



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
MMP9 VE FASCIN-1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ

Dr. Fahriye Seçil TECELLİOĞLU
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Nusret AKPOLAT

ARALIK 2017



T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
MMP9 VE FASCIN-1 EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ

Dr. Fahriye Seçil TECELLİOĞLU
UZMANLIK TEZİ

Danışman
Prof. Dr. Nusret AKPOLAT

ARALIK 2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ	iii
ŞEKİL DİZİNİ	iv
TABLO DİZİNİ	v
SİMGE ve KISALTMALAR.....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uterus Embriyolojisi	3
2.2. Uterus Anatomisi.....	3
2.3. Uterus Histolojisi.....	4
2.4. Anormal Uterin Kanama ve Hiperplazi.....	7
2.5. Endometrial Karsinom.....	9
2.5.1. Epidemiyoloji.....	9
2.5.2. Sınıflandırma	10
2.5.3. Risk faktörleri	13
2.5.4. Endometrioid Karsinom.....	15
2.5.5. Müsinöz Karsinom.....	17
2.5.6. Seröz Karsinom.....	17
2.5.7. Berrak Hücreli Karsinom.....	18
2.5.8. Nöroendokrin Tümörler	19
2.5.9. Mikst Karsinom	19
2.5.10. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom.....	19
2.5.11. Karsinosarkom	20
2.5.12. Diğer Endometrial Karsinom Türleri.....	20
2.5.13. İmmünohistokimyasal Profil.....	20
2.5.14. Genetik Profil Ve Moleküler Özellikler	21
2.5.15. Prognostik Faktörler	22
2.5.16. Endometrial Karsinomda Yayılım ve Metastaz.....	28
2.5.17. Endometrial Karsinom Tedavi.....	29
2.6. Epitelyal-Mezenkimal Transizyon (EMT).....	30
2.7. MMP9	31
2.8. Fascin-1.....	32

3. MATERYAL ve METOT	34
3.1. Olgu Seçimi.....	34
3.2. İncelenen Parametreler	34
3.3. Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	34
3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi.....	35
3.4.1. Fascin-1.....	35
3.4.2. MMP-9.....	35
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA.....	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	59
ÖZET	61
ABSTRACT.....	62
KAYNAKLAR	63

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, öğretme ve eğitime çabasında olan, mesleki yaşamıma yön veren, zorluklarda her zaman destek alabildiğim, her zaman saygı ve sevgi ile hatırlayacağım değerli hocalarım sayın Prof. Dr. Nusret Akpolat, Prof. Dr. Neşe Karadağ, Doç. Dr. Emine Şamdancı, Doç. Dr. Hasan Gökçe, Yrd. Doç. Dr. Nurhan Şahin, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur Akatlı ve Yrd. Doç. Dr. Saadet Alan'a;

Çalışmanın istatistik kısmında büyük emek veren Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na;

Asistanlığım boyunca birlikte uyum içinde çalıştığım arkadaşlarım Dr. Buket Akyüz Erdoğan, Dr. Semra Gürünlüoğlu, Dr. Tuğba Biri, Dr. Mehmet Özcan, Dr. Merve Güvenç ve Dr. Şeyma Erkek'e;

Asistanlığım ve özellikle tez çalışmalarım esnasında yardımlarını esirgemeyen başta Mustafa Hüz ve Şehnaz Zengin olmak üzere İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı makroskopi, kesit, immünohistokimya, histokimya teknikerleri, sekreterleri ve tüm personeline;

Her anımda yanımda olan, her durumda destek olan sevgili eşim ve canım aileme tüm emekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fahriye Seçil TECELLİOĞLU

Aralık, 2017

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 2.1. Uterus anatomisi.....	4
Şekil 2.2: Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımı.....	10
Şekil 4.1.A-B. FIGO Grade 2 Endometrioid tip endometrial karsinom (A), MMP9 ekspresyonu (B)	46
Şekil 4.2.A-B. Yüksek dereceli endometrioid karsinom, lenfovasküler invazyon (A), MMP9 ekspresyonu (B).....	47
Şekil 4.3.A-B. Yüksek dereceli endometrial karsinom, solid alanlar (A), Fascin-1 ile zayıf ekspresyonu (B)	48
Şekil 4.4. A-B.Düşük dereceli endometrioid karsinomda skuamöz morüller (A), Fascin-1 ile diffüz ve kuvvetli ekspresyon (B).....	49

TABLO DİZİNİ

Tablo 2.1.: Endometrial hiperplazi ve adenokarsinomların mikroskopik ayrımı	9
Tablo 2.2.: DSÖ-2014 Endometrial Karsinom sınıflandırılması	11
Tablo 2.3: Endometrioid ve non-endometrioid endometrial adenokarsinomlar arasındaki farklar	12
Tablo 2.4: Endometrial karsinomun prognostik faktörleri	22
Tablo 2.5 : Endometrial Karsinom patolojik evreleme	23
Tablo 2.6 : Endometrial karsinom histolojik dereceleme (FIGO-2009)	25
Tablo 2.7 : Endometrial Karsinom nükleer dereceleme (FIGO-2009)	25
Tablo 4.1: Olguların FIGO gradelerine göre yaş dağılımları.....	37
Tablo 4.2: Olguların FIGO gradelerine göre tümör çapı dağılımları.....	38
Tablo 4.3 : Olguların FIGO evrelerine göre yaş dağılımı	38
Tablo 4.4: Olguların FIGO evrelerine göre tümör çapı gruplarının dağılımı	39
Tablo 4.5: Olguların prognostik parametrelere dayalı tümör çapı gruplarının dağılımı	40
Tablo 4.6: Olguların prognostik parametrelere dayalı yaş dağılımı	41
Tablo 4.7: Olguların FIGO gradelerine göre Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı	42
Tablo 4.8: Olguların FIGO gradelerine göre MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı	42
Tablo 4.9: Olguların FIGO evrelerine göre Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımları.....	43
Tablo 4.10: Olguların FIGO evrelerine göre MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımları.....	43
Tablo 4.11: Olguların prognostik parametrelere dayalı Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı.....	44
Tablo 4.12: Olguların prognostik parametrelere dayalı MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı.....	45

SİMGE ve KISALTMALAR

DSÖ-WHO: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organisation)

FIGO: Uluslararası Jinekolojik Obstetrik Federasyonu (International Federation Of Gynecology And Obstetrics)

EIN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi

EGD: Endoservikal Glandüler Displazi

EIC: Endometrial İntraepitelyal Karsinom

HNPPC: Herediter non-polipozis kolorektal karsinom sendromu

PCOS: Polikistik Over Sendromu

ISGP: Uluslararası jinekolojik patologlar topluluğu (International Society of Gynecological Pathologists)

MMMT: Malign Müllerian Mikst Tümör

SEİK: Seröz Endometrial İntraepitelyal Karsinom

KHNEK: Küçük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

BHNEK: Büyük Hücreli Nöroendokrin Karsinom

AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (American Joint Committee On Cancer)

UICC: Uluslararası Kanser Savaş Birliği (International Union Against Cancer)

MELF: Mikrokistik, elongate ve fragmant

EMT: Epitelyal-Mezenkimal Transizyon

ECM: Ekstrasellüler matriks

MMP: Matriks Metalloproteinaz

PBS: Phosphate Buffered Saline Solution

IHK: İmmünohistokimya

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial karsinom kadınlarda dünyada en sık görülen altıncı sıradaki kanser olup jinekolojik kanserler arasında ise serviks uteri kanseri sonrası ikinci sıradadır(1). Türkiyede kadınlar arasında sıklığı 2014 kanser istatistiklerine göre 5. sıradadır. Bu sebeplerden dolayı önemli bir halk sağlığı problemidir.

Klinikte en sık bulgu vajinal kanamadır. İnsidental de yakalanabilir.

Tarihte ilk defa Bokhmann'ın önerdiği dualistik model çeşitli güncellemelerle günümüzde de geçerliliğini korumaya devam etmiştir. Bu sistemde Bokhmann endometrial karsinomlu vakaları klinik, endokrin ve morfolojik özelliklerine dayanarak iki gruba ayırmıştır. Birinci grup karşılanmamış östrojen maruziyetine bağlı ortaya çıkan ve prekürsör lezyonu endometrial hiperplazidir. Bu grubun prototipi endometrioid karsinomdur. Seröz karsinomun prototipini oluşturduğu diğer grup ise östrojenle ilişkisiz olup p53 mutasyonu ile ilişkilidir.

Endometrial kanserlerin %80'ini endometrioid tip endometrial kanserler oluşturur. Bunların da çoğu iyi-orta derece diferansiye ve iyi prognoza sahiptirler. Literatürde endometrioid tipte FIGO evre I hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranı %87 olarak verilmiştir(2). Bu vakaların büyük kısmını temsil etmektedir fakat kalan kısımda yine evre I hastaların kötü prognoza sahip olduğu görülmektedir.

Kanserin invazyon mekanizması birçok araştırmacının üzerinde çalıştığı ve hızla gelişen bir konudur. Erken evre hastalıkta kanserin agresifliğinin belirlenmesi hastanın klinik gidişinin ve geliştirilebilecek hedefe yönelik tedavi açısından oldukça önemlidir.

Epitelyal-Mezenkimal Transformasyon (EMT) yoluyla, karsinom dokusundaki epitelyal hücreler mezenkimal özellikler kazanarak invazyon yapar (3). İnvazyon mekanizmasını anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda birçok mediatörün yer aldığı kompleks yollar tanımlanmıştır. Buradaki mediatörlerden Matriks Metalloproteinazların Gelatinaz subtipi (MMP2-MMP9) özellikle lokal invazyonda adı geçen proteinlerdir (4). EMT mekanizmasında yapılan in-vitro çalışmalarda Fascin-1'in oldukça önemli rolü olduğu vurgulanmıştır(5).

Endometrioid karsinomun toplumdaki sıklığı ve bir kısmının prognozunun kötü seyretmesi sebebiyle kanserin invaziv potansiyelinin anlaşılması oldukça önemlidir. Biz

de bu çalışmada, endometrioid karsinomlu vakalarda klasik prognostik parametrelerle MMP9 ve Fascin-1 ekspresyonunu karşılaştırarak kanserin invaziv potansiyelini görüntülemeye yönelik güvenilir bir biyobelirteç bulmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

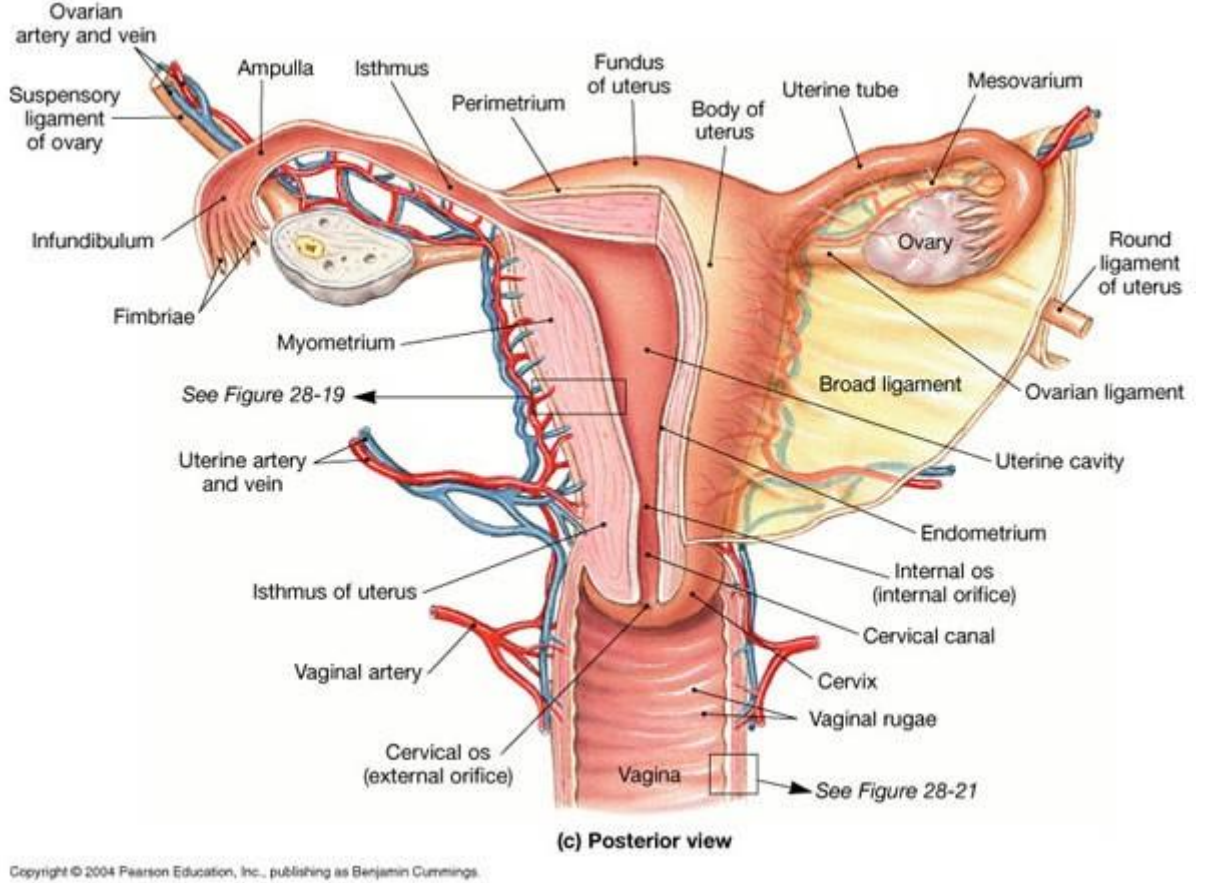
Kadın genital sistem, pelvisteki yerleşimlerine bağlı olarak internal ve eksternal olmak üzere iki grupta incelenir. İnternal grupta overler, tuba uterinalar, uterus ve vajina; eksternal grupta mons pubis, labia majör ve minör, klitoris, bulbus vestibuli ve büyük vestibüler glandlar yer alır (6). Embriyolojik dönemde 6. gestasyonel haftada ürogenital sinüs ve mezonefrik (Wolffian) duktus iyi gelişmiş durumdadır. Bu arada paramezonefrik (müllerian) duktuslar gelişmeye başlar. Müllerian İnhibitör Madde sentezleyen testis yokluğunda (overleriyle birlikte normal dişi fetüs veya non-fonksiyone gonadlarıyla birlikte fetüste) Mülleryen yapılar kalır, mezonefrik duktus regrese olur (7). Paramezonefrik duktus gonadal kabartının ön yan yüzünde sölom epitelinin uzunlamasına invajinasyonu şeklinde yükselir. Baş kısmı sölom boşluğuna açılır. Kuyruk kısmı önce mezonefrik kanalın dış kısmında ilerler, sonra onu çaprazlar ve her iki tarafın paramezonefrik duktusları 8.-9. gestasyonel haftalar arasında orta hatta birbirlerine yaklaşarak kaynaşır. Birleşmiş borular uterin kanal, serviks ve vajinanın 1/3 üst kısmını oluşturur. Paramezonefrik duktusun birleşmemiş baş kısmı ve mezonefrik duktusu çaprazlayan kısımlardan tuba uterinalar gelişir (3,4). 20. gestasyonel haftaya kadar endometrium kalın fibromüsküler stromanın desteklediği tek sıralı kolumnar epitelden oluşur. 20. Haftadan sonra yüzey epitelinin altındaki stromaya invajinasyonu ile forme glandüler yapılar alttaki myometriuma uzanır. Doğumda endometrium kalınlığı 0,5 mm'den daha incedir, tıpkı postmenopozal kadınlarda olduğu gibi yüzey ve glandlar alçak kolumnar-küboidal yapıdadır ve sekretuar-proliferatif özellikler göstermez (2).

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, pelvis boşluğunda mesane ile rektum arasında bulunur. Abdominal bölümü, tuba uterina ile pelvik bölümü, vajina ile birleşir. Yaklaşık ölçüleri 7,5 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde, 2.75 cm kalınlığındadır ve 30-40 gr ağırlığındadır. Uterus yapısal fonksiyonel açıdan korpus uteri ve serviks uteri olmak üzere iki kısma ayrılır.

Uterusun 2/3 üst kısmına korpus uteri denir. Tuba uterinaların bağlandığı yerin yukarısında kalan bölüm fundus uteri adını alır(6). Korpus uterinin servikse uzanan kısmının adı isthmustur. İsthmus yaklaşık 0,5 cm uzunluktadır(9). Serviks uteri, isthmus

uteri ile vajina arasında kalan bölümdür, yaklaşık 2 cm uzunluğunda olan bu bölüm uterusun 1/3'ünü oluşturur.



Şekil 2.1. Uterus anatomisi

Uterusu taşıyan üç önemli bağ lig. transversum cervicis, lig. pubocervicale ve lig. sacrocervicale'dir. Uterusu internal iliak arterin dalı olan uterin arterler besler, uterin venler internal iliak venlere açılır. Fundus ve korpusun lenf kanalları preaortik ve paraaortik lenf nodlarına, korpusun lenf kanalları ingüinal süperfisiyel lenf nodlarına, serviksin lenf kanalları internal iliak sakral lenf nodlarına açılırlar (6).

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus üç histolojik kata sahiptir; seroza katına perimetrium, kas katına miyometrium, mukoza katına endometrium denir. Perimetrium uterusun en dış tabakasıdır; fundus ve korpus kısmının arka yüzleri visseral periton ve bağ dokudan oluşan seroza ile kaplıyken mesaneye komşu ön yüz adventisya ile kaplıdır(10).

Miyometrium 12 mm kalınlığında, yassı ve silindirik düz kas demetlerinden oluşmuş en kalın bölümdür. Birbirine geçmiş 3 kas tabakasından oluşur. Orta tabakada büyük kan ve lenf damarları bulunur. Uterus, servikse doğru incelirken kas dokusu inceler yerini fibröz bağ doku alır. Miyometrium overlerden salınan östrojen hormonunun etkisi altında kalınlığını değiştirir (8).

Endometrium, epitelyal(yüzey ve gland) ve mezenkimal(stromal ve vasküler) komponentlerden oluşur(7). Endometriumun üst 2/3'lik kısmını fonksiyonel tabaka, alt 1/3'lük kısmını bazal tabaka oluşturur. Doğurgan dönemde overlerden salınan östrojen ve progesteronun etkisiyle siklik büyüme, dökülme ve yeniden büyüme gerçekleşir. Endometrial morfoloji bu dönemde östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak değişir(2). Bu etki özellikle fonksiyonel tabakada görülür. Bazal tabaka zayıf proliferatif glandlardan yoğun içi stromadan oluşur, miyometriuma bitişiktir. Karakteristik olarak endometrium-miyometrium bileşkesi düz kas ve stroma iç içe geçmiş, karışmış olarak görülür. Buradaki yoğunlaşma yanlış olarak endometriumun miyometriumdan patolojik olarak izole kaldığının göstergesi olabilir. Bu da endometrial karsinomda süperfisyal miyometrial invazyon varlığını değerlendirmede önemlidir. Daha az önemli olarak da adenomyozis değerlendirmesinde bu alan önemlidir. Bazal tabaka rezerv hücreleri barındırdığından endometrial üretimde büyük rol oynar. Bazal tabakada menstrüel siklus boyunca morfoloji çok değişmez; psödostratifiye elonge nükleuslu, nadir mitotik figürlerin bulunduğu ve yoğun bazofilik kromatine sahip zayıf proliferatif glandlardan oluşur(7).

Menstrüel siklus 28 gün olarak standardize edildiğinde 1. gün adet ilk günüdür ve 14. güne kadar proliferasyon dönemidir, 14. gündeki ovulasyon sonrası sekretuar dönem başlar(11).

Proliferasyon fazında mensrüyasyonun ilk günlerinde bazal tabaka ve fonksiyonel tabakanın bazal kısımları kalmıştır, siklusun 3-4. günlerinde östrojen etkisiyle proliferasyona başlar, 5-14. günlerde (ovulasyona kadar) endometriumda glandüler, stromal ve vasküler büyüme gerçekleşir ve proliferatif fazın sonunda kalınlığını 4-5 mm'ye çıkarır. Endometrial glandlar uniform, geniş ve düzenli aralıklıdır. Arada lümeni genişlemiş glandlar da izlenebilir, tanısal önemi yoktur. Mitotik figürler proliferasyon fazında tanı koydurucu özelliktedir. Glandüler epitel orta derecede bazofilik sitoplazmalı küboidal veya alçak kolumnar epitelten oluşmaktadır. Nükleuslar oval veya yuvarlaktır.

Proliferatif aktivite siklusun 8-10. günleri arasında maksimumdur. Glandüler epitel daha çok stratifiyedir ve mitozlar görünebilir. Geç proliferatif fazda glandlar kıvrımlı hale gelir, şekil ve boyut farklılıkları görülebilir. Nadir subnükleer vakuoller bu fazın özelliğidir. Proliferatif faz boyunca stroma yoğun sellülerdir, bu hücreler hiperkromatik, yuvarlak ya da oval nükleuslu, sitoplazmik sınırları belirsizdir. Stromada glanlardakinden az olmak üzere mitoz görülür, ince duvarlı damar yapıları vardır. Mitoz geç proliferatif faza doğru azalır ve stromada ödem görülür(2,7,12).

Sekretuar fazda postovulatuvar korpus luteumdan salınan progesterona yanıt olarak glandüler sekresyon, stromal matürasyon ve vasküler diferansiyasyon görülür. Endometrial kalınlık 7-8 mm'ye ulaşmıştır. Sekretuar faz 3 evrede incelenebilir; erken sekretuar faz (postovulatuvar 2-4. gün; normal siklusta 16-18. gün), midsekretuar faz (postovulatuvar 5-9. gün; normal siklusta 19-23. gün), geç sekretuar faz (postovulatuvar 10-14. gün; normal siklusta 24-28. gün)(2,7,12).

Erken sekretuar fazda glandlar hala tübüler görünümündedir, mitoz görünebilir ve seyrek subnükleer vakuoller izlenir. Subnükleer vakuoller fonksiyonel tabakanın orta kısmında başlar ve giderek yaygınlaşır, en az %50 glandda ve bu glandların en az %50 hücresinde görüldüğünde ovulasyonu gösterir. Erken sekretuar dönemdeki stroma geç proliferatif fazdaki stromadan ayrılamayabilir(2,7,12).

Midsekretuar fazda glandüler sekresyonun derecesi artar, vakuoller supranükleer kısma yer değiştirir ve glandüler lümende sekresyon mevcuttur. Glandlar genellikle angüler şekillidir, mitoz artık izlenmez. Özellikle 22-23. günlerde stromal ödem ilerleyici şekilde iyice artar. Spiral arterioller belirginleşir. Stromal hücrelerde predesidualizasyon başlar(2,7,12).

Geç sekretuar fazda glandüler sekretuar aktivitede azalma, glandlarda serrasyon, stromada predesidualizasyonda artış görülür. Stromal predesidualizasyon özellikle spiral arteriollerin çevresinde ve yüzey epitelinin altında (stratum compactum) belirgindir. Mitozlar 26-27. Günlerde yeniden görülmeye başlar. Stromada granüler lenfositler ve nötrofiller görülür. Glandlar sırt sırta vermiş, sıkıca paketlenmiş gibidir bu görüntü hiperplastik endometriumdan ayırd edilmelidir. Premenstrüel günlerde glandlarda apoptotik aktivite, küçük damarlarda fibrin trombüsleri, stromaya eritrosit ekstrasvazasyonu ile fokal nekroz ve hemoraji görünebilir(2,7,12).

Menstrüel faz normal menstrüel siklusun 28. Gününden sonra glandüler ve stromal yıkımla karakterizedir. Genellikle 4 gün sürer, glandlar testere dişi ve kollabe görünümündedir. Stroma yoğunlaşmış ve kollabe görünümündedir, stromal hücre aggregatları sıkıca paketlenmiş topçuklar (blue balls) oluşturur. Stromanın predesidual görünümü kaybolmuştur. Nekrotik debri, nötrofil infiltrasyonu, interstisyel hemoraji ve fibrin birikimi görülür. Apoptotik cisimcikler gland ve stromada izlenir. Endometrial yıkım sonrası yüzey mikropapiller yapıda görülebilir bu görünüm rejenerasyon veya dejenerasyon sürecinde ortaya çıkar. Menstrüel fazın 3-4. günlerinde proliferasyon başlar ve siklus devam eder(2,7,12).

2.4. Anormal Uterin Kanama ve Hiperplazi

Normal menstrüasyon, ovülasyonun olduğu bir menstrüel siklusa sekresyon dönemi ardından 5 günü geçmeyen kanamalardır. Bu koşulu sağlamayan tüm kanamalar anormal uterin kanama başlığı altında toplanır. Bu durumun başlıca nedenleri endometriozis, submüköz miyom, endometrial polip veya özellikle postmenopozal bir hastada kanser gibi lezyonlardır. Postmenopozal hastalarda, %5-15'inde neden endometrial kanser olup poliplerde de aynı oran geçerlidir. Bununla birlikte postmenopozal kanamaların yaridan çoğunda küretaj materyalindeki tek bulgu atrofidir.

Doğurganlık çağında organik bir nedenle ilişkili olmayan kanamalar disfonksiyonel uterin kanama başlığı altında incelenir. Ovulatuvar ve daha sık rastlanan nonovulatuvar kanama kategorilerine ayrılır.

Ovulatuvar grupta kanama yetersiz proliferatif faz, yetersiz sekretuar faz ya da endometriumun düzensiz dökülmesi nedenlerine bağlı olabilir.

Anovulatuvar siklus, siklusun sekretuar patern görülmesi gereken zamanında proliferatif endometrium görülmesiyle tanınır. Perimenopozal yaşlarda sıkça görülür. Bunun dışında adölesanda karşılanmamış östrojenik etkide (Stein-Leventhal sendromu), ileri yaşta eksojen östrojen kullanımı ve obezitede görülebilir. Kronik anovulatuvar sikluslarla glandlar yoğun proliferasyon gösterir, ne normal proliferatif endometrium benzer ne de hiperplastiktir. Bu duruma düzensiz proliferatif endometrium adı verilir. Uzamış sürekli östrojen uyarımı endometrial hiperplazi ile sonuçlanır. Bu da küretaj materyallerinde düzensiz proliferatif endometriumdan, adenokarsinom görünümüne kadar geniş bir aralıkta görüntüye sebep olur(2,11,12).

Düzensiz büyüklük ve şekillerde, proliferatif endometriuma kıyasla gland/stroma oranının arttığı gland proliferasyonuna endometrial hiperplazi denir. Endometrial hiperplazinin yıllar içinde birçok sınıflaması önerilmiş olup şimdiye kadar en yaygın kullanılan ve DSÖ onayını alan sınıflama Kurman ve Norris tarafından 1986'da önerilen, hiperplazi ve atipik hiperplazi ile her ikisinin basit ve kompleks olarak alt tiplendirme yapıldığı şemadır(13). Günümüzde bu şemada basit ve kompleks alt tipler kaldırılmış olup yalnızca atipili ve atipisiz hiperplazi olarak sınıflandırılmıştır. Atipisiz hiperplazilerin %10'unda atipili hiperplazilerin %40'ında karsinom gelişimi görülür(2,11).

Hiperplazi karşılanmamış östrojenik uyarım sonucu gelişir, çoğu hastada persistan anovulasyon veya eksojen hormon kullanımı mevcuttur(2).

Atipisiz hiperplazi gland/stroma oranı artışı ve anormal yapısal paternle karakterizedir. Glandlarda tipik olarak boyut ve şekli farklılıkları mevcuttur. Glandlarda dilatasyon ve dışarı doğru çıkıntı oluşturma gibi düşük dereceli yapısal anomaliler görülür. Basit hiperplazide kistik dilate ve seyrek dışa çıkıntı yapan glandlar yoğun sellüler stroma ile çevrelenir. Yapısal anomalilerin artışı, gland kalabalıklaşması, sırt sırta vermesi, kompleks ve dallanmış halde düzensiz sınırlar, lümene papiller çıkıntılar ile kompleks hiperplazi görülür. Hücrel atipi varlığında atipik hiperplazi/endometrial intraepitelyal neoplaziden bahsedilir(2,11,12).

Şiddetli bir hiperplazi olgusuyla iyi diferansiye bir adenokarsinomu ayırmak oldukça zor olabilir. Karsinomu destekleyen morfoloji özellikler içinde polarite kaybı ile belirgin pleomorfizm, bozuk düzenlenim gösteren glandların kompleks yapıda dallanması, yaygın papiller oluşumlar, glandlarda solid veya kribriform bir görünüm alan kaynaşma paterni ve desmoplastik stromadır. Ayrıca stroma desteği olmayan intraglandüler hücre köprüleri ve gland lümeninde nötrofiller ve nükleer debrinin bulunması da karsinom tanısında oldukça önemlidir. Hiperplazi ile çeşitli endometrial metaplaziler de görülebilir bunlar ancak birbirlerine eşlik eder, ayrı ayrı değerlendirilmelidir(11).

Çoğu endometrioid tip endometrial adenokarsinom olgusundan önce hiperplazi evresi gelmektedir. Hiperplazili az sayıda hastada daha sonra kanser gelişmektedir. Hiperplazi ne kadar şiddetli ise karsinomun onu izleme (ya da aynı anda olma) olasılığı o kadar yüksektir(4,6).

Genel kabul gören DSÖ şemasına göre zeminde endometrial hiperplazi olan iyi diferansiye endometrial adenokarsinom tanısı, konfluan glandüler patern, yaygın papiller patern ve desmoplastik stromal yanıttan en az birinin varlığında konmaktadır(2,11).

Tablo 2.1.: Endometrial hiperplazi ve adenokarsinomların mikroskopik ayrımı(11)

Mikroskopik kriter	Adenomatöz Hiperplazi	Atipili Hiperplazi	Adenokarsinom
Nükleus			
<i>Şekil</i>	Düzdün, oval	Düzensiz	Düzensiz
<i>Boyut</i>	Uniform	Büyük, değışken	Büyük, değışken
<i>Nükleol</i>	Küçük, yuvarlak	Büyük, düzensiz	Büyük, düzensiz, spiküle
<i>Mitoz</i>	Stroma ve glandlarda çok	Çok sayıda	Değışken
Sitoplazma	Geniş, amfofilik	Dar, bazen geniş ve yoğun eozinofilik	Dar, soluk, amfofilik
Glandlar			
<i>Çevreleyen epitel</i>	Tek tabaka, yüksek kolumnar	Polarite kaybı ve stratifikasyon	Polarite kaybı
<i>Şekil</i>	Dilate, düzensiz, girintili çıkıntılı	Düzensiz, gland lümenine girinti	Düzensiz, kribriiform
<i>Boyut</i>	Değışken	Değışken	Değışken
Stroma	Geniş, sellüler	Kalabalık ve dar	Dar

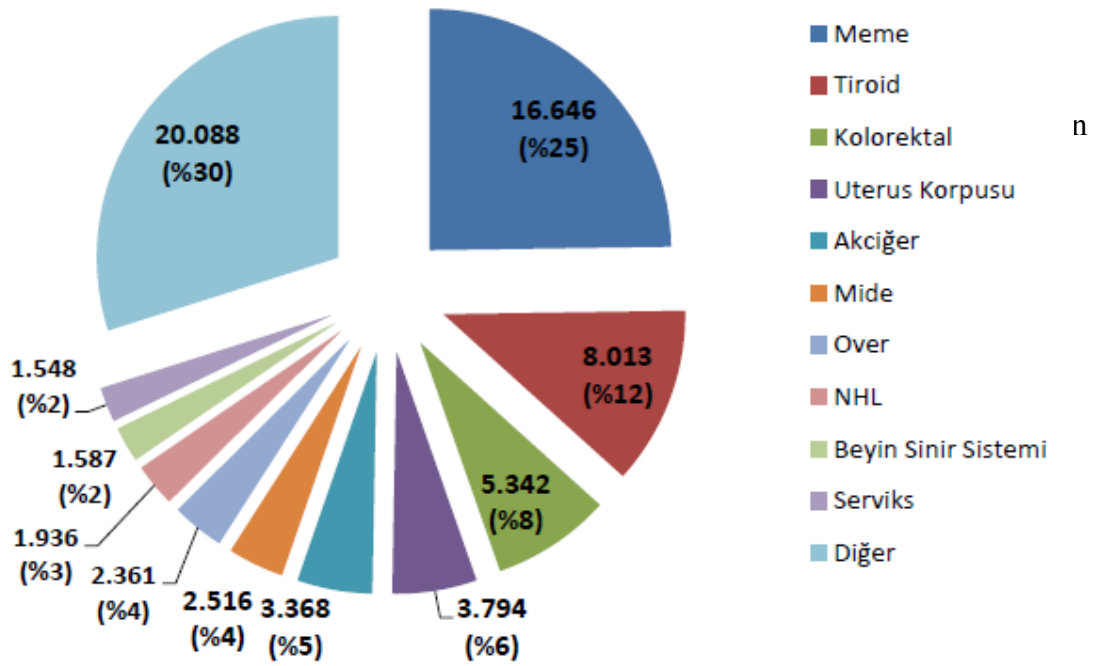
2.5. Endometrial Karsinom

2.5.1. Epidemiyoloji

Endometrial karsinom dünyada, kadın genital traktının ikinci en sık görülen invaziv neoplazmı ve kadınlarda görülen en sık 6. kanserdir. 2012 yılı verilerine göre dünya çapında 319.605 yeni tanı uterin korpus kanser vakası bildirilmiş olup bunların %70-80'i endometrioid tiptedir(1).Ülkemizde Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezinin 2014 yılı verilerine göre uterus korpus kanserleri 5. sırada(%6) yer almaktadır. Tipik olarak ileri yaş kadınlarda ortaya çıkar; tanı sırasında hastaların %80'i menopoz sonrasıdır. Ortalama görülme yaşı 63'tür(12). 40 yaşından genç olgularda endometrial karsinom genellikle iyi-orta derece diferansiye ve evresi düşük olgulardır(11).

Hastalığın insidansı bölgeden bölgeye değişkenlik göstermekle birlikte en yüksek Kuzey Amerika ve Avrupadadır ve siyahilere göre beyaz kadınlarda 2 kat yüksektir. Fakat yüksek riskli endometrial karsinom nedeniyle endometrial karsinoma bağlı ölüm oranı siyahi kadınlarda daha yüksektir(2,14). Çoğu endometrial kanser sporadik iken %5'i aileseldir.

Hastaların %90'ında klinik bulgu vajinal kanamadır. Servikal stenoz pelvik ağrı yapabilir, servikal sürüntüde malign glandüler hücreler görülebilir(15).



Türkiye Halk Sağlığı Kurumu kanser istatistikleri-2014

Şekil 2.2: Kadınlarda en sık görülen kanserlerin toplam sayısı ve yüzde dağılımı

2.5.2. Sınıflandırma

Tablo 2.2.: DSÖ-2014 Endometrial Karsinom sınıflandırılması

Endometrial Karsinom Sınıflaması (Dünya Sağlık Örgütü-2014)
Endometrioid Karsinom <i>Skvamöz diferansiyasyon gösteren varyant</i> <i>Villoglandüler varyant</i> <i>Sekretuar varyant</i>
Müsinöz Karsinom
Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
Seröz Karsinom
Berrak Hücreli Karsinom
Nöroendokrin Tümörler Düşük dereceli nöroendokrin tümör <i>Karsinoid tümör</i> Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom <i>Küçük hücreli nöroendokrin karsinom</i> <i>Büyük hücreli nöroendokrin karsinom</i>
Mikst hücreli adenokarsinom
Andiferansiye Karsinom
Dediferansiye Karsinom

Klinik, metabolik ve endokrin özelliklere dayanarak 1983 yılında Bokhman tarafından önerilen ve günümüzde de kullanılan bir sistemle endometrial karsinom tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip I östrojen bağımlıdır, aşırı östrojen uyarımı sonucu ortaya çıkar ve endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Tip II ise de novo olarak ortaya çıkar(16,17).

Tip I endometrium karsinomları, endometrial karsinomların %70-80'ini oluşturur. Kronik anovulatuvar sikluslar, eksojen östrojen kullanımı ve kronik östrojen maruziyetine sekonder, 40-60 yaş arası erişkin kadın hasta grubunda endometrial hiperplazi zemininde gelişir. 40 yaş ve daha genç hastalarda çok nadiren olsa da gelişebilir, genellikle iyi diferansiyedir, erken evrede ortaya çıkar(7,11,15). Bu grubun prototip üyesi endometrioid diferansiyasyon gösteren genellikle düşük dereceli Endometrioid Adenokarsinom'dur. Ayrıca düşük dereceli ve östrojen ve/veya progesteron reseptörü eksprese eden müsinöz adenokarsinomlar da bu gruba dâhil edilir(18,19). PTEN, K-ras ve MLH1 inaktivasyonu ile β -katenin mutasyonları bu tipte sık görülür(12,19).

Tip II endometrium karsinomları, endometrial karsinomlarda %10-20 oranında görülür. Östrojen uyarımından bağımsızdır. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar. Tipik olarak atrofik endometriumdan, genellikle de bir endometrial polip zemininden gelişir. Tümör sıklıkla seröz ya da berrak hücreli sitolojik yapıda, daha az sıklıkla da oldukça kötü diferansiye karsinosarkom veya andiferansiye karsinom morfolojisinde olabilir. Hızlı seyirli, nükleer pleomorfizmi yüksek dereceli, DNA içeriği sıklıkla anöploid, myometrial invazyonu derin, lenfatik yayılım riski yüksek, progesterinlere duyarlılığı düşüktür ve kötü prognozludur. P53 mutasyonu Tip II'de sık görülür. Östrojen ve progesteron reseptör kaybı Tip I'e oranla daha fazladır(12,19).

Tablo 2.3: Endometrioid ve non-endometrioid endometrial adenokarsinomlar arasındaki farklar(12)

	Endometrioid (Tip I)	Non-endometrioid (Tip II)
Histolojik Patern	Endometrioid, müsinöz, adenoskuamöz, sekretuar	Seröz ve berrak hücreli
Derece	1-3	Çalışılmamış
Davranış	İndolan	Agresif
Ortalama yaş	59	66
Risk faktörleri	Endokrin	Bilinmiyor
Prekürsör lezyon	EIN	EGD, seröz EIC
P53 mutasyonu	%5-10	%80-90
PTEN inaktivasyonu	%55	%11
K-ras inaktivasyonu	%13-26	%0-10
β-katenin mutasyonu	%25-38	Nadir
MLH1 inaktivasyonu	%17	%5
Östrojen ve Progesteron reseptör kaybı	%27-30	%76-81

EIN: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi, EGD: Endoservikal Glandüler Displazi, EIC: Endometrial İntraepitelyal Karsinom

Hereditör endometrial kanser olguları, sporadik olanlardan 15 yıl daha erken ortaya çıkar ve prognozu daha iyidir. Hereditör non-polipozis kolorektal karsinom sendromu (HNPCC) ile birlikteliği sıktır. Toplumda %1 sıklıktadır, kolorektal karsinom gelişme riskine ek olarak sendromik kadınlarda yaşam boyu endometrial kanser görülme

riski %70'tir. Genellikle Tip I morfolojisinde görülür, mismatch repair genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6) ve PTEN gen mutasyonları olabilir(2,12).

2.5.3. Risk faktörleri

Karşılanmamış Östrojen

Endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomun altında yatan etken endojen ve ekzojen östrojen aşırı uyarımıdır. Peri ve ya postmenopozal hastalarda östrojen replasman tedavisinde genellikle uzun süreli kullanılır. 10 yıl ya da daha fazla bir süre östrojen kullanımı sonucu endometrial karsinom gelişme riski 3-6 kat ile 9.5 kata varan oranlarda artar. Östrojen yanında her ayın belli günlerinde siklik progesteron kullanımıyla endometrial karsinom gelişme oranı düşerek toplumla aynı seviyeye gelir(12,20).

Tamoksifen

Tamoksifen meme kanserinde adjuvan tedavide kullanılan bir antiöstrojen tedavi olup östrojen reseptörleri için östrojenle yarışan bir non-steroid bileşimdir. Üretken çağda kadında östrojeni antagonize ederek endometriumda inaktivite ve atrofiyi uyarır fakat postmenopozal kadında normalde hipoöstrojenik olduğu için zayıf östrojenik etki ortaya çıkarabilir. Tamoksifen kullanan hastalarda endometrial karsinom gelişme riski 2-3 kat artmıştır. Polip ya da hiperplazi olan hastalarda risk daha yüksektir(12,21).

Endojen Risk Faktörleri

Kadınlarda çeşitli nedenlere (geç menopoz, düşük parite, infertilite, erken menarş vb.) bağlı endojen östrojen maruziyeti endometrial karsinom için risk faktörüdür (12,22,23).

Polikistik Over Sendromu (PCOS)

PCOS anovulasyon veya düzensiz ovulasyon, androjen fazlalık ve polikistik over bulgularından en az ikisinin görülmesiyle tanı koyulan endokrin bir sendromdur. Hastalar genellikle infertildir, yüksek östrojen seviyesi mevcuttur ve insülin direncine bağlı tip 2 diyabet gelişir.

PCOS'lu hastalarda endometrial karsinom gelişme oranı %5'tir; fakat hastalar genç olduklarından bu hastalar 45 yaş altı endometrial karsinom popülasyonunu oluştururlar (12,23).

Obezite

Periferik adipöz dokuda androjenlerin östrojene artmış aromatisasyonu sonucu östrojene maruziyet artar. 90 kiloluk bir kadına göre 56 ve daha düşük kilodaki kadınlarda

7 kat artmış endometrial karsinom riski vardır. Ayrıca obezlerde seks hormon bağlayıcı protein miktarının azaldığı gösterilmiştir(12,24).

Diyabet

Endometrial karsinomlu olguların %3-17'sinde diyabet, %17-64'ünde bozulmuş glukoz tolerans testi görülmüştür. Yapılan başka bir çalışmada diyabetiklerde –obezitesi de olanlarda- endometrial karsinom gelişme oranı %2.8 bulunmuştur(12,24).

Ovaryan Lezyonlar

Granüloza hücreli tümör, tekoma, polikistik over sendromu ve hipertekozis gibi over kaynaklı lezyonlarda aşırı östrojen salımına bağlı artmış endometrial karsinom riski mevcuttur(12).

Seks Kord Stromal Tümörler

Granüloza hücreli tümörler östrojen ürettiklerinden %9-13 oranında endometrial karsinom gelişimi görülür. Tekomaların %20'si endometrial karsinom ile ilişkilidir (12).

Non-Neoplastik Durumlar

Diffüz ovaryan stromal hipertekozisli olguların 1/3'ünde endometrial karsinom görülür. Bunun dışında endometrial karsinomlarda sıklıkla değişken derecelerde ovaryan stromal hiperplazinin eşlik ettiği görülmektedir (12).

Reproduktif Faktörler

Nulliparite endometrial karsinom için kuvvetli bağımsız risk faktörüdür. İnfertilite anovulasyon ve progesteron yetersizliği ile ilişkili olduğu için önemli bir risk faktörüdür. Östrojen maruziyetine bağlı olduğu için gebelik, sadece tamamlanmışsa önleyici etkilidir, abortus azalmış risk ile ilişkili değildir. Araştırmalar erken menarş, geç menopoz ve total ovuluar dönemin endometrial karsinom gelişim riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Oral kontraseptif kullanımının endometrial karsinom gelişme riskini azalttığı bazı çalışmalarda gösterilmektedir (12,23).

Sigara Kullanımı

Postmenopozal grupta, multipar, obez ve ekzojen hormon kullanım öyküsü olmayan kadınlarda sigara kullanımının, azalmış risk ile ilişkili olduğu; paradoksik olarak ileri evre endometrial karsinomun daha çok sigara içen kadınlarda olduğu görülmektedir(12,25).

2.5.4. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomlar arasında en sık görülen alt tiptir. Tip I endometrial karsinomların prototipidir. Glandüler paterndedir, iyi diferansiye ise sitolojik olarak normal proliferatif endometriumu benzer ki bu nedenle ‘endometrioid’ olarak tanımlanmıştır(26). Makroskopik incelemede tümör endometriumda daha sık olarak arka duvarda ve korpusta yerleşmiştir. Genellikle endometriumda kabarık, yuvarlak, pürüzlü yüzeyle ve ülserasyon görünümünde olası papiller alan şeklinde görülür. İleri evre ve yüksek dereceli tümörlerde fokal hemoraji ve nekroz yaygındır. Tümör çapı prognostik önem taşımakta olup 2 cm’in üzerindeki tümörler kötü prognoza sahiptir.

Mikroskopik incelemede glandüler patern ve hücrel özellikler genellikle proliferatif faz endometriumu benzer ancak solid büyüme, labirent benzeri birleşik lümenler, villoglandüler görünüm ve kribriform büyüme gibi daha komplike yapılar içerir. Hemen her zaman çok katlı epitel yapısı mevcuttur. Nadiren kribriform yapılarda mikroglandüler görünüm bulunabilir, bu da servikal bir lezyonla karışır. Solid alanların varlığı tümör derecesini de belirleyen önemli bir antitedir. Hücrel atipi minimal ve değişkendir. Çeşitli oranlarda yamalı müsinöz, skuamöz, tubal veya diğer sitolojik özellikler izlenebilir. Bazen de yoğun ekstrasellüler müsin varlığı görülebilir fakat müsinöz karsinomdan farklı olarak burada intrasellüler müsin olmaz. Desmoplastik stroma nadiren görüldüğünden stroma ya da stromal invazyon endometrial karsinom tanısını koydurmaz. Endometrial kompartmanda aşağıdakilerden en az birinin varlığında karsinom tanısı konur:

1. Glandlarda kribriform patern
2. Glandüler epitelde solid alan
3. Neoplastik epitelin katlantılı tabakalarından oluşan kıvrımlı birbiriyle ilişkili lümenler veya irregüler, açılanmış ve incelmış glandüler sınırlar

Karsinomlu hastaların endometrial stromal kompartmanında köpüksü histiyositler sıklıkla görülür. Tümör derecesi ve hastanın sürvisi ile ilgisi yoktur(12).

Endometrioid Karsinomun Varyantları

Endometrial adenokarsinom, endometrioid tip, skuamöz diferansiyasyon

Endometrial adenokarsinomların ¼’i skuamöz diferansiyasyon gösterir. Adenokarsinomun solid alanından skuamöz diferansiyasyonu ayırmak derecelendirme ve prognoz için oldukça önemlidir. Uluslararası jinekolojik patologlar topluluğu (ISGP) bu

konuda bazı kriterler belirlemiştir. Bu maddelerden herhangi birinin varlığında skuamöz diferansiyasyon tanımlaması yapılır:

1. Özel boyalar olmaksızın keratin veya keratin incisi varlığı
2. İntersellüler köprüler
3. Aşağıdakilerin en az üç tanesinin varlığı
 - a. Gland formasyonu veya palizadlanma olmaksızın tabaka benzeri büyüme
 - b. Keskin hücre sınırları
 - c. Yoğun eozinofilik veya camı sitoplazma
 - d. Tümörün diğer alanlarına göre nükleer/sitoplazmik oranı azalmış bir alan varlığı

Glandüler komponent prognoz üzerine etkilidir fakat skuamöz komponentin prognozda etkisi yoktur. Glandüler komponent oranını belirtmek gerekir(12).

** Endometrial adenokarsinom, endometrioid tip, sekretuar diferansiyasyon*

Erken ya da orta sekretuar endometrium glandlarını taklit eden iyi diferansiye nadir bir endometrioid karsinom varyantıdır. İyi prognozludur. En sık değişiklikler sub/supranükleer vakuolizasyondur. Sekretuar değişikliklerin hormonal durumla, progesterinlerle indüklenmesi ile veya hormonlardan bağımsız neoplazinin intrinsek bir özelliği olarak gelişebilir. Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinomu akılda tutmak gerekir(12,27).

** Endometrial adenokarsinom, endometrioid tip, siliyer hücreli diferansiyasyon*

Eski kategorizasyonlarda bulunmakla birlikte bu subtip DSÖ-2014 klasifikasyonunda artık kullanılmamaktadır(15). Oldukça nadirdir. Siliyer hücre diferansiyasyonlu endometrioid karsinomların prognozu iyidir. Hücrelerin en az %75'i siliyer hücrelerden oluşursa 'Siliyer Hücreli Karsinom' terimi kullanılmalıdır(12,27).

** Endometrial adenokarsinom, endometrioid tip, villoglandüler varyant*

İyi diferansiye karsinom içinde ince, uzun, iyi sınırlı, fibrovasküler korları olan gerçek papillalardan oluşur. Endometrioid tip baskın veya tamamiyle papillalardan oluşabilir. Nadiren Psammom cisimleri görülebilir. Sitolojik özellikler tipik endometrioid karsinom gibi Grade 1 özelliğindedir. İyi diferansiye ve prognozu iyi tümörlerdir. Fakat invaziv sınırlarda villoglandüler patern görülmesi kötü prognostik bir faktördür. Ayırıcı tanıda seröz karsinom düşünülmelidir(12,27).

Ayırıcı Tanı

Düşük dereceli endometrioid karsinomla karışabilecek durumlardan, atipik hiperplazi, atipik polipoid adenomyom, değişken metaplazi tipleri ile beraber hiperplazi, Arias-Stella reaksiyonu ve menstrüal endometrium öncelikle düşünülmelidir. Alt uterin segmenti tutan tümörlerde benzer endometrioid ve müsinöz diferansiyasyon dolayısıyla primer endoservikal/endometrial adenokarsinom ayrımı önemlidir. Yüksek dereceli tümörlerde Malign Müllerian Mikst Tümör(MMMT) akla getirilmelidir. Aynı şekilde primer uterus veya ekstrauterin bölge karsinomunun ayrımı yapılması gereklidir. İmmünohistokimyasal çalışmalar ile tanı desteklenir(2,28).

2.5.5. Müsinöz Karsinom

Endoserviksin müsinöz tümörlerine benzeyen, sitoplazmalarında belirgin müsin içeren hücrelerden oluşan endometrial karsinomlardır. Tüm endometrial adenokarsinomların %1-9'unu oluşturur. Tamoksifen ve sentetik progestajen kullanımı risk faktörüdür. Çoğu endometrioid adenokarsinomda müsinöz komponent bulunur fakat müsinöz karsinomda hücrelerin en az %50'sinde müsinöz özellikler görülmelidir. Hücreler bazal yerleşimli nükleusa sahiptir, yüksek kolumnardır ve belirgin intrasitoplazmik müsin bulundurur. PAS, müsikarmin ve Alcian blue tanıda yardımcıdır. Çoğu iyi diferansiye derece 1'dir fakat derece 2 ve 3'te nadiren tanımlanmıştır. Abondan müsinöz epitel, arada incelmış stroma ve değişken müsinöz/non-müsinöz diferansiyasyon tipik olarak genellikle mikroglandüler komponent ile birlikte görülür. Ayırıcı tanıda endoservikal adenokarsinom düşünülmelidir. ER ve vimentin primer endometriumda; CEA ve p16 servikte pozitifdir(12,29).

2.5.6. Seröz Karsinom

Şiddetli nükleer atipiye sahip, eksfoliyatif bülböz hobnail benzeri hücrelerden oluşan baskın olarak papiller yapıda endometrial kanserlerin agresif formunu oluşturmaktadır. Endometrial kanserlerin kötü prognostik formudur. Tip II tümörlerin prototipidir (15). Tüm endometrial kanserler içinde %1-10 sıklıktadır. Endometrioid karsinomlu hastalara göre tanıda hasta yaşı ortalama 4-10 yaş ileridir. Tipik olarak serum östrojen seviyeleri normaldir. Uterus daha sıklıkla endometrioid karsinoma göre atrofiktir (2,12).

Seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEİK) sıklıkla polip veya atrofik endometriumdan direkt gelişir. Lezyon epitele sınırlı olduğunda 'Seröz intraepitelyal

karsinom' olarak sınıflandırılır. Bu önemlidir, çünkü gösterilebilen invazyon olmasa bile bu bir karsinomdur ve tek tek hücreler dağılarak ekstrauterin metastaz yapabilir (15).

Morfolojik olarak ovaryan seröz karsinomlara benzer. Tipik olarak genellikle geniş ve kalın fibrovasküler kora sahip kompleks, dallanan papillalar, nadiren ince, frajil kordlardan oluşur. Papillalar, üzeri çok katlı epitelle örtülü, baskın ve karakteristik olarak tomurcuklanma paternindedir, etrafında kopuk duran çok sayıda hücre grubu mevcuttur. Bunun yanında glandüler ve solid patern de görülebilir. Nükleuslar genellikle belirgin pleomorfizm ve iri makronükleollü yüksek derecelidir, nadiren bizzarre ve hiperkromatik dev nükleusludur. Psammom cisimleri vakaların %25'inde bulunur. Diğer endometrial karsinom tipleriyle birlikte mikst karakterde görülebilir, bu formda da kötü prognoza sahiptir. Tümörün ¼'ünün seröz karsinom morfolojisinde olması durumunda seröz karsinom gibi tedavi edilmelidir (8,22).

Vakaların %80-90'ında görülen p53 mutasyonu nedeni ile p53 ile immünohistokimyasal olarak diffüz ve yoğun nükleer boyanma paterni görülür. Ki-67 indeksi ortalama %40 civarındadır. ER, PR negatiftir(12). Diffüz, kuvvetli p16 ile boyanma seröz karsinom için karakteristiktir. Bu boyanma HPV etkisinden değil hiperproliferatif aktiviteden kaynaklanmaktadır. Endometrioid karsinomlara benzer şekilde endometrial seröz karsinomlar da sıklıkla pansitokeratin, EMA, CA125, BerEp4, B72.3, CK7 ve vimentin ile pozitif, CK20 negatif, CEA ile diffüz, kuvvetli sitoplazmik boyanma kaybı görülür. Over, tuba uterina ve primer peritoneal seröz karsinomlarda %70-80 oranında WT1 ile pozitif boyanma görülürken endometrial seröz adenokarsinomda WT1 negatiftir(2).

2.5.7. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak veya bazen eozinofilik ve hobnail benzeri hücrelerden oluşan, papiller, tübülokistik veya solid paternde düzenlenmiş endometrial karsinom alt tipidir. Endometrial karsinomların Tip 2 grubundadır. Endometrial karsinomların %1-6'sını oluşturur ve tanı anında hastalar ortalama 65-69 yaşındadırlar. Seröz karsinom gibi atrofik endometrium zemininde gelişir. En sık görülen paternler sırasıyla papiller, glandüler, solid ve tübülokistiktir. Çoğu berrak hücreli adenokarsinomda en az iki patern birlikte görülür. Tübülokistik alanları döşeyen epitel hücrelerin sitoplazması oldukça dardır, lümene protrüde olduklarında pleomorfik hücreler 'hobnail' görüntüsü verir. Berrak hücreli adenokarsinomun klasik tanı koydurucu solid paterninde geniş, içi glikojen dolu

ve berrak sitoplazmalı hücreler görülür. Nükleer pleomorfizmi genellikle belirgin, yüksek derecelidir. Ayırıcı tanıda sekretuar ve seröz endometrial karsinom ile yolk sak tümör akla gelmelidir(12,26).

Endometrioid ve endometrial seröz karsinoma benzer şekilde sıklıkla pansitokeratin, EMA, CA125, BerEp4, B72.3, CK7 ve vimentin ile pozitif, CK20 ve WT1 negatif, CEA ile diffüz, kuvvetli sitoplazmik boyanma kaybı görülür. Berrak hücreli karsinomlar tipik olarak ER/PR negatif, p53, p16 ve Ki67 boyanma yoğunluğu endometrioid ve seröz endometrial karsinom arasındadır. Bazı vakalarda β katenin, PTEN, MSH2 ve MSH6 gen anomalileri görülebilir(2).

2.5.8. Nöroendokrin Tümörler

Nöroendokrin fenotipte morfolojiyi paylaşan bir grup neoplaziyi tanımlar. Nadirdir, endometrial kanserler arasında %1'den az görülür. Spesifik bir risk faktörü yoktur. Genellikle postmenopozal hastalarda; küçük hücreli nöroendokrin karsinom (KHNEK) ortalama 60 yaşında, büyük hücreli nöroendokrin karsinom (BHNEK) ortalama 55 yaşında görülür. KHNEK akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzer morfolojide ovoid, diskoheziv, yoğun kromatinli dar sitoplazmalı hücrelerden oluşur. BHNEK periferik palizadlanan, iyi sınırlı adalar, trabeküller ve kordlar oluşturur. İmmünohistokimyasal olarak Kromogranin A, Sinaptofizin, CD56, Vimentin ve sitokeratinleri(dot-like) eksprese eder. Prognozları kötüdür(15).

2.5.9. Mikst Karsinom

Endometrial karsinom tiplerinin -her bir komponent %10'dan fazla olmak üzere- birarada görülmesidir. Seröz karsinom varlığında %25'ten fazlasını oluşturuyorsa prognoz seröz karsinoma bağlıdır. %10-25 arasında prognoz hakkında yorum yapılamamaktadır. Genel yaklaşım yüksek dereceli komponentin prognozu etkilediği yönündedir(12,30).

2.5.10. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

Diferansiyasyon göstermeyen fakat epitelyal olduğu gösterilen tümörler andiferansiye karsinom olarak adlandırılırlar. Dediferansiye karsinom ise andiferansiye karsinom ve sekonder komponent olarak FIGO Grade 1 veya 2 endometrioid karsinom bulunduran şeklidir(15). Endometrial tümörlerin %2'den azını oluştururlar. Bazıları iri hücreli ve gland formasyonu yapabilirler. Diğerleri küçük hücreli olup çok azı

nöroendokrin belirteçlerle pozitif boyanmıştır(31). İri hücreli veya küçük hücreli olsun prognozu oldukça kötüdür(12).

2.5.11. Karsinosarkom

Uterin korpusun mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler grubundadır. Homolog veya heterolog sarkomatöz elemanlar içeren malign mezenkimal komponent ile birlikte görülen epitelyal malignitelerdir. Malign mikst mülleryen tümörler ve malign mikst mezodermal tümörler bu gruba dâhil edilmiştir. Endometrioid tip endometrial karsinom ile bazı benzer risk faktörleri moleküler özelliklere sahiptir. PTEN mutasyonu, mikrosatellit instabilitesi, obezite, ekzojen hormon kullanımı ve nulliparite burada da etkilidir. Epitelyal komponent sıklıkla endometrioid veya seröz tiptedir. Diğer tüm endometrial karsinom türlerinden daha kötü prognoza sahiptir(12,32).

2.5.12. Diğer Endometrial Karsinom Türleri

Küçük hücreli karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, transizyonel hücreli karsinom, ‘glassy’ hücreli karsinom, intestinal tipte müsinöz adenokarsinom, lenfoepitelioma benzeri karsinom endometriumda tanımlanmış bazı karsinom türleridir.

Bunların dışında diferansiyasyon paternlerine göre sertoliform diferansiyasyon ve trofoblastik diferansiyasyon gösteren endometrial adenokarsinom tipleri tanımlanmış olup bu tipler oldukça agresif seyirlidir(12).

2.5.13. İmmünohistokimyasal Profil

Endometrioid adenokarsinomlar, sitokeratinler (özellikle sitokeratin 7, 8, 18, 19), vimentin, EMA, CA125, Ber-EP4, B72.3 eksprese eder(2). Sitokeratin 20 ile ekspresyon göstermezler. CEA ile çok sık olmamakla birlikte yalnızca apikal membranöz boyanma izlenir; tümörde müsinöz diferansiyasyon arttıkça boyanma diffüzeleşir. Nadir müsinöz tipler CDX2 eksprese edebilir. Endometrioid karsinomlarda FIGO Grade 1 ve 2 tümörlerde yüksek oranda ER ve PR pozitif, Grade 3 tümörlerde ise seröz, berrak hücreli veya andiferansiye özellikler göstermeyen 1/3’ünde ER ve PR pozitifliği görülmüştür. Endometrioid karsinom ve varyantlarında hormon reseptörlerinin ekspresyonu FIGO evresi, FIGO derecesi, ve nükleer derece ile koreledir(2,11,33).

Mutant p53 akümüasyonu Grade 1’de hiç görülmezken, Grade 2’nin oldukça az bir kısmında, Grade 3’ün büyük bir kısmında p53 mutasyonu sonucu oluşan p53 overekspresyonu izlenir. P53 boyanması belirginse seröz, berrak hücreli veya andiferansiye tümörler düşünülmelidir. Artmış ekspresyon tümör hücre nükleuslarının

%50-75’inde diffüz ve kuvvetli boyanmayı temsil eder. %50’nin altında p53 ekspresyonu zayıf dereceli boyanmayı temsil eder ki bu da endometrioid karsinomda görülen şeklidir(2,34). Gen mutasyonlarına ait immünohistokimyasal incelemeler (β katenin, PTEN, DNA MMR proteinleri) farklı çalışmalarda değişken oranlarda ekspresyonları bildirilmektedir(2,35).

Endometrioid adenokarsinomların endoservikal adenokarsinom ile ayrımında ER, PR ve p16’dan oluşan bir immünohistokimya paneli oldukça faydalı olacaktır. Endoservikal adenokarsinomların büyük kısmı (yaklaşık %90) HPV ile ilişkili olduğundan p16 ile diffüz pozitivite gösterirken endometrioid karsinomlar HPV ile ilişkisizdir ve yalnızca fokal boyanma görülebilir. ER ve PR endometrioid karsinomlar tipik olarak pozitifken endoservikal adenokarsinomlar negatiftir(2).

Endometrial adenokarsinomların çoğunda östrojen ve progesteron reseptörleri eksprese edilir. Endometrioid karsinom ER ve PR için en yüksek oranda pozitiflik gösterirken, onu papiller seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom izler. Yüksek dereceli adenoskuamöz karsinomlar negatiftir(36). HER2/neu overekspresyonu endometrial karsinomlarda %20 oranında görülür. CD117 ekspresyonu adenokarsinomların yaklaşık yarısında görülmüştür fakat normal proliferatif endometriumda bu oran %90’ın üzerindedir. Bazı çalışmalarda GLUT-1’in atipik hiperplazi ve adenokarsinomlarda (özellikle seröz) pozitif, atipisiz hiperplazi ve normal endometriumda negatif olduğu bulunmaktadır. Hücre adhezyon molekülleri olan β -katenin ve E-cadherin endometrioid karsinomda bulunurken papiller seröz karsinomda izlenmemektedir. Bir onkofetal protein olan IMP3 seröz karsinomda bulunurken endometrioid karsinomda görülmez(11).

2.5.14. Genetik Profil ve Moleküler Özellikler

Endometrial karsinomların Bokhman sınıflamasına dayanan her iki tipi (endometrioid;tip 1, nonendometrioid;tip 2) de farklı genetik özellikler gösterir. PTEN tümör süpresör geni, mikrosatellit instabilite, DNA mismatch repair genleri (MSH2, MLH1, MSH6, veya PMS2), KRAS, FGFR2, CTNNB1 (β -katenin proteinini kodlar), EGFR, CMYC, HER-2/neu, BCL2, ve CFMS gen mutasyonları Tip 1 Endometrial kanserlerde görülen mutasyonlardır. P53’ün endometrioid karsinom başlangıcında değil progresyonunda rolü vardır. Tip 2 endometrial karsinomda rolü olan tanımlanmış genetik mutasyonlar p53, PIK3CA, EGFR, CMYC ve HER2/neu’dur(2,18,19).

Endometrial karsinomlar ayrıca DNA MMR gen hasarı ile birlikte görülen HNPCC ve PTEN tümör süpresör gen mutasyonu ile birlikte görülen Cowden sendromunun komponenti olabilir(2,18,19).

2.5.15. Prognostik Faktörler

Jinekolojik onkoloji grubunun çalışmaları doğrultusunda endometrial karsinom rekürrensi için risk faktörleri iki grupta toplanmaktadır; uterin ve ekstrauterin faktörler(2,37).

Tablo 2.4: Endometrial karsinomun prognostik faktörleri

Uterin faktörler	Ekstrauterin faktörler
Histolojik tip	Adneksiyal yayılım
Derece	İntraperitoneal metastaz
Miyometrial invazyon derinliği	Pozitif peritoneal sitoloji
Servikal yayılım	Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı
Vasküler invazyon	
Atipik endometrial hiperplazi varlığı	
Hormon reseptör durumu	
DNA plöidi ve S faz fraksiyonu	

Hastalarda ekstrauterin hastalık, servikal yayılım ve lenfovasküler invazyon yoksa düşük rekürrens riski vardır. Bu hastalarda miyometrial invazyon düzeyi ve derece önemlidir. Düşük risk grubundaki hastaların aksine eğer hastada ekstrauterin hastalık, servikal yayılım ve lenfovasküler invazyon varsa rekürrensi yüksek riskli grubu oluşturur ki bu parametrelerden birinin varlığında rekürrens riski %20, ikisinin varlığında %43, üçünün varlığında %63 olduğu görülmektedir(2,35,37).

Klinik Faktörler

Endometrial karsinomlu hastanın prognozunu belirlemede tanı anındaki yaşı, ırk, sosyoekonomik durum önemlidir. Bu faktörlerden en önemlisi yaşıdır(2). Genellikle, genç hastada, menopoz öncesi görülen endometrial karsinomda 5 yıllık sağ kalım %100'e yakındır. Yaş artışı, yüksek derece ve evreli endometrioid tümörler ile veya non-endometrioid tipte tümör ile birlikteliğin işaretidir. Ancak bu sağ kalımın arasındaki farkın tek nedeni değildir. Ayrıca yaşla birlikte immünitinin azalması da etkilidir(12).

Bunların dışında beden kitle indeksi de düşük derece ve iyi prognostik faktörlerle ilişkili olması açısından önemlidir(2).

Figo Evresi

Evre tanı anındaki hastalık yayılımını gösterir. Prognozun belirlenmesi ve tedavi planı için bir dizi verinin standardize edilerek raporlanmasını içerir(2). Klinik evrelendirmede hastalığın yaygınlığı ayrıntılandırılmadığı için cerrahi ve patolojik evrelendirme prognostik açıdan oldukça değerlidir. Bu tüm tümör tiplerinde geçerlidir(12).

Tablo 2.5 : Endometrial Karsinom patolojik evreleme

TNM	FIGO	
Tx		Primer tümör tespit edilemiyor
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis		Karsinoma in situ (Preinvaziv karsinom)
T1	I	Tümör korpus ile sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriumu sınırlı veya miyometriumun yarısından
T1b	IB	Tümör miyometriumun yarısından fazlasına invaze
T2	II	Tümör servikal stromaya invaze ancak uterusu çıkmamış
T3	III	Lokal ve/veya rejyonel yayılım
T3a	IIIA	Tümör korpus uteri veya adneks serozasına invaze (direkt yayılım)
T3b	IIIB	Vajinal veya parametrial tutulum (direkt yayılım veya metastaz)
N1	IIIC	Pelvik ya da paraaortik lenf nodlarına metastaz
	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazı olsun/olmasın paraaortik lenf nodlarına
T4	IVA	Mesane ve/veya kolon mukoza invazyonu
M1	IVB	Uzak metastaz (Vajina, pelvik seroza veya adneks hariç)

American joint committee on cancer (AJCC) cancer staging manual-2011, International Union against cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors-2009

En son 2009'da güncellenen FIGO evreleme sistemi şu an yaygın kullanımda olan ve uluslararası kanser savaş örgütü ve uluslararası jinekolojik patoloji topluluğu tarafından kabul gören bir sistemdir(2,12,15). Evrelendirmenin yapılabilmesi için bilateral adnekslerle birlikte uterusun komplet çıkarılması, bazen pelvik ve paraaortik lenf nodu örnekleme ve peritoneal sıvı örnekleme de gerekmektedir. Lenf nodlarının

çıkarılması ve peritoneal sıvı örnekleme, tanı ve tedavinin bir parçası olmasına rağmen cerrahi açıdan merkezden merkeze yaklaşım farklıdır. Patolojik analiz tümörün derecesi, miyometrial invazyon derinliği ve endometrial stromal yayılımı içermelidir(2).

Miyometrial İnfiltrasyon Düzeyi

2009'da güncellenen FIGO evrelendirme sistemiyle uterusu sınırlı tümör ikiye ayrılmış; endometriuma sınırlı ya da miyometriumun üst ½'sine sınırlı tümör evre 1A, uterus duvar kalınlığının ½'sinden fazlasına invaze tümör evre 1B olarak değerlendirilmiştir. Bu kararda evre 1A tümördeki endometriuma sınırlı ve miyometrium üst ½'sine sınırlı tümörün prognostik açıdan anlamlı fark göstermemesi ile endometriuma sınırlı ve süperfisyel invazyonun ayrımının kolay olmaması etkili olmuştur(2,38). Adenomyozis odağında endometrial karsinom görülmesi, eğer tümör hücreleri miyometriumda yaygın görülüyorsa invazyonu göstermez(12). Ölçüm yapılırken en invaziv yüzeydeki lenfovasküler invazyon hesaba katılmadan tümörün serozaya yüzeyden ne kadar yayıldığı ölçülmeli mümkünse milimetrik ölçüm raporda da belirtilmelidir.

Miyometrial invazyon tümör derecesinden bağımsız önemli bir prognostik belirteçtir. Miyometrial kalınlığın %50'sinden fazlasında invazyon ekstrauterin (pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazını da içeren) metastaz riskinde artışla ilişkilidir(39).

FIGO Derecesi

Endometrioid endometrial karsinomların tüm varyantlarında histolojik derecelendirme gerekli ve prognostik açıdan değerlidir. Buna karşın tüm non-endometrioid endometrial adenokarsinomlar stratifikasyondan dolayı yüksek dereceli ve agresif seyir gösterdiklerinden yüksek dereceli kabul edilirler, verilen dereceye bakılarak prognoz üzerine yorum yapılamaz. Dünya Sağlık Örgütü(WHO) tarafından da kabul edilen, en yaygın kullanılan dereceleme sistemi FIGO'dur. Endometrioid ve müsinöz adenokarsinomları, iyi diferansiye(Grade1), orta diferansiye(Grade 2) ve kötü diferansiye(Grade 3) olarak gruplar. Dereceleme sistemi tümördeki solid non-skumöz alan yüzdesine dayanır. Skumöz diferansiyasyon gösteren tümörlerde dereceleme glandüler komponente bakılarak yapılır(2,12,40).

Tablo 2.6 : Endometrial karsinom histolojik dereceleme(FIGO-2009)

Histolojik Grade	
Grade 1	Tümörün %5'ten azında non-skuamöz solid büyüme
Grade 2	Tümörde %6-50 oranında non-skuamöz solid büyüme
Grade 3	Tümörün %50'den fazlasında non-skuamöz solid büyüme

FIGO dereceleme sistemi büyük oranda yapısal paterne bakılarak yapılır fakat nükleer atipi varlığında yapısal derece bir üst seviyeye artırılmalıdır çünkü nükleer derece prognostik açıdan çoğunlukla daha anlamlıdır(11,12). FIGO derecesi diğer prognostik parametreleri de etkilediğinden önemli bir prognostikatördür(11).

Tablo 2.7 : Endometrial Karsinom nükleer dereceleme(FIGO-2009)

Nükleer Grade	
Grade 1	Oval ve hafif büyük nükleus, kromatin dağılımı düzenli, mitotik aktivitesi düşük
Grade 2	Grade I ve III arası nükleer özellikler
Grade 3	İri ve pleomorfik nükleuslar, kaba ve düzensiz kromatin, belirgin eozinofilik nükleol ve atipik mitozlar

Servikal Yayılım

Endoservikal stroma yayılımı Evre 2 Endometrial karsinomu temsil eder. Buna karşın endoservikal epitel veya glandüler yayılım Evre 1 Endometrial karsinomu gösterir. Endoservikal stromal invazyon tanısı zordur, bazen stromal reaksiyon görülmez. Stromal invazyon mevcutsa genel relaps oranı, ekstrauterin hastalık yokluğunda %16'dır. Servikal yayılım artmış derece, invazyon derinliği, tümör volümü ve böylece artmış rekürrens oranı ile ilişkilidir(2,11,37).

Östrojen Bağımlılığı

Kronik östrojen uyarımı ile ilişkili tümörler daha iyi prognoz gösterir. Aynı şekilde endometrial hiperplazi ve metaplazi varlığı da bu paralelde iyi prognostik faktörlerdir. Aksine yüksek dereceli, kötü prognozlu tümörler atrofizeminde gelişir(2,11,35).

Mikroskopik Tip

Tüm non-endometrioid karsinomlar özellikle de papiller seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom en agresif tipler olup papiller seröz tip üst abdomene de yayılabilir. Adenoskuamöz karsinomlar az diferansiye olduklarından oldukça maligndirler. Düşük dereceli endometrioid adenokarsinom ve varyantları iyi diferansiye olduklarından dolayı mükemmel prognozludur(11,12,41).

Lenf Damarı ve Kan Damarı İnvazyonu

Lenfovasküler invazyon endometrial karsinomlu hastaların beşte birinde görülmektedir. Lenfatik invazyonu özellikle de permeasyon şiddetli olduğunda oldukça kötü prognozlu seyreder. Artefaktif retraksiyondan ayrımı yapılmalıdır. Lenfatik invazyonun görülme sıklığı tümörün invazyon derecesi ve yayılımı arttıkça artar(2,11). Artmış rekürrens riski için güçlü bağımsız prognostik faktördür. Miyometrial perivasküler lenfosittik infiltrasyon sıklıkla lenfovasküler invazyon ile ilişkilidir(12,42).

Endometrioid endometrial adenokarsinomlu kadınların %10'unda pelvik lenf nodu metastazı saptanmıştır. bu hastaların 1/3'ünde paraaortik lenf nodu metastazı da görülmüştür. Paraaortik lenf nodu metastazı prognostik açıdan oldukça değerlidir. Pozitif paraaortik lenf nodu metastazı olan hastaların 5 yıllık hastalıksız sağ kalımı %36 iken paraaortik lenf nodu metastazı negatif hastalarda bu oran %85'tir(2,43).

Hormon Reseptör Durumu

Yapılan çalışmalar, endometrioid endometrial karsinomlarda ER ve PR'nün yaygın nükleer pozitif, seröz ve berrak hücreli karsinomlarda genellikle negatif olduğunu göstermiştir. Çoğu çalışmada hormon reseptörlerinin varlığı ve yoğunluğunun histolojik diferansiyasyon, FIGO evresi ve sağ kalım ile korele olduğu görülmektedir(2,11,36).

p53 Aşırı Ekspresyonu

P53'ün tümör tipi, derece ve evre ile ilişkili olduğu bulunmuştur(11). P53 overekspresyonu artmış FIGO derecesi, agresif hücre tipleri, artmış histolojik derece ve miyometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir(2,37).

HER2/neu Ekspresyonu

HER2/neu protoonkogeninin gen amplifikasyonu veya artmış ekspresyon endometrial karsinomların yaklaşık %20-40'ında mevcuttur. HER2/neu artmış ekspresyonu ileri evre, azalmış diferansiyasyon, agresif hücre tipleri, özellikle berrak hücreli tip ve artmış miyometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir(2,11).

Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü(EGFR)

EGFR ekspresyonunun yüksek derece ve daha kısa sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(11,44).

DNA Plöidi

Endometrial karsinomların yaklaşık üçte ikisi diploid hücrelerden oluşur. Diğer prognostik faktörlere benzer şekilde diploid tümörler sıklıkla az agresif hücre tipi, süperfisyel invazyon ve iyi histolojik diferansiyasyon ile ilişkilidir. Bir çalışmada evre 1 hastaların progresyonsuz sağ kalımları diploid tümörlerde %94, anöploid tümörlerde %64 bulunmuştur(11). Anöploid tümörler yüksek derece, yüksek evre ve kötü prognoz ile ilişkilidir(35).

Hücre Proliferasyonu

Flow sitometri ile çalışılan, S-fazı fraksiyonu ile ortaya konan tümör hücre proliferasyonu derecesi önemli bir prognostik faktördür. Evre 1 derece 1 endometrioid tümörlerde yüksek mitotik oranın agresiflik belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir(2,11).

RB Geni

Bir çalışmada pRb2/p130'un azalan düzeylerinin, tümör evresi ve plöidi durumundan bağımsız olarak, rekürrens ve tümöre bağlı ölüm riskinde artış ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(11).

Anjiogenez

Anjiogenez, yeni kapillerlerin proliferasyonu ile olur ve büyüyen tümör için elzemdir. Normal siklik endometriumda sekretuar fazda proliferatif fazdan daha yüksek oranda vaskülarite vardır, fakat tümörde normal siklik endometriumdan daha yoğundur. Tümör vaskülaritesi artmış evre, azalmış diferansiyasyon ve lenfatik invazyon ile ilişkili olup, artmış mikrovasküler yapılar diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak azalmış sağ kalımın işaretidir(2).

Diğerleri

Vimentin pozitifliği, S100A1 ekspresyonu, Langerhans hücre infiltrasyonu, p170'in azalmış ekspresyonu, MLH1 yokluğu gibi parametrelerin iyi prognoz göstergesi olduğu birtakım çalışmalarda bulunmaktadır(11). Bcl-2 ekspresyonu ve artmış apoptotik cisimlerin kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(2).

2.5.16. Endometrial Karsinomda Yayılım ve Metastaz

Direkt yayılım yoluyla en sık ve en açık bölgeler prognostik açıdan da anlamlı olan miyometrium ve servikstir. Miyometriumda %50 invazyon oranı evreyi değiştirir ve kritik öneme sahiptir. Miyometriumun arkuat vasküler pleksusu bu ölçüm için klavuz olarak kullanılmaktadır ve bu alanın karsinom infiltrasyonu göstermesi miyometrial invazyonun %50 sınırını aştığına dair yardımcı göstergedir. Öte yandan adenomyozis odaklarının karsinom infiltrasyonu göstermesi derin miyometrial invazyonun bir kanıtı olarak aşırı tanı aldırırken, adenomyozisin karsinom ile tutulması miyometriumun başka bir alanında yüksek olasılıkla gerçek miyometrial invazyon bulunduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilmektedir(11).

Endometrioid karsinomlarda miyometrial invazyon derinliğinin prognostik önemi ve evreyi belirlemesi nedeniyle yapılan histomorfolojik çalışmalarda farklı miyometrial invazyon paternleri tanımlanmaktadır. Bu invazyon paternlerinin tümör davranışı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir(45,46).

Miyometrial invazyon paternleri:

1- Diffüz İnfiltratif: En sık görülen invazyon paternidir, kötü prognoz ile ilişkilidir.

2- Geniş Yüzeyli/İtici/Ekspansif: Yanlış olarak non-invaziv görünümü verebilir. Düşük dereceli, düşük evreli tümörlerde tespit edilmiştir. Normal endometrium geçişi ile örnekleme faydalı olacaktır.

3- Mikrokistik, elongate ve fragmente(MELF) glandlar: Düşük dereceli miyoinvaziv fokal müsinöz diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinomlarda sıktır. Fibromiksoid stromal reaksiyon içerisinde inflamatuvar hücrelerin(eozinofil ve nötrofil) görüldüğü yarık benzeri veya mikrokistik bez yapıları ile karakterizedir. Tümör hücreleri skuamoid veya eozinofilik görünümündedir. Lenfovasküler invazyon ve vasküler yayılımla ilişkili olduğu kabul edilmektedir(47).

4- Adenomyozis benzeri invazyon: Adenomyozis içinde non-invaziv endometrioid karsinom yayılımı ile ayrımı önemlidir. Adenomyozis benzeri invazyon paterninde derin invazyon olan olgular daha yüksek oranda bulunmaktadır.

5- Adenoma malignum(Minimal deviasyon endometrial adenokarsinom): Oldukça nadirdir, sıklıkla gözardı edilir. Desmoplazi göstermeyen ödemli stromada inflamatuvar hücreler, lenfovasküler invazyon varlığı, psödostratifiye glandlar ile tanınır.

Endometrioid endometrial karsinomlarda bu miyoinvazyon paternlerinden en az ikisi birliktelik gösterir. Yapılan ileri çalışmalarda MELF patern ile epitelyal-mezenkimal transizyon(EMT) arasında ilişki mevcut olup moleküler açıdan anlamlı mutasyon bulunmamaktadır(45).

Lenfovasküler invazyon endometrial karsinom yayılımında en önemli yoldur. Bu durum dış myometriumdaki kalın duvarlı damar lümenlerindeki veya miyometriumun herhangi bir yerindeki ektatik damarlarda belirgin tümör parçacıklarının bulunmasıyla karakterize vasküler psödoinvazyon olarak adlandırılan artefaktan ayırd edilmelidir. Bu tümör fragmanları damar duvarına yapışmaz, damar etrafında perivasküler inflamatuvar infiltrat bulunmaz, miyometrial yarıklarda da tümör infiltratları eşlik edebilir(11,41).

Endometrioid tip endometrial karsinomda en sık ekstrauterin yayılım pelvik ve paraaortik lenf nodları ile overlerdir. Lenf nodu metastazı evre I tümörlerde %5-25 oranında görülürken, yüksek dereceli, büyük boyutlu veya derin invazyon yapmış, servikal yayılımı ve vasküler yayılımı olan tümörlerde bu oran gittikçe artar(11,43).

Papiller seröz karsinom seyri oldukça agresiftir, lenf damarı invazyonu, peritoneal yüzeylerin tutulumu oldukça erken evrelerde ortaya çıkar(11).

Endometrial karsinom yayılımında diğer bir yol transtubal yayılımdır. Fakat bu yolun varlığının kanıtı için canlı tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylerde görülmesi gereklidir(11).

Endometrial karsinomun en sık rekürrens gösterdiği yerler vajinal kubbe ve pelvistir. Özellikle papiller seröz karsinom pelvise ve abdominal kaviteye yayılır. Endometrial karsinomun uzak metastazları en sık akciğer, karaciğer, kemik, santral sinir sistemi ve deriye olur. Deride en sık baş-boyun özellikle de skalptedir(11).

2.5.17. Endometrial Karsinom Tedavi

Endometrial karsinomun bilinen alışılmış tedavisi totla abdominal histerektomi ile bilateral salpingooforektomidir. Miyometrium invazyonunun %50 sınırını aşması, tümör derecesinin 3 olması, servikal invazyon, ekstrauterin yayılım, kötü dereceli

histolojik komponent (seröz, berrak hücreli veya indifferansiye) veya ele gelen büyümüş lenf nodları varlığında cerrahi evreleme yapmak gereklidir. Preoperatif veya postoperatif radyoterapinin yüksek rekürrens riski olan kötü prognoza sahip hastalar dışında tedavide yeri yoktur(11). Kötü prognoza sahip ileri evrelerde hastalara cerrahi dışında ek tedavi seçenekleri (radyoterapi, hormon tedavisi, kemoterapi) tavsiye edilirken erken evrede iyi diferansiye hastalarda cerrahi rezeksiyon tümör negatif cerrahi sınırlar yeterli görülmektedir. Fakat erken evre yüksek dereceli tümöre sahip hasta grubunun tedavisi günümüzde de oldukça tartışmalıdır(36,48).

2.6. Epitelyal-Mezenkimal Transizyon (EMT)

Epitelyal mezenkimal transizyon(EMT), epitelyal hücrelerin kendini çevreleyen dokudan salımı, üç-boyutlu ECM boyunca hareket kabiliyeti kazandırması için hücre iskeleti değişiklikleri, mezenkimal fenotipin sürdürülebilmesi için indüklenmiş yeni transkripsiyonel programlama amacıyla hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks(ECM) etkileşimlerinin değişimi ile karakterize olaylar zinciridir(3). Embriyonik gelişim için oldukça önemlidir. Gastrulasyonda embriyonik epitelin mezoderme dönüşümünde ve nöral krestin delaminasyonunda, yüksek hareket kabiliyetli hücre popülasyonu artımı ve bunların birbirinden bağımsız birçok dokuya farklılaşması etkin rol oynar. Erişkinlerde EMT ve yeni fibroblast oluşumu ile yara iyileşmesi ve doku inflamasyonu regülasyonu hızlanır. Bu yapıcı yanıtı rağmen destüktif potansiyeli bulunmaktadır. Eğer uyarım devam eder, fibroblastik aktivite ilerlerse bağ dokusunun aşırı yapımı sonucu epitel yapısı bozulur ve fibrozis ile sonuçlanır. Son yıllarda EMT patogenezi hakkında çalışmaların artması ile kanser invazyonundaki rolü de aydınlatılmaya çalışılmaktadır.

Epitelyal yapılar hücre-hücre arası bağlantılar ile sürdürülmektedir. Bunların bazıları sıkı bağlantılar, aktin hücre iskeletine bağlı cadherin ailesi, komşu hücre ile direkt kimyasal alışverişe izin veren gap bağlantılar, ara filaman hücre iskeletine bağlı desmozomlar, hücre-ECM alış-verişini sağlayan integrinlerdir. Hücre-hücre ve hücre-ECM bağlantıları doku polaritesini sağlar(3).

Kanser malignitesinin önemi primer tümörün metastatik yayılımıdır, orijinalinde lokal çevresel yayılım yapar. Hastalığın gelişiminde tümör kitlesi heterojen hale gelerek tümör hücreleri birbirinden bağımsız genetik değişimlerle kendi mikroçevreleriyle etkileşime girerek komşusundan kopup çevre dokuya migrasyon ve lokal invazyon yapar.

Bu süreçte hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkilerinin modifikasyonu, ECM yeniden yapılandırılması, hücre iskeletinin modifikasyonu ve hücre motilitesinin artırılması rol oynar. Çoğu kanserin invazyon mekanizması beklendiği üzere bu aşamaları gösterirken çok azında spesifik bir mekanizma ile özellikle kanserin invaziv tarafında epitelyal fenotip kaybı ve dediferansiye mezenkimal hücre oluşumu indüklenir(49,50).

EMT hücrelerin epitelyal morfolojiden mezenkimal morfolojiye değişimlerini sağlayan bir süreçtir. EMT süreci temel olarak epitelyal hücrelere spesifik bağlantı proteinlerinin (E-cadherin) ve mezenkimal proteinlerin(vimentin, N-cadherin) downregülasyon veya yeniden dağılımı ile oluşur. Bununla bağlantılı olarak Nehal S. ve ark.'nın endometrioid endometrial karsinomda EMT ilişkili proteinler(E-cadherin, Snail) ve hipoksinin indüklediği faktör 1(HIF1) ile yaptıkları immünohistokimyasal çalışmada Snail ve HIF1 ile pozitivitenin kötü prognoz; E-cadherin ile pozitivitenin iyi prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir(51). EMT süreci erişkinlerde ECM proteinleri ve ECM-yeniden yapılandırılmış Matriks Metalloproteinazlar(MMP), çözünebilir büyüme faktörleri ve sitokinlerle(EGF, HGF, FGF, TGF β) düzenlenir(52).

2.7. MMP9

MMP çinko bağlı endopeptidaz ailesinin bir üyesidir. İnflamasyon, tümör invazyonu ve metastaz gibi doku hasarı oluşturan patolojik durumlarda devreye girer. Buna ek olarak hücre fonksiyonlarının sürdürülmesi için gerekli bioaktif moleküllerin salınımı ve aktivasyonunda rol oynar. MMP ailesi, substrata spesifite ve sekans karakteristiklerine dayanarak stromelizin, kollajenaz, jelatinaz ve membran tipinde MMP olmak üzere subtiplere ayrılır(53).

Tümör dokusunda görülen proteolitik olayların başlıca mediatörleridirler. MMP ailesinden jelatinaz grubu, özellikle de diğer adı jelatinaz B olan MMP-9, tümör progresyonunun anahtar enzimi olarak tanımlanmıştır. MMP-9 ekstrasellüler çevreye hem tümör hücreleri hem de stromal hücrelerden pro-MMP-9 olarak salınır. Tümör hücre invazyonu ve metastazı ile tümörün indüklediği anjiogenez ile ilişkilidir. Proteolitik fonksiyonlarını hem ECM hem de non-ECM proteinleri ayrıştırarak sağlar. MMP-9 fonksiyonunun anlaşılmasındaki asıl açmaz salınan proteazın nasıl doğru alanı hedeflediği ve perisellüler aralıktaki aktivitesinin nasıl kontrol edildiğidir. Bu doğrultuda hücre yüzey komponentleriyle MMP-9 ilişkisi ve böylece enzimatik aktivasyon ve aktivitenin pozitif düzenlenmesinin sağlandığı tezi ortaya atılmıştır. Son yapılan

alışmalar göstermiştir ki MMP-9, tümör hücre invazyonu ve anjiogenezi düzenleyen  proteini [galektin-3, transforming growth factor- β (TGF- β) ve plazminojeni] doğrudan etkiler. MMP-9 ayrıca doku faktör yolu inhibitörünü ayırıtılarak koagülasyon kaskadı üzerine de etkilidir. MMP-9 ekspresyonu, çeşitli insan ve fare dokusunda normal ve tümör hücrelerinde, nötrofil, endotel, keratinosit, meme epitel, meme kanser, pankreas kanser, ovaryan kanser, prostat kanser, fibrosarkom ve fare meme karsinomu hücrelerinde görülmektedir(54).

Klinikopatolojik alışmalar MMP-2 ve MMP-9 mRNA ekspresyonunun mide, tiroid, meme ve ovaryan karsinomlar gibi insan kanser dokusunun invazyon ve metastazı ile ilişkili olduğunu göstermektedir(53). Jinekolojik kanserlerin invaziv davranışında da diğer kanserler gibi MMP'ların rolü büyüktür, endometrial karsinomlarda TGF- β 3 zerinden MMP-9 indüklenmesiyle endometrial kanser hücrelerinin invazyon kapasitesinin arttığı bilinmektedir(55). Çok sayıda çalışmada endometrial karsinomda jelatinazların mRNA'sı veya immünohistokimyasal varlığı gösterilmiştir. Endometrial karsinomda jelatinazlardan özellikle MMP-9'un ileri tümör evresi, invazyon ve metastaz ile ilişkili olduğu belirtilmektedir(56).

2.8. Fascin-1

Aktin bağlayıcı protein olan fascin erişkin epitel hücrelerinde eksprese edilmez fakat gelişim sırasında birçok hücrede geçici olarak ekspresyonu görülebilir. (57). İlk olarak deniz kestanelerinde slomositlerinin filopodia içinde bulunmuştur. Memelilerde 3 izoformu bulunur: Fascin-1 en çok eksprese edilir, Fascin2 retina ve iç kulak tüy hücrelerinde, Fascin 3 testise spesifik eksprese edilir. Erişkinlerde immün sistem hücrelerinin bir kısmında, dendritik hücrelerde, sinir doku, endotelial hücreler, düz kas dokusu ,perisitler ve bazı hareketli embriyonik hücrelerde (nöroblastlar ve melanoblastlarda) eksprese edilir. Normal erişkin insan epitel hücresinde eksprese edilmez fakat neoplastik ya da malign epitelyal dokularda yüksek ekspresyon düzeyleri izlenir.

Fascin sitoplazma ve hücre iskeleti arasında dengeyi kurar, aktin-myozin yapılarıyla birlikte motilite sağlar. Uyarıma bağlı olarak transkripsiyonel ve posttranslasyonel düzenlenir, böylece tümör hücre migrasyon ve invazyonunda rol alır. Fascin-1 indklendiğine epitelyal tümörler invaziv ve migratuar olmaya başlar. Literatürde kaynaklarda hücre motilitesini başlatıcı protein Fascin-1'in birçok karsinom

türünde (meme, kolorektal, özofageal ve baş-boyun skuamöz hücreli kanserlerde) prognostik faktör olarak kullanılabileceği önerilmektedir(58).



3. MATERYAL ve METOT

3.1. Olgu Seçimi

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp merkezi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı arşivinden, 2009-2017 yılları arasında bölümümüz tarafından endometrioid tip endometrial karsinom tanısı alan 100 kadın hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Olguların tamamında cerrahi prosedür olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanmıştır. Buna ek olarak 88 olguda bilateral pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonu yapılmıştır.

Olguların, arşivimizde bulunan hematoksilen eozin boyalı lamaları ve rutin fiksasyon ve doku takibi uygulanan parafinize bloklar eş zamanlı taranmıştır. Lamalar, tümör morfolojisini en iyi temsil eden, tümörün en invaziv yüzeyinin izlenebildiği, immünohistokimyasal değerlendirmeye en uygun tümöral alanların bulunduğu 100 adet blok seçilmiştir.

3.2. İncelenen Parametreler

Seçilen tümörlerde, derece ve evre, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, servikal invazyon, lenf nodu tutulumu ve batın yıkama sıvısı pozitifliği son haliyle yeniden değerlendirilmiştir. Hastaların medikal dosyalarından yaş, tümör boyutu ve uzak organ metastazı bilgisine ulaşılmıştır. Prognostik parametreler ile tümöral dokuda immünohistokimyasal Fascin-1 (*klon:FCN01, 1:100 dilüsyon, Thermo Fischer Scientific, Fremont, CA*) ve MMP-9 (*92 kDa Collagenase IV, 1:50 dilüsyon, Thermo Scinetific*) ekspresyonları değerlendirildi.

3.3. Parametrelerin Değerlendirilmesi

Histolojik derece, evre ve miyometrial invazyon derinliği FIGO (2009) ve AJCC (2011) evreleme sistemine göre yapılmıştır. Servikal invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, metastaz, batın yıkama sıvısı pozitifliği var/yok olarak değerlendirilmiştir. Fascin-1 ve MMP-9'un sitoplazmik boyanma yüzdeleri ve şiddeti değerlendirilmiştir. Boyanma yaygınlıkları her iki antikor için, 100x büyütmede en az 5 alanda pozitif hücre yüzdesine bakılarak ve 4 kategoriye ayrılarak incelenmiştir. Semi-kantitatif skora kullanıldı:

0: Negatif;

1: Fokal pozitif (<%25);

2: Orta derece pozitif (%26-50);

3: Diffüz pozitif (>%50)

Boyanma şiddeti için 3 kategori belirlenmiştir; 1: hafif; 2: orta; 3: şiddetli olarak değerlendirilmiştir. Toplam skor 0-9 arasında değişmektedir. İstatistiksel analizde bu 9 skor, ≤ 5 cm ve 5 cm'nin üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemi

3.4.1. *Fascin-1*

Formalin ile fikse edilip parafine gömülen doku örneklerinden 4-5 mikron kalınlığında kesitler pozitif yüklü lamlara alındı. Bir saat boyunca 60 °C'lik etüvde bekletilerek deparafinize edildi. Ardından deparafinizasyona 3 defa 10'ar dakikalık periyodlarda ksilende bekletilerek devam edildi. 3 defa 5'er dakikalık periyodlarda %96'lık alkolde dehidrate edildi. Distile su ile alkolden arındırıldıktan sonra 2 defa 2'şer dakika süreyle distile suda bekletildi. 10 mM citrate buffer solüsyonu bulunan şale içerisinde mikrodalga fırında önce 7 dk defrost ayarında, sonra 15 dk 300 devirde kaynatıldı. Şale içindeki lamalar citrate buffer solüsyon içerisinde 20 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Endojen peroksidaza bağlı nonspesifik zemin boyanmasını azaltmak amacıyla Hidrojen Peroksit ile 10 dakika inkübe edildi. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffer solüsyonu (PBS) ile 1-2 dk yıkandı. Nonspesifik zemin boyanmasını önlemek amacıyla protein blok uygulanarak 5 dakika inkübe edildi. Lamalar üzerindeki protein blok akıtıldıktan sonra primer antikör (*Fascin Ab-1; 1/100 dilüsyon; Thermo Scientific*) damlatılıp, 1 saat inkübe edildi. PBS ile lamalar yıkandı. Primer Antibody Amplifier Quanto solüsyonu damlatılarak 10 dk inkübe edildi. PBS ile yıkama yapıldı. HRP Polimer Quanto solüsyonu damlatılarak 10 dk inkübe edildikten sonra PBS, distile su ve ardından yine PBS ile yıkama yapıldı. DAB Quanto Substrat'ın 1ml'sine 1 damla DAB Quanto Kromojen ilave edilerek hazırlanan solüsyon lama uygulanarak 14 dakika inkübasyon sağlandı. Lamalar distile su ile yıkandı. Lamalar, Mayer Hematoksilende 4 dakika bekletildi. Ardından çeşme suyu ile 3 dakika yıkandı. %96'lık alkolde 2 dakika bekletildi, oda ısısında kurumaya bırakılan kesitler ksilen ile temizlenip kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

3.4.2. *MMP-9*

Formolde fikse parafine gömülü dokulardan 4-5 mikrometre kalınlığında kesitler pozitif yüklü lamlara alındı. Ventana Benchmark XT ve Ventana Benchmark Ultra

cihazları kullanılarak yapılan immünohistokimyasal boyama işleminde deparafinizasyon amacıyla lamalar 72 °C’de ısıtıldı, antijen retrieval işlemi için Ultra CC1(EDTA) solüsyonunda 20 dakika inkübe edildi. 1:50 dilüsyon oranında primer antikor MMP-9 (92 kDa Collagenase IV, 1:50 dilüsyon, Thermo Scinetific) uygulanarak 32 dakika süre ile inkübe edildi. Arka plan boyanması amacıyla Hematoksilen uygulanarak 24 dakika, Bluing reagent uygulanarak 4 dakika süre ile inkübe edildi. Yıkama basamaklarından geçen lamalar cihazdan çıkarılarak deterjanlı suda yıkandı, %96’lık alkolde 2 dakika bekletildi, kurutma işlemi sonrası Leica CV5030 cihazı kullanılarak yapılan kapama işlemiyle immünohistokimyasal prosedür sonlandırıldı.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel değerlendirmesinde SPSS for Windows sürüm 22.0 yazılım programı kullanıldı. Nicel değişken verilerinin tanımlanmasında aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma, nitel değişken verilerinin tanımlanmasında ise sayı (n) ve yüzde (%) ile sunuldu. Nicel değişken verilerinin Shapiro Wilk normallik testine göre normal dağılım göstermediği saptandı ($p < 0.05$). Nicel değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesi unpaired t testi, Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis Varyans Analizi ile yapıldı. Nitel değişkenlerin istatistiksel değerlendirilmesinde ise Pearson Ki Kare , Monte Carlo Pearson Ki Kare ve Fisher’in Kesin Ki Kare testi kullanıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, 2011-2017 yılları arasında Endometrioid tip Endometrial Adenokarsinom tanısı alan kadınlardan, toplam 100 olgu dâhil edildi. Bu 100 olgunun yaşları 37 ile 87 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 59.81 ± 10.91 olarak izlendi. Ortalama tümör çapı 3.80 ± 2.25 cm olarak bulundu.

FIGO dereceleme sistemine göre 34 (%34) olgu grade 1, 56 (%56) olgu grade 2, 10 (%10) olgu grade 3 olarak değerlendirildi. FIGO grade 1 olguların 3'ü (%8.8) 45 yaş ve altında, 19'u (%55.9) 46-65 yaş aralığında, 12'si (%35.3) 65 yaş ve üzerinde görüldü. Grade 2 olguların 6'sı (%10.7) 45 yaş altında, 29 (%51.8)'i 46-65 yaş arasında, 21(37.5)'i 65 yaş ve üzerindeydi. Aynı sıralamayla grade 3'teki olgu sayısı 2(%20), 6(%60) ve 2(%20) olarak görüldü (Tablo4.1).

FIGO grade ile olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 4.1: Olguların FIGO gradelerine göre yaş dağılımları

FIGO GRADE	YAŞ n(%)			p
	≤45	46-65	≥65	
GRADE 1	3(8.8)	19(55.9)	12(35,3)	0.242
GRADE 2	6(10,7)	29(51,8)	21(37,5)	
GRADE 3	2(20)	6(60)	2(20)	
TOPLAM	11(11)	54(54)	35(35)	

FIGO grade gruplarına ayrılmış olgularda ortalama tümör çaplarına bakıldığında grade 1'de 3.40 ± 2.20 cm, grade 2'de 3.83 ± 2.07 cm, grade 3'te 4.95 ± 3.16 cm olduğu görüldü. FIGO grade ile ortalama tümör çapları karşılaştırıldığında sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p=0.219$).

Tümör çaplarını literatürde yaygın prognostik önem atfedilen 2 cm sınır değerini koyarak(41) 2 cm'nin altı ile 2 cm ve üzeri olarak grupladığımızda 2 cm'nin altında 16 olgu, 2 cm ve üzeri grupta 84 olgu mevcuttu. Tümör çaplarının sınıflandırılması ile FIGO grade ile tümör çapı grupları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.032$) (Tablo4.2).

Tablo 4.2: Olguların FIGO gradelerine göre tümör çapı dağılımları

FIGO GRADE	TÜMÖR ÇAPI n(%)		p
	<2 cm	≥2 cm	
GRADE 1	10 (29.4)	24 (70.6)	0.032
GRADE 2	5 (8.9)	51 (91,1)	
GRADE 3	1 (10)	9 (90)	
TOPLAM	16 (16)	84 (84)	

Hastalık evresi için FIGO evreleme sistemi kullanıldı. Olgular arasında Evre IA'da toplam 67 olgu, Evre IB'de 18, Evre II'de 3, Evre III'te 10, Evre IV'te 2 olgu mevcuttu. Evre IV'te sayısı az(2 olgu) olduğundan Evre III grubuna dâhil edilerek değerlendirildi. FIGO evreleri ile yaş dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p=0,366) (Tablo4.3).

Tablo 4.3 : Olguların FIGO evrelerine göre yaş dağılımı

FIGO STAGE	YAŞ n(%)			p
	≤45 yaş	46-65 yaş	≥65 yaş	
pT1a	9 (13,4)	36 (53,7)	22 (32,8)	0.366
pT1b	1 (5,6)	8 (44,4)	9 (50)	
pT2	1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)	
pT3 ve pT4	0 (0)	9 (75)	3 (25)	
TOPLAM	11 (11)	54 (54)	35 (35)	

FIGO evre grupları arasında Evre IA'da ortalama tümör çapı 3.25±1.86 cm, Evre IB'de 3.72±1.86 cm, Evre II'de 6.66±2.75 cm, Evre III ve Evre IV grubunda 6.26±2.76 cm olarak izlendi. Hastalık evresi ile tümör çapı ortalamaları arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu(p=0.000). Tümör çapı literatüre uyumlu olarak(41), 2 cm'nin altı ve üstü olarak gruplandırıldığında evre ile tümör çapı grupları arasında istatistiksel olarak yine anlamlı ilişki varlığı görüldü(p=0.041) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4: Olguların FIGO evrelerine göre tümör çapı gruplarının dağılımı

FIGO STAGE	TÜMÖR ÇAPI n(%)		p
	<2 CM	≥2 CM	
pT1a	14 (20,9)	53 (79,1)	0.041
pT1b	2 (11,1)	16 (88,9)	
pT2	0 (0)	3 (100)	
pT3 ve pT4	0 (0)	12 (100)	
TOPLAM	16 (16)	84 (84)	

Miyometrial invazyon derinliği DSÖ, FIGO ve AJCC evreleme sisteminde belirleyici olan 2 grupta toplandı; miyometrial kalınlığın 1/2'sinden az ve miyometrial kalınlığın 1/2'sine eşit veya daha fazla. Çalışmaya miyometrial invazyon bulunmayan olgular alınmadı. Miyometrial invazyon derinliğine göre tümör çapları değerlendirildiğinde ilk gruptaki 71 olgunun tümör çaplarının ortalaması 3.37 ± 1.92 cm, ikinci gruptaki 29 olgunun tümör çapı ortalaması $4,83 \pm 2,68$ cm olarak bulundu. Miyometrial invazyon durumu ile tümör çapı ortalaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$). Tümör çapı literatür ile uyumlu olarak (41), 2 cm'nin altı ve üstü olarak gruplandırıldığında miyometrial invazyon durumu ile tümör çapı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.113$) (Tablo 4.5).

Servikal invazyon 100 olgunun 5'inde(%5) görüldü. Servikal invazyon görülmeyen olgu sayısı 95 (%95) olup ortalama tümör çapı 3.58 ± 2.03 cm olarak izlendi. Servikal invazyon görülen grupta ortalama tümör çapı 7.80 ± 2.86 cm'ydı. Servikal invazyon durumu ile tümör çapı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.003$). Tümör çapı literatüre uyumlu olarak(41), 2 cm'nin altı ve üstü olarak gruplandırıldığında servikal invazyon durumu ile tümör çapı grupları arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0.317$) (Tablo 4.5).

Adneksiyal tutulum 100 olgunun 6'sında (%6) görüldü. Bu grupta ortalama tümör çapı 6.41 ± 2.76 cm; adneksiyal tutulum görülmeyen olgu sayısı 94 (%94) olup bu grupta ortalama tümör çapı 3.63 ± 2.13 cm'ydı. Adneksiyal tutulum olan vakalar ile tümör çapı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.016$). Tümör çapı literatüre uyumlu olarak (41), 2 cm'nin altı ve üstü olarak gruplandırıldığında adneksiyal

tutulum durumu ile tümör çapı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.270$) (Tablo 4.5).

Lenfovasküler invazyon 100 olgunun 23'ünde (%23) pozitifti. Bu grupta, ortalama tümör çapı 4.40 ± 2.61 cm'ydi. Lenfovasküler invazyon göstermeyen 77 olgulu grupta, ortalama tümör çapı 3.62 cm'ydi. Tümör çapı ortalamalarına göre lenfovasküler invazyonla istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.211$), fakat tümör çaplarını 2 cm cut off olacak şekilde iki gruba ayırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu($p=0.017$) (Tablo 4.5).

Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı, cerrahi olarak lenf nodu çıkarılmış 88 olgunun 9'unda (%10,2) mevcuttu. Bu grupta ortalama tümör çapı 6.16 ± 3.38 cm; lenf nodlarında metastaz izlenmeyen grupta ortalama tümör çapı 3.63 ± 1.96 cm olarak izlendi. Lenf nodu metastaz durumu ile tümör çapı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p=0.022$). Tümör çapı literatür ile uyumlu olarak(41), 2 cm'nin altı ve üstü olarak gruplandırıldığında lenf nodu tutulum durumu ile tümör çapı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktu ($p=0.187$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Olguların prognostik parametrelere dayalı tümör çapı gruplarının dağılımı

PROGNOSTİK FAKTÖRLER		TÜMÖR ÇAPI n(%)		p
		<2 cm	≥2 cm	
Miyometrial İnvazyon	½'den az	14 (19,7)	57 (80,3)	0.113
	½ ve daha fazla	2 (6,9)	27 (93,1)	
Servikal İnvazyon	Negatif	16 (16,8)	79 (83,2)	0.317
	Pozitif	0 (0)	5 (100)	
Adneksiyal Tutulum	Negatif	16 (17)	78 (83)	0.270
	Pozitif	0 (0)	6 (84)	
Lenfovasküler İnvazyon	Negatif	16 (20,8)	61 (79,2)	0.017
	Pozitif	0 (0)	23 (100)	
Lenf Nodu Tutulumu	Negatif	13 (16,5)	66 (83,5)	0.187
	Pozitif	0 (0)	9 (100)	
Metastaz	Negatif	16 (16,3)	82 (83,7)	0.533
	Pozitif	0 (0)	2 (100)	
Batın Yıkama Sıvısı	Negatif	9 (23,7)	29 (76,3)	0.221
	Pozitif	0 (0)	5 (100)	

Uzak organ metastazı, 100 olgunun 2'sinde (%2) mevcuttu. Bu olgularda tümör çapları 4 ve 5 cm; yaşları 61 ve 73 olarak izlendi. Metastaz ile tümör çapı ortalaması ve 2 cm cut off olan gruplandırma ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Batın yıkama sıvısı 43 olguda klinik tarafından gönderilmiş olup, 43 olgunun 5'inde (%11,6) batın sıvısında tümör izlendi. Bu grupta ortalama tümör çapı 5.30 ± 1.64 cm olarak izlendi. Batın sıvısı tümör negatif grupta tümör çapı ortalaması 3.68 ± 2.34 cm'ydı. Batın yıkama sıvısı durumu ile tümör çapı ortalama ve gruplandırılması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Olguların yaş grupları ile daha önce bahsi geçen prognostik faktörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: Olguların prognostik parametrelere dayalı yaş dağılımı

PROGNOSTİK FAKTÖRLER		YAŞ n(%)			p
		≤45 YAŞ	46-65 YAŞ	≥65 YAŞ	
<i>Miyometrial İnvazyon</i>	½'den az	9 (12,7)	40 (56,3)	22 (31)	0.108
	½ ve daha fazla	2 (6,9)	14 (48,3)	13 (44,8)	
<i>Servikal İnvazyon</i>	Negatif	10 (10,5)	51 (53,7)	34 (35,8)	0.684
	Pozitif	1 (20)	3 (60)	1 (20)	
<i>Adneksiyal Tutulum</i>	Negatif	10 (10,6)	51 (54,3)	33 (35,1)	0.900
	Pozitif	1 (16,7)	3 (50)	2 (33,3)	
<i>Lenfovasküler İnvazyon</i>	Negatif	9 (11,7)	41 (53,2)	27 (35,1)	0.914
	Pozitif	2 (8,7)	13 (56,5)	8 (34,8)	
<i>Lenf Nodu Tutulumu</i>	Negatif	10 (12,7)	40 (50,6)	29 (36,7)	0.458
	Pozitif	0 (0)	6 (66,7)	3 (33,3)	
<i>Metastaz</i>	Negatif	11 (11,2)	53 (54,1)	34 (34,7)	0.835
	Pozitif	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
<i>Batın Yıkama Sıvısı</i>	Negatif	3 (7,9)	22 (57,9)	13 (34,2)	0.802
	Pozitif	0 (100)	3 (60)	2 (40)	

Fascin-1 ve MMP-9 için immünohistokimyasal boyanma yoğunlukları (0-9) olan değerler skor ≤ 5 ve skor 5'in üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak, FIGO Grade (1-3) gruplarına göre karşılaştırılarak değerlendirildi. Fascin-1 ve MMP-9'un immünohistokimyasal boyanma yaygınlıkları (0-3), FIGO Grade (1-3) gruplarında değerlendirildi. FIGO Grade ile yoğunluk ve yaygınlık olarak Fascin-1 ve MMP9 ekspresyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.7-4.8).

Tablo 4.7: Olguların FIGO gradelerine göre Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı

FIGO GRADE	FASCİN-1 YOĞUNLUĞU n(%)		p
	Skor ≤ 5	Skor >5	
Grade 1	29 (85,3)	5 (14,7)	0.730
Grade 2	44 (78,6)	12 (21,4)	
Grade 3	8 (80)	2 (20)	

Tablo 4.8: Olguların FIGO gradelerine göre MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı

FIGO GRADE	MMP9 YOĞUNLUĞU n(%)		p
	Skor ≤ 5	Skor >5	
Grade 1	12 (35,3)	22 (64,7)	0.702
Grade 2	22 (39,3)	34 (60,7)	
Grade 3	5 (50)	5 (50)	

FIGO evrelerine göre Fascin-1 ve MMP-9 boyanma yoğunlukları skorlanıp, skor ≤ 5 ve skor 5'in üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak karşılaştırıldı. Fascin-1 ve MMP-9'un immünohistokimyasal boyanma yaygınlıkları FIGO evrelerine göre karşılaştırılarak değerlendirildi. FIGO Evresi ile Fascin-1 ve MMP9 ekspresyonlarının yoğunluk ve yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 4.9-4.10).

Tablo 4.9: Olguların FIGO evrelerine göre Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımları

FIGO EVRE	FASCİN1 YOĞUNLUĞU n(%)		p
	Skor ≤5	Skor >5	
Evre IA	52 (77,6)	15 (22,4)	0.308
Evre IB	17 (94,4)	1 (5,6)	
Evre II	3 (100)	0 (0)	
Evre III+IV	9 (75)	3 (25)	

Tablo 4.10: Olguların FIGO evrelerine göre MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımları

FIGO EVRE	MMP9 YOĞUNLUĞU n(%)		p
	Skor ≤5	Skor >5	
Evre IA	25 (37,3)	42 (62,7)	0.237
Evre IB	10 (55,6)	8 (44,4)	
Evre II	0 (0)	3 (100)	
Evre III+IV	4 (33,3)	8 (66,7)	

Fascin-1 ekspresyonu yoğunluğu(0-9) skor ≤5 ve skor 5'in üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Fascin-1 ekspresyon yoğunluğu ile miyometrial invazyon (miyometriumun ½'sinden az ve ½'sinden fazla invazyon), servikal invazyon, adneksiyal tutulum, lenfovasküler invazyon, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu, metastaz ve batin sıvısında tümör varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Fascin-1'in yaygınlık(0-3) değerlendirmesi ayrıca yapıldığında aynı parametrelerle karşılaştırılmasında anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 4.11).

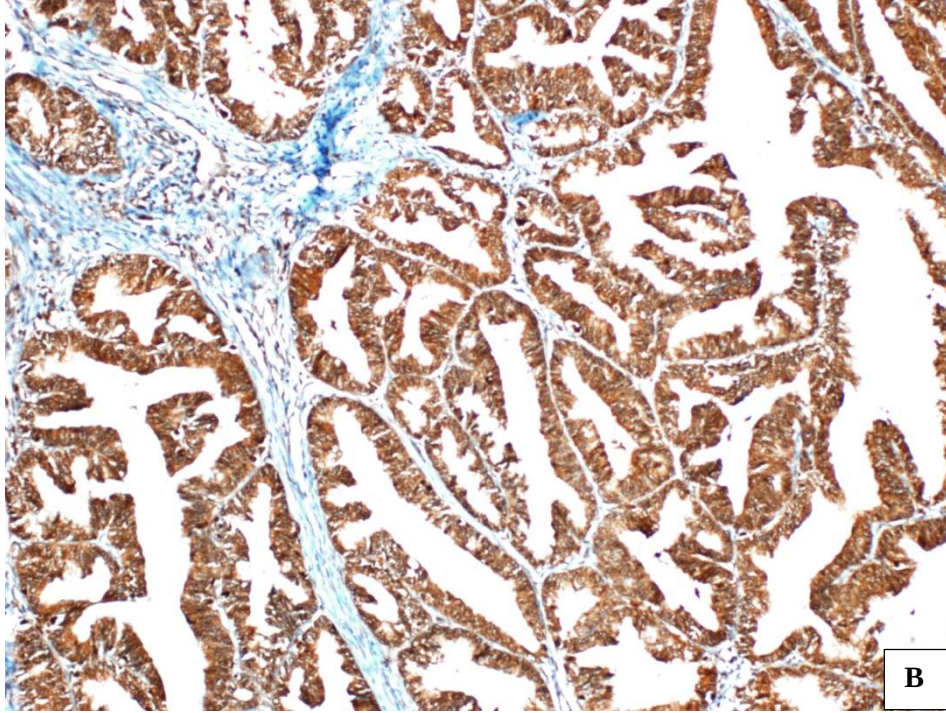
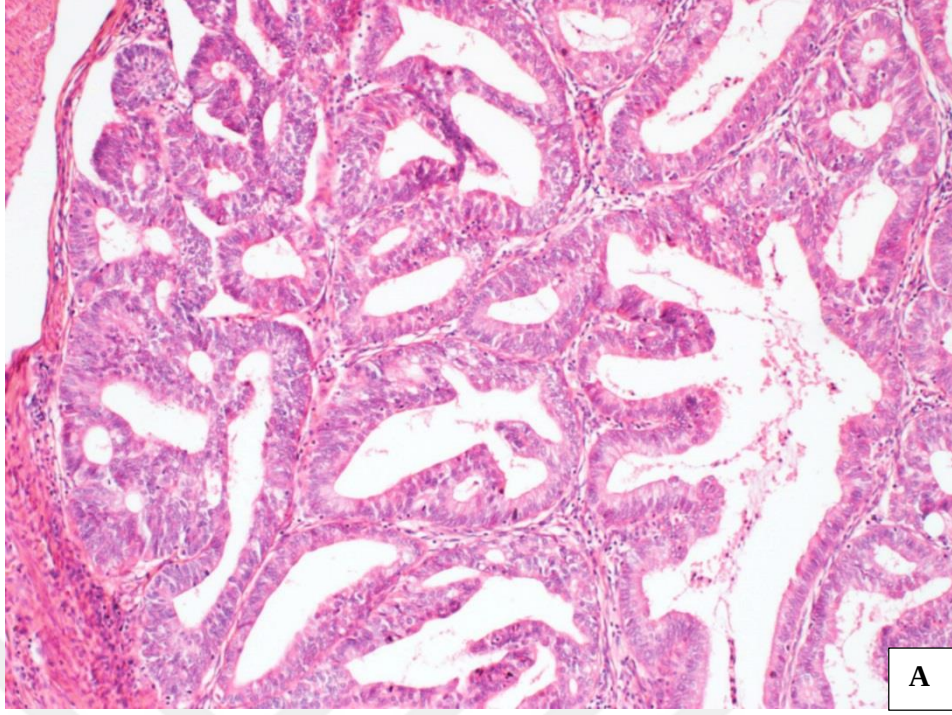
Tablo 4.11: Olguların prognostik parametrelere dayalı Fascin-1 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı

PROGNOSTİK PARAMETRELER		FASCİNİ YOĞUNLUĞU n(%)		p
		Skor ≤5	Skor >5	
Miyometrial İnvazyon	<i>½'den az</i>	56 (78,9)	15 (21,1)	0.386
	<i>½ ve daha fazla</i>	25 (86,2)	4 (13,8)	
Servikal İnvazyon	<i>Negatif</i>	76 (80)	19 (20)	0.267
	<i>Pozitif</i>	5 (100)	0 (0)	
Adneksiyal Tutulum	<i>Negatif</i>	77 (81,9)	17 (18,1)	0.356
	<i>Pozitif</i>	4 (66,7)	2 (33,3)	
Lenfovasküler İnvazyon	<i>Negatif</i>	61 (79,2)	16 (20,8)	0.407
	<i>Pozitif</i>	20 (87)	3 (13)	
Lenf Nodu Tutulumu	<i>Negatif</i>	64 (81)	15 (19)	0.312
	<i>Pozitif</i>	6 (66,7)	3 (33,3)	
Metastaz	<i>Negatif</i>	79 (80,6)	19 (19,4)	0.489
	<i>Pozitif</i>	2 (100)	0 (0)	
Batın Yıkama Sıvısı	<i>Negatif</i>	29 (76,3)	9 (23,7)	0.855
	<i>Pozitif</i>	4 (80)	1 (20)	

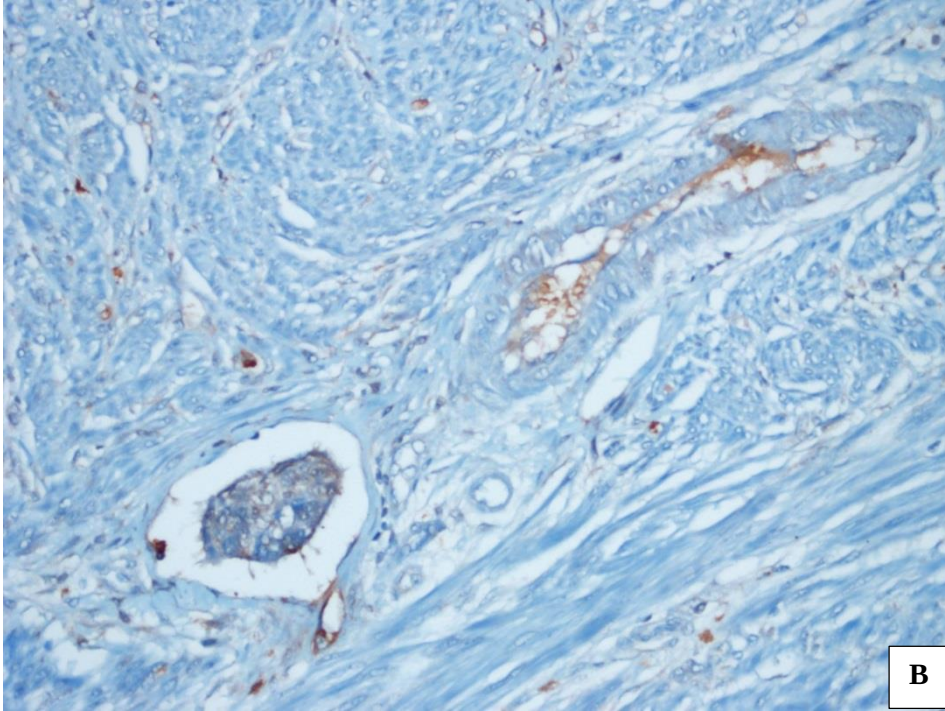
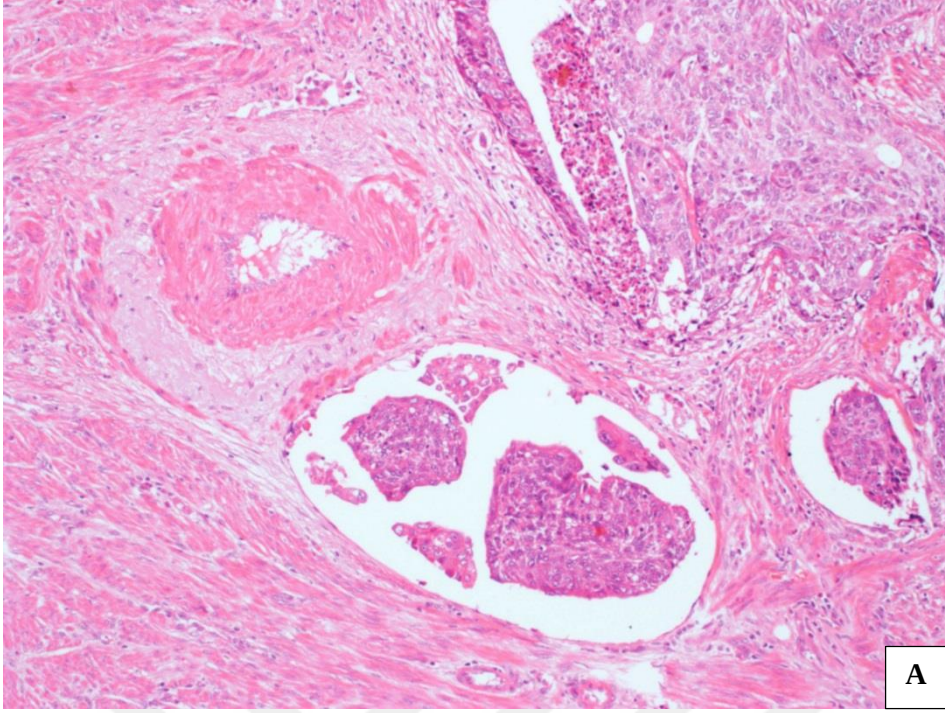
MMP9 ekspresyonu yoğunluğu(0-9) skor ≤5 ve skor 5'in üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Fascin-1 ekspresyon yoğunluğu ile miyometrial invazyon (miyometriumun ½'sinden az ve ½'sinden fazla invazyon), servikal invazyon, adneksiyal tutulum, lenfovasküler invazyon, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu, metastaz ve batın sıvısında tümör varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. MMP9'un yaygınlık(0-3) değerlendirmesi ayrıca yapıldığında aynı parametrelerle karşılaştırılmasında anlamlı sonuç bulunamadı (Tablo 4.12).

Tablo 4.12: Olguların prognostik parametrelere dayalı MMP9 ekspresyon yoğunluk skorlarının dağılımı

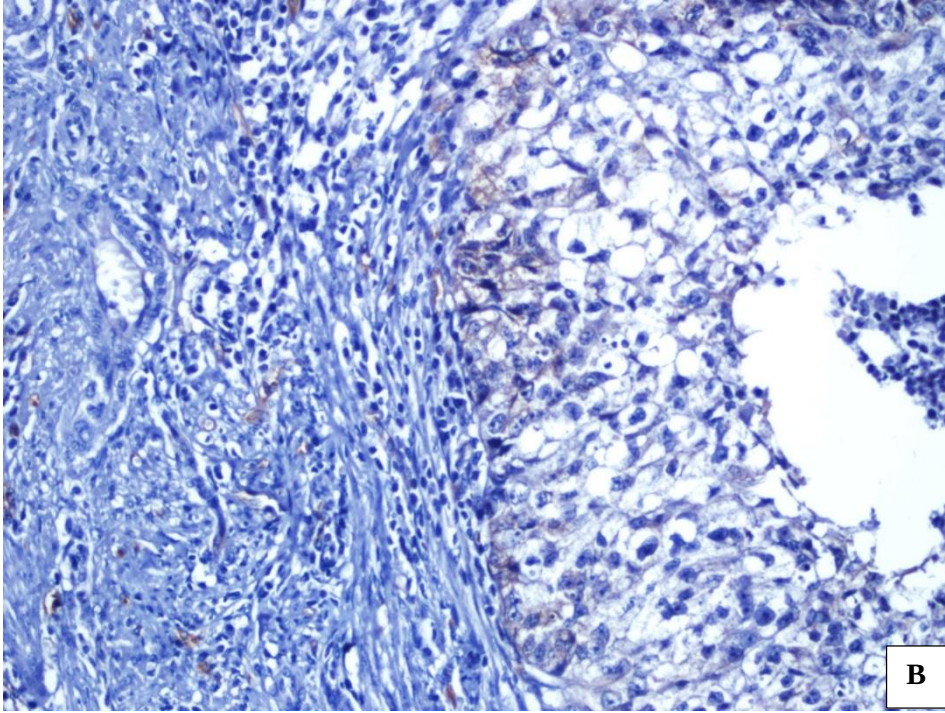
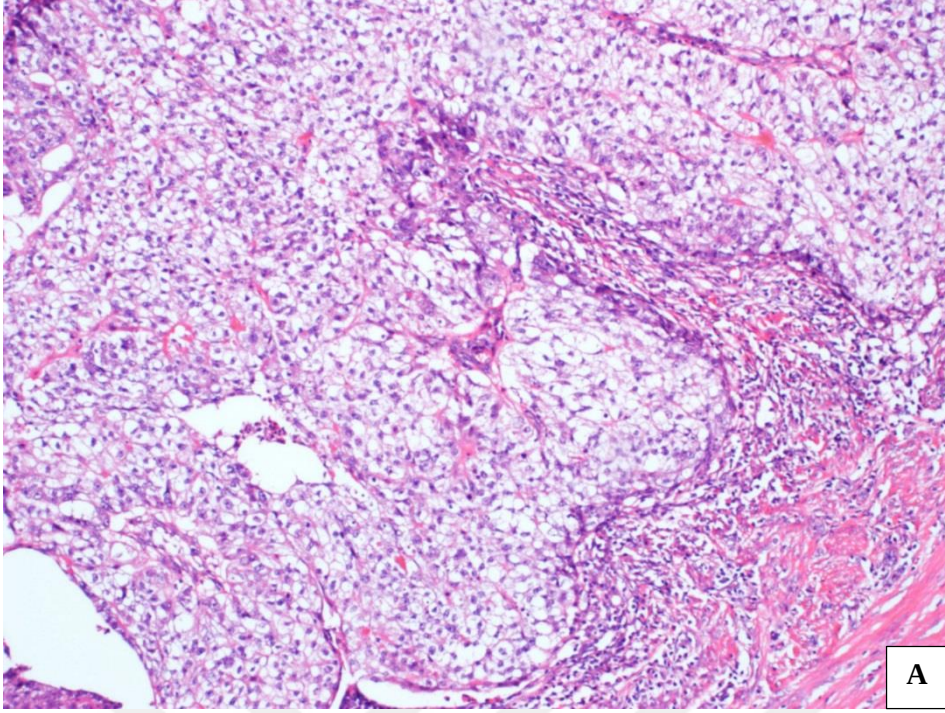
PROGNOSTİK PARAMETRELER		MMP9 YOĞUNLUĞU n(%)		p
		Skor ≤5	Skor >5	
Miyometrial İnvazyon	<i>½'den az</i>	26 (36,6)	45 (63,4)	0.445
	<i>½ ve daha fazla</i>	13 (44,8)	16 (55,2)	
Servikal İnvazyon	<i>Negatif</i>	38 (40)	57 (60)	0.371
	<i>Pozitif</i>	1 (20)	4 (80)	
Adneksiyal Tutulum	<i>Negatif</i>	38 (40,4)	56 (59,6)	0.247
	<i>Pozitif</i>	1 (16,7)	5 (83,3)	
Lenfovasküler İnvazyon	<i>Negatif</i>	31 (40,3)	46 (59,7)	0.637
	<i>Pozitif</i>	8 (34,8)	15 (65,2)	
Lenf Nodu Tutulumu	<i>Negatif</i>	28 (35,4)	51 (64,6)	0.595
	<i>Pozitif</i>	4 (44,4)	5 (55,6)	
Metastaz	<i>Negatif</i>	39 (39,8)	59 (60,2)	0.253
	<i>Pozitif</i>	0 (0)	2 (100)	
Batın Yıkama Sıvısı	<i>Negatif</i>	12 (31,6)	26 (68,4)	0.596
	<i>Pozitif</i>	1 (20)	4 (80)	



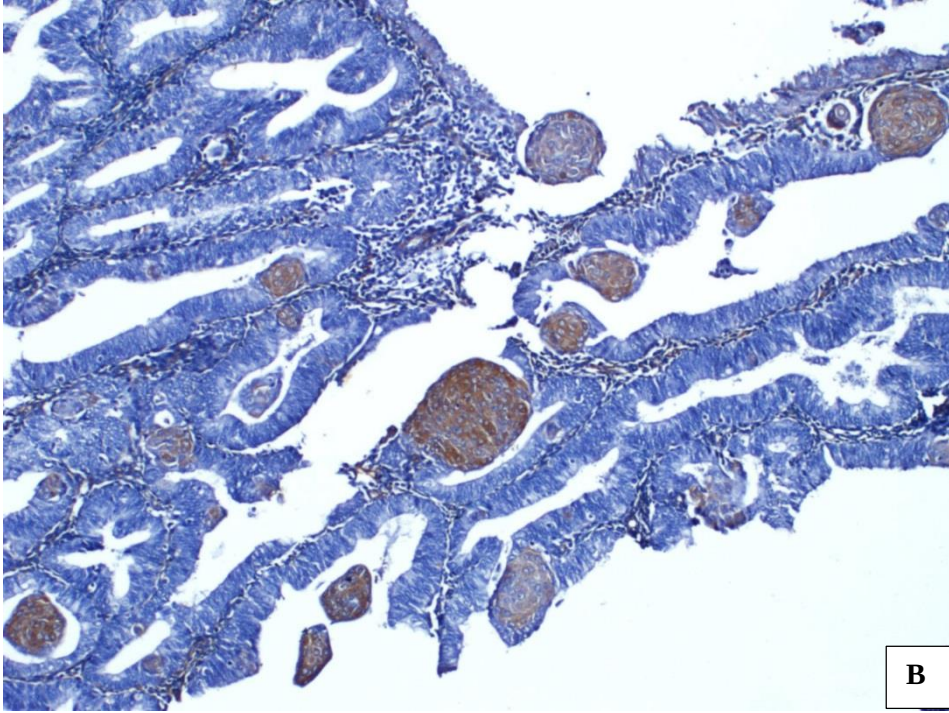
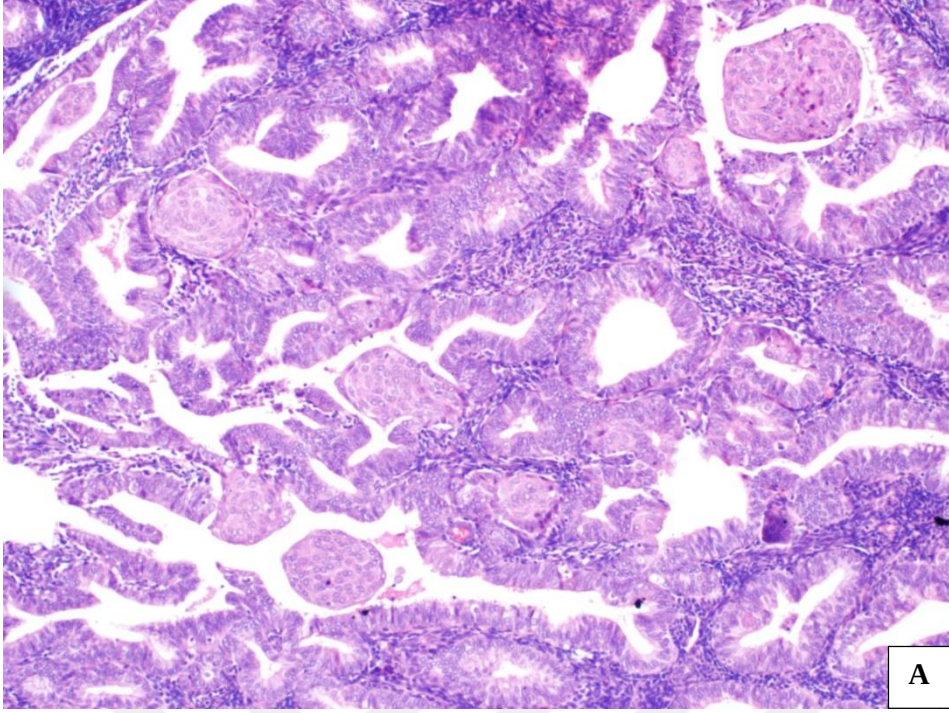
Şekil 4.1. FIGO Grade 2 Endometrioid tip endometrial karsinom (HE, x200) **(A)**, aynı alanın MMP9 ile yaygın ve kuvvetli sitoplazmik ekspresyonu (İHK, x100) **(B)**



Şekil 4.2. Yüksek dereceli endometrioid karsinom, irice bir arterin yanında lenfovasküler invazyon odağı (HE, x100) **(A)**, aynı olguda yaygın olan lenfovasküler invazyon odaklarından birinde hafif yoğunlukta sitoplazmik MMP9 ekspresyonu (İHK, x200) **(B)**



Şekil 4.3. Yüksek dereceli endometrial karsinom, solid alanlar (HE, x100) **(A)**, aynı alanın invaziv yüzeyinin Fascin-1 ile zayıf ekspresyonu (İHK, x200) **(B)**



Şekil 4.4. Düşük dereceli endometrioid karsinomda skuamöz morüller (HE, x100) (A), aynı alanda skuamöz morüllerde Fascin-1 ile diffüz ve kuvvetli ekspresyon (İHK, x100) (B)

5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom kadınlarda genital traktın en sık malign tümörüdür(26). Türkiye’de 2014 yılı kanser istatistiklerine göre insidansı 9.8/100.000’dir.

Endometrial karsinogeneizde, klinik bulgular ve morfolojik fenotipe dayanarak moleküler bulgular ile korele dualistik model geliştirilmiştir. Tip I endometrial karsinom östrojen bağımlı bir tümördür. Endometrial karsinomların yaklaşık %80’i tanı anında korpusta sınırlı, kür şansı yüksek, iyi-orta derece diferansiye (endometrioid) adenokarsinomlardan oluşur. Tip 2 endometrial karsinomlar östrojenden bağımsızdır, yüksek derecelidir, sıklıkla seröz ve berrak hücreli karsinomlar gibi değişken morfolojik fenotiplerde görülebilir, prognozu oldukça kötüdür.

Tip 1 endometrial karsinomların prototipi endometrioid tip endometrial karsinomdur. Prekürsör endometrial intraepitelyal lezyon/atipik hiperplazi ile ilişkilidir. Genellikle tanı anında düşük evrede olmasına rağmen sık yayılım yerleri serviks, over, vajina, pelvik ve paraaortik lenf nodlarıdır. %20 oranında senkron ovaryan kanserler ile birlikteliği vardır. Lynch sendromunda kolon ve ovaryan (endometrioid, berrak hücreli) kanser insidansı yüksektir. Etiyolojide karşılanmamış östrojenle ilişkili faktörler (anovulasyon, ekzojen östrojen kullanımı, obezite) ile genetik çalışmalar sonucu ortaya çıkan mikrosatellit instabilitesi, PTEN ve KRAS mutasyonları, β -katenin nükleer akümüasyonu ve PAX2 mutasyonları yer almaktadır(59).

Endometrioid karsinomun prognozu genellikle diğer tüm uterin neoplazilere göre daha iyidir. Ancak bazı alt gruplar oldukça kötü prognozlu seyredebilir. 5 yıllık sağ kalım FIGO evre I hastalık için %87 olarak belirlenmiştir. Buna rağmen yüksek FIGO evresi, derin miyometrial invazyon, lenf nodu metastazı kötü prognoz ve azalmış sağ kalım ile ilişkilidir. Adjuvan tedavi seçeneği olması ve yeni geliştirilebilecek hedefe yönelik tedaviler olabileceğinden prognostik faktörler hakkında daha çok çalışma yapılması oldukça önemlidir(51).

Metastaz çoğu kanserde ölüm nedenidir. Metastaz mekanizmasının patofizyolojisinin anlaşılması birçok kanserde, tedavi ve prognozda oldukça yol gösterici

olacaktır. Epitelyal-Mezenkimal Transformasyon (EMT), tümör metastazı mekanizmasında, kanser hücre migrasyonu ve invazyonunda anahtar rol oynamasıyla son yıllarda gündeme gelmektedir. EMT, epitelyal morfolojiden mezenkimal morfolojiye hücresel değişim içeren bir süreçtir. Embriyolojik hayatta, kanser patogeneğinde, doku rejenerasyonu ve organ fibrozisinde, diğer hastalıkların patofizyolojisinde gittikçe artan oranda tanımlanmaktadır(51). Artmış hücre invazyonu ve migrasyonu metastatik kanser hücrelerinin temel özelliğidir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki tümör progresyonunda hücre invazyonu büyük ölçüde EMT özelliklerinin kazanımına dayanır. EMT sürecinde epitelyal hücreler bazal apikal polaritelerini kaybeder, iğsi hücre şeklini alır, hareket kazanır ve tümörü oluşumunu başlatan, tümör büyümesini destekleyen ve uzak organ metastazına artmış eğilim kazandıran kanser kök hücresi fenotipi haline gelir. Buna ek olarak EMT fenotipi kazanımı, standart kemoterapi sonrası rekürrens ve metastaz ile karakterize ilaç direnci ile ilişkilidir. EMT’u indükleyen sinyaller, tümöral proliferasyon, apoptoz direnci, anjiogenez, sağ kalım ve invazyon için kendi kendine yetebilme özellikleri gibi karsinogenezin diğer basamaklarını da hızlandırır. Tümör mikro çevresi ve kanser hücreleri arasındaki dinamik bağlantılar EMT indüksiyonu ve metastatik progresyonu sağlar. Epitelyal hücrelerarası bağlantı proteini olan E-cadherin kaybı, bunların yerine non-epitelyal cadherinlerin (Mezenkimal N-cadherin, cadherin-11 gibi) ekspresyonu genellikle eş zamanlı olur (cadherin switching). Buna ek olarak transforme hücreler düz kas aktin, fibronektin, vimentin, artmış matriks metalloproteinaz aktivitesi (MMP2, MMP3 ve MMP9) gibi yeni belirteçler kazanır (60). Bu bilgilerle son yıllarda EMT, kanser invazyonunda ve metastazında önem kazanmakta, prognozu etkilediği düşünülmektedir. EMT’da rol oynayan belirteçlerin tümörlerin prognostik faktörleriyle kıyaslanması ve prognoza etkileri çok sayıda çalışmanın konusudur. Böylelikle hastanın tedavisi ve sağ kalımı sürecinde yol gösterici belirteçler aranmaktadır.

MMP9 çinko bağımlı bir endopeptidazdır, ekstrasellüler matriks protein yıkımını düzenler. Tümör invazyonu, anjiogenez ve metastaz ile ilişkilidir. MMP9’un birçok kanserde (Akciğer, prostat, meme, baş boyun, mesane, kolon, serviks, endometrium) invazyon ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (55). MMP9 esas olarak stromal hücrelerde yer almasına rağmen tümörde de pozitifliği EMT sürecinde epitelyal hücrelerin mezenkimal transformasyon ile mezenkimal özellik kazandığının da bir göstergesidir. Mezenkimal belirteçlerle pozitif boyanan karsinosarkom ve mezotelyoma gibi tümörler EMT benzeri fenotipe sahiptir ve bunların hepsinin prognozu

oldukça kötüdür. Böylece stromada olması gereken MMP'ların karsinomatöz tümör hücrelerinde ekspresyonu da tümörün agresifliğinin bir göstergesi olabilir(61). Planaguma ve ark. MMP9'un endometrium ve over kanserlerinde invaziv yüzeyde eksprese edildiğini göstermişlerdir. Karsinogenezin progresyonunda önemli rol oynadığını belirtmişlerdir(62).

Bizim çalışmamızda olguların yaş ortalaması 59,81 olup literatürdeki değerlerle uyumludur. Olguların tümör çaplarının ortalaması, FIGO evresi, miyometrial invazyon varlığı, servikal invazyon varlığı, adneksiyal tutulum, lenf nodu metastaz varlığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili bulundu. Bu sonuç, çalışmaya dâhil edilen hasta popülasyonunun patolojik verilerinin güvenilirliğini göstermektedir. Literatürde belirtildiği üzere (41) tümör çaplarını <2 cm ve ≥ 2 cm olarak ikiye ayırdığımızda tümör çapı grupları ile prognostik parametreler arasındaki anlamlı ilişkinin sadece FIGO evre, FIGO grade ve lenfovasküler invazyon durumu değişkenlerinde olduğu görüldü. FIGO evre, yaş, histolojik derece, miyometrial invazyon ve lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu ve hastanın sağkalımı üzerine en önemli belirleyicilerdir(15). Tümör çapının lenf nodu tutulumu ile ilişkisi üzerine yapılan Öz ve ark.'nın çalışmasında da tümör çapının 2 cm cut off alınarak sınıflandırılmasının lenf nodu metastazı ile ilişkisi olmadığı bildirilmektedir(63). Bu açıdan tümör çapındaki 2 cm sınır düzeyinin gözden geçirilmesi, tümör çapı ile prognoz arasındaki ilişki hakkında daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

Literatürde, MMP9 gibi invazyon belirteci sayılan antikorların ekspresyonu konusunda sadece endometrioid tip endometrial karsinom vakalarının dâhil edildiği çalışma görülmemiştir. Bu yönüyle endometrioid tipte endometrial karsinomda klinikopatolojik verilerle MMP9 ekspresyonu kıyaslanamamaktadır.

Di Nezza ve ark.'nın 29 endometrium kanserli olguda yaptıkları bir çalışmada endometrial karsinomlarda metalloproteinazların ekspresyonu ile tümör derecesi ve invazyonu karşılaştırılmaktadır. MMP9 ekspresyonunda, FIGO derecelerine göre I-II ve I-III grupları arasında anlamlı bulunmakta, II-III grupları arasında anlamlı fark bulunmamaktadır. Miyometrial invazyon derinliğine göre bakıldığında miyometrial invazyon olanlarda olmayanlara göre anlamlı fark gösterilmekte fakat miyometrial invazyon derecesine göre bakıldığında anlamlı fark bulunmamaktadır. Lenfovasküler

invazyon olan grupta olmayanlara göre anlamlı derecede fark olduğu bildirilmektedir(53).

Aglund ve ark. Yaptıkları çalışmada endometrial karsinomlarda MMP9 ekspresyonunu %52 vakada pozitif olarak bildirmektedirler. MMP9 ekspresyonu FIGO grade ile anlamlı ölçüde ilişkili bulunmaktadır. Grade 2 ve 3 tümörlerde, MMP9 pozitif hastalarda, hastalığa spesifik mortalite, MMP9 negatiflere oranla anlamsız olsa da farklı düzeylerde bulunmaktadır (%32- %17). MMP9 pozitifliği FIGO evresi ile anlamlı ölçüde ilişkilidir. MMP9 pozitifliği miyometrial invazyon derinliği, menopozal durum veya yaş ile ilişkili değildir(64). Bizim çalışmamızda MMP9 ekspresyonu ile FIGO dereceleri, lenfovasküler invazyon ve miyometrial invazyon arasında anlamlı istatistiksel ilişki görülmemiştir.

Monaghan ve ark.'nın yaptıkları yüksek dereceli endometrial karsinomlarda MMP9 çalışmasında, uterin seröz karsinom ve endometrioid tip endometrial karsinom gruplarını karşılaştırmaktadırlar. Bu gruplar arasında MMP9 endometrioid tip endometrial karsinomlarda anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır. Ayrıca tümörün santralindeki stromal hücrelerde tümör hücrelerine kıyasla anlamlı fark ve invaziv yüzeydeki stromal hücrelerde tümör hücrelerine kıyasla anlamlı fark mevcuttur. Seröz karsinomlarda tümörün invaziv yüzeyindeki stromal ve tümör hücrelerinde anlamlı fark görülmemektedir, bu da seröz karsinomların tümör hücrelerindeki invazyon potansiyelinin endometrioid karsinoma göre daha yüksek oluşuna bağlanmaktadır(65). Bu çalışmada 20 endometrioid karsinomlu olgu dâhil edilmiş olup tamamı FIGO derece 3 vakalardan oluşmaktadır. Bunların da büyük çoğunluğunun kuvvetli ekspresyon gösterdiği belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda FIGO derece 3'te derece 1 ve 2'ye göre anlamlı ekspresyon farklılığı görülmedi.

Grybos ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada 100 endometrial kanserli olguda MMP9 ekspresyonu ile FIGO evreleri kıyaslamışlardır. Yaptıkları çalışmada evre IIIA-IVB'de %71,4, evre IB-II'de %60,8, evre IA'da %55,3 oranlarında MMP9 ekspresyonu göstermesine karşın sonuçlar anlamlı bulunmamıştır (56). Bizim çalışmamızda FIGO evreleri ile MMP9 ekspresyonu arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Yu ve ark.'nın 128 endometrial karsinom olgusuyla yaptıkları MMP9 ekspresyon çalışmasında endometrial karsinomların %42,2'sinde, yüksek oranda MMP9 pozitifliği gösterilmektedir. Atipik hiperplazi ve normal endometrium dokularının da

ekspresyonunun araştırıldığı bu çalışmada, karsinom olgularında atipik hiperplazi ve normal endometrium dokularına göre anlamlı derecede yüksek ekspresyon olduğu görülmektedir. Endometrial karsinom olguları arasında klinikopatolojik verilerle, MMP9 ekspresyonu kıyaslandığında lenf nodlarındaki metastaz durumu ve FIGO grade ile anlamlı pozitif korelasyon gösterilmektedir. Diğer araştırılan parametrelerden hastanın yaşı, menopozal durumu, FIGO evre ve miyometrial invazyon derinliği ile anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Bu çalışmada yaşam süre analizi yapıldığında MMP9 ekspresyonunun hastaların genel sağ kalımını etkilemediği gösterilmektedir. MMP9 ekspresyon düzeyleri ile çeşitli klinikopatolojik verilere bağlı çok değişkenli analizinde lenf nod metastazı ve miyometrial invazyon derinliği ile anlamlı, sağ kalım ile anlamsız ilişki bulunmaktadır(66). Bizim çalışmamızda MMP9 ekspresyon düzeylerinde, lenf nodu metastazı ve uzak metastaz durumunda artış görüldü, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu çalışmada da belirtilen yaş, FIGO evre ve miyometrial invazyon derinliği ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı.

Mihalj ve ark.'nın yaptığı yüksek dereceli endometrial karsinom olan 85 olguluk çalışmada MMP9 ekspresyon oranı %65,9 olarak belirtilmektedir. MMP9 ile klinikopatolojik veriler (evre, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, miyometrial invazyon ve hastanın yaşı) karşılaştırıldığında anlamlı sonuç bulunmamaktadır. Yaşam süresi analizinde MMP9, yüksek dereceli endometrial karsinomda kısa sağ kalım (genel ve hastalıksız) ile ilişkili olarak görülmektedir(67). Bizim çalışmamızda MMP9 ekspresyon oranı %100 bulundu. Evre, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, miyometrial invazyon ve hastanın yaşı ile MMP9 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterilemedi.

Inoue ve ark.'nın endometrial karsinomda MMP9 ile yaptıkları çalışmada, MMP9 ekspresyonu lenfovasküler invazyonu olan olgularla anlamlı derecede ilişkili bulunmaktadır. Düşük diferansiyasyon ve lenf nodu metastazı olan olgularda yüksek oranda MMP9 pozitifliği olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Miyometrial invazyon ve metastaz ile de istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır(68). Bizim çalışmamızda lenfovasküler invazyon %23 olguda mevcut iken MMP9 ile anlamlı pozitiflik görülmedi.

Graesslin ve ark. 38 endometrial karsinomlu olguyu dâhil ettikleri, endometrial karsinomlu olguların MMP9 ekspresyonunu, endometrial hiperplazi ve normal

endometrium dokusuyla karşılaştırdıkları çalışmada endometrial karsinomlu vakaların tamamında tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanma olduğunu bildirmektedirler. Bulgular hiperplastik endometriumdan maligniteye, gittikçe artan ve anlamlı oranlarda MMP9 ekspresyonu olduğunu göstermektedir. MMP9 ekspresyonu ile FIGO evre, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, rekürrens ve hastalık nedeniyle ölüm arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır(69). Laas ve ark.'nın atipik endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomda MMP9 ekspresyonlarını karşılaştırdıkları çalışmada, endometrial karsinomda MMP9 ekspresyonu atipik hiperplaziye göre anlamlı derecede yüksek bulunmaktadır. Araştırmacılar, bazı immünohistokimyasal antikörlerle birlikte yaptıkları gruplamalarla MMP9'un endometrial karsinomda özellikle FIGO evre I ve atipik hiperplazi arasında tanı koydurucu olduğu ve endometrial karsinogeneizde önemli rol oynadığını bildirmektedirler(70).

Shaco-Levy ve ark.'nın endometrial karsinom ve endometriozis olgularında MMP9 ekspresyonunu araştırdıkları çalışmada endometriozis olgularında karsinomlara göre anlamlı derecede farklılık mevcuttur. Burada yaptıkları çalışmaya endometriozis morfolojik benzerliğinden dolayı sadece düşük dereceli karsinomları çalışmaya almaktadırlar. Endometrioziste de invaziv potansiyel olduğundan bu çalışmada endometriozis lehine anlamlı farklılık bulunmaktadır(71). Weigel ve ark.'nın iyi ve orta derecede diferansiye endometrial karsinomlu olguları MMP9 boyanmalarına göre endometriozisli olgularla kıyasladığı çalışmada kanserli grubun %71,1'i MMP9 ekspresyonu göstermektedir. Kolorektal endometriozisli olgulara göre anlamlı pozitiflik bulunmaktadır. Aynı çalışmada peritoneal endometriozisli vakalarla kanserli vakalar arasında MMP9 ekspresyonu yönünden anlamlı fark bulunmamaktadır(72).

MMP9 literatürde, endometrial karsinomda özellikle malign-benign ayırımında oldukça geniş yer almaktadır. Endometrioid tip endometrial karsinomda derece ve evrelerine bakılmaksızın MMP9 ekspresyonunun oldukça yaygın olduğu gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda olguların tamamı MMP9 ile pozitiflik gösterdi. Bu sonuç, literatürde endometrial karsinomda benign endometriuma göre boyanmanın ve MMP9-mRNA düzeyinin yüksek bulunduğu çalışmaları desteklemektedir(69). Fakat çalışmamıza benign endometrial lezyonların alınmaması ve malign neoplaziler ile kıyaslanmaması bu çalışmayı sınırlandırmaktadır.

Çalışmamızda MMP9 antikoru, endometrioid tip endometrial karsinomlu olgularda klinikopatolojik prognostik önemi olan faktörlerle karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilemedi. Bu sonuç, literatürde bazı kaynaklarla uyumlu olsa da önceki çalışmalarda gösterilen MMP9 ekspresyonunun FIGO evre ve/veya histolojik derece ile ilişkili olduğu önermesinin aksinedir. Bu sonuçlar örneklem büyüklüğü, immünohistokimyasal boyama tekniği, daha önce yapılan çalışmaların bir kısmının enzim zimografi çalışması olmasından kaynaklandığı ile açıklanabilir. Enzim zimografide sadece aktif formda endopeptidazlar değerlendirildiği için immünohistokimyasal yöntemden farklı sonuçlar çıkabilir. İmmünohistokimyasal yöntem, enzim zimografiye göre daha çok bilgi verir, tekrarlanabilirliği, doku ve hücre içi lokalizasyonu göstermesi açısından zimografiye göre daha kıymetlidir. Bizim çalışmamızda immünohistokimyasal boyamalar elde yapılmıştır. Cihaz boyaması yapılması elde boyamaya göre kısa sürmesi ve standardizasyon açısından üstündür. İmmünohistokimyasal boyama prosedürünün ve değerlendirmenin standardizasyonu MMP9'un malignitelerde lokal veya ileri evre oluşundaki rolü açısından oldukça önemlidir. MMP9'un endometrial karsinogenez ve kanserdeki regülasyonu hakkında daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu amaçla proliferasyon, migrasyon, invazyon ve metastaza MMP9'un etkisini in-vitro çalışmalarla, tümorogenesis ve sürvey açısından tümör transplante edilmiş farelerde in-vivo çalışmalarla, endometrial kanser hücresi yolaklarında MMP9 geni araştırmak faydalı olabilecektir.

Fascin-1, 55-kDa ağırlığında, aktinle paketlenmiş bir proteindir. Hücre protrüzyonlarının ve hücre motilitesi, migrasyonu ve invazyonunda görevli diğer aktin bazlı yapıların stabilitesi ve düzenlenmesinde anahtar rol oynar. Normal epitelde yoktur veya oldukça düşük seviyededir, kolorektal adenom, özofageal displazi ve çoğu karsinomda ekspresyonu artmıştır. Fare xenograft tümör modellerinde artmış invazyon ve metastatik potansiyel ile ilişkili olduğu, kültürde karsinom hücrelerinde migratuar kapasiteyi artırdığı bazı çalışmalarla gösterilmektedir(5). Bu etkiler de insan karsinomlarındaki klinik agresiflik ile Fascin-1 ekspresyonu arasındaki korelasyonun zeminini oluşturmaktadır.

Fascin-1 yapılan çalışmalarda, meme, kolorektum, safra kesesi, mesane, beyin, endometrium, böbrek, karaciğer, akciğer, baş-boyun, özofagus, farinks, over, pankreas, prostat ve mide kanserlerinde agresivite ile artmış ekspresyonu bilinmektedir. Fascin-1'in agresif karsinomlardaki metastatik potansiyelini göstermede erken bir belirteç

olabileceğine dair yapılan çalışmalarda Fascin-1, meme, kolorektal ve özofageal karsinomlarda 2,5 kat artmış mortalite riski ile ilişkili kolorektal ve gastrik karsinomlarda artmış metastaz riski ile ilişkili olduğu gösterilmektedir(73).

Fascin-1 jinekolojik kanserler içinde en fazla overde çalışılmakta olup diğer kanser türleri gibi overlerde de yüksek tümör derece ve evresi, seröz karsinomda ilaç direnci, azalmış sağ kalım ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir(74). Endometrial karsinomda Fascin-1 oldukça az çalışılmıştır ve bu konuda deneyim azdır. Fascin-1 ekspresyonunun endometrioid karsinomlarda araştırıldığı Stewart ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada endometrioid karsinomlu olguların tamamında Fascin-1 ekspresyonu tespit edilmektedir. Bu vakalar arasında diffüz boyananların oranı %10'dur. Tümör içinde skuamöz metaplazi alanlarının, tümörün en invaziv yüzeyindeki bazal hücrelerin ve MELF (Mikrokistik, elonge, fragmente) glandların diffüz ve kuvvetli Fascin-1 eksprese ettiği gösterilmektedir(75).

Gün ve ark. tarafından yapılan endometrioid karsinomda Fascin-1 ekspresyonunun araştırıldığı çalışmada endometrioid karsinom olgularının %72,34'ünde pozitiflik izlenmektedir. Fascin-1 ekspresyonu anlamlı ölçüde tümör derecesi ve nöral invazyon ile ilişkili bulunmaktadır. Fascin-1 ekspresyonunun tümör boyutu, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon ve tümör evresi ile anlamlı ilişkili olmadığı gösterilmektedir(76). Başka bir çalışmada MELF paternin EMT'deki rolü ve mekanizmaları irdelenmekte bunun sonucunda MELF alanlarındaki neoplastik epitelin ve çevre stromal hücrelerin Fascin ile kuvvetli pozitif boyandığı belirtilmektedir(77).

Bizim çalışmamızda Fascin-1 ekspresyonu ile ilişki araştırdığımız parametreler (FIGO derece, evre, miyometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, servikal invazyon, adneksiyal invazyon, metastaz) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürle uyumlu olarak tümör içinde skuamöz metaplazi olan alanlarda Fascin-1 ile kuvveteki boyanma izlendi. Tümör içinde değişken yaygınlıkta, sitoplazmik boyanma paternleri izlendi. Çalışmamızda tümörün invaziv yüzeyi (immünohistokimya için alınan kesitlerde, asıl invaziv alan kaybolduğundan) ayrı olarak değerlendirilemedi. Bu da literatürde Fascin-1'in özellikle invaziv alanlarda pozitif olması nedeniyle çalışmamızı sınırlandıran bir faktördür. Tümörün invazyon süreci, epitelyal ve stromal kompartmanlar arasında çok sayıda proteinin rol oynadığı bir dizi

moleküler etkileşim sonucu gerçekleşmektedir. Tümörün invaziv yüzeyine yönelik yapılacak ileri araştırmalarla patolojideki invazyon belirteci arayışı yön kazanacaktır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda araştırdığımız Endometrioid karsinomlarda Fascin-1 ve MMP9 ekspresyonlarının yoğunluk ve yaygınlığına göre iki farklı kategoride immünohistokimyasal ekspresyonlar değerlendirilmiştir.

Prognostik parametrelerle klinikopatolojik değerlendirmesinde Fascin-1 ve MMP9 ekspresyonları, endometrioid karsinomun prognostik parametreleri ile ilişkisiz bulunmuştur.

Çalışmaya alınan olgu sayısının yüksek olmaması, olguların yalnızca endometrioid tip karsinomdan oluşması, karsinomlar ile benign lezyonların kıyaslanmaması ve immünohistokimyasal boyanma tekniğinin standartizasyon sıkıntısı gibi faktörler çalışmayı sınırlamakta ve literatür verileri arasında korelasyon problemlerine neden olmaktadır.

Literatürde MMP9 ve Fascin-1'in özellikle kanserin invazyon sürecinde rol oynadığı yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu antikorlarla tümörün invazyon sürecinde yapılacak (benign/preneoplastik-malign gidişi gösterebilecek) çalışmalar daha anlamlı ilişki ve sonuca ulaştırabilir. Fakat invazyon süreci binlerce molekülün kompleks etkileşimleriyle oluştuğundan sadece MMP9 veya sadece Fascin-1 gibi proteinler tek başına invazyon kapasitesini göstermede yetersiz kalabilir. Bu aşamada tümör invazyon sürecini gösterebilecek in-vitro çalışmalarla, histopatolojik ve immünohistokimyasal olarak tümöral invazyonu ve kötü prognozu gösteren belirteçlerle ilgili çalışmalar şekillenebilir.

Çalışmamızda olguların yaşı, tümörün derecesi, evresi ve diğer prognostik parametreler ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Tümör çaplarına baktığımızda hem ortalamalarını, hem de literatürde prognostik önem atfedilen 2 cm sınır değerine göre gruplandırılmış yaşlarla prognostik parametreleri karşılaştırdığımızda her iki grupta da ortak ilişkili parametre FIGO evre olarak görüldü. Tümör çapının 2 cm sınır ile gruplandırmasıyla FIGO derecesi, FIGO evre ve lenfovasküler invazyon ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlendi. Ortalama tümör çapları

alındığıdaysa FIGO evre, miyometrial invazyon, servikal invazyon, adneksiyal tutulum, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı ve uzak metastaz ile ilişkili bulundu.

Tümör çapının, bu bahsedilen parametrelerle aşikâr ilişkisi nedeniyle literatürde bahsedilen ve prognostik önemi olan 2 cm sınırının güvenilirliği tartışmalı hale gelmektedir.



ÖZET

Endometrial karsinom kadınlarda dünyada en sık görülen 4. Türkiye’de en sık görülen 5. sıradaki kanser olup kadınlarda jinekolojik traktın en sık kanseridir.

Endometrial karsinom, endokrin özellikler, morfolojik özellikler ve klinik seyre göre iki alt tipe ayrılarak incelenir; östrojen bağımlı Tip 1 (prototipi endometrioid tip) ve östrojenden bağımsız gelişen Tip 2 (prototipi seröz tip). Endometrioid tipte histolojiye sahip olanlar endometrial karsinomların %80’ini oluşturur. Endometrioid tip tanı anında genellikle evre I, kür şansı yüksek, iyi-orta derece diferansiye kanserlerden oluşur. Genellikle prognozları iyi olmasına rağmen bazı subgruplar için prognoz kötü seyredebilir.

Endometrial karsinogenez konusunda moleküler çalışmalar devam etmektedir. Kanserlin invaziv potansiyeli ve prognozu hakkında edinilecek bilgi, klinik davranış ve tedaviyi yönlendirmek açısından oldukça önemlidir. Kanserlin invazyon mekanizmasında invaziv yüzeyde, çok sayıda mediatörün düzenlediği epitelyal ve stromal etkileşimlerle Epitelyal-Mezenkimal Transformasyon(EMT) gündeme gelmiştir. Bu mekanizma kanserlin invaziv yüzeyindeki invazyon yapabilme kapasitesi kazanan epitelyal kanser hücrelerinin mezenkimal özellikler kazanmasına dayanmaktadır. Matriks metalloproteinazlar (MMP)ve Fascin-1’in EMT sürecinde rol oynadığı ve tümör invazyonundaki önemini vurgulayan çok sayıda çalışma mevcuttur.

Bu çalışmada amacımız, endometrioid tip endometrial karsinomda, karsinogenezin invazyon basamaklarında etkili olduğu düşünülen ve prognozunu etkileyen Fascin-1 ve MMP9 antikorların ekspresyonlarını prognostik parametrelerle ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamıza 2011-2017 yılları arasında Endometrioid tip Endometrial karsinom tanısı almış 100 olgu dâhil edilmiştir. Çalışmada tümör çaplarını 2 cm cut off değerine göre gruplandırdığımızda tümör çapı ve lenfovasküler invazyon ile anlamlı ilişki bulunmuştur. Öte taraftan tümör çaplarının ortalamasını prognostik faktörlerle karşılaştırdığımızda FIGO evresi, miyometrial invazyon varlığı, servikal invazyon varlığı, adneksiyal tutulum, lenf nodu metastaz varlığı ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. 100 olgu içinde Fascin-1 ile boyanma yoğunluğu skoru 5 ve 5’in altında 81, 5’in üstünde 19 olgu mevcuttur. MMP9 ile boyanma yoğunluğu skoru 5 ve 5’in altında 39, 5’in üzerinde 61 olgu mevcuttur.

Fascin-1 ve MMP9 ekspresyonları ile histopatolojik ve klinik prognostik parametrelerle istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Endometrioid karsinom, Fascin-1, MMP9, prognostik faktör

ABSTRACT

Endometrial carcinoma is the fourth most common cancer in the World, fifth in Turkey, also the most common cancer in gynecologic tract.

Endometrial carcinoma is divided into two subtypes according to endocrine features, morphological features and clinical course; estrogen dependent type 1 (prototype endometrioid type) and estrogen independent type 2 (prototype serous type). Those with endometrioid type histology, constitute 80% of endometrial carcinomas. At the time of diagnosis, endometrioid type usually consists of stage I, good-moderate differentiated cancers with a high chance of curing. Although the prognosis is generally good, the prognosis for some subgroups may be poor.

Molecular studies on endometrial carcinogenesis is continuing. The information about invasive potential and prognosis of cancer is very important in terms of directing clinical behavior and treatment. Epithelial-mesenchymal transformation (EMT) has come into being by the epithelial and stromal interactions that many mediators regulate on the invasive surface of cancer in the cancer invasion mechanism. This mechanism is based on the acquisition of mesenchymal characteristics of epithelial cancer cells that gain the capacity to invade on invasive surface of cancer. There are a number of studies that emphasize the importance of matrix metalloproteinases (MMPs) and Fascin-1 in the EMT process and in tumor invasion.

Our aim in this study is to investigate the relationship between the prognostic parameters and the expression of Fascin-1 and MMP9 antibodies, which are thought to be effective in the invasion process of carcinogenesis in endometrioid type endometrial carcinoma.

Between 2011 and 2017, 100 cases with Endometrioid type Endometrial carcinoma were included. In our study, when we grouped tumor diameters according to 2 cm cut off value, we found a significant correlation with tumor diameter and lymphovascular invasion. On the other hand, when we compared the mean of tumor diameters with prognostic factors, there was a significant correlation between the presence of FIGO stage, presence of myometrial invasion, presence of cervical invasion, adnexial involvement, lymph node metastasis and tumor size. Among the 100 cases, there were 81 cases with Fascin-1 staining intensity score of 5 and below, and there were 19 cases over 5 score. There were 39 cases that staining score was 5 and below with MMP9, and 61 cases in over 5 score.

Fascin-1 and MMP9 expressions were not statistically correlated with histopathological and clinical prognostic parameters.

Key words: *Endometrioid carcinoma, Fascin-1, MMP9, prognostic factor*

KAYNAKLAR

1. Fact Sheets by Population [Internet]. [kaynak 25 Aralık 2017]. Available at: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
2. Kurman RJ, Hedrick Ellenson L, Ronnett BM, Blaustein A, editörler. Blaustein's pathology of the female genital tract. 6. edition. New York Dodrecht Heidelberg London: Springer; 2011. 1246 s.
3. Radisky DC. Epithelial-mesenchymal transition. J Cell Sci. 13 Eylül 2005;118(19):4325–6.
4. Akter H, Park M, Kwon O-S, Song EJ, Park W-S, Kang M-J. Activation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) by neurotensin promotes cell invasion and migration through ERK pathway in gastric cancer. Tumor Biol. Ağustos 2015;36(8):6053–62.
5. Hashimoto Y, Skacel M, Adams JC. Roles of fascin in human carcinoma motility and signaling: Prospects for a novel biomarker? Int J Biochem Cell Biol. Eylül 2005;37(9):1787–804.
6. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 4. C. 1. Ankara: Güneş kitapevi; 2006.
7. Mills SE, editör. Histology for pathologists. 4. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2012. 1331 s.
8. Meral Tekelioğlu. Özel Histoloji: İnce Yapı ve Gelişme. 1. Ankara: Antip A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınlar; 2002. 318 s.
9. Melike ÖZCAN. Endometrioid karsinom olgularında PTEN, β -catenin, MMP-2, MMP-9 ve TIMP-2 ekspresyonunun rutin prognostik parametreler ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. [İstanbul]: T.C. Sağlık Bakanlığı İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği; 2008.
10. Junqueira LCU, Carneiro J, Aytekin Y, Solakoğlu S. Temel histoloji: text & atlas. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2009. 444-451 s.
11. Rosai J, Ackerman LV. Rosai and Ackerman's surgical pathology. Vol. 2. 10th ed. C. 2. Edinburgh: Elsevier Mosby; 2011. 1399-1657 s.
12. Robboy SJ. Robboy's pathology of the female reproductive tract [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009 [kaynak 10 Ocak 2017]. Available at: <http://www.clinicalkey.com.au/dura/browse/bookChapter/3-s2.0-B9780443074776X5001X>
13. Kubyshkin AV, Aliev LL, Fomochkina II, Kovalenko YP, Litvinova SV, Filonenko TG, vd. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. Inflamm Res. Ekim 2016;65(10):785–94.

14. Felix A s., Brasky T m., Cohn D e., Mutch D g., Creasman W t., Thaker P h., vd. Endometrial carcinoma recurrence according to race and ethnicity: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group 210 Study. *Int J Cancer*. :n/a-n/a.
15. Kurman RJ, International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, editörler. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014. 307 s. (World Health Organization classification of tumours).
16. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih I-M. Bokhman's dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2013;129(2):271–2.
17. Horn L-C, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. Ağustos 2007;11(4):297–311.
18. Azueta A, Gatiús S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. Kasım 2010;27(4):226–40.
19. Liu F-S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(1):26–32.
20. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, vd. Etiologic Heterogeneity in Endometrial Cancer: Evidence from a Gynecologic Oncology Group Trial. *Gynecol Oncol*. Mayıs 2013;129(2):277–84.
21. Wartko P, Sherman ME, Yang HP, Felix AS, Brinton LA, Trabert B. Recent Changes in Endometrial Cancer Trends Among Menopausal-Age US Women. *Cancer Epidemiol*. Ağustos 2013;37(4):374–7.
22. Yang HP, Wentzensen N, Trabert B, Gierach GL, Felix AS, Gunter MJ, vd. Endometrial Cancer Risk Factors by 2 Main Histologic Subtypes. *Am J Epidemiol*. 15 Ocak 2013;177(2):142–51.
23. Yang HP, Cook LS, Weiderpass E, Adami H-O, Anderson KE, Cai H, vd. Infertility and incident endometrial cancer risk: a pooled analysis from the epidemiology of endometrial cancer consortium (E2C2). *Br J Cancer*. 03 Mart 2015;112(5):925–33.
24. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. Ocak 2015;24(1):261–7.
25. Felix AS, Yang HP, Gierach GL, Park Y, Brinton LA. Cigarette smoking and endometrial carcinoma risk: the role of effect modification and tumor heterogeneity. *Cancer Causes Control CCC*. Nisan 2014;25(4):479–89.
26. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Gilks CB. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Arch*. 12 Aralık 2017;1–12.

27. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Mod Pathol.* Ocak 2016;29:S29–44.
28. Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, Bhargava R, Linkov I, Asher M, vd. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol.* 28(12):1568–78.
29. Fujiwara M, Longacre TA. Low-grade Mucinous Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: A Rare and Deceptively Bland Form of Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 01 Nisan 2011;35(4):537–44.
30. Matrai CE, Pirog EC, Ellenson LH. Despite Diagnostic Morphology, Many Mixed Endometrial Carcinomas Show Unexpected Immunohistochemical Staining Patterns: *Int J Gynecol Pathol.* Ekim 2017;1.
31. Espinosa I, De Leo A, D'Angelo E, Rosa-Rosa JM, Corominas M, Gonzalez A, vd. Dedifferentiated endometrial carcinomas with neuroendocrine features: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study. *Hum Pathol* [Internet]. 11 Kasım 2017; Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0046817717304136>
32. ADACHI Y, NONOGAKI H, MINAMIGUCHI S, LI M, IKEHARA S. Carcinosarcoma of the uterus: A case report. *Mol Clin Oncol.* Nisan 2016;4(4):571–3.
33. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol.* 2000;13(4):379–388.
34. Fadare O, Parkash V. p53 aberrations in low grade endometrioid carcinoma of the endometrium with nodal metastases: possible insights on pathogenesis discerned from immunohistochemistry. *Diagn Pathol.* 14 Kasım 2017;12(1):81.
35. Stănescu AD, Nistor I, Potecă AG, Dițescu D, Comănescu M. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma. *Romanian J Morphol Embriology.* 2014;55(4):1339–44.
36. Smith D, Stewart CJR, Clarke EM, Lose F, Davies C, Armes J, vd. ER and PR expression and survival after endometrial cancer. *Gynecol Oncol* [Internet]. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825817315378>
37. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* Haziran 2004;35(6):649–62.
38. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathol Oncol Res* [Internet]. 08 Ekim 2017 [kaynak 16 Aralık 2017]; Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s12253-017-0320-5>

39. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, vd. The Pattern of Myometrial Invasion As a Predictor of Lymph Node Metastasis or Extrauterine Disease in Low Grade Endometrial Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. Kasım 2013;37(11):1728–36.
40. Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2012;119:S110–S117.
41. Han KH, Kim HS, Lee M, Chung HH, Song YS. Prognostic factors for tumor recurrence in endometrioid endometrial cancer stages IA and IB: *Medicine (Baltimore)*. Mayıs 2017;96(21):e6976.
42. Sakaki M, Yasuda M, Yano M, Goto Y, Nakamura M, Kayano H, vd. The prognostic significance of tumor lymphangiogenesis and lymphatic vessel density in endometrioid carcinoma of the uterine corpus. *Oncol Lett*. Kasım 2017;14(5):5313–8.
43. Coronado PJ, Rychlik A, Martínez-Maestre MA, Baquedano L, Fasero M, García-Arreza A, vd. Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: a matched-pair study. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 08 Eylül 2017 [kaynak 16 Aralık 2017];29(1). Available at: <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e1>
44. Cai S, Zhang Y, Han K, Ding Y. Expressions and clinical significance of COX-2, VEGF-C, and EGFR in endometrial carcinoma. *Arch Gynecol Obstet*. 01 Temmuz 2017;296(1):93–8.
45. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(3):141–147.
46. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, Low-stage Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma: A Clinicopathologic Analysis of 324 Cases Focusing on Frequency and Pattern of Myoinvasion. *Int J Gynecol Pathol*. Temmuz 2012;31(4):337–43.
47. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual Epithelial and Stromal Changes in Myoinvasive Endometrioid Adenocarcinoma: A Study of Their Frequency, Associated Diagnostic Problems, and Prognostic Significance: *Int J Gynecol Pathol*. Ekim 2003;22(4):324–33.
48. Crum CP, Nucci MR, Lee KR, editörler. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. 1202 s.
49. Voulgari A, Pintzas A. Epithelial–mesenchymal transition in cancer metastasis: Mechanisms, markers and strategies to overcome drug resistance in the clinic. *Biochim Biophys Acta BBA - Rev Cancer*. Aralık 2009;1796(2):75–90.
50. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest*. 01 Haziran 2009;119(6):1420–8.
51. Abouhashem NS, Ibrahim DA, Mohamed AM. Prognostic implications of epithelial to mesenchymal transition related proteins (E-cadherin, Snail) and hypoxia

inducible factor 1 α in endometrioid endometrial carcinoma. *Ann Diagn Pathol*. Haziran 2016;22:1–11.

52. Nistico P, Bissell MJ, Radisky DC. Epithelial-Mesenchymal Transition: General Principles and Pathological Relevance with Special Emphasis on the Role of Matrix Metalloproteinases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 01 Şubat 2012;4(2):a011908–a011908.
53. Di Nezza LA, Misajon A, Zhang J, Jobling T, Quinn MA, Östör AG, vd. Presence of active gelatinases in endometrial carcinoma and correlation of matrix metalloproteinase expression with increasing tumor grade and invasion: MMPs in Endometrial Carcinoma. *Cancer*. 01 Mart 2002;94(5):1466–75.
54. Fridman R, Toth M, Chvyrkova I, Meroueh SO, Mobashery S. Cell surface association of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B). *Cancer Metastasis Rev*. 2003;22(2–3):153–166.
55. Zhou X, Zhang H, Han X. Role of epithelial to mesenchymal transition proteins in gynecological cancers: pathological and therapeutic perspectives. *Tumor Biol*. Ekim 2014;35(10):9523–30.
56. Grybos A, Bar J. The relationships between the immunoexpression of KAI1, MMP-2, MMP-9 and steroid receptors expression in endometrial cancer. *Folia Histochem Cytobiol*. 10 Ekim 2014;52(3):187–94.
57. Ma Y, Reynolds LE, Li A, Stevenson RP, Hodivala-Dilke KM, Yamashiro S, vd. Fascin 1 is dispensable for developmental and tumour angiogenesis. *Biol Open*. 15 Kasım 2013;2(11):1187–91.
58. Ma Y, Machesky LM. Fascin1 in carcinomas: Its regulation and prognostic value: Fascin1 in carcinomas. *Int J Cancer*. 01 Aralık 2015;137(11):2534–44.
59. Piulats JM, Guerra E, Gil-Martín M, Roman-Canal B, Gatus S, Sanz-Pamplona R, vd. Molecular approaches for classifying endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. Nisan 2017;145(1):200–7.
60. Makker A, Goel MM. Tumor progression, metastasis, and modulators of epithelial–mesenchymal transition in endometrioid endometrial carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer*. Şubat 2016;23(2):R85–111.
61. Polette M, Nawrocki-Raby B, Gilles C, Clavel C, Birembaut P. Tumour invasion and matrix metalloproteinases. *Crit Rev Oncol Hematol*. Mart 2004;49(3):179–86.
62. Planagumà J, Liljeström M, Alameda F, Bützow R, Virtanen I, Reventós J, vd. Matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 codistribute with transcription factors RUNX1/AML1 and ETV5/ERM at the invasive front of endometrial and ovarian carcinoma☆. *Hum Pathol*. Ocak 2011;42(1):57–67.
63. Oz M, Korkmaz V, Meydanli MM, Sari ME, Cuyan ZF, Gungor T. Is Tumor Size Really Important for Prediction of Lymphatic Dissemination in Grade 1 Endometrial Carcinoma With Superficial Myometrial Invasion?: *Int J Gynecol Cancer*. Eylül 2017;27(7):1393–8.

64. Aglund K, Rauvala M, Puistola U, Ångström T, Turpeenniemi-Hujanen T, Zackrisson B, vd. Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer—MMP-9 correlates to the grade and the stage. *Gynecol Oncol.* Eylül 2004;94(3):699–704.
65. Monaghan H, MacWhinnie N, Williams ARW. The role of matrix metalloproteinases-2, -7 and -9 and β -catenin in high grade endometrial carcinoma. *Histopathology.* Şubat 2007;50(3):348–57.
66. Yu F, Jiang Q, Zhou Y, Yang Z, Yu X, Wang H, vd. Abnormal expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP9) correlates with clinical course in Chinese patients with endometrial cancer. *Dis Markers.* 2012;32(5):321–327.
67. Srdelić Mihalj S, Kuzmić-Prusac I, Zekić-Tomaš S, Šamija-Projić I, Čapkun V. Lipocalin-2 and matrix metalloproteinase-9 expression in high-grade endometrial cancer and their prognostic value. *Histopathology.* Ağustos 2015;67(2):206–15.
68. Inoue Y, Abe K, Obata K, Yoshioka T, Ohmura G, Doh K, vd. Immunohistochemical Studies on Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) and Type-IV Collagen in Endometrial Carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23(2):139–145.
69. Graesslin O, Cortez A, Fauvet R, Lorenzato M, Birembaut P, Daraï E. Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study. *Ann Oncol.* 01 Nisan 2006;17(4):637–45.
70. Laas E, Ballester M, Cortez A, Gonin J, Canlorbe G, Daraï E, vd. Supervised clustering of immunohistochemical markers to distinguish atypical and non-atypical endometrial hyperplasia. *Gynecol Endocrinol.* 03 Nisan 2015;31(4):282–5.
71. Shaco-Levy R, Sharabi S, Benharroch D, Piura B, Sion-Vardy N. Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and β -catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Ağustos 2008;139(2):226–32.
72. Weigel MT, Krämer J, Schem C, Wenners A, Alkatout I, Jonat W, vd. Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* Ocak 2012;160(1):74–8.
73. Tan VY, Lewis SJ, Adams JC, Martin RM. Association of fascin-1 with mortality, disease progression and metastasis in carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013;11(1):1.
74. Lin C, Su H-Y, Tsai W-C, Sheu L-F, Jin J-S. Association of cortactin, fascin-1 and epidermal growth factor receptor (EGFR) expression in ovarian carcinomas: correlation with clinicopathological parameters. *Dis Markers.* 2008;25(1):17–26.
75. Stewart CJR, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin: Fascin in endometrial carcinoma. *Histopathology.* Temmuz 2011;59(1):73–80.

76. Gun BD, Bahadır B, Bektas S, Barut F, Yurdakan G, Kandemir NO, vd.
Clinicopathological significance of fascin and CD44v6 expression in endometrioid carcinoma. *Diagn Pathol.* 2012;7(1):1.
77. Zaino RJ. Unusual Patterns of Endometrial Carcinoma Including MELF and its Relation to Epithelial Mesenchymal Transition: *Int J Gynecol Pathol.* Temmuz 2014;33(4):357–64.

