sebebi tam olarak anlaşılmada endometrial karsinomda birçok molekülde değişiklik olduğu, GATA3'ün bu faktörler içerisindeki rolünü ve diğer faktörlerle ilişkisini aydınlatmak için daha geniş vaka içeren çalışmalarda

tekrar değerlendirilmeye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

6.SONUÇLAR

Bu çalışmada, 62 endometriyum karsinomu olgusunda glipikan3, GLUT-1, galektin3 ve GATA3 ile beraber ki-67 ve p53 ekspresyonu immunohistokimyasal olarak boyanması, klinik ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirdik. Bu dört immunhistokimyasal belirteçin endometriyum karsinomlarında boyanma durumlarını yanı sıra hiperplazi ayırıcı tanısındaki yararı araştırıldı ve şu sonuçlar elde edildi:

- 1- Çalışmaya katılan olguların yaş ortalaması 53 olup endometrioid karsinom olgularının yaş ortalaması (57,21) hiperplazi olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek hesaplandı.
- 2- Endometrioid karsinom olgularının ki67 proliferasyon indeksi hiperplazi olgularına daha yüksek hesaplandı. Ayrıca karsinom olgularında tümör derecesi arttıkça ki67 proliferasyon indeksinde de artış gözledik.
- 3- Endometrioid karsinom olgularında glipikan3 boyanması literatürle uyumlu olarak heterojen karakterde izlendi. Normal endometrium epitelinde eksprese edilmeyen bir molekül olan glipikan3'ün endometrial karsinomda tekrar eksprese edilmesi hücrelerde diferensiyasyon kaybı göstergesi olduğu ve endometriumun benign-malign lezyonları ayırımında kullanılabilecek faydalı bir immun belirteç olabileceği sonucuna vardık.
- 4- Endometrioid karsinomunda derece 1'den 3'e doğru giderek artan yoğunlukta glipikan3 boyanması gözlemlendi. Bununla beraber myometriuma derin invazyon gösteren olgularda daha fazla glipikan3 boyanması saptadık. Bu iki bulgu birlikte değerlendirildiğinde endometrial karsinomlarında glipikan3'ün prognostik faktör olabileceği düşünüldü.
- 5- Glipikan3 boyanması ile GATA3 ve GLUT1 arasında istatistiksel olarak pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi. Bu birliktelik endometrial karsinomda tanı amacıyla her üç immun belirteçin birlikte kullanılabileceğini düşündürmektedir.
- 6- Çalışmamızda endometrioid karsinomda, hiperplazi ve normal endometriuma kıyasla daha fazla GLUT1 immunreaksiyonu gözlemlendi. Ayrıca benign epitelden karsinoma doğru boyanma yüzdeleri giderek artış göstermekteydi.

GLUT1'in benign epitelden maligne doğru progresif şekilde artması benign epitel hücrelerinin malign karakter kazanırken enerji metabolizmasındaki değişiklikleri GLUT1 reseptörü üzerinden gerçekleştirdiği ve endometrium malign transformasyonunda rol alan bir molekül olduğu literatür bilgisi ile uyumlu sonuç elde ettik.

- 7- Çalışmamızda atipili hiperplazi olgularında atipisiz hiperplazilere göre daha yüksek oranda GLUT1 boyanması tespit edildi. Atipili-atipisiz hiperplazi ayırımında GLUT1'in pratikte kullanılmasının yararlı olabileceği sonucuna vardık.
- 8- Endometrial karsinom yüksek dereceli tipinde, düşük dereceli tipine göre daha yüksek GLUT1 boyanması saptandı. Ayrıca karsinom olgularında ki67 proliferatif indeksi ile GLUT1 boyanması arasında pozitif yönlü korelasyon gözlemlendi. Literatürle uyumlu olarak tümör agresifliği ile GLUT1 boyanma yoğunluğunun ilişkili olduğunu tespit ettik.
- 9- GLUT1 boyanma yoğunluğunun tümör agresifliği hakkında bilgi vermesi sebebiyle cerrahi öncesi küretaj materyali patoloji raporunda GLUT1 antikorunun çalışılmasının uygun olacağını düşündük.
- 10-Çalışmamızda endometrial karsinom olgularında GLUT1 boyanması ile tümörün myometrium invazyon derinliği ve evresi arasında bir ilişki saptanmadı.
- 11-Kanser hücreleri bir glukoz analogu olan FDG kullanılarak PET yöntemi ile tespit edilebilmektedir. FDG'nin hücre içerisine girişi, GLUT1 yoğunluğu ile paralellik gösterdiğinden GLUT1 ekspresyonu yüksek olan tümörler PET ile daha kolaylıkla görüntelenebilir. Bu nedenle küretaj materyali patoloji raporunda GLUT1 ekspresyonu hakkında bilgi vermenin radyoloğa faydalı olabileceğini düşündük.
- 12-Çalışmamızda endometrial karsinomda, hiperplazi ve proliferatif endometriuma göre daha fazla galektin3 boyanması saptandı. Karsinom olgularında ise tümör derecesi arttıkça galektin3 boyanması da azalmaktaydı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen literatür ile uyumluydu. Tümör derecesinin artması ile galektin3 ekspresyonundaki

azalma, kanser hücrelerinde anti apoptotik mekanizmaların aktive edilmesi ile ilişkili olduğunu düşündürdü.

- 13-Endometrial karsinom, hiperlazi ve normal endometriumda ki67 proliferasyon indeksi ile galektin3 immunreaksiyonu arasında ilişki saptanmadı. Aynı şekilde myometrium invazyon derinliği ve tümör evresi ile galektin3 immunreaksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi. Daha fazla olguda galektin3'ün prognostik faktörler ile ilişkisi tekrar araştırılması ve daha güvenilir sonuçlar elde edilmesi önerilir.
- 14-Endometrioid karsinom olgularında histolojik derece arttıkça sitoplazmik galektin3 boyanmanın azaldığı aksine nükleer boyanmanın arttığı gözlemlendi. Derece3 tümörlerde daha fazla nükleer boyanmanın gözlenmesi tümörde siklinD1 ve B-katenin ile beraber gen transkripsiyonunu artırmak suretiyle hücrelerde proliferasyonunu tetiklediği; anti-apoptotik mekanizmaların aktivasyonu ile de kanser hücrelerinde ölümsüzlüğü sağladığı literatür bilgisi ile uyumlu bulundu.
- 15-Endometrial karsinom olgularında galektin3 immun reaksiyonunu değerlendirirken, nükleer boyanma yüksek tümör derecesi hakkında bilgi verdiği için, sitoplazmik-nükleer boyanmanın ayrı ayrı değerlendirilmesinin faydalı bir prognostik faktör olacağı düşünüldü.
- 16-Çalışmamızda karsinom olgularında tümör derecesi artarken, stromal galektin3 boyanmasının da azaldığını tespit ettik. Stromal galektin3 ekspresyonunun azalması kanser hücrelerinde invazyon-metastazı kolaylaştırıcı bir faktör olduğu sonucuna varıldı. Galektin3 karsinomun metastaz kapasitesi hakkında bilgi verdiği için patoloji raporunda bulunması gereken faydalı bir immun belirteç olacağını düşündürdü.
- 17-Çalışmamızda galektin3 ile beraber p53 ve ki67 proliferasyon indeksi beraber değerlendirildi. Üç immun belirteç arasında anlamlı korelasyon bulunmadı.
- 18-Çalışmamızda yalnızca endometrial karsinom ve atipik hiperplazi olguları GATA3 boyanması gösterdi. Bu iki grupta GATA3 boyanma yoğunluğu birbirine yakın olması nedeniyle, karsinom-hiperplazi ayırıcı tanısında GATA3'ün kullanmasının faydalı olmayacağını düşündük.

- 19-Karsinom olgularında histolojik derece artarken GATA3 boyanmasının azaldığı gözlemlendi. Derece 3 olguların daha az GATA3 eksprese etmeleri, endometrial karsinomda GATA3 kaybının tümörün histolojik derecesini artıran bir faktör olabileceğini düşündürdü.
- 20-Myometrium $\frac{1}{2}$ dış kısmına invazyonu olan 10 vakada GATA3 immun reaksiyonu daha yüksekti fakat bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı ölçülmedi. GATA3'ün endometrial karsinomda prognostik faktörler ile ilişkisini aydınlatmak için daha geniş vaka içeren çalışmalarda tekrar değerlendirilmeye ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1 Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005; 117: 123–131
- 2 Brinton LA et al Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167:1317–1325
- 3 Sigurd FL. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444: 213–223
- 4 Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88: 14– 24.
- 5 Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-441
- 6 Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma in: Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract. 5th. ed. USA: Springer, 501-559, 2002.
- 7 Gray 1973 Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body, 29 th ed. 1973; 1339-1265
- 8 Gray H. The urogenital sistem. In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body, 29 th ed. 1973; 1339-1265.
- 9 Ronnett BM, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma In: , Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th. ed. USA: Springer, 305-453, 2011.
- 10 Crum CP. The female genital tract. In: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed, China: Elsevier Saunders 2005; 1059-1117
- 11 Stanley J. Robboy. Embryology. Ed: George L. Mutter, Jaime Prat, robboy's pathology of the female reproductive tract. pp. 155, Elsevier Limited 2009
- 12 Noyes 1950, Christiaens et al 1982 Noyes RW, Hertig AW, Rock J, Dating the endometrial biopsy, *Fertil Steril* 1950;1:3.
- 13 Michael R. Hendrickson, Kristen A. Atkins, and Richard L. Kempson. Female Genital System. In: Stacey E. Mills. Histology For Pathologists. 3th ed, USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2007; 1011-1063.
- 14 McCluggage WG, Benign Diseases of the Endometrium In: Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract. 6th. ed. USA: Springer, 305-453, 2011.
- 15 Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Arch Pathol Lab Med.* 2014 Apr; 138(4):484-91
- 16 R. J. Kurman, L. Hedrick Ellenson, B. M. Ronnett (eds.), Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract (6th ed.
- 17 Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. (Eds.): WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th edition).
- 18 http://www.who.int/cancer/country-profiles/tur_en.pdf?ua=1,
- 19 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.
- 20 Austin H, Drews C, Partridge EE A case-control study of endometrial cancer in relation to cigarette smoking, serum estrogen levels, and alcohol use. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:1086–1091
- 21 Andersson M, Storm HH, Mouridsen HT Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*:83:1013–1017
- 22 Cook LS et al Population-based study of tamoxifen therapy and subsequent ovarian, endometrial, and breast cancers. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1359–1364
- 23 Fisher B et al Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–1388

- 24 Voskuil DW et al Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:639–648
- 25 Parazzini F et al The epidemiology of female genital tract cancers. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:169–181
- 26 Levi F et al Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:3575–358
- 27 Risinger JI et al PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res* 1997;57:4736–4738
- 28 Lacey JV Jr et al PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res* 2008;68:6014–6020
- 29 Hayes MP et al PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res* 2006;12:5932–5935
- 30 Lax SF et al The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000;88:814–824
- 31 Esteller M et al MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. *Oncogene* 1998;17:2413–2417
- 32 Enomoto T et al Alterations of the p53 tumor suppressor gene and its association with activation of the c-K-ras-2 protooncogene in premalignant and malignant lesions of the human uterine endometrium. *Cancer Res* 1993;53:1883–1888
- 33 Sherman ME et al Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:963–968
- 34 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM (2008). *Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase*. IARC
- 35 Gitsch G et al Uterine papillary serous carcinoma. A clinical study. *Cancer* 1992; 75:2239–2243
- 36 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
- 37 Longacre TA, Hendrickson MR Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol* 1999;23:69–78
- 38 Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:279–288
- 39 Tobon H, Watkins GJ Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:328–335
- 40 Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: a clinical pathological study, 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982;77:534–540
- 41 Zaino RJ, Kurman RJ Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:154–171
- 42 Zaino RJ et al (1991) The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 68:2293–2302
- 43 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
- 44 Nucci MR, Prasad CJ, Crum CP, Mutter GL. Mucinous endometrial epithelial proliferation: a morphologic spectrum of changes with diverse clinical significance. *Mod Pathol* 1999;1: 1137-1142
- 45 Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman MW, Mutch D, Cohn DE, Walker JL, Moore RG, Downs LS, Soslow RA, Zaino R (2013). Ethologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecol Oncol* 129: 277-284
- 46 Sherman ME et al Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600–610
- 47 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
- 48 Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer* 1976; 37: 872-882
- 49 Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is

-
- characterized by a distinctive profile of p53, Ki67, estrogen, and progesterone expression. *Hum Pathol* 1998; 29: 551-558.
- 50 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.
 - 51 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.
 - 52 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.
 - 53 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.
 - 54 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.
 - 55 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.
 - 56 Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shephard JH. FIGO staging of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 243-249.
 - 57 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.
 - 58 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.
 - 59 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.
 - 60 Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 142-145.
 - 61 Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: nontumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 131-145.
 - 62 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.
 - 63 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.
 - 64 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.
 - 65 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.
 - 66 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.
 - 67 Morris PC, Anderson JR, Anderson B, Buller RE. Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 406-411.
 - 68 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.
 - 69 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.
 - 70 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.

- 71 Taskin M, Lallas TA, Barber HR, Shevchuk MM. Bcl-2 and p53 in endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 728-734.
- 72 (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).
- 73 J. Filmus, M. Capurro The glypican family Nikos K. Karamanos (Ed.), *Extracellular Matrix: Pathobiology and Signaling*, De Gruyter, Berlin/Boston (2012), pp. 209–220
- 74 Ohkawara B, Yamamoto TS, Tada M, Ueno N. Role of glypican 4 in the regulation of convergent extension movements during gastrulation in *Xenopus laevis*. *Development*. 2003 May;130(10):2129-38
- 75 Yan D, Lin X: *Drosophila* glypican Dally-like acts in FGF-receiving cells to modulate FGF signaling during tracheal morphogenesis. *Dev Biol*. 2007, 312:203-16
- 76 Kim H, Xu GL, Borczuk AC, et al. The heparan sulfate proteoglycan GPC3 is a potential lung tumor suppressor. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2003;29:694-701.
- 77 Aviel-Ronen S, Lau SK, Pintilie M, et al. Glypican-3 is overexpressed in lung squamous cell carcinoma, but not in adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2008;21:817-825.
- 78 Li Y, Yang P. GPC5 gene and its related pathways in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:2-5.
- 79 Allen NJ, Bennett ML, Foo LC, Wang GX, Chakraborty C, Smith SJ, Barres BA. Astrocyte glypicans 4 and 6 promote formation of excitatory synapses via GluA1 AMPA receptors. *Nature*. 2012 May 27;486(7403):410-4
- 80 Filmus J, Selleck SB. Glypicans: proteoglycans with a surprise. *J Clin Invest* 2001; 108: 497-501.
- 81 Lander AD, Stipp CS, Ivins JK. The glypican family of heparan sulfate proteoglycans: major cell-surface proteoglycans of the developing nervous system. *Perspect Dev Neurobiol* 1996; 3: 347-358
- 82 Glypicans Jorge Filmus, Mariana Capurro and Jonathan Rast, *Genome Biology* 2008, 9:224.
- 83 Glypican-3 binds to Frizzled and plays a direct role in the stimulation of canonical Wnt signaling *J Cell Sci*. 2014 127(Pt 7):1565-75
- 84 Song H, Shi W, Xiang Y, Filmus J: The loss of glypican-3 induces alterations in Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005, 280:2116-2125.
- 85 Capurro M, Xiang YY, Lobe C, Filmus J. Glypican-3 promotes the growth of hepatocellular carcinoma by stimulating canonical Wnt signaling. *Cancer Res* 2005, 65:6245-6254.
- 86 Lum L, Yao S, Mozer B, Rovescalli A, Von Kessler D, Nirenberg M, Beachy PA: Identification of Hedgehog pathway components by RNAi in *Drosophila* cultured cells. *Science*. 2003 Mar 28;299(5615):2039-45
- 87 Neri G, Gurrieri F, Zanni G, Lin A. Clinical and molecular aspects of the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Oct 2;79(4):279-83.
- 88 Oliver F, Christians JK, Liu X, Rhind S, Verma V, Davison C, Brown SD, Denny P, Keightley PD Regulatory variation at glypican-3 underlies a major growth QTL in mice *PLoS Biol*. 2005 May;3(5):e135.
- 89 Iozzo RV. Heparan sulfate proteoglycans: intricate molecules with intriguing functions. *J Clin Invest*. 2001; 108: 165–7.
- 90 DeBaun MR, Ess J, Saunders S. Simpson Golabi Behmel syndrome: progress toward understanding the molecular basis for overgrowth, malformation, and cancer predisposition. *Mol Genet Metab*. 2001;72:279-286
- 91 Lin H, Huber R, Schlessinger D, et al. Frequent silencing of the GPC3 gene in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 1999; 59: 807-810.
- 92 Murthy SS, Shen T, De Rienzo A, et al. Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma. *Oncogene* 2000; 19: 410-416
- 93 Peters MG, Farias E, Colombo L. Inhibition of invasion and metastasis by glypican-3 in a syngeneic breast cancer model. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 221-232
- 94 Baumhoer D, Tornillo L, Stadlmann S, Roncalli M, Diamantis EK, Terracciano LM. Glypican 3 expression in human nonneoplastic, preneoplastic, and neoplastic tissues: a tissue microarray analysis of 4,387 tissue samples. *Am J Clin Pathol* 2008; 129:899-906
- 95 Zhu ZW, Friess H, Wang L, et al. Enhanced glypican-3 expression differentiates the majority of hepatocellular carcinomas from benign hepatic disorders. *Gut* 2001; 48: 558-564

- 96 Murthy SS, Shen T, De Rienzo A, et al. Expression of GPC3, an X-linked recessive overgrowth gene, is silenced in malignant mesothelioma. *Oncogene* 2000; 19: 410-416.
- 97 Mueckler M, Thorens B The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. *Mol Aspects Med.* 2013 Apr-Jun;34(2-3):121-38.
- 98 Joost HG, Bell GI, Best JD, Birnbaum MJ, Charron MJ, Chen YT, Doege H, James DE, Lodish HF, Moley KH, Moley JF, Mueckler M, et al. Nomenclature of the GLUT/SLC2A family of sugar/polyol transport facilitators. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282:E974–E976.
- 99 Kasahara M, Hinkle PC. Reconstitution and purification of the D-glucose transporter from human erythrocytes. *J Biol Chem* 252: 7384–7390, 1977.
- 100 Frolova AI, Moley KH. Glucose transporters in the uterus: an analysis of tissue distribution and proposed physiological roles. *Reproduction*. 2011 Aug;142(2):211-20.
- 101 Yamaguchi M, Sakata M, Ogura K & Miyake A 1996 Gestational changes of glucose transporter gene expression in the mouse placenta and decidua. *Journal of Endocrinological Investigation* 19 567–569.
- 102 Warburg, O. (1956a). On the origin of cancer cells. *Science* 123, 309–314.
- 103 Warburg, O. (1956b). On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 124, 269–270.
- 104 Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation *Science*. 2009 May 22;324(5930):1029-33.
- 105 Jones RG, Thompson CB Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev.* 2009 Mar 1;23(5):537-48.
- 106 Hsu, P.P., and Sabatini, D.M. (2008). Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* 134, 703–707.
- 107 Macheda ML, Rogers S, Best JD (2005) Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 202:654–662
- 108 Kawamura T, Kusakabe T, Sugino T et al (2001) Expression of glucose transporter-1 in human gastric carcinoma: association with tumor aggressiveness, metastasis, and patient survival. *Cancer* 92:634–641
- 109 Sakashita M, Aoyama N, Minami R et al (2001) Glut1 expression in T1 and T2 stage colorectal carcinomas: its relationship to clinicopathological features. *Eur J Cancer* 37:204–209
- 110 Kalir T, Wang BY, Goldfischer M et al (2002) Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline and malignant ovarian epithelia. *Cancer* 94:1078–1082
- 111 Yang H, Lei CX, Zhang W. Human chorionic gonadotropin (hCG) regulation of galectin-3 expression in endometrial epithelial cells and endometrial stromal cells. *Acta Histochem* 2012; (in press). Epub ahead of print 24 June 2011.
- 112 Thijssen VL, Heusschen R2, Caers J, Griffioen AW Galectin expression in cancer diagnosis and prognosis: A systematic review. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Apr;1855(2):235-47
- 113 Cooper DN. Galectinomics: finding themes in complexity. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Sep 19;1572(2-3):209-31.
- 114 Dumic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Apr;1760(4):616-35.
- 115 R.Y. Yang, D.K. Hsu, F.-T. Liu. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1996;93:6737–6742
- 116 G. Elad-Sfadia, R. Haklai, E. Balan, Y. Kloog. Galectin-3 augments K-Ras activation and triggers a Ras signal that attenuates ERK but not phosphoinositide 3-kinase activity *J. Biol. Chem.* 2004;279:34922–34930
- 117 H.C. Gong, Y. Honjo, P. Nangia-Makker, V. Hogan, N. Mazurak, R.S. Bresalier, A. Raz. The NH2 terminus of galectin-3 governs cellular compartmentalization and functions in cancer cells *Cancer Res.* 1999;59: 6239–6245
- 118 I. Paron, A. Scaloni, A. Pines, A. Bachi, F.-T. Liu, C. Puppini, M. Pandolfi, L. Ledda, C. Di Loreto, G. Damante, G. Tell. Nuclear localization of Galectin-3 in transformed thyroid cells: a role in transcriptional regulation *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003;302:545–553
- 119 T. Shimura, Y. Takenaka, T. Fukumori, S. Tsutsumi, K. Okada, V. Hogan, A. Kikuchi, H. Kuwano, A. Raz. Implication of galectin-3 in Wnt signaling *Cancer Res.*, 65 (2005), pp. 3535–3537
- 120 F. van den Brule, S. Califice, V. Castronovo. Expression of galectins in cancer: a critical review

-
- Glycoconj. J. 2004;19:537–542)
- 121 J. Ochieng, V. Furtak, P. Lukyanov Extracellular functions of galectin-3 Glycoconj. J. 2004;19:527–535
- 122 F.-T. Liu, G.A. Rabinovich Galectins as modulators of tumour progression Nat. Rev., Cancer, 2005;5:29–41
- 123 Nakara S, Oka N, Raz A. On the role of galectin-3 in cancer apoptosis. Apoptosis 2005;10:267–75.
- 124 Yi Wang, Pratima Nangia-Makker, Larry Tait, Vitaly Balan, Victor Hogan, Kenneth J. Pienta, and Avraham Raz. Regulation of Prostate Cancer Progression by Galectin-3 Am J Pathol. 2009 Apr; 174(4): 1515–1523.
- 125 Chou J, Provot S, Werb Z. GATA3 in development and cancer differentiation: cells GATA have it! J Cell Physiol. 2010 Jan;222(1):42–9.
- 126 Takemoto N, Arai K, Miyatake S. Cutting edge: The differential involvement of the N-finger of GATA-3 in chromatin remodeling and transactivation during Th2 development. J Immunol 2002;169:4103–4107.
- 127 Maneechotesuwan K, Yao X, Ito K, Jazrawi E, Usmani OS, Adcock IM, Barnes PJ. Suppression of GATA-3 nuclear import and phosphorylation: A novel mechanism of corticosteroid action in allergic disease. PLoS Med 2009;6:e1000076.
- 128 Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, Rys J, Czapiewski P, Wazny K, Langfort R, Waloszczyk P, Biernat W, Lasota J, Wang Z. GATA3: a multispecific but potentially useful marker in surgical pathology: a systematic analysis of 2500 epithelial and nonepithelial tumors. Am J Surg Pathol. 2014;38(1):13–22.
- 129 Zahirieh A, Nesbit MA, Ali A, Wang K, He N, Stangou M, Bamichas G, Sombolos K, Thakker RV, Pei Y. Functional analysis of a novel GATA3 mutation in a family with the hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(4):2445–50
- 130 Hosoya T, Maillard I, Engel JD. From the cradle to the grave: activities of GATA-3 throughout T-cell development and differentiation. Immunol Rev. 2010;238:110–125.
- 131 Kourou-Mehr H, Slorach EM, Sternlicht MD, Werb Z. GATA-3 maintains the differentiation of the luminal cell fate in the mammary gland. Cell 2006;127:1041–1055.
- 132 Tong Q, Dalgin G, Xu H, et al. Function of GATA transcription factors in preadipocyte-adipocyte transition. Science. 2000;290:134–138.
- 133 Grigorieva IV, Mirczuk S, Gaynor KU, et al. Gata3-deficient mice develop parathyroid abnormalities due to dysregulation of the parathyroid-specific transcription factor Gcm2. J Clin Invest. 2010;120:2144–2155.,
- 134 Brustmann H, Riss D, Naudé S et al Galectin-3 Expression in Normal, Hyperplastic, and Neoplastic Endometrial Tissues Pathol. Res. Pract. 2003; 199: 151–158
- 135 Wang BY, Kalir T, Sabo E et al. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic, and malignant endometrial epithelia. Cancer 2000; 88: 2774–81
- 136 Abdul-Al HM, et al. (2008) Glypican-3 expression in benign liver tissue with active hepatitis C: implications for the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Hum. Pathol. 39, 209–212.).
- 137 Bezerra SM, Lotan TL, Faraj SF, Karraam S, Sharma R, Schoenberg M, Bivalacqua TJ, Netto GJ. GATA3 expression in small cell carcinoma of bladder and prostate and its potential role in determining primary tumor origin. Hum Pathol. 2014;45(8):1682–7.
- 138 Kakar S, Gown AM, Goodman ZD, Ferrell LD. Best practices in diagnostic immunohistochemistry: hepatocellular carcinoma versus metastatic neoplasms. Arch Pathol Lab Med 2007; 131: 1648–1654.
- 139 Yamauchi N, Watanabe A, Hishinuma M, et al. The glypican 3 oncofetal protein is a promising diagnostic marker for hepatocellular carcinoma. Modern Pathol. 2005; 18: 1591–8
- 140 Libbrecht L, Severi T, Cassiman D, et al. Glypican-3 expression distinguishes small hepatocellular carcinomas from cirrhosis, dysplastic nodules, and focal nodular hyperplasia-like nodules. Am J Surg Pathol 2006; 30: 1405–1411
- 141 Kandil D, Leiman G, Allegrretta M, et al. Glypican-3 immunocytochemistry in liver fine needle aspirates: a novel stain to assist in the differentiation of benign and malignant liver lesions. Cancer.

-
- 2007; 111: 316-322
- 142 Shirakawa H, Suzuki H, Shimomura M, Kojima M, Gotohda N, Takahashi S, Nakagohri T, Konishi M, Kobayashi N, Kinoshita T, Nakatsura T. Glypican-3 expression is correlated with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci.* 2009;100(8):1403-7.
 - 143 Pan Z, Chen C, Long H, Lei C, Tang G, Li L, Feng J, Chen F. Overexpression of GPC3 inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion through induction of apoptosis. *Mol Med Rep.* 2013 ;7(3):969-74.
 - 144 Yuan DH, Xie HH, Wang Y, Meng CY, Yang LP, Feng YC, Song JG, Zou X, Wu KC, Liu J., Expression and significance of glypican-3 in colorectal cancer, *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2008;10;88(22):1540-2.
 - 145 Carvalho KC, Cunha IW, Rocha RM, Ayala FR, Cajaiba MM, Begnami MD, Vilela RS, Paiva GR, Andrade RG, Soares FA. GLUT1 expression in malignant tumors and its use as an immunodiagnostic marker. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(6):965-72.
 - 146-Krzeslak A, Wojcik-Krowiranda K, Forma E, Jozwiak P, Romanowicz H, Bienkiewicz A, Brys M, Expression of GLUT1 and GLUT3 Glucose Transporters in Endometrial and Breast Cancers , *Pathol. Oncol. Res.* (2012) 18:721–728
 - 147 Ashton-Sager A, Paulino AF, Afify AM. GLUT-1 is preferentially expressed in atypical endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2006 Jun;14(2):187-92.
 - 148 Jans J, van Dijk JH, van Schelven S, van der Groep P, Willems SH, Jonges TN, et al. Expression and localization of hypoxia proteins in prostate cancer: prognostic implications after radical prostatectomy. *Urology.* 2010;75:786-92
 - 149 Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2015 Sep 4. pii: S0140-6736(15)00130-0.
 - 150 Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer.* 2002;2:683–693.
 - 151 Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, et al. (F-18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res.* 2000;6:1279–1287.
 - 152 Song L, Tang JW, Owusu L, Sun MZ, Wu J, Zhang J. Galectin-3 in cancer. *Clin Chim Acta.* 2014;20;431:185-91.
 - 153 Van den Brule FA, Buicu C, Berchuck A, et al. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1, and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996;27:1185–91
 - 154 Song YK, Billiar TR, Lee YJ Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide. *Am J Pathol.* 2002 Mar;160(3):1069-75.
 - 155 Kramer MW, Kuczyk MA, Hennenlotter J, Serth J, Schilling D, Stenzl A, Merseburger AS. Decreased expression of galectin-3 predicts tumour recurrence in pTa bladder cancer. *Oncol Rep.* 2008 Dec;20(6):1403-8.
 - 156 Yamaki S, Fujii T, Yajima R, Hirakata T, Yamaguchi S, Fujisawa T, Tsutsumi S, Asao T, Yanagita Y, Iijima M, Kuwano H. Clinicopathological significance of decreased galectin-3 expression and the long-term prognosis in patients with breast cancer. *Surg Today.* 2013;43(8):901-5.
 - 157 S. Califice, V. Castronovo, M. Bracke, F. van den Brûle Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3 *Oncogene*, 2004;23 (45):7527–7536.
 - 158 S.E. Baldus, T.K. Zirbes, M. Weingarten, et al., Increased galectin-3 expression in gastric cancer: correlations with histopathological subtypes, galactosylated antigens and tumor cell proliferation, *Tumour Biol*, 2000;21 (5):258–266
 - 159 G. Radosavljevic, I. Jovanovic, I. Majstorovic, et al., Deletion of galectin-3 in the host attenuates metastasis of murine melanoma by modulating tumor adhesion and NK cell activity *Clin Exp Metastasis*, 28 (5) (2011), pp. 451–462
 - 160 JiangK, RankinC, NavaP, SumaginR, KamekuraR, StowellS, et al. Galectin-3 regulates desmoglein-2 and intestinal epithelial intercellular adhesion. *J Biol Chem* 2014;289(15):10510–7.
 - 161 Honjo, Y., Hidenori, I., Akahani, S., Yoshii, T., Takenaka, Y., Hattori, K., Tomiyama, Y., Raz, A., and Kubot, T. Expression of cytoplasmic galectin-3 as a prognostic marker in tongue carcinoma.

-
- Clin. Cancer Res., 6: 4635–4640, 2000.
- 162 Califice S, Castronovo V, Bracke M, van den Brûle F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene*. 2004;30;23(45):7527-36
- 163 Jones C, Mackay A, Grigoridas A, Cossu A, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Expression Profiling of purified normal luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 3037-3045.
- 164 Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues: a useful immunomarker for breast and urothelial carcinomas. *Am J Clin Pathol*. 2012 Jul;138(1):57-64.
- 165 Mehra R, Varambally S, Ding L, Shen R, Sabel MS, Ghosh D, Chinnaiyan AM, Kleer CG. Identification of GATA3 as a breast cancer prognostic marker by global gene expression meta-analysis. *Cancer Res* 2005;65:11259–11264.
- 166 McCleskey BC, Penedo TL, Zhang K, Hameed O, Siegal GP, Wei S. GATA3 Expression in Advanced Breast Cancer: Prognostic Value and Organ-Specific Relapse. *Am J Clin Pathol*. 2015;144(5):756-63.
- 167 Engelsen IB, Stefansson IM, Akslen LA, Salvesen HB. GATA3 expression in estrogen receptor alpha-negative endometrial carcinomas identifies aggressive tumors with high proliferation and poor patient survival. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):543.e1-7
- 168 Yan W, Cao QJ, Arenas RB, et al. GATA3 inhibits breast cancer metastasis through the reversal of epithelial-mesenchymal transition. *J Biol Chem*. 2010;285:14042-14051