



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

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA P57 İLE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMANIN SAĞKALIM VE
DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. İLAY GÖZÜKARA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. EKREM TOK



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

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA P57 İLE
İMMUNOHİSTOKİMYASAL BOYAMANIN SAĞKALIM VE
DİĞER PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ

Dr. İLAY GÖZÜKARA
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç.Dr. EKREM TOK

MERSİN – 2009

TEŐEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum anabilim dalında görev yaptığım süre içerisinde bilimsel bilgi ve birikimi yanında engin cerrahi tecrübesinden yaralandığım, asistanlarından desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, onlara hekim ve insan olmayı öğreten değerli hocam Prof.Dr. Saffet Dilek'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince desteğini esirgemeyen tez danışmanım sayın Doç.Dr. Ekrem Tok'a ve uzmanlık eğitimim süresince mesleki gelişimimi her açıdan destekleyen, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının çok değerli öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım. Aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma ve her zaman bana destek olan sevgili aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İlay GÖZÜKARA

Mersin - 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
GİRİŞ VE AMAÇ	7
GENEL BİLGİLER	8
EPİDEMİYOLOJİ	8
RİSK FAKTÖRLERİ	9
KLİNİK ÖZELLİKLER	11
TANI	12
PATO FİZYOLOJİ	14
PATOLOJİ	14
KLİNİK VE CERRAHİ EVRELEME	18
PROGNOSTİK DEĞİŞKENLER	21
HÜCRE SIKLUSU VE P57 (SİKLİN BAĞIMLI KİNAZ İNHİBİTÖRÜ)	25
GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
BULGULAR	30
TARTIŞMA	37
SONUÇ VE ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	51
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	52
TABLolar DİZİNİ	53

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir. İleri evre olgularda ise tedavi başarısı daha az oranda olmakta ve hastalığın prognozunun tesbiti ön plana çıkmaktadır. Özellikle, ileri evre olgularda prognozu önceden belirleyebilmek için prognostik faktörlere olan gereksinim, son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir.

Bu çalışmada nihai patoloji sonucu endometrioid tip endometrium kanseri olan hastalarda immunohistokimyasal p57 ile boyanmanın 3 yıllık sağkalım ve diğer konvasiyonel prognostik faktörlerle ilişkisi araştırılmıştır.

Evreleme cerrahisi uygulanmış olan 68 hastada p57 ile immunohistokimyasal boyanma, histopatolojik değerlendirmede FIGO evrelemesi, nükleer ve yapısal grade, lenfovasküler saha invazyonu, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, alt uterin segment tutulumu ve myometrial invazyon değerlendirilmiştir. 33 hastada p57 ile boyanma izlenirken 35 hastada boyanma izlenmemiştir. P57 ile boyanmanın olduğu grupta %87,9 sağkalım izlenirken boyanmanın olmadığı grupta %68,6 sağkalım izlenmiştir. Tekyönlü varyans analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken çoklu varyans analizlerinde anlamsız bulunmuştur. (sırasıyla p0,02 ve 0,64)

P57(+) olan grupta daha fazla erken evre (%97ve %80), daha fazla düşük nükleer gradeli tümör (%75,8 ve %51,4) izlenmiştir. Düşük yapısal gradeli tümörler p57(+) ile beraber artmıştır (%48,6 ve %75,8).P57(+) olan grupta daha az lenfovasküler invazyon (%6,1 ve %25,7) izlenmiştir. Evre, lenfovasküler invazyon ve grade ile p57 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. P57 ve diğer prognostik faktörler arasında çoklu varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak P57 ile negatif immunohistokimyasal boyanma, en sık rastlanan endometrioid tip endometrium kanserinde agresif hastalıkların öngörülmesinde yardımcı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometrioid Tip Endometrium Kanseri, p57, Prognostik Faktör

ABSTRACT

The Relationship Between Immunohistochemical P57 Staining and Survival and Other Prognostic Factors in Patients with Endometrium Cancer

Endometrium cancer is the most common malignancy of the female genital tract in the developed countries. Although there is no any effective screening modality, 75% of the cases are diagnosed at the early stage because of the symptoms. In advanced stage, treatment failure are more common so prediction of the prognosis appear to be important.

In this study, the relationship between immunohistochemical staining with p57 and 3 years survival together with other conventional prognostic factors was evaluated. All patients had final pathology reports as an endometrioid type endometrium cancer. Surgical staging was performed in 68 patients. P57 positivity, histopathologic FIGO staging, nuclear and structural grade, lenfovascular space invasion, lymph node metastases, tumor diameter, lower uterine segment invasion and myometrial invasion were evaluated. P57 (+) was reported in 33 cases and p57 (-) was reported in 35 cases. Survival rate was point outed as 87,9% in p57(+) and 68,6% in p57(-) group. This correlation was found statistically significant in the univariate analysis but not significant in the multivariate analysis.(respectively p 0,002 and 0,64)

P57(+) group had more cases with early stage (97% vs 80%) and low nuclear grade tumor (75,8% vs 51,4%). The percentile of the low structural grade tumors were increased with p57 positivity(%48,6 vs %75,8). P57(+) group had less lymphovascular invasion (%6,1 ve %25,7). Stage, lymphovascular space invasion and grade were related with p57 and this relationship was statistically significant. The relationship between P57 and other prognostic factors was not statistically significant in the univariate and multivariate analysis.

In summary p57(-) immunohistochemical staining may help to predict aggressive endometrioid type endometrium cancer that is the most frequent.

Key words: Endometrioid Type Endometrium Cancer, p57, Prognostic Factors

GİRİŞ VE AMAÇ

Kadın pelvik organlarının invaziv neoplazileri kadın kanserlerinin tümünün yaklaşık %15 ini oluşturur. Bu malignansilerden en sık görüleni uterin kanser olup bunların içerisinde de en fazla endometrium kanseri izlenir. Kadın kanserlerinin %6' sını oluşturur ve en sık görülen kanserler arasında meme, akciğer ve kolorektal kanseri takip ederek 4. sırayı alır. Endometrium kanseri iyi prognozludur ve vakaların çoğu erken evrede saptanır sadece %3 hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşir.¹

Endometrium kanserinde hastalığın grade'i, histolojik tipi, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler boşluk invazyonu prognostik faktörler içerisinde yer alır.²

Hücre büyümesi bir grup siklin bağımlı kinazlar(CDK) tarafından regüle edilir. Bunlar hücre siklusuna girerler ve hücre proliferasyonunun devamını sağlarlar. CDK lar da bilinen iki siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDKı) ailesiyle regüle edilirler. Bu iki gruptan biri Ink4 diğeri CIP/KIP ailesidir. CIP/KIP grubunda yer alan p57 proteininde allelik kayıpların akciğer, meme, mesane kanseri ve Wilms tumörü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³ Bunun yanı sıra over kanseri, pankreas kanseri ve gastrik kanserlerde tumor dokusundaki p57 ekspresyonunun survi ve prognozla ilişkisi araştıran bazı immunohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında p57 ekspresyonundaki çeşitliliğin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. P57 hücre siklusunda siklin bağımlı kinazları inhibe eden bir tumor supresör protein olarak saptanmıştır.^{4,5}

Bu çalışmada kliniğimizde operasyon uygulanan endometrium kanserli hastalarda p57 ekspresyonunun prognostik önemi ve klasik prognostik değişkenlerle ilişkisi karşılaştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

Epidemiyoloji

Endometrium kanseri ABD'de ve İngiltere'de en sık görülen jinekolojik kanserdir. Kadın kanserlerinin %6' sını oluşturur ve meme, akciğer ve kolorektal kanseri takip ederek 4. Sırayı alır. ¹ Genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş 61'dir ⁶

ABD'de yapılan çalışmalara göre menopoza ulaşan kadınların, 75 yaşına gelene dek %1-3'ünün endometrium kanseri olmaları ve bunların bilinen şekilde tedavilerinden sonra %20'sinin 5 yıl içinde kaybedilecekleri hesaplanmıştır.⁷ Yine ABD'de yapılan çalışmalar her yıl 40.100 yeni endometrium kanserinin tanı aldığını ve 7470 kadının endometrium kanserinden öldüğünü ortaya koymaktadır. Endometrium kanseri bu yüksek indisansa rağmen ölüme neden olan kanserler içinde alt sıralarda yer almaktadır. Sadece %3 hastada kansere bağlı ölüm gerçekleşir. ¹ Bunun nedeni hastaların %75'inin evre 1 aşamasında iken yakalanmasıdır.⁸ Endometrium kanserinin artması ve invaziv serviks kanserinin azalması sonucunda pek çok ülkede endometrium kanseri jinekolojik kanserler içinde ilk sırada yer almaya başlamıştır. Endometrium kanserinin rölatif ve mutlak insidansındaki artışın nedenleri şunlardır:

- Bazı ileri batı toplumlarında düzenli periyodik muayene alışkanlığı ve gelişen erken tanı yöntemleri (servikovaginal smear, kolposkopi vb.) yardımıyla serviksin preinvaziv lezyonlarının invaziv kansere dönüşmeden tanınması serviks kanserinin insidansını önemli oranda azaltmıştır. Bu rölatif olarak endometrium kanserinin birinci sıraya çıkmasının nedenlerinden biri olmuştur.
- Endometrium kanseri tanısında kriterlerin daha geniş tutulması bildirilen vaka sayısını arttırmıştır.
- Daha çok postmenopozal dönemde görülen bir kanser olan endometrium kanserinin, kadında ortalama yaşam süresinin artması sonucu daha sık görülmesi söz konusudur. (ABD'de son bilgilere göre kadın yaşam ortalaması 81 'dir).
- ABD'de yaşlanan kadın popülasyonunda menopozdaki östrojen replasman tedavisinin 1970'li yıllarda daha fazla oranda progesteronla karşılanmamış şekilde kullanılır hale gelmesi neticesinde endometrium kanserinin insidansında "gerçek bir artış" tespit edilmiş olması iddiası vardır,

ancak ABD'de menopozdaki kadınların ancak %25-30'una menopozda hormon replasman tedavisi uygulanmaktadır.^{9,10}

Risk Faktörleri

Yaş

Endometrium kanseri %80 oranında postmenapozal dönemde görülmektedir. Ortalama görülme yaşı 61 dir. 65 yaşından sonra insidansı azalmaktadır. % 5 kadarı ise 40 yaş altında rastlanır.¹¹

Obesite

Yağ dokusunda bulunan aromataz enzimi, adrenal kökenli D4 androstenedionu östrona çevirir. Östron ise hem kendisi hem de daha potent bir östrojen olan östrodiol olarak çevrilerek endometrium proliferasyonuna yol açar. Ayrıca obez kadınlarda seks hormon bağlayan globulin (SHBG) düzeyide azaldığı için östrojenin serumda serbest kalan miktarı artar. Endometrium kanseri riski obesite derecesi ile bağlantılıdır. Risk 9-25 kg fazlası olanlarda 3 kat, 25 kg dan daha çok fazlası olanlarda ise 10 kat artmaktadır. Ayrıca ovulasyonu bulunan şişman kadınlarda bu şekilde artan östrojenin ovulasyonunda bozduğu unutulmamalıdır.¹²

Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus varlığında riskin 2.8 kat arttığı iddia edilir. Hastaların %5-41'inde glukoz intoleransı saptanmaktadır. Ancak bu gözlemler diğer bazı çalışmalar tarafından desteklenmemektedir.¹³

Hipertansiyon

Endometrium kanseri olan kişilerin %25-60'ında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı saptanmıştır. Bazı araştırmacılar hipertansiyonun zaten yaşlı hastada rastlanan tesadüfi bir bulgu olduğuna inanırlar ve şüpheli risk faktörü olarak değerlendirirler.¹³

İmmün Yetmezlik

Kronik hastalıklar ve immunsupresyon durumunda ve daha önce pelvik radyoterapi yapılan hastalarda riskin arttığı iddia edilmiştir.

Jinekolojik kanserler

Over,meme ve serviks kanserine yakalanan hastaların endometrium kanserine yakalanma riskinin daha yüksek olduğuda ileri sürülmüştür.

Endojen östrojen üreten tümörler

Granuloza hücreli tümör ve teka hücreli tümör östrojen ürettikleri için risk faktörü olarak sayılabilir. ^{14,15}

Ekzojen östrojen kullanımı

Çeşitli araştırmacıların üzerinde en çok durduğu ve endometrium kanseri ile arasındaki ilişkinin net olarak gösterilmeye çalışıldığı bir risk faktörüdür. Gonadal yetmezliği olanlarda (Turner Sendromu) ve yüksek dozda karşılıksız hormon replasmanı yapılan menapoz dönemindeki kadınlarda östrojen endometrium kanseri riskini 4-5 kat arttırmaktadır. Ayrıca risk östrojenin kullanıldığı süreyle ilişkili olarak da artmaktadır. Buna karşın en az bir yıl süre ile kombine tipte oral kontraseptif kullananlarda ise risk %50 azalmakta ve ilaç bırakıldıktan sonra (ortalama) 10 sene süreyle koruyucu etki devam etmektedir¹²

Polikistik over sendromu

Anovulasyona yol açan bu hastalıkta endometrium, progesteronla karşılanmamış östrojene maruz kalmakta, endometriumda hiperplazi ve premalign değişiklikler olmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu, gestajen kullanımı ile endometriumdaki değişimleri geriye döndürmek mümkün olabilir¹²

Sigara

Sigara kullananlarda endometrium kanseri daha az görülmektedir. Bunun nedeninin nikotinin karaciğerde östrojen metabolizmasını hızlandırması ve yıkımını arttırması olduğu iddia edilir. Günde tüketilen her bir paket sigaranın endometrium kanseri riskini %30 azalttığı bildirilmiştir. Sigaranın etkisi şişman kadınlarda daha belirgin olarak görünmektedir. Ancak sigara akciğer kanseri, serviks kanseri ve daha pek çok kansere yol açtığı için bir korunma yöntemi olarak önerilmez. ¹⁶

Erken menarş geç menapoz

Muhtemelen daha çok anovulatuvar siklusa yol açması nedeniyle etkili olmaktadır. 12 yaşından önce menarş olanlarda endometrium kanseri riskinin 1.6 kat, 52 yaşından genç menapoza girenlerde ise riskin 2-4 kat arttığı iddia edilmiştir. Ancak diğer bazı çalışmalar bu iddiaları doğrulamamıştır. ¹²

Nulliparite

A.B.D.'de endometrium kanseri olan kadınların %21-34'ü nullipardır. Gebelik sayısı arttıkça risk de azalmaktadır. Nulliparlarda endometrium kanseri

riski, bir çocuğu olanlara göre 2 kat, 5 çocuğu olanlara göre 5 kat fazladır. Nulliplarlarda anovulasyonun daha fazla olması risk artışının olası nedenidir. ¹⁷

Aile Hikayesi

Birinci derece akrabalarında endometrium kanseri olanlarda risk artmaktadır. İngiltere’de yapılan araştırmalarda hastaların %15’inde aile hikayesinin olduğu gösterilmiştir. ¹⁷

Safra Kesesi

Safra kesesi ile ilgili hastalığı olan kadınlarda riskin3-4 kat arttığı ileri sürülmüştür. Nedeni belli değildir.

Diyet

Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa’da daha sık endometrium kanseri izlenmiştir. Bu ülke insanları yüksek derecede proteinli ve fazla yağlı besinlerle beslenmektedirler. Düşük riskli bölgelerde yaşayan insanlar içinde yüksek proteinli ve aşırı yağlı besinler tüketen kişilerde de risk artmaktadır. Buna karşı Japonya gibi az yağ ile beslenme alışkanlığı olan ülkelerde endometrium kanserine daha az rastlanmaktadır. Dünyada bu kansere en az Hindistan ve Güney Asya’da rastlanmaktadır. ^{17,18}

Klinik Özellikler

Semptomlar

Hastaların %90 ı anormal uterin kanama şikayeti ile başvurur. Bunların çoğunluğunu postmenapozal hasta grubu oluşturur. Postmenapozal kanama şikayeti olan hastalarda rastlanan diğer etiyolojiler Tablo-1 de gösterilmiştir. ¹⁹

Tablo 1: Postmenapozal kanama nedenleri

Faktör	Yüzde
Ekzojen östrojen	30
Atrofik endometrit/ vajinit	30
Endometrium kanseri	15
Endometrial veya servikal polip	10
Endometrial hiperplazi	5
Diğer (servikal kanser,uterin sarkom, üretral karünkül, trauma)	10

Perimenapozal veya anovulatuvar postmenapozal dönemde olan kadınlarda intermenstruel kanama veya yoğun uzun süreli kanama şüphe ile karşılanmalıdır. Endometrium kanserinin dışlanması gereken hasta grubu şu şekildedir;

- 1.Postmenapozal kanaması olan tüm hastalar
- 2.Piyometrası olan postmenapozal hastalar
- 3.Papanicolaou smear testinde özellikle atipik olan endometrial hücrelerin saptandığı hastalar
- 4.Intermenstrüel kanamaları veya artan yoğun periyodları olan perimenapozal hastalar
- 5.Özellikle anovulasyon hikayesi olan anormal uterin kanamalı premenapozal hastalar

Tanı gereksiz yere 'hormonal dengesizliğe' bağlı bir kanama olarak değerlendirilerek geciktirilebilir. Kırk yaş altı kadınlarda erken tanı koymak için yüksek derecede şüphe gereklidir. Nadiren servikal stenozu olan özellikle zayıf, yaşlı, östrojen eksikliği olan hastalarda kanama olmayabilir. Bu hastalarda hematometra gelişebilir ve bunlarında az bir kısmında piyometraya bağlı pürülan akıntı görülebilir.^{19, 20}

Belirtiler

Hastaların fizik muayenesinde genellikle obez, hipertansiyonu olan postmenapozal kadınlar izlenir. Ancak hastaların %35'i obez değildir ve hiperöstrojenizm semptomları göstermezler.²¹ Hasta ileri evre değilse abdominal muayne normaldir ancak ileri evre olan hastalarda asit, hepatik veya omental metastazlar palpe edilebilir. Nadiren hematometra düz, büyük bir orta hat kitlesi olarak pelviste palpe edilebilir. Pelvik muayenede vulva, vajen ve serviksin inspeksiyonu ve palpasyonu metastatik yayılımı ve diğer anormal uterin kanama nedenlerini dışlamak için önemlidir. Rektovajinal muayene yapılarak tüpler, overler ve cul-de-sac değerlendirilmelidir. Endometrium kanserleri bu alanlara metastaz yapabilir veya granuloza hücreli tumor, tekoma veya epitelial over kanseri gibi eş zamanlı over tumorleri olabilir.¹⁵

Tanı

Endometrium kanseri şüphesi olan tüm hastalara endoservikal küretaj ve endometrial biyopsi uygulanmalıdır. Histolojik olarak pozitif endometrial biyopsi definitif tedavinin planlanmasını sağlar. Endometrial biyopsinin yanlış negatiflik

hızı %10 olduğu için semptomatik hastalarda anestezi altında fraksiyone küretaj uygulanmalıdır. Endometrial hiperplazi tanısı daha ileri araştırmayı gerektirmez.²²

Fraksiyone Küretaj; Anestezi altında bimanuel rektovajinal muayene yapıldıktan sonra vajene ağırlıklı spekülüm yerleştirilir ve serviks tenakulum ile tutulur. Endoservikal kanal kürete edildikten sonra serviks dilate edilir ve endometrium sistematik olarak örneklenir. Ancak fraksiyone küretajda lenfatik kanallarla endometriumdan servikal stromaya yayılan tümöral hücreleri saptayamadığı gösterilmiştir. Öte yandan servikal kanala yayılan endometrium kanserinin, eskiden inanılanın aksine tedavi şeklini etkilemediği sonucuna varılmış olduğundan fraksiyone küretajın yararı tartışma konusu olmuştur.²³

Histerektomi benign endometrial hastalıklarda fayda sağlayabilir fakat endometrial kanser tanısını arttırdığına dair kanıt gösterilememiştir. Ayrıca ilk değerlendirmede kullanılması maliyeti arttırmaktadır²¹. Sıvı histerektominin malign hücrelerin abdominal yayılımı kolaylaştırdığına dair spekülasyon mevcuttur ancak hastaliksız surviye etkisini gösteren herhangi bir kanıt yoktur.^{24,25}

Klasik serviko-vajinal smearin, invaziv endometrium kanserinde %47-67 oranında tanısız doğruluğu olduğu ileri sürülmektedir. Sitolojik tetkiklerin doğruluk oranını arttırmak için, endometriumdan örnek almak üzere endometrial fırçalar, kaviteyi yıkama araçları ve aspiratörler geliştirilmiştir. Sitolojik örnekleme yöntemlerinden her hangi birisi tek başına güvenilir sonuç vermemektedir. Ancak yöntemlerin kombine edilmesiyle sitolojik tetkikle endometrium kanserini tanıma oranı %90 lar civarına çıkabilmektedir. Fakat sitolojik yöntemler prekanseröz öncü lezyonları tanımada aynı başarıyı gösterememektedir. Bu yöntemlerle atipik hiperplazileri tanıma oranı %14'lerde kalmaktadır.²³

Görüntüleme yöntemleri içerisinde özellikle transvajinal USG endometrium kalınlığı, tümörün yaptığı myometrial invazyon ve bölgesel lenf ganglionları hakkında fikir verir. Daha çok bir tarama yöntemi olarak kullanılmaktadır. Postmenapozal dönemde 5mm ve üzerinde endometrial kalınlık saptanırsa endometrium kanseri olasılığının arttığı iddia edilmektedir. Ancak son yıllarda yapılan araştırmalarda %10-15 oranında yanlış olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte doppler USG'nin endometrium kanseri tanısında

%60-70 lik doğruluk oranı olduğu iddia edilmektedir. CT ve MRI lokal ve uzak yayılımın değerlendirilmesinde kullanılabilir. ²³

Patofizyoloji

Endometrium kanserleri patofizyoloji ve prognoz açısından değerlendirildiğinde iki sınıfa ayrılır.

Endometrium kanserlerinin %80'den fazlası Tip-1 dir ve karşılanmamış östrojen ile uyarılmaya bağlı olarak oluşan düşük gradeli histolojik tipe sahip tumorlardır.²⁶ Bu tümörlerde atipik endometrial hiperplazi prekursor lezyon olarak ilişkilendirilmiştir. Tip-2 endometrial kanserler östrojen bağımsızdır ve daha yaşlı kadınlarda ortaya çıkar. Bu kanserler seröz papiller veya berrak hücreli gibi yüksek gradeli histolojiye sahiptir. ¹²

Endometrium kanseri küçük bir alandan (örneğin endometrial polip) orijin alabileceği gibi yaygın, multifokal paternde de gelişebilir. Erken tumor büyümesi ekzofitik ve yayılımcı tarzdadır. Bu dönemde spontan kanama karakteristiktir. Geç evre tumorde myometrial invazyon ve servikse doğru büyüme karakteristiktir. Uterus dışına 4 şekilde yayılım mevcuttur.

- Direk/lokal yayılım; uterus dışındaki lokal yayılımların çoğunu oluşturur
- Lenfatik yayılım; pelvik, paraaortik ve nadiren inguinal lenf nodlarına
- Hematolojik yayılım; akciğer, karaciğer, kemik ve beyin
- Peritoneal/ transtubal yayılım; özellikle seröz papiller uterin kanserde izlenen peritoneal implantlar

Endometriumun adenokarsinomu en sık rastlanan histolojik tiptir ve genellikle atipi ile giden endometrial hiperplaziyi takiben oluşur. Tedavi edilmezse basit ve kompleks atipili hiperplaziler sırasıyla %8 ve %29 oranında adenokarsinoma progresyon gösterir. Atipi olmazsa bu yüzdeler basit ve kompleks hiperplazilerde sırasıyla %1 ve %3 dür. ^{26,27}

Endometrium kanseri histolojik olarak arasında az miktarda stromal dokunun yer aldığı kribriform (kalabalık) bezler ile karakterizedir. Nükleer atipi, bezlerin boyutunda varyasyon ve artmış mitoz sıklıkla izlenir. İyi diferansiye tümörler kompleks atipili hiperplazi ile histolojik olarak karışabilir. Benzer şekilde kötü diferansiye tümörler histolojik olarak sarkomlarla karışabilir. ²⁷

Patoloji

Endometrium kanseri histolojik olarak Tablo2 de sınıflandırılmıştır.

Tablo 2: Endometrial Karsinomun Sınıflandırılması

Endometrioid Adenokarsinom (villoglanduler veya papiller, sekretuar, squamoz farklılaşma ile beraber olan)
Musinöz Karsinom
Papiller seröz Karsinom
Berrak hücreli Karsinom
Squamoz Karsinom
Andiferansiye Karsinom
Miks Karsinom

Endometrioid Adenokarsinoma

Endometrioid adenokarsinom endometrium kanserlerinin %80'ini oluşturur. Bu tümörler normal endometrial dokuya benzer bezlerden oluşur. Bu bezler kolumnar hücreler, bazalde yerleşmiş çekirdek, az yada hiç olmayan intrastoplazmik musin ve düz intraluminal yüzeylere sahiptir. Tümörün farklılaşması azaldıkça daha fazla solid alan, daha az bez ve daha fazla atipi içerir. İyi diferansiye lezyonları atipik hiperplaziden ayırmak zor olabilir.

İnvazyon varlığı ve buna bağlı karsinom tanısı için kullanılan kriterler, desmoplastik stroma, sırt sırta vermiş aralarında stromanın bulunmadığı bezler, yaygın papiller patern ve squamoz epitel farklılaşmasıdır. Desmoplastik reaksiyonun infiltratif paterni dışında bu değişikliklerin düşük-güçte mikroskopik büyütmedeki alanın (DGA) yarsından fazlasını kaplaması gerekmektedir.^{28,29} (>1DGA ; 4.2mm boyutunda)

Karsinomun farklılaşması grade ile ifade edilir ve nükleer özellikler ile beraber büyüme paterni ile belirlenir. FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) 1989 'da tümörü 3 grade ayırmıştır. Grade 1 de %5 veya daha az tümörde solid büyüme paterni, grade 2 de %6-50 solid büyüme paterni ve grade 3 de %50 den fazla solid büyüme paterni izlenir. Nükleer atipi varlığında grade bir arttırılır. Squamoz farklılaşma gösteren adenokarsinomlar glandüler komponentin nükleer gradine göre gradelenir. Seröz adenokarsinom, berrak hücreli karsinom ve squamoz hücreli

karsinomda nükleer gradeleme önceliklidir. Ancak çoğu yazara göre bu tümörler yüksek gradelidir ve gradeleme uygulama gereksizdir. FIGO sistemi tüm endometrioid karsinoma, variantları dahil ve musinöz karsinoma uygulanabilir.³⁰

Tüm endometrioid karsinomların %15-25' i squamoz farklılaşma gösteren alanlar içerir. Geçmişte benign görünümde squamoz farklılaşma gösteren tipler Adenoakantoma ve malign görünümde squamoz farklılaşma gösteren tipler Adenosquamoz karsinom olarak isimlendirilirdi. Ancak şimdi hepsi squamoz farklılaşma gösteren endometrium karsinomu olarak isimlendirilmektedir çünkü squamoz farklılaşmanın derecesi glandüler komponente paralellik gösterir ve tümörün davranışı büyük oranda glandüler komponentin gradine bağlıdır.³¹

Villoglandüler konfigürasyon endometrioid karsinomların %2'sinde vardır.^{32,33} Bu tümörlerde hücreler fibrovasküler yapı etrafında dizilip papiller bir görüntü sağlarlar fakat endometrioid hücrelerin karakterini gösterirler. Bunlar iyi diferansiye endometrioid karsinom varyantlarıdır ve papiller seröz karsinomdan ayrımı gerekmektedir.

Sekretuar karsinom endometrioid karsinomlar arasında %1 oranında görülen nadir bir varyantıdır.^{34,35} Erken postmenapozal kadınlarda sıklıkla görülür. Bu tümörlerde erken sekretuar endometriuma benzer şekilde intrastoplazmik vakuoller ve iyi diferansiye bezler izlenir.

Bu tümörlerde iyi diferansiye endometrioid karsinom gibi davranırlar ve prognozları çok iyidir. Sekretuar tümörlerin berrak hücreli tümörlerden ayrımının yapılması önemlidir çünkü her iki tip tümörde de baskın şekilde berrak hücreler izlenir.³⁵

Musinöz Karsinoma

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %5 kadarını oluşturur. Bu tümörlerde intrastoplazmik musin içeren hücreler tümörün yarısından fazlasını kaplamıştır.^{36,37} Bu tümörlerin çoğu iyi diferansiyedir ve endometrioid karsinoma benzer şekilde davranış gösterir. Musinöz karsinomların endoservikal adenokarsinomdan ayrımının yapılması önemlidir.

Tümörün normal endometrial dokular arasında izlenmesi, köpük endometrial stromal hücrelerin bulunması, squamoz metaplazi varlığı ve tipik endometrioid karsinom içeren alanlarının olması primer endometrium kanserini

destekler. Vimentin ile pozitif immunohistokimyasal perinükleer boyanma da endometrial orijini destekler.³⁸

Papiller Seröz Karsinom

Endometrial karsinomların %3-4'ünü oluşturur. Over ve fallop tüpünün seröz karsinomuna benzer özellik gösterirler.³⁹⁻⁴² Sıklıkla bu tumörlerde fibrovasküler yapılar etrafında çoğalmış yüksek atipili hücreler izlenir. Psammom cisimcikleri sıklıkla görülebilir.

Papiller seröz karsinom yüksek gradeli tumor olarak kabul edilir. Genellikle diğer histolojik tiplerle miks halde bulunur ve bunlar pür seröz karsinoma göre daha agresif seyrederek. Seröz karsinomlar sıklıkla lenfovasküler boşluk ve derin myometrial invazyon ile ilişkilidir. Tumor sadece endometriumda veya endometrial polipde sınırlı olsa bile over kanseri gibi intraabdominal yayılım gösterebilir. Klinik evre1 hastaların yarısından çoğunda myometrial invazyon, dörtte üçünde lenfovasküler invazyon ve yarısında cerrahi sırasında ekstrauterin hastalık saptanır.⁴⁰

Yaşlı, hipoöstrojenik kadınlarda ve ileri evrelerde prezente olduğu ve bu hastaların yarısının hastalıktan öldüğü belirtilmiştir.³⁹ Hastalık agresifdir ve kötü prognozludur. Hastalık sadece endometrial polipe sınırlı olduğu zaman bile hastaların yarısından fazlasında rekürens gelişir.^{40,41} Lenf nodu metastazı varlığı, pozitif peritoneal sitoloji ve intraperitoneal tumor artmış myometrial invazyon ile ilişkili değildir.⁴²

Berrak Hücreli Karsinom

Tüm endometrial kanserlerin %5 den azını berrak hücreli karsinomlar oluşturur.^{43,44} Genellikle miks histolojik patern gösterirler; bunlar papiller, tubulokistik, glandüler ve solid tiplerdir. Hücreler yüksek derecede atipili nükleus ve belirgin berrak ya da eosinofilik stoplazma içerirler. Genellikle hyalinizasyon gösteren papiller yapıda düzenlenmiş atnalı konfigurasyonunda hücrelerden oluşur. Berrak hücreli karsinom çoğunlukla yaşlı kadınlarda görülen agresif bir endometrial karsinomdur. Survi hızı %33 ile %64 arasında rapor edilmiştir. Myometrial invazyon ve LVSI önemli prognostik faktörlerdir.⁴⁴

Squamos Karsinom

Endometriumun squamos karsinomu çok nadir görülür. Bazı tumörler pür olabilir ama çoğunlukla birkaç bez izlenir. Primer olarak endometrial orijinli olduğunu ortaya koymak için servikal squamos epitele yayılımının olmadığı

gösterilmesi gereklidir. Squamoz karsinom genellikle tanı zamanında servikal stenoz, kronik inflamasyon ve piyometra ile ilişkilidir. Kötü prognozlu bir tumördür ve klinik evre 1 hastalıklarda tahmini survi % 36 dır.⁴⁵

Evreleme

Klinik evreleme

1971 FIGO sistemine göre uyarlanmıştır.(Tablo-3) Klinik evreleme medikal durumu nedeniyle veya hastalığın yaygınlığı nedeniyle cerrahi uygulanamayan hastalar için uygundur.⁴⁶ Pre ve postoperatif bakımda iyileşme, anestezi cerrahi tekniklerdeki iyileşmelerle hemen tüm hastalar operatif tedaviye medikal olarak uygun hale gelmişlerdir. 594 hastalık bir çalışma serisinde klinik erken evre tumörlerde opere edilebilme hızı %87 olarak bildirilmiştir.⁴⁷Belirgin servikal tutulum, parametrial yayılım, mesane veya rektum invazyonu ve uzak metastaz olan küçük bir grup cerrahi evreleme için aday değildir.

Tablo 3: Endometrium Kanserinde Klinik Evreleme, FIGO 1971

Evre	Karakteristik
I IAG123 IBG123	Korpusa sınırlı Uterin kavite<8cm Uterin kavite>8cm
II	Korpus ve servikte ancak uterus dışına uzanım yok
III	Uterus dışına yayılım var fakat gerçek pelviste sınırlı
IV	Gerçek pelvis dışına yayılım veya mesane veya rektum mukozasına yayılım
IVA IVB	Komşu organlara yayılım Uzak organ metastazı

Cerrahi Evreleme

Endometrium kanserli hastaların çoğuna FIGO 1988 cerrahi evreleme uygulanmalıdır.⁴⁸⁻⁵⁰ Cerrahi prosedürde en azından sitolojik değerlendirme için peritoneal sıvıdan alınmalı, abdomen eksplore edilmeli, pelvik biyopsi veya

metastatik kanser olabileceği düşünölen ekstrauterin lezyonların eksizyonu, ekstrapasyal histerektomi ve bilateral salpingooferektomiyi içermelidir. Uterin spesmen açılmalı ve tumor büyüklüğü, myometrial tumor derinliğı ve servikal yayılım değeriendirilmelidir.⁵¹⁻⁵³ Her hangi bir şüphede pelvik ve paraaortik lenf nodları çıkarılmalıdır. Klinik olarak negatif retroperitoneal lenf nodu olan hastalar eğer Tablo-4 de bulunan risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahipse lenf nodu örnekleme yapılmalıdır.

Tablo 4: Endometrium Kanseriinde Selektif Pelvik ve Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu için Endikasyonlar

>1/2 myometrial invazyon
İstmus – serviks yayılımı
2 cm den büyük tumor boyutu
Ekstrauterin hastalık
Tumor histolojisi berrak hücreli, seröz, squamoz veya grade2-3 endometrioid

Lenf nodu metastazını belirleyen en önemli iki faktör myometrial invazyon derinliğı ve tumor histolojisidir.^{49,50} Lenf nodu metastazı insidansı klinik evre 1 endometrium kanserinde grade 1 tumorlerde %3, grade 2 tumorlerde %1,9 ve grade3 tumorlerde %18 dir. Myometrial invazyonu olmayan veya yüzeysel myometrial invazyonu olan hastaların %5 den azında lenf nodu pozitifliğı, derin myometrial invazyonu olan hastalarda %20 lenf nodu pozitifliğı saptanmıştır. Pelvik lenf nodu metastazı sıklığı grade1-2 yüzeysel myometrial invazyonu olanlarda %5den az, derin myometrial invazyonu olan grade 1-2 tumorlerde veya grade3 myometrial invazyonu olanlarda %15 ve derin myometrial invazyonu olan grade 3 tumorlerde %40 dan fazladır. Pozitif pelvik lenf nodu olan hastaların 1/2 ile 2/3 ünde pozitif paraaortik lenf nodu saptanır fakat nadiren pelvik nod tutulumu olmadan aortik nod tutulumu olabilir. Servikal tutulum %15 oranında pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı ile ilişkilidir.⁵⁰ Lenf nodu metastazının insidansı ayrıca tumor boyutu ile de ilişkilidir.(<2 cm, %4; >2cm, %15; tüm kavite %35) .⁵¹ Hastalığın ekstrauterin yayılımında nod

metastazını arttırır. Adenksial metastaz pelvik ve paraaortik nod tutulumunu sırasıyla % 32 ve 20 arttırır. Pozitif peritoneal sitolojisi olan hastalarda %25 pelvik ve % 19 paraaortik nod pozitifliği izlenir.⁵⁰ Bu yüzden adneksial veya servikal tutulum, büyük tümör(>2cm), derin myometrial invazyon (>%50) , orta veya az diferansiye endometrioid, papiller seröz veya berrak hücreli tümörü olan hastalara selektif pelvik ve yüksek iliak/ paraaotik lenf nodu diseksiyonu yapılmalıdır. Lenf nodu metastazı olan hastaların %10'undan azında nodlar gros olarak büyürler bu nedenle palpasyon biyopsiye alternatif olarak kabul edilebilir bir yöntem değildir. Lenf nodu metastazı olan hastaların hemen tamamında bir veya daha fazla gösterilebilir risk faktörü mevcuttur bu yüzden lenf nodu metastazı açısından düşük riskli hastalarda lenf nodu biyopsisi gerekli değildir. Buna ek olarak papiller seröz veya miks müllerian tümör gibi intraabdominal yayılım ve üst abdomende rekürens gösteren yüksek riskli hastalarda parsiyel omentektomi uygulanabilir. Endometrium kanserli hastalarda selektif pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonunun yer aldığı genişletilmiş cerrahi evrelemenin histerektomiye ilave ek bir morbiditeye neden olmadığı bildirilmiştir. Bu tip cerrahilerin komplikasyon hızı %20 dir ve bunların %6'sı ciddi komplikasyonlardır. En sık karşılaşılan komplikasyonlar yara yeri enfeksiyonu, embolik olaylar, aşırı kanama, gastrointestinal yaralanma, veya obstruksiyon ve lenfokist formasyonudur.⁵⁴⁻⁵⁶

Bunlara ek olarak selektif pelvik ve paraaortik lenfadenektomi terapötik etkiye sahip olabilir.^{57,58} Bir çalışmada pelvik lenf nodu örnekleme yapılan hastaların hem düşük riskli hem de yüksek riskli gruplarda survi açısından önemli derecede avantaja sahip olduğu gösterilmiştir. 137 yüksek riskli hastanın yer aldığı bir çalışmada 5 yıl hastaliksız survi hızı paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda %77 iken bu oran yapılmayanlarda % 62 bulunmuştur.⁵⁸

Preoperatif değerlendirme ve cerrahi/ patolojik bulgularla beraber klinik evreleme arasında net bir ilişki düşünülüyorsa cerrahi evreleme son derece önemlidir. Preoperatif bulgularla cerrahi patoloji karşılaştırıldığında hastaların % 27 sinde tumor histolojisinin, % 34 ünde tumor gradinin ve % 51inde evrenin değiştiği izlenmiştir.⁵⁹

Jinekolojik onkoloji grubunun serilerinde 621 klinik evre 1 endometriyum kanserli hastanın laparotomi sırasında %22 sinde ekstrauterin yayılım (lenf

nodu metastazı adneksiyel yayılım peritoneal implant ve pozitif peritoneal sitoloji) saptanmıştır.⁵⁰ Klinik ve cerrahi evrelemeyi karşılaştıran 156 endometrium kanserinin yer aldığı retrospektif bir çalışmada klinik evre 1 hastalarda % 12.4, klinik evre 2 hastalarda % 27.3 oranında evrenin arttığı izlenmiştir.⁶⁰ Cerrahi evreleme prognozu etkileyen en önemli faktördür.

Primer tedavi için ameliyathaneye alınan her endometrium kanserli hastaya cerrahi evreleme uygulanmalıdır. Bu evreleme histerektomi ve salpingooferektomiye ek olarak intraoperatif lenf nodu metastazı veya ekstrauterin yayılımın değerlendirilmesine göre selektif pelvik ve paraaortik lenf nodu disseksiyonunu içerebilir.⁶¹

Ekstrauterin yayılımı olan hastaların çoğu cerrahi evreleme sırasında saptanabilir bu da tedavi kararında önemli etkiye sahiptir. Ayrıca cerrahi evreleme derin myometrial invazyon, servikal yayılım ve lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) gibi uterin risk faktörlerini saptamaya da yardımcı olur. Bu faktörlerin saptanması daha bilinçli hasta değerlendirilmesini ve buna bağlı survinin iyileşmesi, radyoterapinin uygun şekilde kullanılmasına yardımcı olur.^{61,62}

Prognostik Değişkenler

Surviyi etkileyen en önemli değişken hastalığın evresi olsada, rekürens ve surviyi değerlendirmede çok sayıda prognostik faktör saptanmıştır. Bunlar tümör gradi, histopatoloji, myometrial invazyon derinliği, yaş, ekstrauterin yayılıma dair cerrahi-patolojik kanıt varlığını içermektedir. Ayrıca tümör büyüklüğü, peritoneal sitoloji, hormon reseptör durumu, akım sitometrik analiz ve onkogen değerlendirmesinde prognostik öneme sahip olduğu bildirilmiştir.

Yaş

Genel olarak endometrium kanseri olan genç kadınlar yaşlı hastalara göre daha iyi prognozludurlar. İki çalışmada 50 yaşından önce tanı alan endometrium kanserli olguların hiç birinde hastalığa bağlı ölüm olmadığı saptanmıştır.^{61,63} GOG (Gynecologic Oncology Group, Jinekolojik Onkoloji Grup) 5 yıllık survi hızlarını 50 yaşından genç hastalarda % 96.3, 51-60 yaş arası % 87.3, 61-70 arası yaşta % 78, 71-80 yaş arasında %70.7 ve 80 yaşından sonra %53.6 olarak bildirmiştir.⁶⁴

Yaşlı hastalarda artan yüksek gradeli kötü histolojik subtipler rekürens riskini arttırmaktadır ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak ortaya

çıkılmıştır. Bir çalışmada rekürens olan veya hastalığa bağlı ölümü olan hastaların ortalama tanı yaşı 68.6 saptanırken bu değer rekürensi olmayan hastalarda 60.3 olarak bildirilmiştir. Yaş da her bir yıl artışında rekürens %7 artmaktadır. 50 yaş altında hiçbir hastada rekürens gelişmemiş, 50-75 yaş arasında % 12, 75 yaş üzerinde % 33 rekürens bildirilmiştir.⁶⁵

Histolojik Tip

Nonendometrioid histolojik subtipler endometrium kanserlerinin %10'unu oluşturur ve rekürens, uzak yayılım için artmış risk taşırlar. 388 hastalık retrospektif bir çalışmada endometrioid tipte endometrium kanseri olan hastalarda survi % 92 diğer agresif histolojik subtiplerde %33 olarak raporlanmıştır. Kötü histolojik tipte patolojisi olan hastaların %62 sinde cerrahi evreleme sırasında hastalığın ekstrauterin yayılımı saptanır.⁶⁶

Histolojik grade

Endometrial tümörün histolojik gradinin prognoz ile güçlü ilişkisi mevcuttur. Grade 3 tümörlerde grade 1 ve 2 tümörlere göre 5 kat daha fazla rekürens izlenir. 5 yıllık hastalıksız survi grade1 tümörlerde %92, grade2 tümörlerde %86 ve grade 3 tümörlerde %64 olarak bildirilmiştir. Tümör anaplazisi artması ile beraber derin myometrial invazyon, servikal yayılım, lenf nodu metastazı, lokal yayılım ve uzak metastazda artış bulunmuştur.^{65,67}

Myometrial İnvazyon

Kanser myometrial dokunun dış ½ sine ulaştığı zaman lenfatik sisteme giriş artmaktadır bu yüzden invazyon derinliğinin artması ekstrauterin yayılım ve rekürens riskini arttırmaktadır. Myometrial invazyonun ekstrauterin yayılım ve lenfatik metastaz ile ilişkisi doğrulanmıştır. Survide benzer şekilde myometrial invazyon ile ters ilişki gösterir. Noninvaziv veya yüzeysel invazyonu olan hastalarda 5 yıllık survi hızı %80-90 ve derin invazyonu olan hastalarda bu oran % 60 dır. Myometrial invazyonun surviye etkisini belirlemede en duyarlı belirteç tumor myometrial birleşim yerinin uterin serozaya olan uzaklığıdır. Serozaya 5mm daha az mesafede tümörü olan hastalarda 5mm den daha fazla yakınlıkta tümörü olan hastalara göre daha fazla ölüm ve rekürens izlenir.^{68,69}

Lenfo-Vasküler saha invazyonu

Lenfo-Vasküler saha invazyonu tüm endometrial kanser türleri için rekürens ve ölüm açısından bağımsız bir risk faktörüdür.^{59,69,70} Erken evre endometrium kanserlerinde LVSI % 15 izlenir.Bu oran myometrial invazyon ve

tumor derinliği ile beraber artar. Bir alışmada LVSI grade 1 tumörlerde %2, yüzeysel invaziv tumörlerde %5, grade 3 tumörlerde %2 ve derin invaziv tumörlerde % 70 bulunmuştur. 113Başka bir çalışmada klinik evre 1 hastalarda LVSI varsa ölüm %26,7 iken LVSI yoksa %9,1 olarak raporlanmıştır.⁹³ Benzer şekilde 5 yıllık survi hızı LVSI yoksa %83 LVSI varsa %64,5 olarak bildirilmiştir.⁷⁰

İstmus ve serviks tutulumu

Tumörün uterusdaki lokalizasyonu önemlidir. Uterin istmus, serviks veya her ikisinin tutulumu artmış ekstrauterin yayılım, lenf nodu tutulumu ve rekürens ile ilişkilidir. Bir çalışmada sadece uterus fundusun tutulduğu hastalarda %13 rekürens olurken bu oran alt uterin segment veya serviks tutulumu olduğuunda %44 olarak rapor edilmiştir. Servikal tutulumu olan hastalarda daha sıklıkla yüksek grade, daha derin ve daha invaziv tumörlere rastlanmaktadır.⁷¹

Adneksiel Tutulum

Adneksiel tutulumu olan hastaların çoğu kendilerini rekürens açısından yüksek riskli gruba taşıyan ek başka kötü prognostik faktörleri taşırlar. Fakat yüksek risk açısından sadece adneksiel tutulumu olan hastalarda %85 kadar yüksek oranlarda survi hızı bildirilmiştir.⁷²

Peritoneal Sitoloji

Endometrium kanserinde malign peritoneal sitolojinin önemi tartışmalı bir konudur.⁷³ Literatürde çok sayıda survinin azaldığı rekürens arttığı yönünde raporlar mevcuttur bu temele dayanarak pozitif serolojinin tedavi edilmesi önerilmiştir.⁷⁴ Bunun aksi şekilde çok sayıda çalışmada da malign peritoneal sitoloji ile erken evre endometrial kanserlerde rekürens arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.^{74,75} Bir çalışmada başka kötü prognostik faktörü olmayan pozitif peritoneal sitolojisi olan hastaların hiçbirinde rekürens saptanmamıştır. Eğer endometrium kanseri sadece uterusda değilse ve adneks, periton veya lenf nodu metastazı varsa pozitif peritoneal sitoloji surviyi negatif etkiliyor olarak görölmektedir. Sadece uterusda tumörü olan pozitif peritoneal sitolojiye sahip hastalarda 5 yıllık survi %90'ın üzerinde saptanmıştır.⁷⁶

Lenf nodu metastazı

Erken evre endometrium kanserinde lenf nodu metastazı en önemli prognostik faktördür. Klinik evre 1 hastaların yaklaşık %10 unda pelvik ve %6 sında paraaortik lenf nodu tutulumu (LNT) saptanır. Lenf nodu metastazı olan

hastalar olmayanlara göre yaklaşık 6 kat daha fazla rekürens gösterirler. Bir çalışmada lenf nodu metastazı olan hastalarda %48 rekürens izlenirken nod negatif olan hastalarda %8 rekürens izlenmiştir. 5 yıllık hastalıksız survi hızı nod metastazı olan hastalarda % 54 ken olmayanlarda %90 olarak bildirilmiştir.⁶⁵

İntraperitoneal Tumör

Peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazı dışında ekstrauterin yayılım erken evre1 endometrium kanserlerin %4-6 sında görülür. Gros intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek derecede ilişkilidir. Bir çalışmada intraperitoneal tumörü olan hastaların %51 inde ve intraperitoneal tumörü olmayan hastaların % 7sinde pozitif lenf nodu saptanmıştır.⁵⁰ 5 yıllık hastalıksız survi nonlenfatik ekstrauterin yayılımda %50 iken diğerlerinde %88 saptanmıştır.⁶⁵

Tumör Büyüklüğü

Endometrium kanseri olan hastalarda tumör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve rekürens açısından önemli bir prognostik faktördür.^{51,77} 142 erken evre endometrium kanserli hastaların olduğu bir çalışmada 2cm ve altında tumörü olan hastalarda %4, 2cm den büyük tumörü olan hastalarda %15 ve tüm uterin kaviteyi kaplayan hastalarda %35 oranında lenf nodu metastazı saptanmıştır.⁵¹ Tumör büyüklüğü lenf nodu metastazı için arada risk grubunda olan hastaları değerlendirmede önemlidir. 5 yıllık survi hızı 2cm den küçük tumörü olanlarda %98, 2cmden büyük tumörü olanlarda %84 ve tüm uterin kaviteyi dolduran tümörü olanlarda %64 bulunmuştur.⁷⁷

Hormon reseptör durumu

Çoğu çalışmada endometrium kanserinde gradedden bağımsız olarak östrojen ve progesteron reseptör seviyesinin prognostik belirteç olduğu gösterilmiştir.⁷⁸ Bir veya iki reseptörü pozitif olan hastalarda olmayanlara göre daha uzun survi izlenmiştir. Hastada metastaz olsa bile reseptör pozitifliğinde prognoz iyileşmektedir. Progesteron reseptör seviyesi östrojen reseptör seviyesine göre daha güçlü bir survi prediktörüdür ve reseptör seviyesi arttıkça prognoz iyileşmektedir.⁷⁹

DNA ploidi, Genetik ve Moleküler Belirteçler

Flowsitometrik analizlerde endometrial adenokarsinomaların 2/3'ünde diploid DNA içeriği saptanmıştır. Nondiploid tumor oranı evre, kötü tümör diferansiyasyonu ve myometriyal invazyon derinliği ile artmaktadır. Birçok

çalışmada DNA içeriği hastalığın klinik gidişi ile ilişkilendirilmiş, anöploidli hücre popülasyonu içeren tümörlü kadınlarda ölüm oranları daha çok rapor edilmiştir. Aynı zamanda proliferasyon indeksi prognozla da ilişkilidir.^{80,81}

Endometrial karsinomların %10-20'sinde K-ras onkogenin 12 ve 13. kodonlardaki mutasyonları rapor edilmiştir. K-ras mutasyonunun varlığı bağımsız kötü prognoz göstergesidir.⁸² Endometrial neoplazmin başlaması ve progresyonu için kritik rol oynayan, hücreler arası adhezyondan sorumlu onkogen olan E-cadherin, endometrial karsinomların %5-50 'sinde bulunmuştur. Azalmış e-cadherin ekspresyonu ileri evre hastalıkla ilişkilendirilmiştir.⁸³ İnsan epidermal büyüme faktor reseptör proteinine benzer bir hücre yüzey glikoproteini kodlayan HER-2/neu onkogeninin overekspresyonu, endometrial adenokarsinomların %10-15'inde gösterilmiştir. Metastatik hastalığı olan kadınlarda daha sık bulunmuştur ve overekspresyonu progresyonsuz-sağ kalımın azalmasıyla ilişkilendirilmiştir.⁸⁴ p53 genindeki değişiklikler endometrial adenokarsinomların %20'sinde gösterilmiş ve papiller seröz tipe, ileri evreyle ve kötü prognozla ilişkilendirilmiştir.⁸⁵ Proliferasyon belirteci olan M1B-1'in (Ki-67) ekspresyonu, ekstrauterin hastalık yayılımı ve azalmış sağkalımla ilişkilendirilmiştir.⁸⁶ İnsan kanserlerinde kromozom 10q23'ün homozigot delesyonunun analizi PTEN tümör baskılayıcı genin keşfine yol açmıştır. PTEN genindeki mutasyon yada delesyon, endometrial gibi davranan, iyi diferansiyel ve minimal invazif endometrial kanserlerde %30-80 oranında görülmektedir. Mikrosatellit kararsızlığı/instabilitesi endometrial kanserlerin %20'sinde bulunur ve endometrioid adenokarsinoma sınırlı görünmektedir ve iyi sonuç göstergesi olan PTEN mutasyonu ve p53 overekspresyonu gibi diğer moleküler faktörlerle ilişkilendirilmiştir.⁸⁷

Hücre siklusu ve P57 (siklin bağımlı kinaz inhibitörü)

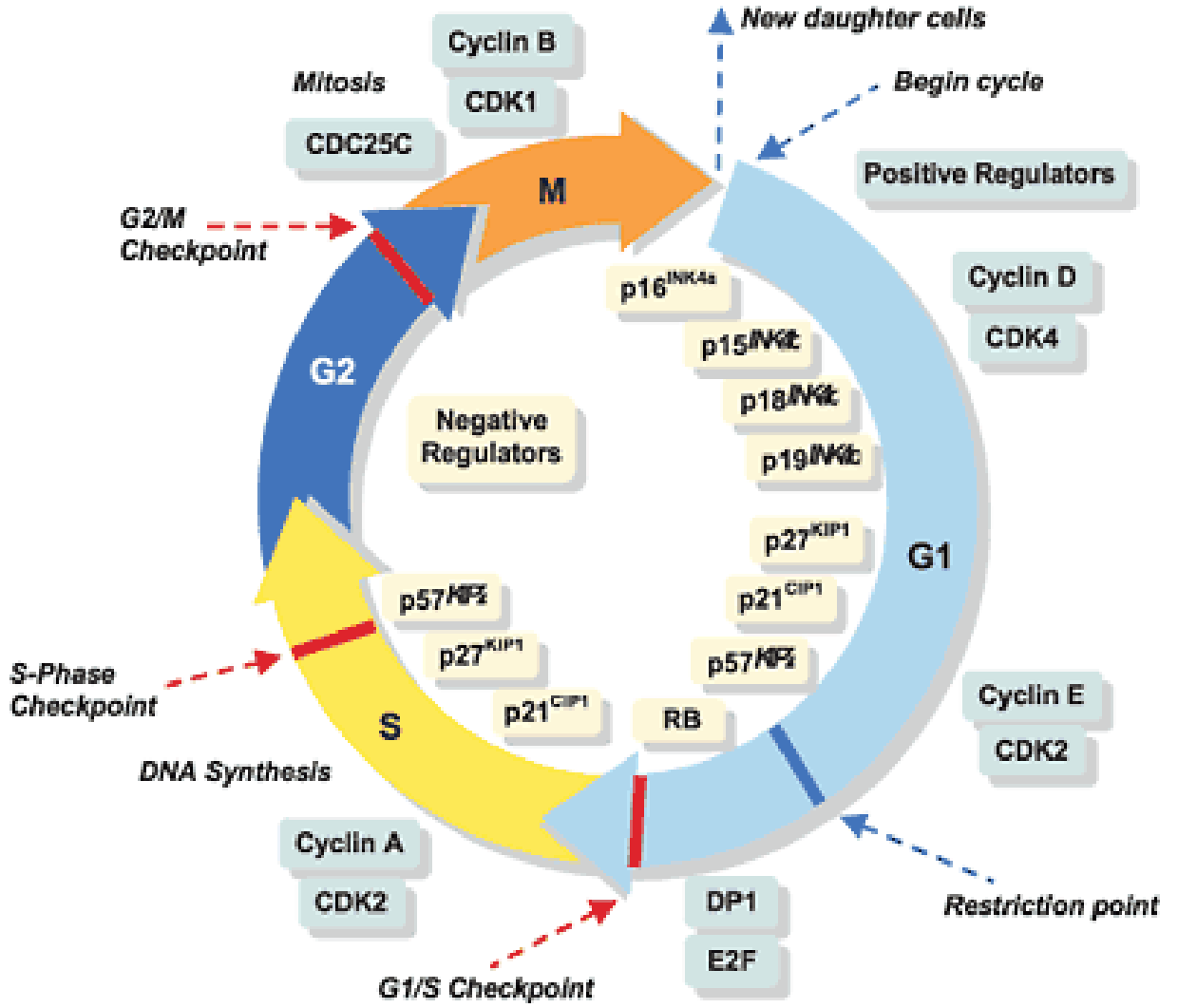
Sürekli bölünen hücrelerde mitozdan sonra siklus G1 -S-G2 (interfaz) ve M (mitoz) şeklinde tekrarlanır. (Sekil 1) Bu süreçte hücre uyarımı ve büyüme meydana gelmekte veya bölünme sinyali almadıkları sürece istirahat fazı G0 da durmaktadırlar.⁸⁸ G1, S, G2 fazları (Interfaz) hücre siklusunun %90'nını kapsar ve 16-24 saat sürer. Mitoz bölünme ise 1-2 saat sürmektedir. Hücre büyümesi G1 fazında kısıtlayıcı nokta (R noktası) tarafından koordine edilir. Kısıtlayıcı noktada hücre duracak veya hücre siklusunu tamamlayacaktır.⁸⁹ G1 fazında DNA sentezi (replikasyonu) için hazırlık yapılır. RNA ve protein sentezi olur. S

fazında ise DNA sentezlendikten sonra, G fazında hücre büyümeye devam eder aynı zamanda RNA sentezi, protein sentezi gerçekleşir ve hücre mitoz hazırlanır. Mitoz; profaz, metafaz, anafaz ve telofazdan oluşmaktadır. Telofazda sitoplazmik bölünme tamamlanır ve aynı genetik materyalli iki yeni hücre meydana gelir.⁹⁰

Hücre büyümesindeki bu siklus bir grup siklin bağımlı kinazlar(CDK) tarafından regüle edilir. Bunlar hücre siklusuna girerler ve hücre proliferasyonunun devamını sağlarlar. CDK lar, bilinen iki siklin bağımlı kinaz inhibitör (CDKı) ailesiyle regüle edilirler. Bu iki gruptan biri Ink4 diğeri CIP/KIP ailesidir. p15, p16, p18 ve p19 Ink 4 grubuna dahildir. p21, p27, p57 ise CIP/KIP grubunda yer alır. (5) Ink4 grubunda bulunan p14,p15,p16,p18 proteinleri spesifik olarak siklin D-Cdk4/6 kompleksini inhibe ederler. CIP/KIP ailesinde bulunan p21,p27 ve p57 Siklin E-Cdk2 , SiklinE-Cdk4/6 ve diğeri siklinleri inhibe eder.CIP/KIP ailesi Cdk2 kompleksini inhibe eder fakat siklin D bağımlı kinazı pozitif olarak regüle ederler.(stabilitesinin artırır ve siklin D-Cdk kompleksini çekirdeğe yönlendirir.)⁹¹

CIP/KIP grubunda yer alan p57 proteininde allelik kayıpların akciğer, meme, mesane kanseri ve Wilms tumörü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.³ Bunun yanı sıra over kanseri, pankreas kanseri ve gastrik kanserlerde tumor dokusundaki p57 ekspresyonunun survi ve prognozla ilişkisini araştıran bazı immunohistokimyasal çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların bir kısmında p57 ekspresyonundaki çeşitliliğin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{4,91,92}

Bu çalışmada endometrium kanserinde prognostik belirteç olarak kullanılmak üzere potansiyel immunohistokimyasal marker olarak p57 ile çalışılmıştır. Yeni prognostik belirteçler endometrium kanserinin tanı ve tedavisinde konvansiyonel prognostik kriterlere yardımcı olabilir. Bu çalışmada tumor supresör gen p57kip2nin endometrium kanserinde prognostik önemi ve diğeri konvansiyonel prognostik faktörlerle ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.



Şekil 1: Hücre siklusu ve p57

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kasım 2001-Aralık 2007 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde endometrial biyopsi ile tanı almış toplam 85 hastaya endometrium kanseri tanısı konularak cerrahi evreleme uygulanmıştır. Her hastaya yapılacak cerrahi prosedürler hakkında bilgi verilmiş, komplikasyonlar anlatılmıştır. Bu hastalardan 3 yıllık takibi bulunan, nihai patolojisi endometrioid endometrium kanseri olarak raporlanan 68'inin patoloji laboratuvarında hazırlanan tümör dokularının histolojik spesmenleri incelenmiştir. Hastaların patoloji preparatları tek bir patoloji uzmanı tarafından önceki patoloji sonucu bilinmeksizin tekrar değerlendirilmiştir.. Bu 68 olguya ait H&E (Hematoksilen&Eozin) boyalı kesitler incelenerek, bloklar arasından her bir olgu için tümörü en iyi örnekleyen, immünohistokimyasal çalışma için uygun yeterlilikte doku bulunduran, parafin bloklar çalışma için seçilmiştir. Çalışmaya seçilen bloklardaki doku örnekleri tümör hücrelerinin en yoğun olduğu alanları içermiştir. Tüm spesmenlerde p57 ile immünohistokimyasal boyanma, histopatolojik değerlendirmede FIGO evrelemesi, nükleer ve yapısal grade, lenfovasküler saha invazyonu, lenf nodu metastazı, tümör boyutu, alt uterin segment tutulumu ve myometrial invazyon değerlendirilmiştir.

Seçilen parafin bloklardan elde edilen 5 mikrometre kalınlıktaki kesitler, önceden poly- L-Lysin ile kaplanmış lamlara alındı. Kesitler bir gece önce 58C°lik sıcaklıkta etüvde bekletildi. Deparafinizasyon işlemi için etüvden alınan kesitler 10 dakika süresince 2 ayrı şale ile ksilolden geçirildi. Daha sonra derecesi azalan alkollerden 20 dakikada geçirilen kesitler distile su ile yıkandı. Dokuların etrafı hidrofobik kalem ile çizildi. Dokudaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak amacıyla, kesitlerin üzerine hidrojen peroksidin %0,3'lük çözeltisi damlatılarak 5 dakika bekletildi. Daha sonra kesitler distile suda yıkandı. Ardından pH 6 sitrat buffer solusyonu içine yerleştirildi. Üç kez 5'er dakikalık sürelerle toplam 15 dakika mikrodalga fırında şoklandı. Oda sıcaklığında 30 dakika bekletildikten sonra kesitler distile su ile yıkandı. Kesitler PBS ile yıkandı. Nonspesifik bağlanmaları engellemek amacıyla kesitler üzerine Super Block (Scy Tek, USA) 10 dakika uygulandı. Ardından 1/100 oranında (Scy Tek Normal Antibody Diluent (Phocphate Buffered) ile dilüe edilen Santa Cruz P57 ((3F244): SC-71824) antikoru damlatılıp 60 dakika bekletildi. PBS

banyosunda 10 dakika yıkandı. Sekonder antikor olarak SensiTek Anti-Polyvalent Biotinyloted Antibody (Scy Tek Lot 16068) uygulandı ve 15 dakika bekletildi. Kesitler tekrar 5 dakika PBS banyosunda yıkandı ve kesitlerin üzerine immün reaksiyonu gözlemlemek için işaretleyici (label) olarak Sensitek HRP solüsyonundan (Scy Tek Lot 16067) damlatılarak 5 dakika beklendi. PBS ile yıkanan kesitlerin üzerine immün reaksiyonu gözlemlemek için AEC kromojen sistemi (Scy Tek Lot 17476) kullanıldı. 1000 mikron AEC substrat, 1 damla AEC kromojen ile karıştırıldıktan sonra kesitlere 10 dakika süre ile uygulandı. Daha sonra kesitler PBS solusyonunda yıkandı ve distile su ve sonrasında çeşme suyu ile yıkanıp, zıt boya olarak 1,5 dakika hematoksilen mayer ile boyandı. Su bazlı kapama maddesi damlatılarak kesitler kapatıldı.

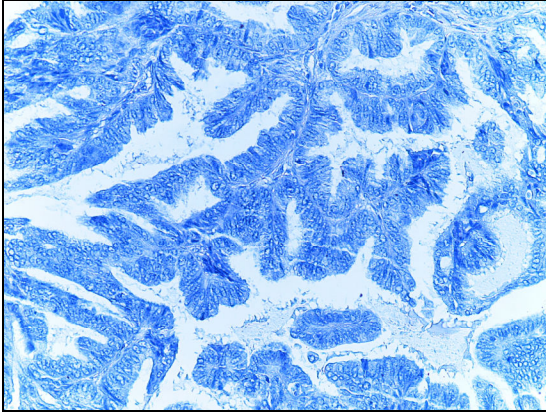
Bu çalışmada pozitif kontrol için çevre pankreas dokusunda beta hücreleri kullanıldı. P57 immünreaktivitesi nükleer boyanmanın varlığında pozitif kabul edildi. Semikantitatif sınıflamada 1000 tümör nükleusunda nükleer boyama gösteren hücreler sayıldı. Boyanmayan tümör hücreleri negatif (-), %5 den fazla boyanan hücreler (+) olarak değerlendirildi.⁹³ Kesitler klinik bilgilerden bağımsız olarak değerlendirildi.

Hastaların tümünde konvansiyonel klinikopatolojik özellikler ve p57 ile boyanma arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Ayrıca endometrium kanserinde klasik prognostik faktörlerin ve p57 ile boyanmanın sağkalım ile ilişkisi incelenmiştir.

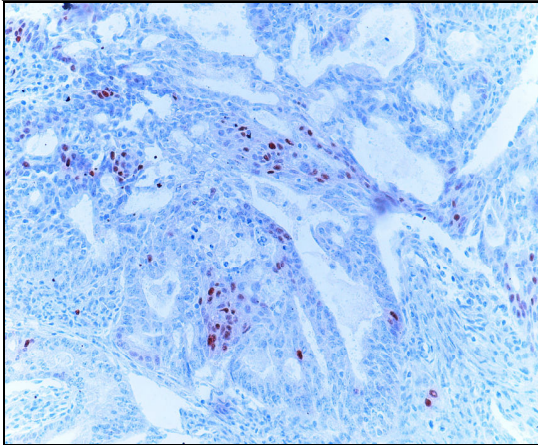
Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve sağ kalım analizinde Kaplan Meier testi kullanılmıştır. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki var, p değeri >0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 68 olgunun tamamında nihai patoloji raporu endometrioid tip endometrium kanseriydi. Hastaların yaş ortalaması 57.2 ± 9.4 (30-76) idi. 33 (%49) hastada p57 ile boyanma izlenirken, 35 (%51) hastada boyanma görülmemiştir. (Şekil-2 ve 3) Hastaların 3 yıllık izleminde 15 hasta ölmüştür.



Resim 1: İmmunohistokimyasal olarak p57 ile negatif boyanma (35 hasta, %51)



Resim 2: İmmunohistokimyasal olarak p57 ile pozitif boyanma (33 hasta, %49)

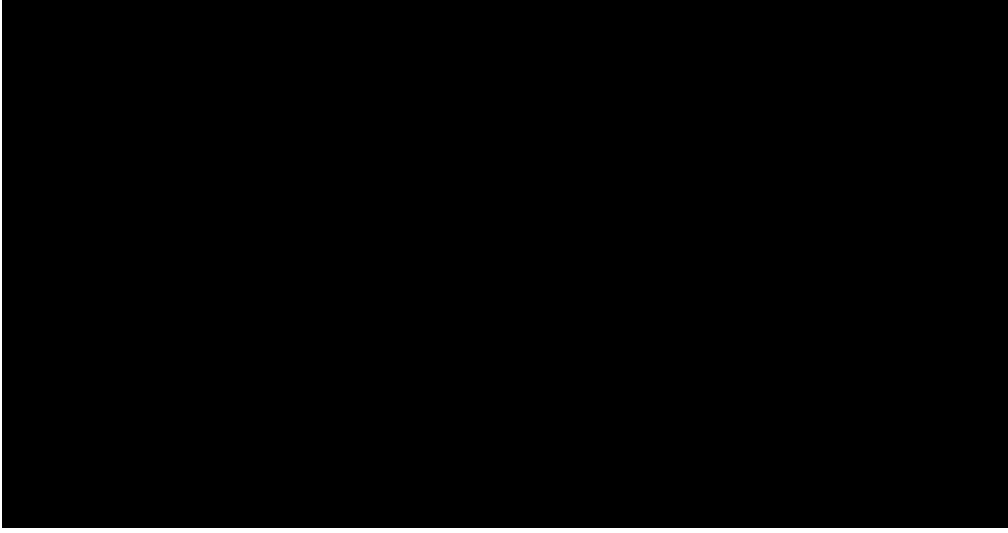
60 yaş ve altında yaşı olan hastalar arasında %84.6(44) sağkalım izlenirken; 60 yaş üzerinde %56.3 (9) sağkalım izlenmiştir. Bu yaşla beraber

artan ölüm oranları tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, çoklu varyans analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p0.002 ve p0.32).

Hastalar arasında 34'ü Evre I, 26'sı Evre II olmak üzere toplam 60 hasta (%88) erken evredeydi. Evre III de 7 hasta ve Evre IV de 1 hasta olmak üzere 8 hasta (%12) geç evrede bulunmaktaydı. P57 ile pozitif boyanma gösteren hastaların %97'sinin (32) erken evrede olduğu saptanmıştır. P57 ile boyanma göstermeyen vakalar arasında erken evre vakaların oranı %80 (28) bulunmuştur. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p 0.03). Erken evre tümörlü hastaların % 81.7 (49) sinde sağkalım izlenirken bu oran geç evre tümörlerde %50 (4) olarak bulunmuştur. Erken evre tümörlerde artan sağkalım tek yönlü ve çoklu varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0.001 ve p0.04).

31 hastada tümör büyüklüğü 2cm ve altında iken 37 hastada 2cmnin üzerinde tümör büyüklüğü saptanmıştır. P57 ile boyanmanın olmadığı grupta hastaların %42.9'unda 2cmnin altında tümör mevcutken, p57 ile pozitif boyanan grupta bu yüzde %48.5 olarak bulunmuştur. Gruplar arasında tümör büyüklüğü açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p0.64) Tümör büyüklüğü 2cm ve altında olan hastalarda sağkalım % 93.5 (29) iken, tümör boyutu 2cm üzerinde olduğunda sağkalım %64.9 olarak bulunmuştur. Tümör boyutunda azalma ile beraber sağkalımdaki artış tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken çoklu varyans analizinde fark bulunamamıştır (sırasıyla p0.001 ve p0.17). Evre ve tümör büyüklüğünün p57 boyanma ile ilişkisi Şekil 2 de gösterilmiştir.

Alt uterin segment tutulumu (AUS) toplam 19 (%28) hastada saptanmıştır. P57 ile boyamanın pozitif olduğu grupta %30 (10) hastada, p57 ile boyamanın negatif olduğu grupta %25.7 (9) hastada alt uterin segment tutulumu izlenmiştir. Ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p0.2). Alt uterin segment tutulumu olan hastalarda sağkalım %68.4 (13), alt segment tutulumu olmayan hastalarda %81.6 (40) olarak saptanmıştır. İki grup arasında tek yönlü ve çoklu varyans analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p0.07 ve p0.46). Nükleer grade (NG) 1, hastaların 43'ünde (%63); nükleer grade 2 ve 3, hastaların 25'inde (%37) saptanmıştır.



Şekil 2: Evre ve tümör büyüklüğünün p57 boyanma ile ilişkisi

P57 pozitif boyanmanın olduğu hastalar arasında nükleer grade 1 olgular % 75.8 (25) iken p57 ile boyanmanın olmadığı olgularda bu oran %51.4 (18) olarak bulunmuştur. P57 ile boyanma ile beraber nükleer gradede azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p0.02). Nükleer grade 1 hastalarda %86.1(37) sağkalım izlenirken nükleer grade 2 ve 3 hastalarda %64 (16) sağkalım izlenmiştir. Bu fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı iken çoklu varyans analizinde anlamsız bulunmuştur (sırasıyla 0.01 ve 0.28).

Yapısal grade (YG) 1, hastaların 42'sinde (%62); yapısal grade 2 ve 3, hastaların 26'sında (%38) saptanmıştır. P57 pozitif boyanmanın olduğu hastalar arasında yapısal grade 1 olgular % 75.8 (25) iken p57 ile boyanmanın olmadığı olgularda bu oran %51.4 (18) olarak bulunmuştur. P57 ile boyanma ile beraber yapısal gradede azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p0.02). Yapısal grade 1 hastalarda %86.1(37) sağkalım izlenirken yapısal grade 2 ve 3 hastalarda %64 (16) sağkalım izlenmiştir. Bu fark tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı iken çoklu varyans analizinde anlamsız bulunmuştur (sırasıyla 0.01 ve 0.28).

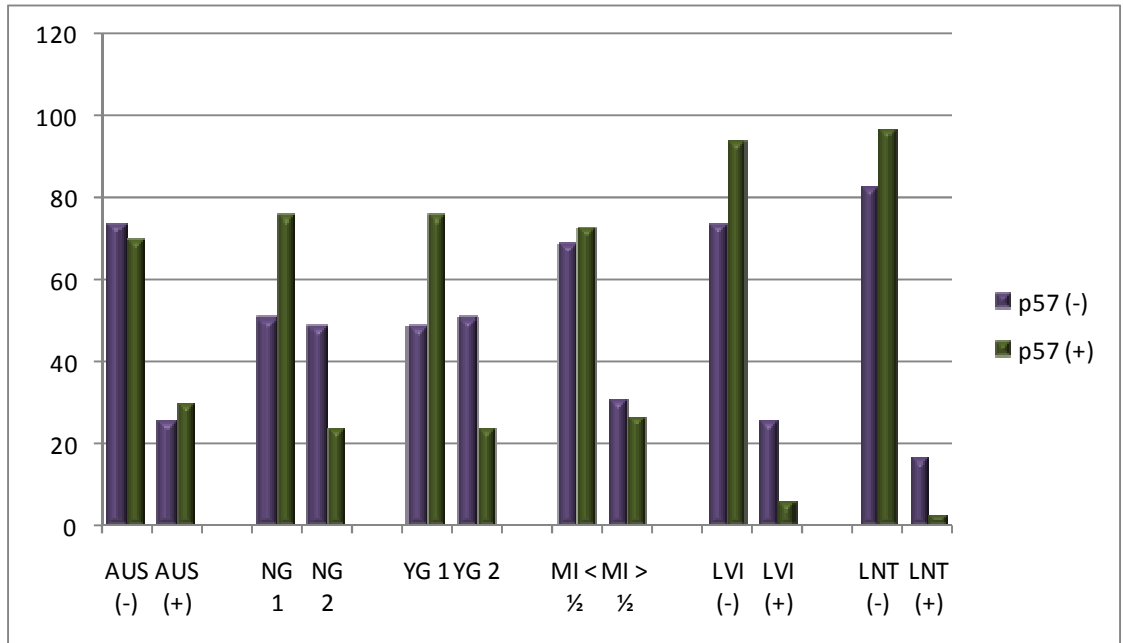
Konvansiyonel klinikopatolojik bulgular ve p57 ekspresyonu tablo 5 de özetlenmiştir.

Tablo 5: Konvansiyonel klinikopatolojik özellikler ve p57 ekspresyonu (n,%)

Değişken	p57 negatif n = 35	p57 pozitif n = 33	P
Evre			
I – II	28 (%80.0)	32 (%97.0)	0.03
III – IV	7 (%20.0)	1 (%3.0)	
Tumor boyutu			
≤ 2 cm	15 (%42.9)	16 (%48.5)	0.64
> 2 cm	20 (%57.1)	17 (%51.5)	
Alt uterin segment tutulumu			
Negatif	26 (%74.3)	23 (%70.0)	0.20
Pozitif	9 (%25.7)	10 (%30.0)	
Nükleer grade			
1	18 (%51.4)	25 (%75.8)	0.02
2 – 3	17 (%48.6)	8 (%24.2)	
Yapısal grade			
1	17 (%48.6)	25 (%75.8)	0.02
2 – 3	18 (%51.4)	8 (%24.2)	
Myometrial invazyon			
< ½	24 (%68.6)	24 (%72.7)	0.19
≥ ½	11 (%31.4)	9 (%27.3)	
Lenfovasküler invazyon			
Negatif	26 (%74.3)	31 (%93.9)	0.02
Pozitif	9 (%25.7)	2 (%6.1)	
Lenf nodu tutulumu			
Negatif	29 (%82.9)	32 (%97.0)	0.06
Pozitif	6 (%17.1)	1 (%3.0)	

Myometrial invazyonun (Mİ) ½ den az olduğu 48 (%71) hasta, myometrial invazyonun ½ den fazla olduğu 20 (%29) hasta bulunmaktaydı. P57 ile boyanmanın olmadığı hastalarda ½ den fazla myometrial invazyon %31.4 (11) oranında izlenirken, p57 ile boyanmanın olduğu grupta hastaların %27.3'ünde (9) ½ den fazla myometrial invazyon izlenmiştir. P57 ile pozitif boyanmanın olduğu grupta daha az oranda izlenen myometrial invazyon istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p0.19) Myometrial invazyonun ½ den az olduğu 48 hastanın %86.9'unda (43); myometrial invazyonun ½ den fazla olduğu 20 hastanın %50'sinde (10) sağkalım saptanmıştır. Myometrial invazyonun artması ile artan ölüm oranları tek yönlü ve çoklu varyans analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0.001 ve p0.04).

Lenfovasküler invazyon 57 (%84) hastada bulunmazken, 11 (%16) hastada pozitif bulundu. Bu hastalardan lenfovasküler invazyonu olanlar; p57 ile negatif boyanmanın olduğu grupta %25.7 (9) iken, pozitif boyanmanın olduğu grupta %6.1 (2) oranında saptanmıştır. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p0.02) Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalardan 48'inde (%84.2) ; lenfovasküler invazyonu olan hastalardan 5'inde (%45.5) sağkalım izlenmiştir. Gruplar arasındaki farklılık tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı, çoklu varyans analizlerinde anlamsız bulunmuştur (sırasıyla p0.001 ve p0.13) Lenfovasküler invazyon ve diğer prognostik faktörlerin p57(+) ve (-) tümörlerde dağılımı Şekil-3 de gösterilmiştir.



Şekil 3: p57 (+) ve (-) tümörlerde prognostik faktörlerin dağılımı

Lenf nodu tutulumu hastaların 61'inde (%90) negatif olarak saptanırken, 7 (%10) hastada lenf nodu pozitif olarak bulundu. P57 ile pozitif boyanma gösteren hastalarda lenf nodu pozitifliği %3 (1) bulunurken, bu oran p57 ile boyanmayan hastalarda %17.1(6) olarak bulunmuştur. Ancak gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p0.06) Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda sağkalım %83.6 (51), nodal tutulumun olduğu hastalarda sağkalım %28.6 (2) olarak izlenmiştir.

Tablo 6: Prognostik faktörlerin sağ kalımla ilişkisi

Prognostic faktör	n ^a	Sağkalım (%) ^b	P ^c	P ^d
Yaş				
≤ 60	52	44 (%84.6)	0.002	0.32
> 60	16	9 (%56.3)		
Evre				
I – II	60	49 (%81.7)	<0.001	0.04
III – IV	8	4 (%50.0)		
Tumor boyutu				
≤ 2 cm	31	29 (93.5%)	0.001	0.17
> 2 cm	37	24 (64.9%)		
Alt uterine segment tutulumu				
Negatif	49	40 (%81.6)	0.07	0.46
Pozitif	19	13 (%68.4)		
Nükleer grade				
1	43	37 (%86.1)	0.01	0.28
2 – 3	25	16 (%64.0)		
Yapısal grade				
1	42	37 (86.1%)	0.01	0.28
2 – 3	26	16 (64.0%)		
Myometrial invazyon				
< ½	48	43 (89.6%)	<0.001	0.04
≥ ½	20	10 (50.0%)		
Lenfovasküler invazyon				
Negatif	57	48 (84.2%)	0.001	0.13
Pozitif	11	5 (45.5%)		
Lenf nodu tutulumu				
Negatif	61	51 (83.6%)	<0.001	0.001
Pozitif	7	2 (28.6%)		
p57 ekspresyon				
Negatif	35	24 (68.6%)	0.02	0.64
Pozitif	33	29 (87.9%)		

^a Vaka sayısı

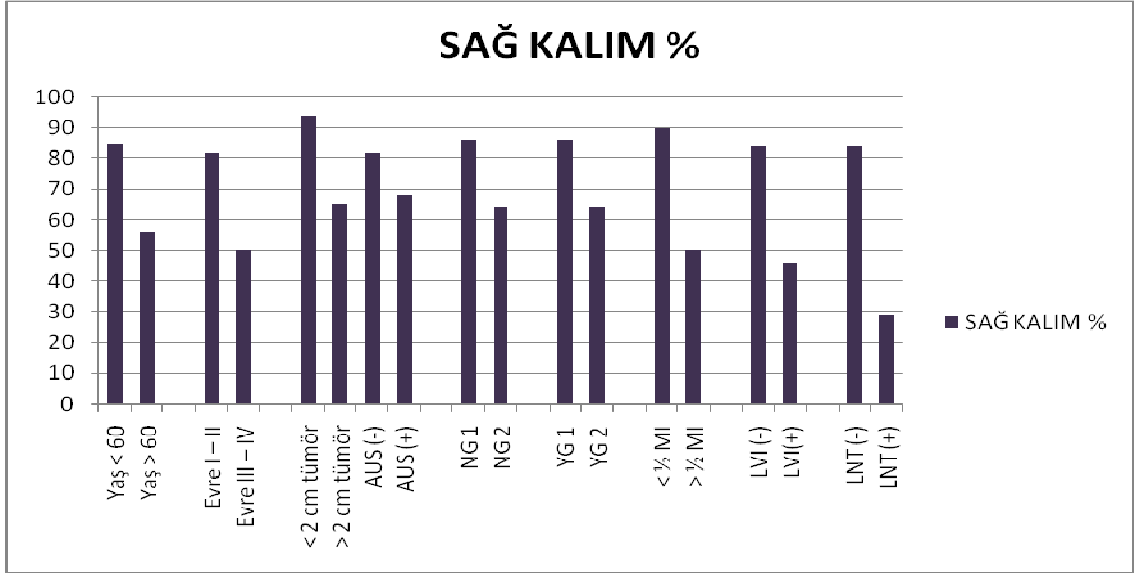
^b 3 yıllık sağkalım

^c Tek yönlü varyans analizinde P değeri

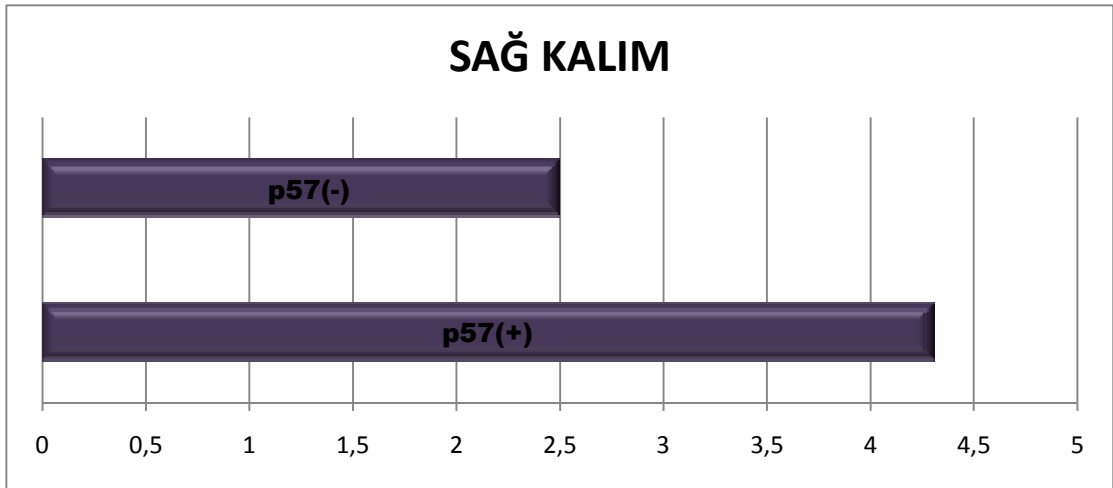
^d Çoklu varyans analizinde P değeri

Lenf nodu tutulumu ile azalan sağkalım tek yönlü ve çoklu varyans analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001 ve p0.001) Klasik prognostik faktörlerin sağ kalımla ilişkisi tablo 6 ve Şekil 4 de gösterilmiştir. P57 ile negatif boyanmanın izlendiği 35 hasta arasında 3 yıllık takipte sağkalım

%68.6 (24) saptanırken, p57 ile pozitif boyamanın izlendiği 33 hasta arasında sağkalım %87.9 (29) olarak saptanmıştır. P57 ile pozitif boyanma ile artan sağkalım tek yönlü varyans analizinde istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, çoklu varyans analizinde anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (sırasıyla p0.02 ve 0.64). P57'nin sağ kalımla ilişkisi Şekil 5 de gösterilmiştir.



Şekil 4: Konvansiyonel prognostik faktörlerin sağ kalımla ilişkisi



Şekil 5: p57 ile boyanma ve sağkalım ilişkisi

TARTIŞMA

P57 (KIP 2) 11p15.5 kromozom üzerinde yerleşmiş bir tumor supresör geni olarak kabul edilir. P57 proteini bir siklin bağımlı kinaz inhibitörüdür, hücre siklusunda G1'den S fazına geçişi önler ve hücresel proliferasyonu negatif olarak kontrol eder.⁹⁴ Dokulardaki p57 ekspresyonu sınırlıdır, kondrositlerde ve bazı sınırlı farklılaşmış epitel hücrelerinde eksprese olduğu izlenmiştir. Ayrıca p57 ekspresyonuna gastrointestinal villide farklılaşmış epitel hücrelerinde, barsak duvarının düz kas hücrelerinde, normal ösafagus epitelinin bazal ve parabazal hücrelerinde rastlanmıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda p57 nin spesifik epitel hücrelerinde hücre siklusunun regülatörü olduğu düşünülmüştür.⁹³ p57 ekspresyonunun azalmasının hücre proliferasyonundaki kontrolün kaybına ve çeşitli malignansilere yol açtığı öne sürülmüştür.⁹⁵ P57 kip 2 geninin eksik olduğu farelerde defektif endokondral kemik formasyonu izlenmiş, bu farelerin çoğunun yenidoğan döneminde yarık damağının olduğu ve bu dönemde öldükleri tesbit edilmiştir. Yine p57 nin eksik olduğu yenidoğanlarda karın ön duvarı defekti ve organomegali olduğu izlenmiş ve p57de mutasyon ile beraber anormal plasantasyonun olduğu gösterilmiştir.⁹⁶

Paternal olarak imprinte olan bu proteinin geninde maternal allelin kaybının çeşitli pediatrik tumorlere (Wilms' tumor) ve yetişkin akciğer tumorüne neden olabileceği gösterilmiştir.⁹⁴ Paternal imprinte olmasından yola çıkılarak komplet ve parsiyel hidatiform molde farklı genetik ekspresyonların farklı immunohistokimyasal boyamalara neden olabileceği düşünülmüş ve molar gebeliklerin ayırıcı tanısının yapılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.^{4,95,97} Ayrıca Kim ve arkadaşlarının fare endometriumlarında yaptıkları bir çalışmada p57'nin, implantasyonun oluşması için endometrial dokunun farklılaşmasında özellikle endometrial stromal hücrelerin desidualizasyonunda esansiyel rolü olduğu öne sürülmüştür.⁹⁸ P57 ekspresyonunun mesane, karaciğer ve invaziv tiroid kanseri gibi çok sayıda malignanside azaldığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada en sık rastlanan endometrium kanseri olan endometrioid tip (%80) endometrium kanserli hastalarda immunohistokimyasal olarak p57 ile boyanmanın prognostik önemi ve diğer bilinen prognostik faktörlerle ilişkisi değerlendirilmiştir.²⁸

Gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır ve olgular genellikle evre 1'de

semptomatik olarak başvuran ileri yaş kadınlardır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir.⁸ Bu da, tümörün tedaviye verdiği cevabın iyi olmasının ana nedenidir. İleri evre olgularda ise tedavi başarısı daha az oranda olmakta ve hastalığın prognozunun tesbiti ön plana çıkmaktadır. Özellikle, ileri evre olgularda hastalığın seyrini önceden belirleyebilmek için prognostik faktörlere olan gereksinim, son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir. Dolayısıyla, endometrium kanseri, jinekolojik kanserler içinde prognostik özellikleri en çok araştırılan kanserlerden birisi olmuştur. Endometrium kanserli olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı ana rolü oynamakta, bunun yanı sıra cerrahi evrelendirme çok sayıda prognostik faktörün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histolojik tip, histolojik grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir.⁶¹⁻⁷⁶

Bu çalışmada p57 ile pozitif boyanmanın olduğu vakalarda daha fazla oranda sağ kalım izlenmiştir (%87,9'a karşı %68,6) p57 pozitifliği ile beraber artan sağkalım istatistiksel olarak tek yönlü varyans analizinde anlamlı ancak çoklu varyans analizinde anlamsız bulunmuştur. (sırasıyla p 0.02 ve 0.064) Literatürde yer alan p57 ekspresyon çalışmaları arasında çelişkili sonuçlar yer almaktadır. Bu duruma sebep olarak çalışmalarda sıklıkla immunohistokimyasal yöntemlerin kullanılması, kullanılan antikörlerin özgüllükleri ve duyarlılıkları arasındaki farklılıklar, seçilen eşik değerlerinin farklılığı ve farklı sayılarda hasta örneklerinin çalışmalara alınması gösterilebilir. p57 ile farklı kanser tipleri çalışılmış olsada endometrium kanserleriyle literatürde bildirilmiş çalışma bulunmamaktadır. Ancak değişik immunohistokimyasal markerlar endometrium kanserinin prognozunu belirlemek için çalışılmıştır.^{99,100} Bu çalışmaların çoğunda immunohistokimyasal markerların başarısız bulunması çalışmalara seröz veya berrak hücreli gibi az rastlanan, kötü prognozlu vakaların dahil edilmesiyle oluşturulan heterojen gruplardan kaynaklanabilir. Bu çalışmada sadece endometrioid tip endometrium kanserli olgular dahil edilerek homojen bir grup oluşturulmuştur. P57 ile ilgili jinekolojik malignansiler arasında over kanseri ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır. 171 ileri evre over kanserli

hastada yapılan bir çalışmada p57'nin klinikopatolojik parametrelerle ilişkisi bulunamamıştır ve kemoterapiye cevabı predikte edemediği, prognostik marker olarak kullanılamayacağı belirtilmiştir.⁹¹ Epitelial over kanserlerinde sağ kalım analizinin değerlendirildiği başka bir çalışmada p57 ile prognoz arasında bir ilişki bulunamamıştır.⁹³ Ancak Sui ve ark. 51 evre 3-4 over kanserli vakada yaptıkları 3. bir çalışmada düşük p57 protein seviyesi yüksek tümör grade'i, ileri klinik evre ve kısa sürvi ile ilişkilendirilmiştir.¹⁰¹

P57 ile ilgili olarak gastrointestinal sistemle ilgili yapılan araştırmalar arasında Ay ve arkadaşları 19 kolorektal kanserli hastada p57 ekspresyonu artışı ile artan ileri patolojik ve klinik evre saptamışlardır.¹⁰² Bizim çalışmamızda da sağ kalımla p57 arasında multivaryant analizde anlamlı bir ilişki saptanmazken, p57 boyanmasıyla evre, nükleer/ yapısal grade ve lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. P57 ile sağkalım arasında klinik olarak anlamlı ancak çoklu varyans analizinde istatistiksel olarak anlamsız bir ilişkinin olması negatif sonuçları olan hasta sayısı ile ilişkili olabilir. P57 ile hepatosellüler kanser ve normal karaciğer dokusunun değerlendirildiği başka bir çalışmada kanserli hastalarda p57 ekspresyonunu %56 iken normal dokularda %100 ekspresyon olduğunu izlemişlerdir. P57 ekspresyonundaki azalmayı tumor hücrelerinde orta veya düşük diferansiasyon, yüksek klinik evre ve kötü diferansiasyonla ilişkilendirmişlerdir. Fakat metastaz, tümör büyüklüğü ve yaşla anlamlı bir ilişki bulunamamışlardır. p57 nin farklı mekanizmalarla apoptozisi indüklediğini öne sürmüşlerdir.¹⁰³ Bu çalışmada ise hastaların tamamı endometrium kanseriydi ve 33 (%49) hastada p57 ile boyanma izlenirken, 35 (%51) hastada boyanma görülmemiştir. P57 boyanmasıyla tümör büyüklüğü arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Kanserli ve sağlıklı pankreas dokuları üzerinde Hui Yue ve ark yaptığı çalışmada p57 ekspresyonunun kanserli dokularda normal dokulara göre daha az olduğu ve p57(+) liğinin lenf nodu metastazı ve tümör diferansiasyonu ile anlamlı ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.¹⁰⁴ Sağlıklı ve kanserli dokulardaki ekspresyonların karşılaştırıldığı safra kanalı karsinomları ile yapılan çalışmada da p57 ile işaretlenmenin kanserli dokularda daha az olduğu ve kötü diferansiasyon ile beraber lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür.¹⁰⁵ Pankreas, karaciğer ve safra yolu kanserleri ile yapılan bu çalışmaların tamamında p57(+) ile tümör diferansiasyonu arasında pozitif ilişki izlenmiştir. Bu çalışmada da P57

pozitif boyanmanın olduğu endometrium kanserli hastalar arasında nükleer ve yapısal grade 1 olgular % 75,8, p57 ile boyanmanın olmadığı olgularda bu oran %51,4 olarak bulunmuştur. P57 (+) ile hem nükleer hemde yapısal gradede azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Lenfovasküler invazyonu olanlar; p57 ile negatif boyanmanın olduğu grupta %25,7 iken, pozitif boyanmanın olduğu grupta %6,1 oranında saptanmıştır. P57 (-) ile lenfovasküler tutulum arasındaki pozitif ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak bu korelasyonu desteklemeyen literatürde çalışmalar bulunmaktadır. 92 skuamöz hücreli ösafagus kanserli hastada yapılan p57 ekspresyonunun değerlendirilmesinde hastalığın progresyonu ile p57 immunreaktivitenin kaybı arasında ilişki bulunamamıştır.¹⁰⁶

P57 ile ilişkili olarak prostat ve mesane kanserleri ile ilgili çalışmalarda mevcuttur. 2008 yılında fareler üzerinde yapılan bir çalışmada p57 ekspresyonunun prostat kanserinde önemli derecede azaldığı ve p57'nin overekspresyonu hücre proliferasyonunu baskıladığı ve invazyon yeteneğini azattığı gösterilmiştir. p57nin tümör formasyonunu inhibe ettiği ve adenokarsinomdan ziyade iyi diferansiye squamöz hücreli tümör oluşuma neden olduğu ileri sürülmüştür. p57'nin etkisizleştirildiği farelerde prostat intraepitelyal neoplazi ve adenokarsinom geliştiği gösterilmiştir.¹⁰⁷ p57nin kanserin progresyonunu ve tipini değiştirebileceğine dair olan bu çalışmayı Ito Y ve ark yaptığı çalışmada desteklemiştir. Bu çalışmada da papiller tiroid karsinomda daha fazla p57 ekspresyonu izlenirken invaziv foliküler karsinomda daha az ve en agresif tiroid kanseri olarak bilinen anaplastik tiroid kanserinde en az oranda p57 ekspresyonu izlenmiştir.¹⁰⁸ Tümöral dokularda azalmış p57 ekspresyonu mesane kanserinde de gösterilmiştir.¹⁰⁹ Bu çalışmada tek tip endometrium kanseri (endometrioid tip) çalışmaya dahil edilmiştir. P57 ile pozitif boyanma gösteren endometrium kanserli hastaların %97'sinin (32) erken evrede olduğu saptanmıştır. P57 ile boyanma göstermeyen vakalar arasında erken evre vakaların oranı %80(28) bulunmuştur. P57 pozitifliği ile beraber tümör evresinde izlenen azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p0.03)

Çok sayıda çalışmada p57 nin malignenside bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir. Çogu kanserde p57 mutasyonunun olmaması transkripsiyonel ya da post translasyonel p57 ekspresyonunun kaybıyla kanserin olabileceğini düşündürmüştür. Bu genin inaktivasyonu ile ilgili olası

mekanizmalar arasında promotor bölgenin metilasyonu, histon deasetilasyonu, mikroRNA ve lizin metilasyonu öne sürülmüştür. Son dönemde yapılan bir çalışmada transforming büyüme faktörü β nın osteoblastlarda p57 degradasyonuna neden olduğu ve yeni bir p57 regülasyon sistemi olabileceği ortaya çıkmıştır. p57 proliferen olan hücredeki nükleer antijene bağlanarak DNA replikasyonunu önler ve hücre farklılaşmasını engeller. p57 fazla ekspresyonu hücre proliferasyonunu önemli derecede baskılar ve hücre siklusunu retinoblastom yolu üzerinden (CDK4/siklinD1 ve CDK2 kompleksleri) durdurur.¹⁰⁷ Nüktiple p57 plasentasındaki farelerde vahşi tip plasentasındaki olanlara göre daha fazla vasküler endotelial büyüme faktörü mRNA sını ve protein seviyesi saptanmış ve buradan yola çıkarak p57 nin angiogenepte rol aldığı ve kanser metastasında rol alabileceği düşünülmüştür.¹⁰⁷ Over, gastrik kanser, prostat, mesane, karaciğer kanseri gibi çok sayıda kanserde p57nin ekspresyonunun ileri evre tümörlere azaldığı gösterilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar p57 nin konvansiyonel prognostik faktörlerle karşılaştırılmasına dayanmaktadır.¹⁰¹⁻¹⁰⁹ Sağ kalım analizinin değerlendirildiği iki çalışma ösafagus ve epitelyal over kanserinde yapılmıştır.^{93,106} Bu çalışmalarda da survi ve p57 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da sağ kalım ve p57 arasında klinik olarak anlamlı ancak multivariant analizde istatistiksel olarak anlamsız bir ilişki bulunmuştur. Ancak p57 (+) ile beraber istatistiksel olarak anlamlı azalan evre, azalmış lenfovasküler alan invazyonu ve azalmış nükleer/yapısal grade izlenmiştir. P57 ekspresyonu ile myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve alt uterin segment tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Endometrium kanserinde p57 ekspresyonu özellikle kötü prognozlu vakaların saptanmasına ve diğer prognostik faktörlerin güçlenmesine yardımcı olabilir. Daha geniş vaka serileri ile yapılacak çalışmalar p57nin prognostik önemine ışık tutabilir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometrium kanserlerinde daha agresif hastalıkların ve adjuvan tedaviler için potansiyel hedeflerin saptanmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır.¹⁰³ Bu çalışmaların çoğunda izlenen başarısızlıklar farklı histolojik tipte ve az sayıda vakanın çalışmaya dahil edilmesiyle ilişkili olabilir. Bu çalışmada her ne kadar 68 vaka bulunsa da sadece endometrioid tip endometrium kanserli hastalar çalışılmıştır. Literatürde daha önce farklı kanser tiplerinde değerlendirilen ancak endometrium kanserine ilişkin herhangi bir verinin bulunmadığı p57 nin çalışmamızda tek yönlü varyans analizinde sağ kalımla anlamlı bir ilişki saptanırken çoklu varyans analizinde anlamlı ilişkisi gösterilememiştir. Fakat endometrium kanserinde en önemli prognostik faktörler arasında yer alan evre, lenfovasküler invazyon, nükleer grade ve yapısal grade ile p57 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Myometrial invazyon, lenf nodu tutulumu, alt uterin segment tutulumu ve tümör boyutu ile p57 arasında klinik olarak anlamlı ancak çoklu varyans analizinde istatistiksel olarak anlamsız ilişki saptandı. Evre, myometrial invazyon ve lenf nodu tutulumu ile sağkalım arasında klinik ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Tumor supresör gen olarak kabul edilen p57'nin malignansilerdeki rolü net olarak bilinmesede çok sayıda kanser ile ilişkisi gösterilmiştir. Gestasyonel endometriumda özellikle desidual hücrelerde güçlü ekspresyonu gösterilmiş olan p57 yüksek riskli endometrium kanserlerini saptamada diğer konvansiyonel prognostik faktörlere destek olabilir. Bu çalışmada P57 ile boyanmanın myometrial invazyon ve evreye ek olarak özellikle erken evre tümörlerde bağımsız bir prediktör olarak kabul edilen lenfovasküler tutulum ile negatif bir ilişkisinin olduğu görülmüştür. Sonuç olarak P57 ile negatif immunohistokimyasal boyanma, seröz ve berrak hücreli kanser gibi kötü prognoza sahip olduğu bilinen histolojik tiplerden çok en sık rastlanan endometrioid tip endometrium kanserinde agresif hastalıkların öngörülmesinde yardımcı olabilir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96.
2. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):520-9.
3. Nijjar T, Wigington D, Garbe J et al. p57KIP2 Ekspression and Loss of Heterozygosity during Immortal Conversion of Cultured Human Mammary Epithelial Cells. *Cancer Research* 1999;59(15):5112–5118 .
4. Sebire, N J, Rees H C, et al. p57 immunohistochemical staining of gestational trophoblastic tumours does not identify the type of the causative pregnancy." *Histopathology* 2004;45(2):135-141.
5. Shin J Y, Kim H S, Lee K Set al, Mutation and ekspression of the p27KIP1 and p57KIP2 genes in human gastric cancer *Experimental and Molecular Medicine* 2000;32(2):79-83.
6. Cowan BD, Morrison JC. Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Eng J Med* 1991;324:1710-15.
7. Orezolli J, Sioletic S, Olawaiye A et al. Stage II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium: Clinical implications of cervical stromal invasion. *Gynecol Oncol* 2009;113:316-323.
8. Soliman PT, Oh JC, Schmeler KM, et al. Risk factors for young emenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;105(3):575-80.
9. Cancer Statitstics CA. *A Cancer Journal of Clinicians* 1988;38:5.
10. Antunes CMF, Strolley PD, Rosenshein NB et al. Endometrial cancer and estrogen use (report of a large case-control study). *N Engl J Med* 1979;300:9.
11. Sail S, Sonnenblick B, Stone ML: Factors affecting surly vival of patients with endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:116.
12. Philip J. DiSaia MD (Author), William T. Creasman MD *Clinical Gynecologic Oncology*, 7th Edition. Adenocarcinoma of the Uterus;148-149. 2002
13. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, Blessing JA: Risk factors and

- recurrent patterns in Stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-11.
14. Lauritzen C. Estrogens and endometrial cancer: a point of view. *Clin Obstet Gynecol* 1977;4:145-67.
 15. McDonald TW, Malkasian GD, Gaffey TA. Endometrial cancer associated with feminizing ovarian tumors and polycystic ovarian disease. *Obstet Gynecol*. 1977;94:654-56.
 16. Viswanathan AN, Feskanich D, De Vivo et al. Smoking and the risk of endometrial cancer: Results from the Nurses Health Study. *Int J Cancer* 2001; 114:996-1001.
 17. Mahboubi E, Eyler N, Wynder EL. Epidemiology of cancer of endometrium. *Clin Obstet Gynecol* 1982;302:729-31.
 18. Lawrence C. Smoking, body weight and early stage endometrial cancer. *Cancer* 1987;59:1665-9.
 19. Hacker NF, Moore JG. *Essentials of obstetrics and gynecology*. 3rd edition. Philadelphia 1998:635.
 20. Gredmark T, Kvint S, Havel G and Mattsson LA. Histopathological findings in women with postmenopausal bleeding. *Rev Paul Med* 1995;113:987-89.
 21. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983;15:10-15.
 22. Loffer EI. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compared with D&C for abnormal uterine bleeding: the value of a negative hysteroscopic view. *Obstet Gynecol* 1989;73:16-20.
 23. Şahmay S, Atasü T. *Jinekoloji (Kadın Hastalıkları) 2. Baskı; Uterusun Malign Hastalıkları:299-320.2004*
 24. Gücer F, Tamussino K, Reich O, Moser F, Arikan G, Winter R. Two-year follow-up of patients with endometrial carcinoma after preoperative fluid hysteroscopy. *Int J Gynecol Cancer* 1998;8:476-480.
 25. Obermair O, Geramou M, Gücer F, Denison U, Graf AH, Kapshammer E. Impact of hysteroscopy on disease-free survival in clinically stage I endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:275-279.
 26. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman BS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):139.e1-7.

27. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):133-8.
28. Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1983;7:819-838.
29. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma: diagnostic considerations. *Am J Surg Pathol* 1983;7:839-847.
30. Zaino RJ, Kurman RJ. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 1988;5:154-171.
31. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991;68:2293-2302.
32. Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathologic types. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:279-288.
33. Sutton GP, Brill L, Michael H, et al. Malignant papillary lesions of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1987;27:294-304.
34. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982;49:1511-1523.
35. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:328-335.
36. Ross JC, Eifel PJ, Coks RS, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1983;7:715-729.
37. Melhern MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinico-pathologic review of 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987;6:347-355.
38. Dabbs DJ, Geisinger KR, Norris HT. Intermediate filaments in endometrial and endocervical carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1986;10:568-576.
39. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine papillary serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6:93-108.
40. Silva EG, Jenkins R. Serous carcinoma in endometrial polyps. *Mod Pathol* 1990;3:120-128.

41. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1992;16:600-610.
42. Goff BA, Kato D, Schmidt RA, et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol Oncol* 1994;54:264-268.
43. Abeler VM, Kjorstad KE. Clear cell carcinoma of the endometrium: a histopathologic and clinical study of 97 cases. *Gynecol Oncol* 1991;40:207-217.
44. Abeler VM, Vergote IB, Kjorstad KE, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 1996;78:1740-1777.
45. Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990;36:321-326.
46. No authors listed. Inter Federation of Obstets & Gynecol FIGO. Classification and staging of malignant tumors in the female pelvis. *Int J Gynecol Obstet* 1971;9:172-180.
47. Marziale P, Atlante G, Pozzi M, et al. 426 Cases of stage I endometrial carcinoma: a clinicopathologic analysis. *Gynecol Oncol* 1989;32:278-281.
48. No authors listed. FIGO Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 2001;5:189-193.
49. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT, et al. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* 1984;63:825-883.
50. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, et al. Surgical pathologic spread patterns of endometrial Cancer 1987;60:2035-2041.
51. Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, et al. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic fact lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987;70:216-219.
52. Doering DL, Barnhill DR, Weiser EB, et al. Intraoperative evaluation of depth of myometrial invasion stage I endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1989;74:930-933.
53. Franchi M, Chezzi F, Melpignono M, et al. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:357-361.
54. Moore DH, Fowler WC, Walton LA, et al. Morbidity of lymph node sampling in cancers of the uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989;74:180-184.
55. Larson DM, Johnson K, Olson KA. Pelvic and para-aortic lymphadenectomy for surgical stage endometrial cancer: morbidity and mortality. *Obstet Gynecol* 1992;79:998-1001.

56. Homesley HD, Kadar N, Barrett RJ, et al. Selective pelvic and peri-aortic lymphadenectomy does not increase morbidity in surgical staging of endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:122:88.
57. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, et al. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.
58. Mariani A, Webb MJ, Galli L, et al. Potential therapeutic role of para-aortic lymphadenectomy in node positive endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2000;76:348-356.
59. Cowles TA, Magrina JF, Materson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1985;66:413-116.
60. Wolfson AH, Sightler SE, Markoe AM, et al. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992;45:142-146.
61. Christopherson WM, Connelly PJ, Aberhasky RC. Carcinoma of the endometrium: an analysis prognosticator in patients with favorable subtypes and stage II disease. *Cancer* 1983;51:1705-1709.
62. Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1980;56:419-426.
63. Crissmann JD, Azoury RS, Banner AE et al. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol* 1981;57:699-704.
64. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996;77:1115-1121.
65. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1991;78:63-69.
66. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:418-426.
67. Sutton GP, Geisler HE, Stehman FB, et al. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1385-1393.

68. Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A et al. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol Oncol* 1978;6:83-94.
69. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994;84:979- 982.
70. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:9-32.
71. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrium cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1009-1015.
72. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.
73. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992;46:143-144.
74. Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, et al. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989;74:775-780.
75. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM. The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2:225-235.
76. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, et al. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82:47-73.
77. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS, et al. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67:2791-2794.
78. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfeld A, et al. Estrogen and progesterone receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1988;31:65-81.
79. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, et al. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986;67:463-467.

80. Ambros RA, Kurman RJ. Identification of patients with stage I uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion, and vascular invasion. *Gynecol Oncol* 1992;45:235-239.
81. Zaino RJ, Davis ATL, Ohlsson-Wilhelm BM, et al. DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:312-319.
82. Semczuk A, Berbec H, Kostuch M, et al. K-ras gene point mutations in human endometrial carcinomas: correlation with clinicopathological features and patients outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998;124:695-700.
83. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, et al. E-cadherin ekspresyon in endometrioid, papillary serous and clear cell carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 2002;100:1290-1295.
84. Cianciulli AM, Guadagni F, Marzano R, et al. HER-2/neu oncogene amplification and chromosome 17 aneusomy in endometrial carcinoma: correlation with oncoprotein ekspresyon and conventional pathological parameters. *J Eksp Clin Cancer Res* 2003;22:265-271.
85. Lundgren C, Auer G, Frankendal B, et al. Nuclear DNA content, proliferative activity, and p53 ekspresyon related to clinical and histopathologic features in endometrial carcinoma. *Int J Gynec* 2002;12:110-118.
86. Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, et al. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1535-1544.
87. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, et al. PTEN and p53 abnormalities are indicative factors for endometrial carcinoma. *Oncol Rep* 2005;13:17-24.
88. Vermeulen K, VanBockstaele DR, Berneman Z N. The cell cycle : a review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer. *Cell Prolif* 2003;36:131-49.
89. Vermeulen K, Berneman ZN, vanBockstaele DR. Cell cycle and apoptosis. *Cell Prolif* 2003;36:165-75.
90. Öndag Cabadak H. İnsan periferel kan ve fibroblast hücre kültürlerinin sinkronizasyonu ve sinkronize hücre kültürlerinden kromozom analizi ve karyotip hazırlanması. Yüksek Lisans Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, 1987.

91. Khouja MH, Baekelandt M, Nesland JM, Holm R. The Clinical Importance of Ki-67, p16, p14, and p57 Expression in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2007;26(4):418-25.
92. Shin JY, Kim HS, Lee KS et al. Mutation and expression of the p27KIP1 and p57 KIP2 genes in human gastric cancer. *Eksp Mol Med* 2000;32(2):79-83.
93. Rosenberg E, Demopoulos R, Zeleniuch-Jacquotte A. Expression of Cell Cycle Regulators p57KIP2, Cyclin D1, and Cyclin E in Epithelial Ovarian Tumors and Survival Human Pathology August 2001;32(8):808-813.
94. Li Y, Millikan R C, Newman B, Conway K. P57 (KIP2) polymorphisms and breast cancer risk. *Hum Genet* 1999;104:83-88.
95. Castrillon D, Sun D, Weremowicz S et al. Discrimination of complete hydatiform mole from its mimics by immunohistochemistry of the paternally imprinted gene product p57(KIP2). *Am J Surg Pathol* 2001;25(10):1225-1230.
96. Takahashi K, Kobayashi T, Kanayama N. P57 regulates the proper development of labyrinthine and spongiotrophoblasts. *Mol Hum Repr* 2000;6:1019-1025
97. Crisp H, Burton JL et al. Refining the diagnosis of hydatidiform mole: image ploidy analysis and p57KIP2 immunohistochemistry. *Histopathology* 2003;43(4):363-73.
98. Kim ST, Lee SK, Gye MC. The expression of p57(kip2) in Mouse endometrium during estrus cycle and pre- and peri- implantation periods. *Korean J Obstet Gynecol* Jul 2004;47(7):1342-1347.
99. Ayhan A, Tok EC, Bildirici İ, Ayhan A. Overexpression of CD44 Variant 6 in Human Endometrial Cancer and Its Prognostic Significance. *Gynecol Oncol* 2001;80:355-58.
100. Gossett DR, Alo P, Bristow Re et al. Inability of immunohistochemistry to predict clinical outcomes of endometrial cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14:145-151.
101. Sui L, Dong Y, Ohno M, et al. Expression of p57 (KIP2) and its clinical relevance in epithelial ovarian tumors. *Anticancer Res* 2002;22:3191-6.
102. Ay ME, Terzioğlu O, Terzi C, Ay İÖ. Kolorektal kanserlerde, p21, p27, p57 siklin bağımlı kinaz inhibitör geni (CDKI) ekspresyonlarının değerlendirilmesi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2006;5(1):20-25.

103. Ke-Jun Nan, Hui Guo, Zhi-Ping Ruan, Zhao Jing, Shaan-Xi Liu Expression of p57kip2 and its relationship with clinicopathology, PCNA and p53 in primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(8):1237-1240.
104. Yue H, Jiang HY Expression of cell cycle regulator p57kip2, cyclinE protein and proliferating cell nuclear antigen in human pancreatic cancer: An immunohistochemical study. *Histology Obst* 1988;8:202-204.
105. Ito Y, Takeda T, Sasaki Y et al. Expression of p57/Kip2 protein in extrahepatic bile duct carcinoma and intrahepatic cholangiocellular carcinoma. *Liver* 2002;22(2):145-9
106. Matsumoto M, Furihata M, Ohtsuki Y, Sasaguri S, Ogoshi S. Immunohistochemical characterization of p57^{KIP2} expression in human esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2000;20(3B):1947-52
107. Jin RJ, Lho Y, Wang Y et al. Down-regulation of p57Kip2 induces prostate cancer in the mouse. *Cancer Res* 2008;68(10):3601-8.
108. Ito Y, Yoshida H, Nakano K . Expression of p57/Kip2 protein in normal and neoplastic thyroid tissues. *Int J Mol Med* 2002;9(4):373-6.
109. Bozdoğan O, Atasoy P, Batislam E, Başar MM, Başar H Significance of p57(Kip2) down-regulation in oncogenesis of bladder carcinoma: an immunohistochemical study. *Tumori* 2008;94(4):556-62.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AUS	:Alt uterin segment tutulumu
CDK	:Cycline dependent kinase, siklin bağımlı kinazlar
CDKı	:Cycline dependent kinase inhibitor, siklin bağımlı kinaz inhibitörü
EGF	:Epidermal Growth Factor, Epidermal Büyüme Faktörü
FIGO	:The International Federation of Gynecology and Obstetrics, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GOG	:Gynecologic Oncology Group, Jinekolojik Onkoloji Grup
H&E	:Hematoksilen ve Eozin
LNT	:Lenf nodu tutulumu
LVSI	:Lenfovasküler saha invazyonu
M-CSF	:Macrophage-colony stimulating factor, makrofaj koloni stimuli edici factor
MI	:Mikrosatellit instabilite
Mİ	:Myometrial invazyon
MMAC	:Mutated in multipl advanced cancers, multiple ileri ever kanserlerde mutasyonlu
NG	:Nükleer grade
PTEN	:Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10, 10. Kromozom üzerinde fosfataz ve tensin homolog delesyonu
RTK	:Reseptör tirozin kinaz
SHBG	:Seks hormon bağlayan globulin
YG	:Yapısal grade

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil ve Resim		Sayfa
Şekil 1	(Hücre siklusu ve p57)	27
Şekil 2	(Evre ve tümör büyüklüğünün p57 boyanma ile ilişkisi)	32
Şekil 3	(p57 (+) ve (-) tümörlerde prognostik faktörlerin dağılımı)	34
Şekil 4	(Konvansiyonel prognostik faktörlerin sağ kalımla ilişkisi)	36
Şekil 5	(p57 ile boyanma ve sağkalım ilişkisi)	36
Resim 1	(p57 ile negatif boyanma)	30
Resim 2	(p57 ile pozitif boyanma)	30

TABLULAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1	(Postmenapozal kanama nedenleri)	11
Tablo 2	(Endometrial karsinomun klasifikasyonu)	15
Tablo 3	(Endometrium kanserinde klinik evreleme, FIGO 1971)	18
Tablo 4	(Endometrium kanserinde selektif pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu için endikasyonlar)	19
Tablo 5	(Konvansiyonel klinikopatolojik özellikler ve p57 ekspresyonu (n,%))	33
Tablo 6	(Prognostik faktörlerin sağ kalımla ilişkisi)	35