

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

**ENDOMETRİYUMUN ENDOMETRİOİD VE SERÖZ
KARSİNOMLARINDA ÖSTROJEN, PROGESTERON, C-
ERB-B2, Kİ-67, P53, GALECTİN-3, GLUT-1 ve
HEPARANAZ'IN ETİYOPATOGENEZ VE
KARSİNOGENEZDE ROLLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.ÇİĞDEM BERNA EGE

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. METİN AKBULUT

DENİZLİ-2009

Doç. Dr. Metin AKBULUT danışmanlığında Dr. ÇİĞDEM BERNA EGE tarafından yapılan “Endometriumun endometrioid ve seröz karsinomlarında östrojen, progesteron, c-erbB-2, ki-67, p53, galectin-3, GLUT-1 ve heparanaz’ın araştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

...../...../.....
(gün/ay/yıl)

T.C.

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, eğitimimde büyük emeği geçen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Süleyman Ender Düzcan'a, Prof. Dr. Neőe Çallı Demirkan'a, Doç.Dr. Nagihan Yalçın'a, Doç.Dr.Ferda Bir'e ve Yrd.Doç.Dr.Nilay Ően Türk'e ve uzmanlık tez çalışmamda bana yol gösteren Doç.Dr.Metin Akbulut'a, bu tezin gerçekleşmesinde maddi olarak katkıda bulunan Pamukkale Üniversitesi Rektörlüğü ve BAP komisyonu adına Sayın Rektörümüz Prof.Dr.Necdet Ardiç'a ve Tıp Fakültesi Dekanımız Sayın Prof. Dr. Zafer Aybek'e, tezin istatistik değerlendirmesinde yardımcı olan Sayın Doç.Dr. Mehmet Zencir'e, gerek uzmanlık eğitimimde gerekse tezimin hazırlanması sırasında bana manevi olarak destek olan ve sabır gösteren eşim Ünsal Ege'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. ÇİĞDEM BERNA EGE

Uzmanlık tezi niteliğindeki “Endometriyumun endometrioid ve seröz karsinomlarının östrojen, progesteron, c-erbB-2, ki-67, p53, GLUT-1, heparanaz ve galectin-3’ün araştırılması” isimli ve **2008TPF009** numaralı araştırma projesi Uzm. Öğr. Dr.Çiğdem Berna Ege'nin tezi olarak T.C. Pamukkale Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
UTERUSUN ANATOMİSİ	3
UTERUSUN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ	3
UTERUSUN HİSTOLOJİSİ	3
ENDOMETRİYUMUN NORMAL BİYOLOJİSİ.....	4
ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER.....	4
Atipisiz Hiperplaziler.....	5
Atipik Hiperplaziler.....	5
ENDOMETRİYAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ.....	5
ENDOMETRİYAL KANSER	6
Endometriyal Kanserin Epidemiyolojisi.....	6
Endometriyal Kanserde Etiyoloji ve Risk faktörleri.....	6
Endometriyal Kansere Sınıflaması.....	7
Endometriyal Kansere Histopatolojisi.....	8

Endometrioid Adenokarsinom.....	8
Seröz Karsinom.....	10
Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler.....	13
GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
İstatistiksel Analiz.....	23
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	47
SONUÇLAR.....	66
ÖZET.....	71
YABANCI DİL ÖZETİ	73
KAYNAKLAR.....	75

TABLULAR ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Tablo-1	WHO'ya göre hiperplazi sınıflaması	4
Tablo-2	Endometriyum tümörlerinde modifiye WHO ve ISGYP sınıflaması	7
Tablo-3	Endometriyum tümörlerinde histolojik gradeleme	8
Tablo-4	Endometriyum tümörlerinde TNM, FIGO VE WHO evrelemesi	12
Tablo-5	Olguların yaş, menapozal durum, evre, <i>grade</i> , boyut, myometriyal invazyon derecesi ve oranları	19
Tablo-6	Çalışmada kullandığımız immün belirleyicilerin klon ve markaları	22
Tablo-7	Çalışmaya alınan olguların özellikleri	25
Tablo-8	Tümör tipine göre tümör hücrelerinde östrojen, progesteron, p53, ki-67 pozitif hücre dağılımı.	27
Tablo-9	Tümör <i>gradelerine</i> göre tümör hücrelerinde östrojen, progesteron, p53, ki-67 pozitif hücre dağılımı.	28
Tablo-10	Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı	30
Tablo-11	Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yoğunluğu	30
Tablo-12	Tümörlerde adneks invazyonuna göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı	32

Tablo-13	Olgularda periton sitolojisine göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı	32
Tablo-14	Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması	33
Tablo-15	GLUT-1'in boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi	34
Tablo-16	Tümör grubunda myometriyal invazyon derecesine göre sitoplazmik/membranöz heparanaz boyanma yoğunluğu	35
Tablo-17	Tümör ve kontrol grubunda sitoplazmik <i>galectin-3</i> boyanma yaygınlığı	37
Tablo-18	Tümör ve kontrol grubunda sitoplazmik <i>galectin-3</i> boyanma yoğunluğu	38
Tablo-19	Tümörlerde stromal sitoplazmik/nükleer <i>galectin-3</i> boyanması	40
Tablo-20	GLUT-1 membranöz boyanmasının yaygınlığının östrojen ve progesteron ile ilişkisi	43
Tablo-21	Kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı	44
Tablo-22	Kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yoğunluğu	44

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

		Sayfa No
Şekil-1	Saf seröz karsinom olgusunda GLUT-1'in diffüz 3+ membranöz boyanması	31
Şekil-2	Endometrioid adenokarsinom olgusunda GLUT-1'in fokal 3+ membranöz boyanması ve vasküler embolisinde diffüz boyanma	31
Şekil-3	Seröz karsinom olgusunda heparanazın skor 2 sitoplazmik boyanması ve peritoneal implantındaki aynı derecede boyanması	36
Şekil-4	Endometrioid adenokarsinom olgusunun lenf nodu metastazında heparanazın skor 3 membranöz boyanması ve primer tümöründe negatif boyanması	36
Şekil-5	Endometrioid adenokarsinom olgusunun primer tümöründe <i>galectin-3</i> sitoplazmik 1+ boyanması ve embolisinde artmış gal-3 ekspresyonu	39
Şekil-6	Seröz karsinom olgusunda <i>galectin-3</i> 2+ sitoplazmik boyanması ve lenf nodu metastazında negatif boyanması.	39
Şekil-7	Endometrioid adenokarsinom olgusunda epitelyal ve stromal <i>galectin-3</i> sitoplazmik boyanması	41
Şekil-8	Endometrioid adenokarsinom olgusunda <i>galectin-3</i> 'ün epitelyal negatif ve stromal pozitif boyanması	41

- Şekil-9** Kompleks atipi gösteren endometriyumda GLUT-1'in fokal 3+ membranöz boyanması 45
- Şekil-10** Sekretuar endometriyumda GLUT-1'in fokal 2+ membranöz boyanması 45

KULLANILAN KISALTMALAR

cdk: siklin bağımlı kinaz

EA: Endometrioid adenokarsinom

EGFR: Epithelial growth factor receptor

EİN: Endometriyal intraepitelyal neoplazi

ER: Östrojen reseptörü

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

FIGO: *International Federation of Gynecology and Obstetrics*

Gal-3 : *Galectin-3*

GBM: Glioblastoma multiforme

GLUT-1: *Glucose transporter-1*

H&E: Hematoksilen-eozin

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

HSPG: Heparan sülfat proteoglikan

ISGYP: Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğu

MI: Mikrosatellit instabilitesi

MVD: Mikrodamar dansitesi

PR: Progesteron reseptörü

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*

SK: Seröz karsinom

TAL: Tümör ilişkili lenfositler

TCR: *T cell receptor*

TGF: *Transforming growth factor*

VHL: Von Hippel Lindau

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

GİRİŞ

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

Tümörün progresyonu bir takım düzenleyici subünit, siklin veya katalitik subünit denen siklin bağımlı kinazlarla (cdk) sürer. Spesifik siklinin düzeyi pik yapıp daha sonra hızla parçalanır ve sıradaki hücre siklusu başlar. Endometriyum karsinomlarının oluşumunda tümör süpresörleri, hücre siklus proteinleri, transkripsiyon regülatörleri, kinaz ve fosfatazlar yanı sıra steroid reseptörleri başta olmak üzere membran reseptörleri ve sinyalizasyon araçları rol oynamaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda tespit edilen, endometrioid adenokarsinomda en sık görülen genetik değişiklikler sırasıyla, PTEN (phosphatase and tensin homolog) inaktivasyonu, beta-katenin mutasyonu, mikrosatellit instabilitesi (MI), K-ras mutasyonu, p53 mutasyonu, E-cadherin değişiklikleri ve p16 inaktivasyonudur. Seröz karsinomda ise p53 mutasyonu, E-cadherin değişiklikleri, p16 inaktivasyonu ve PTEN inaktivasyonudur (4-6). Her iki tip endometriyum karsinomu da hücre siklusundan bazı ortak sapmalar gösterebilir de seröz karsinomlar klinikopatolojik olarak daha agresif seyretmektedirler ve nedeni kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır (7).

Endometriyal hiperplaziler patolojik olarak en çok yanlış teŖhis yapılan lezyonlardır. Özellikle sitolojik atipili vakaların kansere progresyon riski yüksektir. Atipili kompleks hiperplazinin progresyon riski %29-100 arasındadır (8).

Bu çalışmadaki amaç; endometrioid ve seröz tip endometriyum karsinomlarında östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67, p53 gibi prognostik önemleri ispatlanmış reseptörler yanında bazı solid tümörlerde (faz I, II ve III) deneme aşamasında olan hedef proteinlerinin; GLUT-1, heparanaz ve *Galectin-3*'n doku düzeyindeki (hiperplaziler ve normal endometriyum dahil olmak üzere) ekspresyonlarının histopatolojik (histolojik/nükleer grade, myometriyal, serviks ve adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, peritoneal yayılım, evre) ve klinik bazı verilerle (yaş, menapozal durum) ilişkilerini araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

UTERUSUN ANATOMİSİ

Uterus, rektum ve mesane arasında yerleşmiş, round ve utero-overyan ligamentlerle desteklenen ve pelvik periton ile çevrili bir organdır. Uterus, fundus, korpus ve istmus bölümlerinden oluşur. Reprodüktif çağda, uterusun boyutu ve ağırlığı pariteye göre değişmektedir. Hiç doğum yapmamış bayanlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında; 40–100 gr ağırlığındadır. Multigravidlerde bu değerler artmaktadır (9).

UTERUSUN EMBRİYOLOJİK GELİŞİMİ

Embriyolojik olarak mezodermal orijinli olup 8.-9. haftalarda mülleriyan duktusların füzyonuna sekonder gelişir. 20. haftaya kadar endometriyum tek katlı kolumnar epitel altında kalın fibroblastik stromadan oluşur. 20. haftadan sonra yüzey epiteli stromaya invajinasyon göstererek glandüler yapıları oluşturur (10).

UTERUSUN HİSTOLOJİSİ

Histolojik olarak uterus duvarı mukoza, muskularis propria ve seroza olmak üzere 3 tabakadan meydana gelir (11). Bu tabakalar endometriyal karsinomlu hastaların evrelemesi, tedavi seçimi ve dolayısıyla prognozun belirlenmesi için hem patolojik hem de klinik olarak kullanılmaktadır.

ENDOMETRİYUMUN NORMAL BİYOLOJİSİ

Endometriyum reproduktif dönemde daha çok 2/3'lük üst kısmında siklik morfolojik değişiklikler gösterir ki bu bölgeye fonksiyonel tabaka denir. 1/3'lük alt (bazal) tabakada ise morfolojik değişiklikler minimaldir. Postmenapozal dönemde ise endometriyum neonatal-fetal dönemdeki haline döner. Sekretuar veya proliferatif aktivite göstermeyen ince mukozada azalmış sayıda glandlar küboidal epitel ile döşelidir (11).

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER

Endometriyal hiperplazi, proliferatif endometriyuma göre gland/stroma oranının artmasıyla birlikte çok sayıda kistik dilate, irregüler şekilli glandların proliferasyonudur. Atipisiz ve atipili olarak ikiye ayrılır. Bunlar da basit ve kompleks olarak 2 alt tipe bölünür (Tablo-1) (12). Bu sınıflamanın amacı, hiperplazi tiplerinin kansere dönüşme olasılığını belirlemektir. Atipisiz hiperplazilerin %2'si; atipili hiperplazilerin %23'ü karsinoma progresyon gösterir (13). Son yapılan genel insidans çalışmasında atipili hiperplaziler 100.000'de 56; kompleksler ise 213 oranında tespit edilmiştir (14). Glandların kompleks arşitektürde olması karsinoma progresyonu arttırsa da atipi kadar etkili değildir. Basit atipik hiperplaziler oldukça nadir olduğu için atipik hiperplazileri kompleks olarak kabul edebiliriz (13).

Tablo-1: WHO'ya göre hiperplazi sınıflaması

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

Atipisiz Hiperplaziler

Basit atipisiz hiperplazilerde gland yapıları genellikle kistik dilate veya angülerdir. Glandlar atipi içermeyen elonge nukleuslu psödostratifiye epitel ile döşelidir. Kompleks atipisiz hiperplazide ise gland yapıları lümene ve stromaya doğru dallanmalar ve tomurcuklanmalar gösterir. Skuamöz epitel morülleri eşlik edebilir. Genelde gland/stroma oranında gland lehine belirgin artış izlenir (16).

Atipik Hiperplaziler

Epitelde aksiyel polarite kaybı, nukleer membranda irregülarite, belirgin nukleol, berrak veya yoğun kromatin izlenir. Basit atipili hiperplazide, basit hiperplazi arşitektüründe glandlarda hücre atipisi mevcuttur. Ancak bu alt tip son derece nadirdir. Sık görülen kompleks atipik hiperplazide artan kompleks yapıdaki gland sayısı ve skuamöz morüller nedeniyle stroma daralır (16).

ENDOMETRİYAL İNTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN), seröz karsinomların prekürsörü varsayılmaktadır. Genellikle atrofik endometriyumda glandüler epitelde seröz karsinoma benzer malign hücre proliferasyonu ile karakterlidir. Bu lezyona endometriyal karsinoma in situ veya yüzeysel seröz karsinom demek çok doğru değildir. Çünkü uterus dışına veya peritona yayılabilmektedir. Bazı olgularda ise invaziv seröz veya berrak hücreli karsinom ile birliktelik gösterebilir (15-17).

ENDOMETRİYAL KANSERLER

Endometriyal Kanserin Epidemiyolojisi

Endometrial kanserler kadınlarda görülen tümörlerin % 4-6'sını oluşturmaktadır (18) ve dünya çapında her sene 150,000 yeni vaka ile gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen 4. en sık tümördür (19,20). Ülkeden ülkeye değişmekle beraber Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir (9).

Endometriyal Karsinomda Etiyoloji ve Risk faktörleri

Endometriyal karsinomların etiyojisinde temelde hormonal faktörler suçlanmaktadır.

1-Hormonal stimülasyon: Karşılanmamış östrojen tedavisi endometriyal kanser riskini arttırmaktadır (21). Postmenapozal kadınlarda yüksek östron ve albumine bağlı östrodiol seviyesi yüksekliği riski arttırmakla beraber total, serbest ve albumine bağlı östrodiol seviyesinin premenapozal kadınlarda riski arttırmadığı saptanmıştır (22). Yüksek androstenedion seviyesi hem pre hem postmenapozal dönemde bir risk faktörüdür (23,24). Hastalarda östrojen replasman tedavisinde riski azaltan faktörler ise hormon replasmanına progestin eklenmesi, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içimidir (25,26).

2-Yapısal faktörler: Obezite, iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Yağ dokuda androjenlerin periferal aromatisasyonu ile östrojene dönüşümü artar (27,28). Diyabet, bağımsız risk faktörü olup riski 1,2- 2,1 arasında artırır (29). Erken menarş, geç menapoz ve nulliparite riski arttıran diğer faktörlerdir (30). İnfertilite ve polikistik over sendromu da karşılanmamış östrojen stimülasyonuna neden olmaktadır (31).

3-Diyet: Total kalori ve protein alımı; et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağ tüketimi sıklığı kanser riski ile ilişkilidir. Diyet yanı sıra enerji tüketiminin azalması ve sedanter yaşam da belirlenmiş risk faktörleridir (31,32).

Endometriyal Karsinomların Sınıflaması

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Uluslararası Jinekolojik Patologlar Topluluğuna (ISGYP) göre en son sınıflama yapılmıştır (Tablo-2). Ancak modifiye WHO sınıflaması seröz karsinomları, seröz papiller olarak adlandırmaktadır. Seröz karsinomlar genelde papiller patern göstermekle beraber villoglandüler, müsinoz ve berrak hücreli karsinomda da papiller arşitektür görülebilir. Bu yüzden bu terimden kaçınılmalıdır (34).

Tablo-2. Endometriyum tümörlerinde modifiye WHO ve ISGYP sınıflaması

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

Endometriyal Karsinom Histopatolojisi

Endometrioid Adenokarsinom

Endometriyum kanserlerinin %75'inden fazlasını oluşturur (34). 2. dekattan 8. dekada kadar her yaşta, ortalama 59 yaşında görülür. Genelde anormal vajinal kanama ile semptom verir, nadiren asemptomatiktir. Endometriyal veya servikal smear ile kesin tanısı zordur, endometriyal biyopsi veya küretaj ile kesin tanı verilmesi daha kolaydır (35). Makroskopik olarak ekzofitik, bazen polipoid gelişim gösterir. Myometriyal invazyon uterusun büyümesine neden olabilir. %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücreli alan içermez. *Gradeleme*, arşitektürel, nükleer veya her ikisine göre yapılmaktadır. Arşitektürel (histolojik) *grade* solid alanların oranına (Tablo-3), nükleer *grade* ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir.

Tablo-3: Endometriyum tümörlerinde histolojik *gradeleme*

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

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

Endometrioid Adenokarsinomun Histopatolojik Varyantları

Villoglandüler Karsinom

Endometrioid karsinomun papiller arşitektür gösteren alt tipidir. Oval nükleuslu kolumnar hücrelerle döşeli ince fibrovasküler kora sahip papiller uzantılar içerir (36,37). Süperfisiyel myometriyal invazyon yaparlar. Nükleer grade düşüklüğü seröz karsinomdan ayırt etmede yardımcıdır. Tedavisi ve prognozu endometrioid karsinomla aynıdır.

Sekretuar Karsinom

Endometriyum karsinomunun nadir görülen bir varyantıdır. Çoğu hasta postmenapozal dönemdedir veya endometriyum karsinomu için progestin tedavisi almıştır. İyi diferansiye glandları döşeyen tek sıralı hücrelerde supra ve subnükleer vakuolizasyon mevcuttur (38). Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Berrak hücreli karsinom, sıklıkla papiller, kistik ve solid paternler gösterir. Nükleer atipi belirgin olup hobnail hücreleri karakteristiktir. Sekretuar karsinomun tedavisi endometrioid ile aynı olup prognozu oldukça iyidir (39).

Silyalı Karsinom

Düşük *gradeli* endometrioid karsinomun nadir görülen bir varyantıdır. En önemli özelliği silyalı proliferasyonun bile karsinom olabilmesidir. Ekzojen östrojen tedavisi ile ilişkilidir. İyi diferansiye genelde kribriform glandlar oluştururlar (40). Bu glandları döşeyen epitel irregüler nükleer membranlı, kaba kromatinli, belirgin nükleollü, eozinofilik sitoplâzmalı, silyalıdır. Prognozu oldukça iyidir, hiçbir hastada rekürrens veya kansere bağlı ölüm bildirilmemiştir (34).

Skvamöz Diferansiyasyon Gösteren Adenokarsinom

Çoğu endometrioid karsinomda skuamöz diferansiyasyon mevcuttur ancak %10 ve daha fazla olduğu zaman skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom olarak adlandırılmaktadır. Daha önce skuamöz komponentin diferansiyasyonuna göre isimlendirme Adenoakantoma ve Adenoskuamöz karsinom olarak yapılmaktaydı. Son çalışmalarda bu ayrımın prognozu değiştirmedığı, prognozun histolojik ve nükleer *grade* ile paralel olduğu saptanmıştır (41). Endometrioid karsinom ile skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinomun kliniği, prognozu ve tedavisi aynıdır (42).

Seröz Karsinom

Geçen 30 yılda seröz karsinomların morfolojik özellikleri iyi tanımlanmıştır (37, 44, 45). Bazılarında papiller arşitektür tariflenmiştir. Diğer papiller patern oluşturabilecek endometriyum karsinomlarından ayırt etmede en önemli özelliği belirgin sitolojik atipidir. Görülme sıklığı %1-10 arasındadır (1,20). Endometrioid tipe göre ortalama görülme yaşı (65-70 y) daha ileridir. Makroskopik olarak ekzofitik, papiller olup invazyon derinliğini değerlendirmek zordur. Seröz karsinoma benign görünümlü bir polip veya endometriyal intraepitelyal karsinom eşlik edebilir. Seröz karsinomlarda genelde kalın, kısa ve fibröz papillalar olmakla beraber ince papillalar da görülebilir (46). Kübik veya hobnail hücreler yanı sıra eozinofilik ve berrak sitoplazmalı poligonal hücreler bulunabilir. Belirgin nükleer atipi (*grade 3*) bütün vakalarda mevcut olup bazısında da multinükleer, dev ve bizar nükleuslu hücreler izlenebilir. Mitoz, atipik mitoz ve psammom cisimleri de sıklıkla tespit edilir.

Berrak Hücreli Karsinom

Geçmişte renal hücreli karsinoma benzetildiği için mezonefrik orijinli olduğu düşünülen bu tümör mülleriye kökenlidir (47). Endometriyum karsinomlarının %1-6'sını oluşturan bu tümör tipinde solid, papiller, tubuler ve kistik paternlerde berrak-eozinofilik sitoplazmalı veya hobnail şeklinde hücreler görülür. Bu hücreler intrasitoplazmik glikojen nedeniyle PAS (+) ve diastaz (-) olarak izlenir. Nükleer atipi ve mitoz belirgindir. Stromada seröz karsinomdan farklı olarak hyalinizasyon ve immunhistokimyasal olarak daha az oranda p53 (+)'liği görülmesi dikkati çeker (48).

Müsinöz Adenokarsinom

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

Skvamöz Hücreli Karsinom

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

Transizyonel Hücreli Karsinom

Tümöral hücrelerin %90 veya daha fazlasının ürotelyal transizyonel hücrelerden oluştuğu tümörlerdir. Papiller yapıda olup hepsi sitokeratin 20 (-), yarısı sitokeratin 7 (+) saptanmıştır (49,50).

Küçük Hücreli Karsinom

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

Mikst Karsinom

Bir endometriyal kanser 2 veya daha fazla tipin kombinasyonundan oluşabilir. Mikst karsinom diyebilmek için bir komponentin en azından tümörün %10'unu oluşturması gerekmektedir. Mikst seröz ve endometrioid kanserlerde %25 kadar seröz komponent bulunuyorsa saf seröz karsinom gibi davranmaktadır (51).

Andiferansiye Karsinom

Epitelyal yapıda ancak herhangi bir kategoriye sokulamayan tümörlerdir (52). Ancak bu tip tümörler aynı zamanda solid komponenti belirgin *grade 3* tümörler olarak da değerlendirilebilir. Evre 1, *grade 3* tümörlerle ilgili survival çalışmalarındaki farklı değerlere neden olmaktadır (53-55). Andiferansiye karsinom tanısı için hiçbir alanda glanduler diferansiyasyon olmamalı ve tamamen solid paterndeki hücrelerden oluşmalıdır. İmmunohistokimyasal olarak andiferansiye

karsinomlarda keratin ve EMA fokal (+); *grade* 3 endometrioid adenokarsinomlarda ise solid alanlarda bile diffüz (+) izlenir. Hücrelerin morfolojisine göre ayırıcı tanıya girebilecek yüksek dereceli sarkomlar, malign mikst mülleriyen tümörler ve nöroendokrin karsinomlar açısından da geniş bir panel yapılabilir (56).

Endometriyal Kanserde Evre ve Prognostik Faktörler

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

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

Uterin faktörler; histolojik tip, *grade*, myometriyal invazyon, servikal tutulum, vasküler invazyon, atipik endometriyal hiperplazi ile birliktelik, hormon reseptör durumu ve ploidiyi içermektedir. Uterus dışı faktörler ise adneks tutulumu, periton metastazı, pozitif periton sitolojisi, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazıdır. Vasküler invazyon, uterus dışı ve servikal tutulumu olmayan hastalar, çok düşük rekürrens riskine sahiptir. Bu gibi hastalarda *grade* ve invazyon derinliği önemli prognostik faktörlerdendir. Önceki 3 faktörden birisi olan hastada rekürrens % 20, ikisi olanda % 43, üçü de olanda % 63 rekürrens riski vardır (57).

Genç hastalarda daha düşük *gradeli* ve daha az invaziv tümörler görülür ve bu açıdan bağımsız bir risk faktörüdür. 45 yaş üstü ve altında görülen tümörlerin evresinde ve *grade*inde, hastaların yaşam sürelerinde belirgin farklar tespit edilmiştir (58). 600 hasta ile yapılan bir çalışmada evre 1 ve 2 hastalarda 5 yıllık rölatif *survival grade* 1'de % 94; *grade* 2'de % 84; *grade* 3'de % 72'dir (41).

Tablo 4: Endometriyum tümörlerinde TNM, FIGO ve evrelemesi

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

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

FIGO evrelemesi hastaların kesin tanı aşamasında tümörün yaygınlığını gösterir. Bunun için histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yanı sıra pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılması gerekmektedir. Böylece hastaların prognozu ve tedavisi standardize edilmiştir (59). Hem *univariate* hem de *multivariate* analizde birçok çalışmada bu cerrahi-patolojik incelemenin prognozu belirlediği saptanmıştır (60).

Myometriyal invazyon, evre 1 ve 2'deki en önemli bağımsız prognostik faktördür. Hiç invazyon görülmeyen 99 vakadan birinde (%1); 1/3 invazyon olan 196 vakadan 15'inde (%7,7); 2/3 invazyon olan 55 vakadan 8'inde (%14,5); dış 1/3'e invazyonu olan 40 vakadan 6'sında (%15) rekürrens gelişmiştir (57). Bir başka çalışmada 5 yıllık rölafif survival sırayla %94, %91, %84 ve %59 bulunmuştur (41).

Servikal tutulum, artmış rekürrens riski ile ilişkilidir. Uterus dışı tutulum olmadığı zaman *overall relaps* oranı %16 saptanmıştır (57). Servikal tutulum, yüksek *grade*, invazyon derinliği ve tümör hacmiyle de birliktelik gösterir.

%5-15 hastada uterus dışı tutulumun tek belirtisi periton sıvısıdır. Pozitif periton sitolojisi rekürrensle, yüksek *grade*, derin myometriyal invazyon ve uterus dışı tutulumla ilişkili bulunmuş olup diğer bir çalışmada ise sadece evre 3 ve 4 ile birliktelik görülmüştür (61). *Survival* açısından değerlendirildiğinde *multivariate* analizde evre 1 ve 2'ye göre belirgin fark tespit edilmiştir (62).

Diferansiyasyon ve myometriyal invazyondan bağımsız olarak vasküler invazyonun tümör rekürrensinde rolü olduğu izlenmiştir. Evre 1 vasküler invazyonlu 15 hastadan 9'u tümör nedeniyle ölürken, vasküler invazyon görülmeyen 78 hasta yaşamına hastaliksız devam etmiştir (63).

Lenf nodlarından paraaortik olanlarda tutulum saptanması prognozun belirlenmesinde en önemlisidir (57). Pozitif paraaortik lenf nodu bulunan hastaların % 36'sı, lenf nodları negatif olan hastaların % 85'i hastalıksız yaşamıştır. Pozitif pelvik lenf nodu bulunan hastaların 1/3'ünde pozitif paraaortik lenf nodu bulunmaktadır.

Atipik hiperplazi ve metaplazinin eşlik etmesi myometriyal invazyon olmaması ve düşük tümör *grade*'i ile ilişkilidir (64). Yüksek *gradedeli* tümörler ise daha çok atrofik endometriyumlarda görülür (65).

Tümörde östrojen reseptör (ER) varlığı, *survival* belirleyicisidir (66). Progesteron reseptör (PR) yokluğu, agresif davranışı belirleyen faktörlerden biridir (67). Her iki reseptör yokluğu da klinik evre, histolojik *grade* ve vasküler invazyonla da ilişkilidir (68). Bir çalışmada, ER ve PR yokluğu rekürrens ile ilişkili olup evre 1 veya 2 tümörlerde *survivalı* değiştirmedeği bildirilmiştir (69). ER ve PR lenf nodu metastazının bağımsız olmayan belirleyicisidir (70). PR (+) tümörlerde progestin tedavisine yanıt daha fazla görülmüştür (71).

c-erbB-2 (HER-2/neu), tirozin kinaz aktiviteli transmembran büyüme faktör reseptörünün ürünü bir protoonkogendir. Benzer şekilde *overekspresyonu* ileri evre, azalmış diferansiyasyon, agresif hücre tipi (özellikle berrak hücreli) ve derin myometriyal invazyon ile ilişkilidir (72). c-erbB-2 ekspresyon artış prevalansı endometriyumun seröz karsinomlarında meme ve overde görülenden çok daha fazladır ve agresif davranışı gösterir (73,74).

Ki-67, hücre proliferasyonunu ölçmede kullanılan önemli bir belirleyicidir. Hücre siklusunda G0 fazı dışında G1, G2, S ve M fazlarında eksprese edilen, nükleer non-histon proteinlere karşılık gelen antijen ile reaksiyona giren monoklonal antikordur. Prospektif bir çalışmada, 115 endometriyal kanserli kadında Ki-67 boyanma oranı evre, histolojik alt tip, *grade* ve sağkalım ile ilişkili saptanmış, hatta aynı çalışmada bağımsız prognostik belirleyici olarak değerlendirilmiştir (75).

p53 bir tümör süpresör gendir ve hücre siklusunun G1 kontrol noktasını denetlemektedir. p53'ün *overekspresyonu* yüksek evre, agresif hücre tipi (seröz), yüksek histolojik *grade* ve derin myometriyal invazyon ile ilişkili bulunmuştur (76). Azalmış sağkalım ile de kuvvetli bir korelasyonu bulunmaktadır (77).

GLUT-1

GLUT-1 (*Glucose transporter-1*), yüksek afiniteli glukoz taşıyıcısı bir transmembran proteinidir. Enerji gerektirmeyen bir mekanizmayla konsantrasyon gradiyentine karşı hücre içine glukoz taşınmasında görevlidir. Bugüne kadar 8 farklı GLUT geni bulunmuştur (78). GLUT-1, genellikle eritrosit, periferel sinirleri çevreleyen perinöryum ve kan-beyin bariyerine ait kapiller endotelial hücrelerde bulunurlar. GLUT-1'in birçok epiteliyal malignitede aberran ekspresyonu bildirilmiştir. Endometriyum tümörlerinde kan damarlarından uzak yerleşmiş tümör hücrelerinde glikoliz sayesinde hipoksiyi engellediği düşünülmüştür (79). Sadece GLUT-1 ve GLUT-3 insan endometriyumunda eksprese olur, diğer insuline bağlı taşıyıcıları içermezler. Her iki reseptör de direkt olarak 17-beta-estradiol veya progesteron ile regüle edilmezler (80).

HEPARANAZ

Heparanaz, bir endo-beta-glukozidaz olup hem normal epitelde hem de tümöral hücrelerde heparan sülfat bağlarını koparır (81). Normal hücrelerden sitotrofoblast, endotelial hücreler, keratinositler, trombositler, mast hücreleri, nötrofiller, makrofajlar, lenfositlerde heparanaz mRNA'sı tespit edilmiştir (82). *Upregüle* olan heparanaz, bazal membranı ve ekstraselüler matriksi aşabilmek için heparan sülfat glikoproteinlerini parçalar. Heparin, dekstran sülfat ve ksilen sülfat gibi sülfatlı polisakkaridlerin tümör metastazının efektif inhibitörleri olup bu etkinin antikoagülan özelliklerinden kaynaklandığı düşünülmekteydi. Ancak son çalışmalar bu etkilerinin heparanaz inhibisyonu ile gerçekleştiğini göstermiştir (83).

GALECTİN-3

Galectin-3 (gal-3), beta-galaktozid içeren glikokonjugatlara affinitesi bulunan karbonhidrat bağlayıcı bir proteindir. Hücre yüzeyindeki ve ekstraselüler matriksdeki proteinlere ve lipidlere bağlı çok çeşitli karbonhidratları tanıyıp bağlanabilir (84). Hücre adezyonunda, proliferasyonunda, differansiyasyonunda görevlidir. Birçok çalışmada embriyogenez, inflamasyon, apoptoz, metastaz, neoplastik transformasyon ve anjiyogenezle ilişkili olduğu saptanmıştır. Bugüne kadar 15 tipi tanımlanmıştır, endometriyumda en çok eksprese edilen iki tipi ise gal-1 ve gal-3'tür (85). İki farklı hücre reseptörüne sahiptir, biri N-terminal bölgesi olup T lenfositlere bağlandığında TCR (*T cell receptor*) ile olan sinyalizasyonu baskılamaktadır (86). Diğer reseptörü ise C-terminal bölgesidir. Bu bölge de özellikle glikoz rezidülerine yani laminin ve fibronektin gibi glikoproteinlere bağlanmasını sağlamaktadır (87). Gal-3 çeşitli streslerle oluşan hücre değişikliklerinde apoptozu inhibe eder. Sitoplazmik gal-3'ün antiapoptotik rolü ise fosforilasyonu ile regüle edilmektedir ve bcl-2 geni ile ilişkilidir (88, 89). Fosforile gal-3 şeker bağlayıcı özellik kazanmaktadır (90). Ekstraselüler matriksdeki laminin, fibronektin gibi glikoproteinlerin beta-galaktozid bağı içeren glikoz rezidülerine bağlanırlar. Fosforile gal-3, *insulin-like growth factor-binding protein 5*, katepsin L2 ve siklin D1 ile de ilişkili olup fosforile olmayan gal-3'ün tümörijenik olmadığı iddia edilmiştir (91). Gal-3 'ün mRNA *splicing* yaparak hücre büyümesini regüle ettiği, hem anti-apoptotik hem de pro-apoptotik olduğu gösterilmiştir ve bu fonksiyonu laktozla inhibe edilememektedir (92,93).

GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda Nisan 2002 – Ocak 2009 tarihleri arasında endometriyum karsinomu tanısı almış 50 olgu (40 adet endometrioid karsinom, 10 adet seröz karsinom) ile Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Patoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2000 – Şubat 2007 tarihleri arasında tanı almış 14 adet seröz tip endometriyum karsinomu olgusu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait hematoksilen-eozin (H&E) boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. Toplam 64 olgu çalışmaya alındı. Hastalar ile ilgili klinik bilgiler (yaş, menapozal durum) ve tümör çapı gibi bilgiler ise hastalara ait patoloji raporlarından temin edildi (Tablo 5). Raporlarda bulunan uterusu invazyon derecesi, uterus dışı yayılım, lenf nodu metastazı gibi bilgiler histopatolojik olarak doğrulandı.

Tablo-5: Olguların yaş, menapozal durum, evre, *grade*, boyut, myometriyal invazyon derecesi ve oranları.

Olgu no	Yaş	Menapozal durum	Evre	Grade	Boyut	Myometriyal invazyon derecesi	Myometriyal invazyon oranı
E1	52	post	1b	2	-	iç	0,27
E2	62	post	1b	2	6	iç	0,8
E3	77	post	1c	1	5	dış	0,64
E4	54	post	3c	1	1	iç	0,2
E5	60	post	2a	3	2,5	dış	0,83
E6	73	post	3c	3	5	serozal invazyon	1,00
E7	60	post	1c	2	3	dış	0,66
E8	74	post	2b	2	-	dış	0,9
E9	56	post	1c	2	1,5	dış	0,6
E10	48	pre	1b	1	1,5	iç	0,5
E11	55	post	1b	2	2	iç	0,3
E12	62	post	1a	1	1,5	invazyon yok	0
E13	66	pre	1b	2	-	iç	0,44
E14	57	post	1b	2	-	iç	0,08
E15	61	post	1c	2	3,5	dış	0,9
E16	55	post	1c	2	3	dış	0,6
E17	42	pre	1c	3	4	dış	0,7
E18	52	post	1b	1	3	iç	0,5
E19	63	post	1c	1	4	dış	0,6
E20	50	pre	3a	2	1,5	dış	0,25
E21	71	post	3c	2	-	dış	0,6

E22	78	post	3a	3	5	serozal invazyon	1,00
E23	62	post	1b	1	-	iç	0,11
E24	59	post	1c	2	0,8	dış	0,73
E25	66	post	1b	2	0,4	iç	0,25
E26	69	post	3a	3	4,3	serozal invazyon	1,00
E27	56	post	1b	2	4	iç	0,21
E28	46	pre	3a	1	-	iç	0,57
E29	63	post	3a	2	6	dış	0,67
E30	77	post	3a	1	0,1	dış	0,6
E31	46	pre	1a	2	0,3	invazyon yok	0
E32	57	post	1a	2	0,1	invazyon yok	0
E33	60	post	1c	2	1,5	dış	0,56
E34	70	post	1b	1	1	iç	0,3
E35	54	post	1b	2	0,1	iç	0,4
E36	50	pre	3c	2	4	serozal invazyon	1,00
E37	49	pre	3c	1	4,5	dış	0,77
E38	60	post	1c	2	7	dış	0,66
E39	42	pre	1b	2	-	iç	0,18
E40	56	post	2b	2	-	iç	0,2
E+S1	63	post	3c	2	5	serozal invazyon	1,00
E+S2	56	post	3c	3	6	dış	0,47
S3	65	post	3c	3	3	dış	0,25
S4	65	post	3c	3	1,5	dış	0,58
S5	71	post	1b	2	0,6	iç	0,07
S6	63	post	1a	2	1	invazyon yok	0
S7	68	post	3c	3	3	dış	0,98
E+S8	52	post	1b	1	5	iç	0,1
S9	54	post	1a	3	-	invazyon yok	0
S10	80	post	2b	2	-	iç	0,1
S11	63	post	1b	2	4	iç	0,3
E+S12	78	post	1b	3	12,5	iç	0,5
S13	72	post	3a	2	4	serozal invazyon	1,00
E+S14	86	post	2a	2	4,5	dış	0,25
B+S15	63	post	1a	3	2	invazyon yok	0
B+S16	90	post	1c	3	3,6	dış	0,96
E+S17	53	post	2a	3	5	dış	0,75
S18	66	post	3c	2	4,7	dış	0,86
S19	73	post	3a	2	5	iç	0,27
S20	77	post	1c	3	2,5	dış	0,64
S21	59	post	2a	3	3	iç	0,29
S22	82	post	3c	3	2,5	dış	0,9
E+S23	61	post	2b	2	6	iç	0,18
B+S24	58	post	3a	3	3,5	dış	0,87

Tüm olgulara ait H&E boyalı preparatlar FIGO 1988 sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi. Histolojik tiplene ise WHO'ya göre yapıldı. Myometriyal invazyon oranı olarak myometriyuma invazyon boyutunun myometriyum kalınlığına oranı hesaplandı. Olgulardan tümör dokusunu en iyi yansıtan birer örnek yanı sıra varsa lenf nodu metastazı, over, serviks veya intraperitoneal dokulara metastaz yaptığı alanlar belirlendi ve seçilen parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı pozitif yüklü lamlara immunhistokimyasal boyama yapmak üzere 2-3 mikron kalınlığında yan yana yeni kesitler alındı. Kendi arşivimizden kontrol grubu olarak proliferatif, sekretuar endometriumlu, basit atipisiz ve kompleks atipik hiperplazili 10'ar adet farklı olgudan seçilen birer bloktan benzer şekilde kesitler alındı.

Östrojen, progesteron, Ki-67, c-erbB-2, p53, GLUT-1, gal-3 ve heparanaz boyanacak poly-L-lizinli pozitif yüklü lamlara alınan doku örnekleri deparafinizasyon için 50 C'de bir gece etüvde bekletildi. Otomatik yöntemle (VENTANA, Benchmark LT) östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67, p53, GLUT-1, galectin-3 ve heparanaz boyandı. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor aşamasında östrojen için 1/300 oranında dilue edilmiş SP1 klonu konsantre antikor (Neomarker) , progesteron için 1/300 oranında dilue edilmiş SP2 klonu konsantre edilmiş antikor (Neomarker) kullanıldı. c-erbB-2 için 1/300 oranında dilue edilmiş konsantre e2-4001+3B5m klonu konsantre antikor (Neomarker), Ki-67 için 1/300 oranında dilue edilmiş konsantre SP6 monoklonal antikor (Neomarker), p53 için 1/300 oranında dilue edilmiş konsantre klon DO-7 monoklonal antikor (Neomarker) kullanıldı. GLUT-1 için 1/300 oranında dilue edilmiş SPM498 klonu konsantre antikor (Neomarker), galectin-3 için 1/100 oranında dilue edilmiş konsantre 9C4 klonu monoklonal antikor (Neomarker) ve heparanaz için 1/600 oranında dilue edilmiş H-80 klonu konsantre antikor (Santa Cruz) uygulandı. Kesitler primer antikor ile 30 dakika inkübe edildi. Sonra sırasıyla %70'lik, %80'lik, % 95'lik alkolde ve absölu alkolde 2'şer dakika tutuldu. Havada kurutulduktan sonra ksilolde 15 dakika tutulan kesitler entellan ile kapatıldı.

Östrojen, progesteron ve c-erbB-2 için meme dokusu, Ki-67 için tonsil, p53 için kolon adenokarsinomu, GLUT-1 için endometrioid adenokarsinomun lenf nodu

metastazı, gal-3 için prostat dokusu ve heparanaz için mide mukozası kesitleri pozitif kontrol olarak eş zamanlı boyandı.

Tablo-6: Çalışmada kullandığımız immün belirleyicilerin konsantrasyon, klon ve markaları.

İmmunhistokimyasal marker	Konsantrasyon	Klon	Marka
Östrojen	1/300	SP1	Neomarker
Progesteron	1/300	SP2	Neomarker
c-erbB-2	1/300	e2-4001+3B5m	Neomarker
Ki-67	1/300	SP6	Neomarker
p53	1/300	DO-7	Neomarker
GLUT-1	1/300	SPM498	Neomarker
Heparanaz	1/600	H-80	SantaCruz
Galectin-3	1/100	9C4	Neomarker

İmmunhistokimyasal Boyanmanın Değerlendirilmesi

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

Östrojen, progesteron, Ki-67 ve p53 immunhistokimya boyalı preparatlar değerlendirilirken mikroskopun x40'lık büyütmesinde, tümör dokusunda 1000 hücre sayılarak nükleer pozitif boyanan hücrelerin oranı hesaplandı.

c-erbB-2 boyanması değerlendirilirken membranöz boyanma dikkate alındı. Yoğunluğu zayıf 1+, orta 2+ ve güçlü 3+ olarak değerlendirildi.

GLUT-1 için boyanma paterni membranöz olarak kabul edildi. Anormal boyanma sitoplazmik/nükleer boyanma olsun veya olmasın membranöz boyanmanın yokluğu şeklinde değerlendirildi. Her iki antikor için olgular, normal patern olan kuvvetli membranöz boyanma gösteren tümör ve kontrol grubundaki endometriyum dokuları hücre oranlarına göre semikantitatif olarak şu şekilde skorlandı: fokal (%1-5), diffüz (%100); GLUT-1 yoğunluğu ise 1+ ile 3+ olarak derecelendirildi.

Heparanaz için sitoplazmik ve/veya membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Tümör, hiperplazi ve normal endometriyum epitelinde tespit edilen boyanma yoğunluğu 3 grupta skorlandı. Hiç boyanma görülmediğinde skor 0, zayıf boyanma veya nonspesifik zemin boyanmada fark edilebilen derecede sitoplazmik olursa skor 1, orta derecede sitoplazmik boyanma skor 2 ve membranöz hücre aralıklarını kapatacak kadar güçlü boyanma skor 3 olarak gruplandı.

Gal-3 için sitoplazmik, nükleer ve membranöz boyanma pozitif olarak kabul edildi. Tümör, hiperplaziyi oluşturan hücrelerde ve normal endometriyum epitelinde tespit edilen boyanma yaygınlığı semikantitatif olarak şu şekilde skorlandı: skor 1 (%<10), skor 2 (%10-50), skor 3 (%51-80), skor 4 (%>80). Yoğunluğu ise zayıf 1+, orta 2+ ve güçlü 3+ olarak değerlendirildi. Ayrıca gal-3'ün stromadaki nükleer ve/veya sitoplazmik boyanması da değerlendirilmeye alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi *SPSS 10.0* istatistiksel *package*'de (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) *Ki-kare*, *One way ANOVA*, *Fisher Exact's test*, *Independent samples T test*, *Kruskal-Wallis* ve *Spearman's* korelasyon testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Bu çalışmaya 64 farklı hastaya ait rezeksiyon materyalinden elde edilmiş 64 tümör olgusu alındı. Aynı zamanda farklı hastalara ait 10'ar adet proliferatif ve sekretuar endometriyum, basit atipisiz hiperplazi ve kompleks atipik hiperplazi olguları kontrol grubuna dahil edildi.

Yaşları 42–90 arasında değişen 64 tümör olgusunun yaş ortalaması 63,33 (SD:± 9,97) idi. 53 olgunun patoloji raporlarından elde edilebilen tümör boyutları 0,1-7 cm arasında değişmekteydi (ortalama 3,3 ± SD: 9,97).

Tümörlerin tümü WHO'ya göre H&E kesitleri yeniden değerlendirildiğinde 40'ı (%86,7) endometrioid ve 24'ü seröz karsinom olmakla beraber, seröz karsinomların 13'ü saf seröz olup 7'si endometrioid, 3'ü berrak hücreli komponent içermekteydi. Endometrioid adenokarsinom olguları histolojik ve seröz karsinom olguları nükleer *gradelerine* göre değerlendirildiğinde 17'si (%28,3) *grade* 1, 30'u (%50,0) *grade* 2, 5'i (%8,3) *grade* 3 olarak saptandı. Olgular myometriyuma invazyon derecesine göre incelendiğinde invazyon göstermeyen 5 (%7,8); myometriyum 1/2 iç yarısına sınırlı 25 (%39,1); myometriyum 1/2 dış yarısına sınırlı 28 (%43,8) ve serozayı invaze eden 6 (%9,4) olgu belirlendi. Lenf nodu disseksiyonu yapılamayan 14 ve periton sitolojisi gönderilmeyen 6 olmak üzere toplamda 16 olgunun evrelendirilmesi sadece total histerektomi ve bilateral salfingooferektomiye göre yapıldı. Olgular TNM evrelemesi içerisinde yer alan N'ye (Lenf nodu) göre incelendiğinde 39 'unda (%78) lenf nodu metastazı bulunmazken, 11 'inde (%22) lenf nodu metastazı mevcuttu. Tümörlerin tümü FIGO'nun belirlediği TNM sınıflandırma kriterleri esas alınarak patolojik evreleme yapıldığında, 6'sı (%9,4) evre 1a, 17'si (%26,6) evre1b, 12'si (%18,8) evre 1c, 4'ü (%6,3) evre 2a, 4'ü (%6,3) evre 2b, 9'u (% 14,1) evre 3a ve 12'si (%18,8) evre 3c olarak değerlendirildi. Evre 1 ve evre 2 olan toplam 43 olgu (%67,2) erken evre, evre 3 olan toplam 21 olgu (%32,8) ise ileri evre olarak gruplandı. Hastaların klinik ve patolojik bulguları Tablo –7 'de görülmektedir.

Tablo7--: Çalışmaya alınan olguların özellikleri

Hasta Özellikleri		
Hasta sayısı	64	
Yaş ortalaması (\pm SS)	63,33 \pm 9,97	
Menapozal durum	Pre Post	8 (%12,5) 56 (%87,5)
Klinikopatolojik Özellikleri		
Histopatolojik tip	Endometrioid adenokarsinom Seröz karsinom	40 (%62,5) 24 (%37,5)
Endometrioid ve Seröz karsinom olguların dereceleri	<i>Grade 1</i> <i>Grade 2</i> <i>Grade 3</i>	17 (%28,3) 30 (%50,0) 5 (%8,3)
Myometriyal invazyon derecesi (Tümör derinliği)	İnvazyon yok Myometriyum ½ iç yarısına sınırlı Myometriyum ½ dış yarısına sınırlı Serozayı invaze eden	5 (%7,8) 25 (%39,1) 28 (%43,8) 6 (%9,4)
Myometriyal invazyon oranı	0,5 \leq 0,5 $>$	42 (%65) 22 (%35)
Servikal invazyon	Servikal invazyon yok Servikal invazyon var	50 (%78,1) 14 (%21,9)
Adneks invazyonu	Adneks invazyonu yok Adneks invazyonu var	54 (%84,4) 10 (%15,6)
Periton sitolojisi*	Periton sitolojisi (-) Periton sitolojisi (+)	49 (%84,5) 9 (%15,5)
Lenfovasküler invazyon	Lenfovasküler invazyon yok Lenfovasküler invazyon var	40 (%62,5) 24 (%37,5)
N (Lenf nodu)†	Lenf nodu metastazı yok Lenf nodu metastazı var	39 (%78,0) 11 (%22,0)
Patolojik evre (FIGO)	Evre 1a Evre 1b Evre 1c Evre 2a Evre 2b Evre 3a Evre 3c	6 (%9,4) 17 (%26,6) 12 (%18,8) 4 (%6,3) 4 (%6,3) 9 (%14,1) 11 (%18,8)
Gruplanmış patolojik evre	Erken evre (evre 1+evre 2) İleri evre (evre 3)	43 (%57,2) 21 (%32,8)

*6 hastanın periton sitolojisi bilinmiyor, †14 hastanın lenf nodu durumu bilinmiyor.

Endometrioid adenokarsinom olgularının yaş ortalaması 59,25 (SS: ±9,43); seröz karsinom içeren olguların yaş ortalaması 67,42 (SS: ±10,52) ve kontrol grubunun yaş ortalaması 42,43 (SS:±8,66) saptandı. Seröz karsinom görülen olguların tümü postmenopozal dönemdeydi ve bu Fisher's exact testine göre istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,017).

Myometriyal invazyon derecesi ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki incelendiğinde, invazyon göstermeyen ve lenf nodu disseksiyonu yapılmış toplam 50 olgudan 3'ünde lenf nodu metastazı görülmedi, myometriyum ½ iç yarısına kadar invazyon gösteren 19 vakadan sadece 1'inde lenf nodu metastazı izlendi. Myometriyum 1/2 dış yarısını aşan toplam 24 olgunun 16'sında lenf nodu metastazı görülmedi ve 8'inde lenf nodu metastazı mevcut olup serozayı aşan 4 olgunun 2'sinde lenf nodu metastazı yoktu, 2'sinde lenf nodu metastazı vardı. Myometriyal invazyon derecesi arttıkça lenf nodu metastazı lineer bir artış göstermekle beraber istatistiksel olarak anlamsızdı (p=0,056).

EA'larda invazyon oranı ortalaması 0,30 (SD:±0,36); SA'larda ise 0,49 (SD:±0,32)'du ve iki ortalama arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,048). Aynı zamanda myometriyal invazyon oranı ile lenf nodu metastazı (r= 0,384, p= 0,002), adneks invazyonu (r= 0,384, p= 0,002), periton sitolojisinin pozitif olması (r= 0,351, p= 0,007), sınıflandırılmamış evre (r= 0,354, p= 0,004) ve sınıflandırılmış evre (r = 0,526, p<0,001) arasında pozitif yönde güçlü korelasyon saptandı.

Endometrioid ve seröz karsinomlar *grade* açısından karşılaştırıldığında endometrioid toplam 40 olgunun 11'i (%27,5) *grade* 1, 24'ü (%60) *grade* 2, 5'i (%12,5) *grade* 3 iken seröz karsinom toplam 24 olgunun 1'i (%4,2) *grade* 1, 10'u (%41,7) *grade* 2, 13'ü (%54,2) *grade* 3 olarak tespit edildi. Bu iki grup arasında yüksek *grade* seröz adenokarsinomlarda görülmüştür ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01).

Endometrioid ve seröz karsinomlarda servikal invazyon açısından karşılaştırıldığında endometrioid toplam 40 olgunun 2'sinde (%5) serviks invazyonu mevcut iken seröz karsinom toplam 24 olgunun 12'sinde (%50) serviks invazyonu görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$).

Endometrioid ve seröz karsinomlarda lenf nodu metastazı oranı karşılaştırıldığında endometrioid toplam 36 olgunun 5'inde (%13,9) lenf nodu metastazı mevcut iken seröz karsinom toplam 14 olgunun 5'inde (%42,9) lenf nodu metastazı görüldü ve bu belirgin oransal fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ($p=0,026$). Endometrioid ve seröz karsinomlarda periton sitolojisinin pozitifliği, lenfovasküler ve adneks invazyonu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Tümör alt tipleri arasında östrojen, progesteron, p53, Ki-67 nükleer boyanması değerlendirildiğinde seröz karsinomlarda östrojen, progesteron ile nükleer boyanma azalması, p53 ile nükleer boyanma artışı izlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$) (Tablo-8).

Tablo-8 : Tümör tipine göre tümör hücrelerinde (n=64) östrojen, progesteron, p53, Ki-67 pozitif hücre dağılımı [ort±SS (%)].

	Endometrioid	Seröz	P
Östrojen	36,83±32,07	8,42±13,03	P<0,01
Progesteron	55,83±32,72	43,32±35,07	P<0,01
p53	13,10±18,59	52,08±37,41	P<0,01
Ki-67	35,78±27,76	47,96±29,97	P=0,113

Tümör derecesi arttıkça östrojen ve progesteron ekspresyonu azalmakta olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,008$ ve $0,01$). p53 ve Ki-67 nükleer boyanması ile

tümör derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.074$ ve $0,107$) (Tablo-9).

Tümörün evresi arttıkça östrojen ve progesteron ekspresyonu azalmakta olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,009$ ve $0,0024$). p53 ve Ki-67 nükleer boyanması ile tümör evresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.484$ ve $0,218$).

Tablo-9 : Tümör *gradelerine* göre tümör hücrelerinde östrojen, progesteron, p53, Ki-67 pozitif hücre dağılımı [ort±SS(%)].

	N	Östrojen	Progesteron	p53	Ki-67
Grade 1	12	37.50±31,08	58,75±36,06	13,17±17,46	25,00±13,48
Grade 2	34	31,62±31,80	43,32±35,07	26,06±31,99	42,26±30,80
Grade 3	18	18,33±15,05	13,06±23,96	40,56±38,92	46,94±30,59
	64	30,34±26,93	40,34±28,99	27,72±32,97	40,34±28,99
		P=0,008	P=0,01	P=0,074	P=0,107

Premenapozal dönemdeki hastaların tümörlerinde östrojen daha yüksek oranda izlendi ($p=0,007$). Serviks invazyonu olan tümörlerde östrojen ve progesteron ekspresyonu azalırken, p53 ekspresyonu artmaktaydı (ER: $p=0,02$, PR: $p=0,014$ ve p53: $p=0,03$). Adneks invazyonu olan tümörlerde p53 ekspresyonu artmaktaydı ($p=0,009$). Periton sitolojisi pozitif olan olgularda östrojen ekspresyonu azalırken p53 ekspresyonunun arttığı izlendi (ER: $p=0,02$ ve p53: $p=0,024$). Lenfovasküler invazyon yapan tümörlerde progesteron ekspresyonu azalmaktaydı ($p=0,001$). Lenf nodu metastazı yapan tümörlerde östrojen ekspresyonu azalırken, p53 ekspresyonu artmaktaydı ($p<0,01$).

c-erbB-2 ekspresyon yoğunluğu ile yaş ($p=0,028$), *grade* ($p=0.023$), servikal invazyon ($p=0,037$) ve tümör tipi($p=0,03$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir

ilişki vardı. c-erbB-2 ekspresyonu arttıkça yaş, *grade* ve servikal invazyon artmaktaydı ve seröz karsinomlarda baskın olarak izlendi.

Çalışmada kullandığımız östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67 ve p53'ün birbirleriyle yapılan korelasyonları şu şekildeydi:

c-erb B2 ile p53 ve Ki-67 arasında pozitif korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$ ve $p=0,004$). c-erbB-2 ile östrojen arasında negatif korelasyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,05$).

Östrojen ekspresyonu ile progesteron ekspresyonu arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($r= 0.334$, $p<0.001$). Progesteron ekspresyonu arttıkça östrojen ekspresyonu da artmaktaydı.

P53 ekspresyon oranı ile progesteron ekspresyonu oranı arasında negatif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır ($r= -0.388$, $p<0.001$). p53 ekspresyonu arttıkça progesteron ekspresyonu da azalmaktaydı.

P53 ekspresyon oranı ile Ki-67 ekspresyonu oranı arasında pozitif yönde, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ($r= 0.346$, $p= 0.005$). p53 ekspresyonu arttıkça Ki-67 ekspresyonu da artmaktaydı.

GLUT-1'in membranöz boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yaygınlığı incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 40 olgunun 35'inde (%54,8) fokal boyanma ve 1'inde (%2,5) diffüz boyanma izlenirken, seröz karsinom içeren toplam 24 olgunun 16'sında (%66,7) fokal boyanma ve 6'sında (%25) diffüz boyanma izlenmiştir (Şekil-1). Fokal boyanmanın daha çok tümörün yüzeyinde veya tümörün stromadan uzak (anti-stromal) bölgelerinde olduğu dikkati çekti (Şekil-2). GLUT-1'in diffüz membranöz

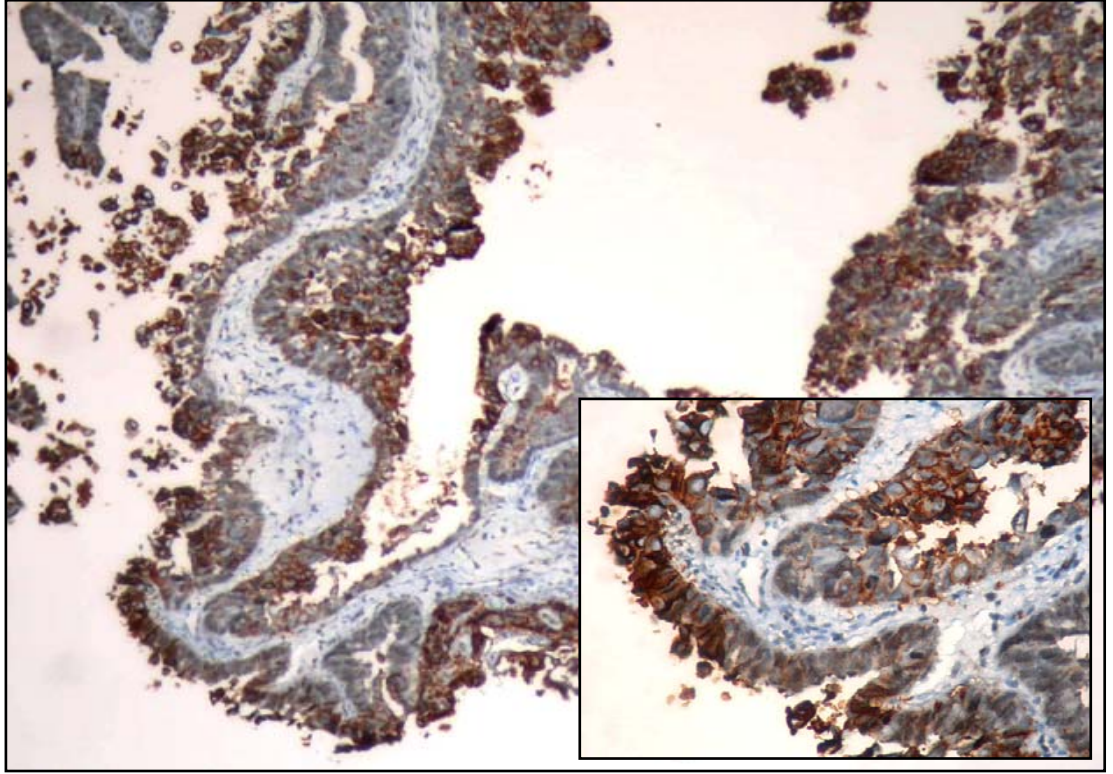
boyanması daha çok seröz karsinomlarda görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.02$). Ancak GLUT-1'in membranöz boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yoğunluğu incelendiğinde endometrioid ve seröz karsinomlar arasında fark bulunmadı ($p= 0,852$). Bu iki tümör grubu, kontrol grubu ile yaygınlık ve yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0,01$) (Tablo-10 ve 11).

Tablo –10: Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı ($p<0.01$).

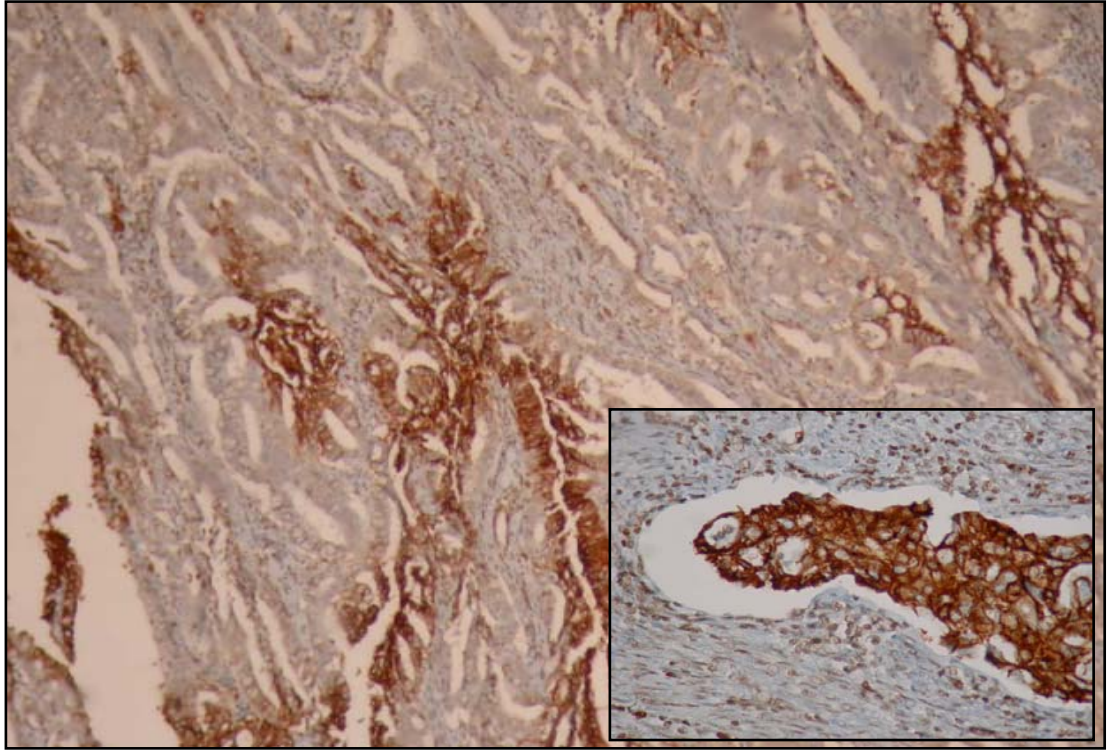
GLUT-1 yaygınlık	Negatif	Fokal	Diffüz	Toplam
Seröz	2 (%8,3)	16 (%66,7)	6 (%25)	24 (%100)
Endometrioid	4 (%10)	35 (%87,5)	1 (%2,5)	40 (%100)
Kontrol	22 (%55)	18 (%45)	0 (%0)	40 (%100)

Tablo –11: Tümör ve kontrol grubunda membranöz GLUT-1 boyanma yoğunluğu ($p<0.01$).

GLUT-1 yoğunluk	Negatif	1+	2+	3+	Toplam
Seröz	2 (%8,3)	2 (%8,3)	4 (%16,7)	16 (%66,7)	24 (%100)
Endometrioid	4 (%10)	6 (%15)	7 (%17,5)	23 (%57,5)	40 (%100)
Kontrol	23 (%57,5)	4 (%10)	1 (%2,5)	12 (%30)	40 (%100)



Şekil-1: Saf seröz karsinom olgusunda GLUT-1'in diffüz 3+ membranöz boyanması (x200, x400).



Şekil-2: Endometrioid adenokarsinom olgusunda GLUT-1'in fokal 3+ membranöz boyanması (x200) ve vasküler embolisinde diffüz boyanma (x400).

Adneks invazyonu ile GLUT-1'in membranöz boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde adneks invazyonu olmayan toplam 54 olgudan 46'sında (%90,2) fokal, 4'ünde (%7,4) diffüz ve 4'ünde (%7,4) negatif boyanma izlenmiştir. Adneks invazyonu olan toplam 10 olgudan 5'inde (%50) fokal, 3'ünde (%30) diffüz ve 2'sinde (%20) negatif boyanma görülmüştür (Tablo-12). GLUT-1'in diffüz membranöz boyanması adneks invazyonu olgularda artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,036).

Tablo-12: Tümörlerde adneks invazyonuna göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı (p=0,036).

	Negatif	Fokal	Diffüz	Toplam
Adneks invazyonu yok	4 (%7,4)	46 (%85,2)	4 (%7,4)	54 (% 84,4)
Adneks invazyonu var	2 (%20)	5 (%50)	3 (%30)	10 (%15,6)

Periton sitolojisi ile GLUT-1'in membranöz boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde periton sitolojisi negatif olan toplam 49 olgudan 43'ünde (%88) fokal, 4'ünde (%8) diffüz ve 2'sinde (%4) negatif boyanma izlenmiştir. Periton sitolojisi pozitif olan toplam 9 olgudan 3'ünde (%33,3) fokal, 3'ünde (%33,3) diffüz ve 3'ünde (%33,3) negatif boyanma görülmüştür (Tablo-13). GLUT-1'in diffüz membranöz boyanması periton sitolojisi pozitif olgularda artmıştı ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,01).

Tablo-13: Olgularda periton sitolojisine göre membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı (p=0,01).

	Negatif	Fokal	Diffüz	Toplam
Periton sitolojisi (-)	2 (%4)	43 (%88)	4 (%8)	49 (%84,5)
Periton sitolojisi (+)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	3 (%33,3)	9 (%15,5)

Lenf nodu metastazı ile GLUT-1 membranöz boyanması arasındaki dağılım incelendiğinde, lenf nodu metastazı olmayan toplam 39 olgunun 37'sinde (%94,9) fokal membranöz boyanma, 2'sinde (%5,1) negatif boyanma izlendi. Lenf nodu metastazı olan toplam 11 olgunun 6'sında (%54,6) fokal membranöz boyanma, 3'ünde (%27,3) diffüz boyanma, 2'sinde (%18,1) negatif boyanma izlendi (Tablo-14). Lenf nodu metastazı olan olgularda GLUT-1 diffüz membranöz boyanması daha fazla oranda görüldü ve istatistiksel olarak da anlamlıydı ($p=0.01$).

Tablo-14: Tümörlerde lenf nodu metastazı durumuna göre membranöz GLUT-1 boyanması ($p=0.01$).

	Negatif	Fokal	Diffüz	Toplam
Lenf nodu metastazı yok	2 (%5,1)	37 (%94,9)	0 (%0)	39 (%78)
Lenf nodu metastazı var	2 (%18,1)	6 (%54,6)	3 (%27,3)	11 (%22)

Sınıflandırılmış evre ile GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı arasındaki dağılım incelendiğinde, evre 1 ve evre 2 olan toplam 43 hastanın 39'unda (%90,7) fokal membranöz boyanma izlenirken, 2'sinde (%4,7) diffüz boyanma görüldü. Evre 3 olan toplam 21 hastanın 12'sinde (%57,1) fokal membranöz boyanma izlenirken, 5'inde (%23,8) diffüz boyanma izlendi. İleri evrelerde GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığında artma olduğu saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.007$).

GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı ile menapozal durum, *grade*, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon, myometriyal invazyon derecesi ve oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo-15). GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı ($p<0,01$) ve yoğunluğu ($p<0,01$) yaş ile artmakla beraber, yoğunluğu ile menapozal durum, nükleer *grade*, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, adneks invazyonu, periton sitolojisinin pozitifliği, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, myometriyal invazyon

derecesi ve oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tablo-15: GLUT-1'in boyanma yaygınlığının parametreler ile ilişkisi.

Parametreler	
Tümör tipi	P=0.02
Yaş	$p<0,01$
Menapozal durum	Anlamsız
Tümör grade	Anlamsız
Myometriyal invazyon oranı	Anlamsız
Myometriyal invazyon derecesi	Anlamsız
Servikal invazyon	Anlamsız
Adneks invazyonu	P=0.036
Periton sitolojisi	P=0.01
Lenfovasküler invazyon	Anlamsız
Lenf nodu metastazı	P=0.01
Sınıflandırılmış evre	P=0,007

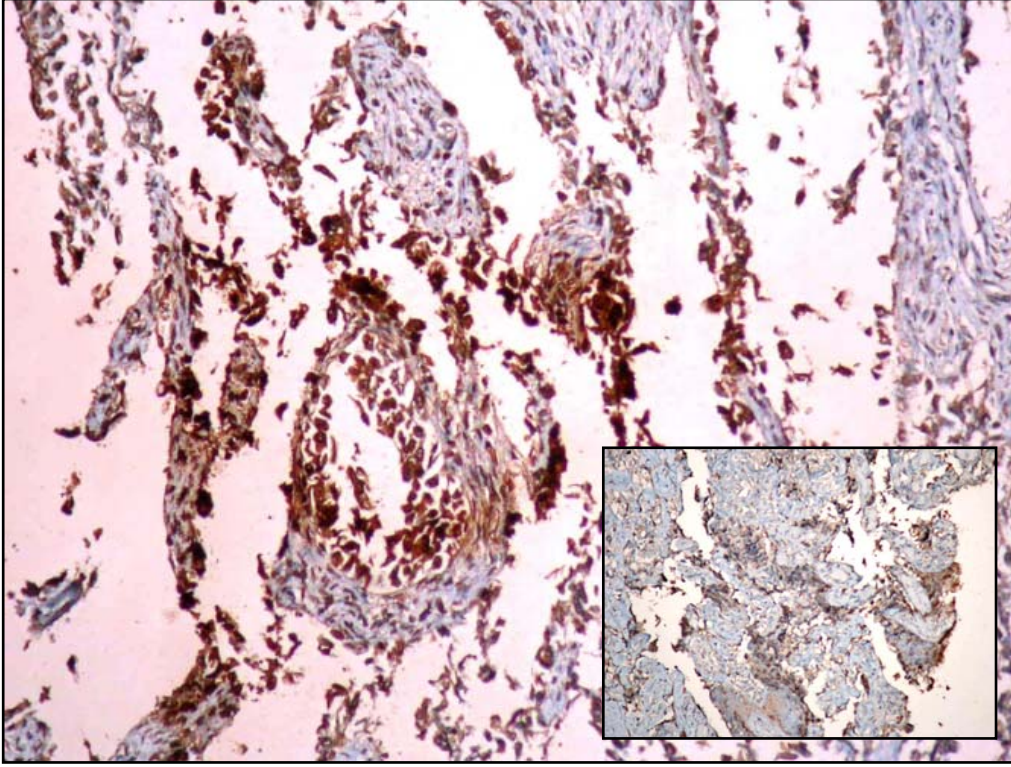
Heparanaz'ın sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yoğunluğu incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 40 olgunun 6'sında (%15) skor 0, 19'unda (%47,5) skor 1, 15'inde (%37,5) skor 2, boyanma izlendi. Seröz karsinom içeren toplam 24 olgunun 2'sinde (%8,3) skor 0, 12'sinde (%50) skor 1, 9'unda (%37,5) skor 2, 1'inde (%4,2) skor 3 boyanma izlendi. Heparanaz'ın sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmasında her iki tümör grubunda benzer oranlarda görüldü, dolayısıyla bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.784$). Ayrıca heparanaz'ın endometrioid ve seröz karsinomlardaki sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmasının kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı olmadığı tespit edildi ($p=0,233$).

Tablo-16: Tümör grubunda (n=64) myometriyal invazyon derecesine göre sitoplazmik/membranöz heparanaz boyanma yoğunluğu (p=0,022).

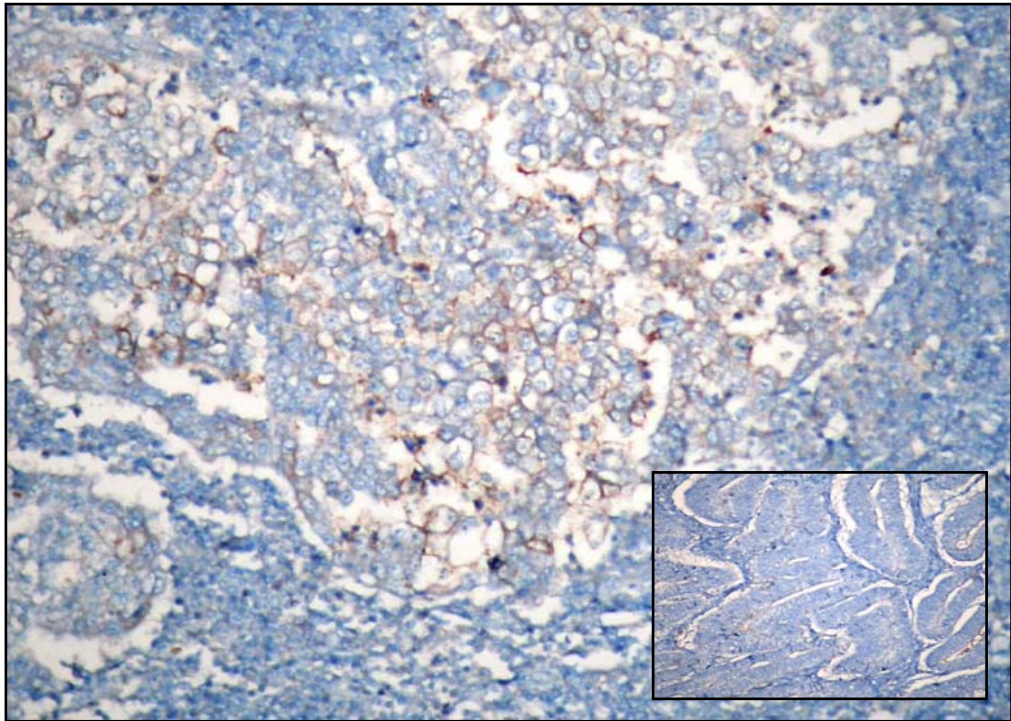
	Skor 0	Skor 1	Skor 2	Skor 3
Myometriyal invazyon yok	0 (%0)	4 (%80)	0 (%0)	1 (%20)
½ üst yarıya invazyon	2 (%8)	15 (%60)	8 (%32)	0 (%0)
½ alt yarıya invazyon	5 (%17,2)	11 (%37,9)	13 (%44,8)	0 (%0)
Serozal invazyon	1 (%20)	1 (%20)	3 (%60)	0 (%0)

Heparanaz'ın boyanma yoğunluğunun myometriyal invazyon derecesi ile ilişkisi değerlendirildiğinde myometriyal invazyon göstermeyen 5 olgudan 4'ünde (%80) skor 1, 1'inde skor 3 (%20); myometriyumun 1/2 üst yarısına invazyon gösteren toplam 25 olgunun 2'si (%8) skor 0, 15'i (%60) skor 1, 8'i (%32) skor 2 boyanma gösterdi. Myometriyumun 1/2 üst yarısına invazyon gösteren toplam 29 olgunun 5'inde (%17,2) skor 0, 11'inde (%37,9) skor 1, 13'ünde (%44,8) skor 2 boyanma; serozal infiltrasyon gösteren toplam 6 olgudan 1'inde (%16,7) skor 0, 2'inde (%33,3) skor 1 ve 3'ünde (%60) skor 2 boyanma gözlemlendi. Heparanaz ile myometriyal invazyon derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,022) (Tablo-16).

Heparanaz boyanma yoğunluğu ile yaş, menapozal durum, grade, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, periton sitolojisinin pozitifliği, servikal invazyon, adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, myometriyal invazyon oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).



Şekil-3: Seröz karsinom olgusunda heparanazın skor 2 sitoplazmik boyanması (x200) ve peritoneal implantındaki aynı derecede boyanması (x200).



Şekil-4: Endometrioid adenokarsinom olgusunun lenf nodu metastazında heparanazın skor3 membranöz boyanması (x200) ve primer tümöründe negatif boyanması (x200).

Endometrioid adenokarsinom olgularından birinde lenf nodu metastazında heparanazın primer tümöre göre artmış ekspresyonunu izlendi (Şekil-4). Diğer tüm olgularda ise intraperitoneal implantları, lenf nodu metastazında, serviks ve adneks invazyonu yaptığı alanlarda primer tümörle karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi (Şekil-3).

Gal-3'ün sitoplazmik boyanma yaygınlığının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yaygınlığı incelendiğinde, endometrioid adenokarsinom toplam 40 olgunun 5'inde (%12,5) skor 1, 12'sinde (%30) skor 2, 9'unda (%22,5) skor 3 ve 3'ünde (%7,5) skor 4 boyanma izlendi. Seröz karsinom içeren toplam 24 olgunun 5'inde (%20,8) skor 1, 6'sında (%25) skor 2, 7'sinde (%29,2) ve 3'ünde (%12,5) skor 3 boyanma izlendi. Gal-3'ün tümörlerdeki sitoplazmik boyanma yaygınlığının azalması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.01$) (Tablo-17). Ancak gal-3'ün sitoplazmik boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yaygınlığı incelendiğinde endometrioid ve seröz karsinomlar arasında fark bulunmadı ($p = 0,556$).

Tablo –17: Tümör ve kontrol grubunda sitoplazmik *galectin-3* boyanma yaygınlığı ($p < 0.01$).

	Negatif	1	2	3	4	Toplam
Seröz	3 (%12,5)	5 (%20,8)	6 (%25)	7 (%29,2)	3 (%12,5)	24 (%100,0)
Endometrioid	11 (%27,5)	5 (%12,5)	12 (%30)	9 (%22,5)	3 (%12,5)	40 (%100,0)
Kontrol	3 (%7,5)	3 (%7,5)	3 (%7,5)	12 (%30)	19 (%47,5)	40 (%100,0)

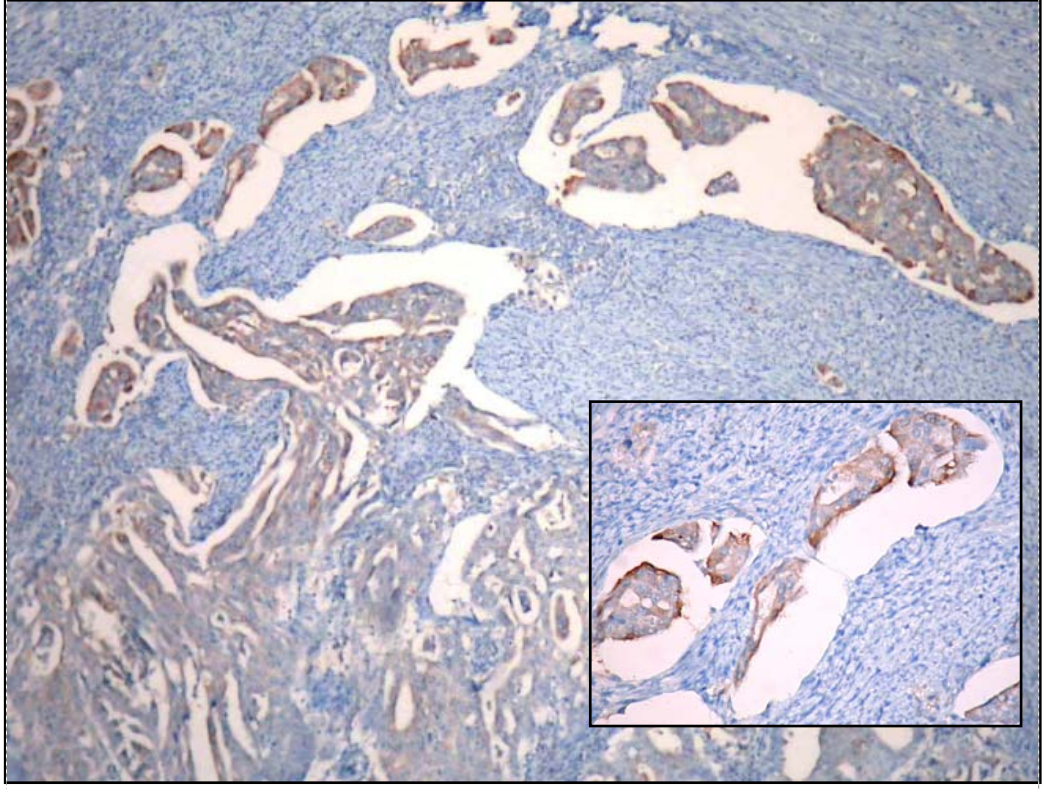
Tablo-18: Tümör ve kontrol grubunda sitoplazmik *galectin-3* boyanma yoğunluğu (p=0,018).

	Negatif	1+	2+	3+	Toplam
Seröz	3 (%12,5)	6 (%25)	10 (%41,67)	5 (%20,83)	24 (%100)
Endometrioid	11 (%27,5)	9 (%22,5)	12 (%30)	8 (%20)	40 (%100)
Kontrol	3 (%7,5)	7 (%17,5)	9 (%22,5)	21 (%52,5)	40 (%100)

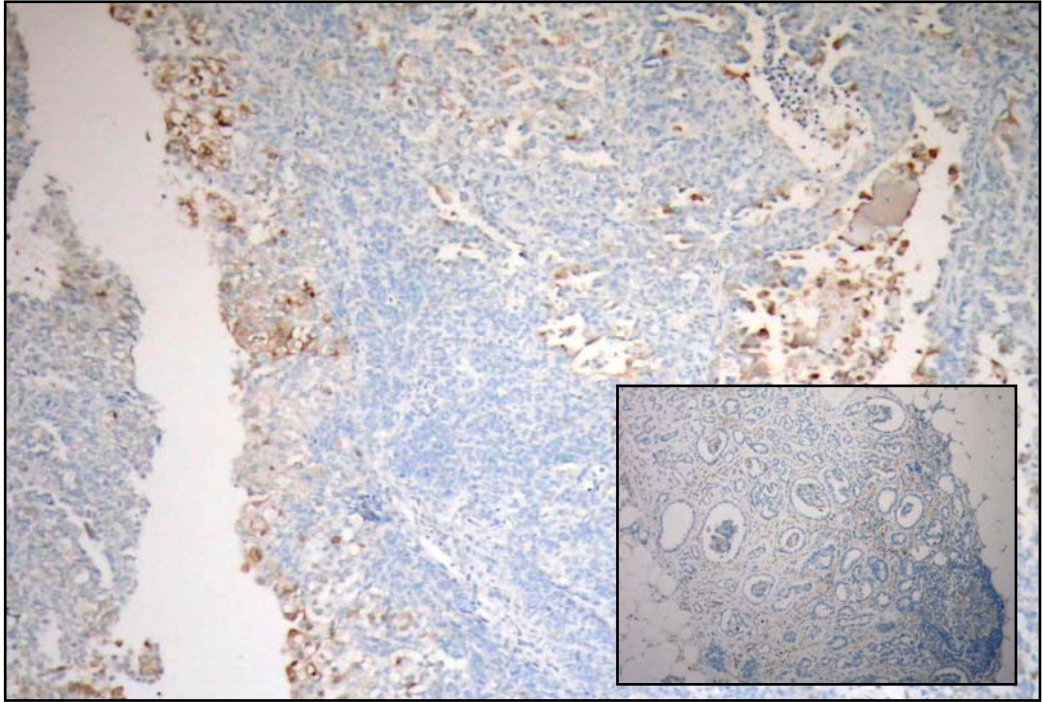
Gal-3'in sitoplazmik boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yoğunluğu incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 40 olgunun 9'unda (%22,5) 1+, 12'sinde (%30) 2+ ve 8'inde (%20) 3+ boyanma izlenirken, seröz karsinom içeren toplam 24 olgunun 6'sında (%25) 1+, 10'unda (%41,67) 2+ ve 5'inde (%20,83) 3+ boyanma izlendi. Bu iki tümör grubu, kontrol grubu ile yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında gal-3'ün ekspresyonunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0,018) (Tablo-18). Ancak gal-3'ün sitoplazmik boyanmasının endometrioid ve seröz karsinomlar arasındaki yoğunluğu incelendiğinde endometrioid ve seröz karsinomlar arasında fark bulunmadı (p=0,536).

Gal-3 boyanma yaygınlığı (p=0,06) ve yoğunluğu (p=0,044) yaş ile azalmakta olup, menapozal durum, *grade*, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, pozitif periton sitolojisi, servikal invazyon, adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon, myometriyal invazyon derecesi ve oranı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0.05).

Gal-3'ün primer tümördeki ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, adneks veya serviks invazyonu yaptığı lokalizasyonlardaki ekspresyonu arasında çoğu olguda fark görülmedi. Üç SK olgusunda, 1 lenf nodunda primer tümöre göre gal-3 ekspresyon artışı, diğer bir tanesinde primer tümörde güçlü yaygın pozitifken lenf nodunda negatiflik (Şekil-6), bir diğerinde primer tümörde negatifken peritoneal implantında



Şekil-5: Endometrioid adenokarsinom olgusunun primer tümöründe *galectin-3* sitoplazmik 1+ boyanması (x200) ve embolisinde artmış *galectin-3* ekspresyonu (x400).



Şekil 6: Seröz karsinom olgusunda *galectin-3* 2+ sitoplazmik boyanması (x200) ve lenf nodu metastazında negatif boyanması (x200).

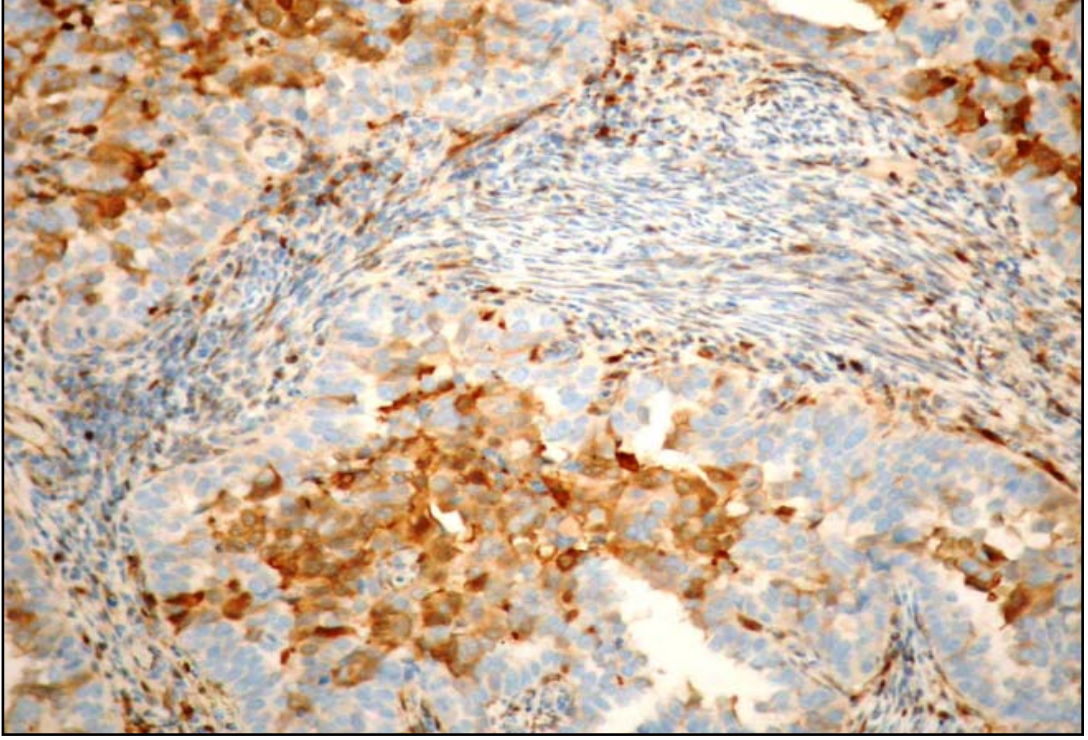
pozitiflik izlendi. Bir EA olgusunda primer tümörde negatifken, lenf nodu metastazında diffüz pozitif saptandı. Bir EA olgusunda vasküler embolide tümöre göre daha şiddetli (Şekil-5); bir SK olgusunda ise vasküler embolide gal-3 ekspresyonu azalması dikkati çekti.

Endometrioid ve seröz karsinomlarda tümöral hücrelerde sadece bir olguda sitoplazmik yanısıra membranöz ve 2 olguda da sitoplazmik yanısıra nükleer boyanma izlendi. Ayrıca endometrioid tümörlerden 2 tanesinde skuamöz metaplazi mevcut olup bu alanlarda gal-3 ile 3+ boyanma gözlemlendi.

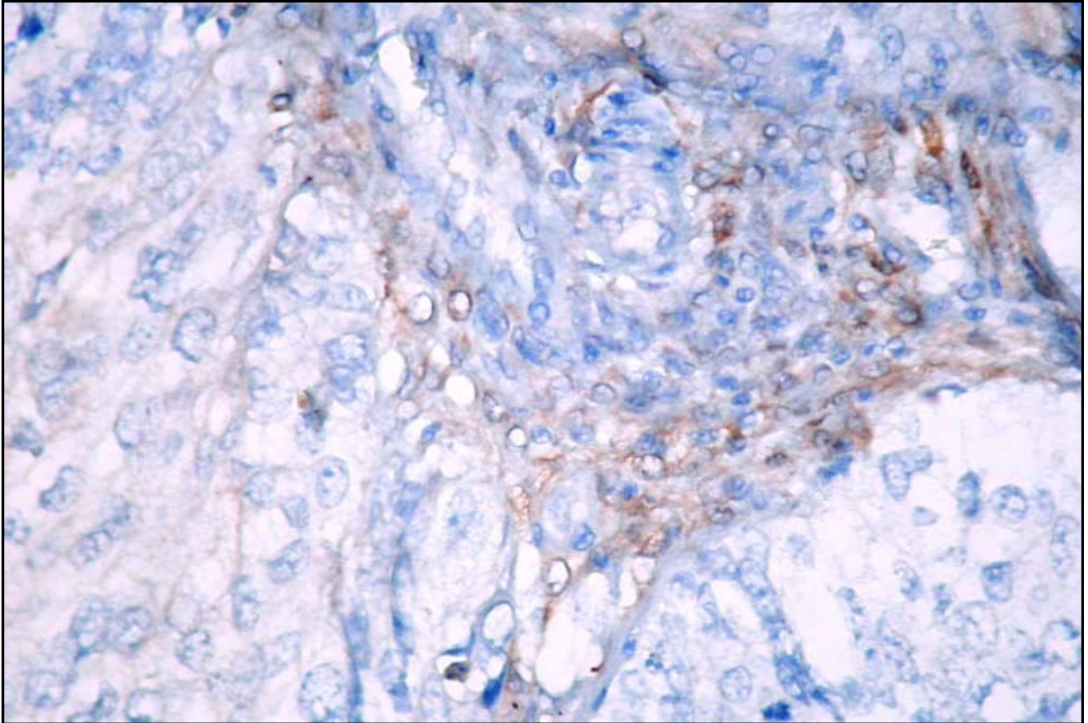
Endometrioid ve seröz karsinomların stromasındaki gal-3'ün sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması arasındaki dağılımı incelendiğinde endometrioid adenokarsinom toplam 40 olgunun 31'inde (%77,5) negatif boyanma ve 9'unda (%22,5) pozitif boyanma gözlemlendi. Seröz karsinom içeren toplam 24 olgunun 11'inde (%45,8) negatif boyanma ve 13'ünde (%54,2) pozitif boyanma izlendi (Tablo-19). Endometrioid ve seröz karsinomların stromasındaki gal-3'ün sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.01$). Ayrıca tümör grubu, kontrol grubu ile gal-3'ün stromal boyanması açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$).

Tablo-19: Tümörlerde stromal sitoplazmik/nükleer *galectin-3* boyanması ($p<0.01$).

	Negatif boyanma	Pozitif boyanma	Toplam
Seröz karsinom	11 (%45,8)	13 (%54,2)	24 (%100,0)
Endometrioid adenokarsinom	31 (%77,5)	9 (%22,5)	40 (%100,0)
Kontrol grubu	6 (%15)	36 (%85)	40 (%100,0)



Şekil-7: Endometrioid adenokarsinom olgusunda epitelyal ve stromal *galectin-3* sitoplazmik boyanması (x200).



Şekil-8: Endometrioid adenokarsinom olgusunda *galectin-3*'ün epitelyal negatif ve stromal pozitif boyanması (x400).

Lenf nodu metastazı olmayan toplam 39 olgudan 32'sinde (%82) stromada gal-3 pozitif, 7'sinde (%18) negatif; lenf nodu metastazı olan toplam 11 olgudan 4'ünde (%36) stromada gal-3 pozitif, 7'sinde (%64) negatif saptanmıştır. Gal-3'ün stromal boyanma yoğunluğu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,006$). Gal-3'ün stromal ekspresyonu azaldıkça lenf nodu metastazı artmaktaydı.

Gal-3'ün stromal boyanma yoğunluğu ile yaş, menapozal durum, *grade*, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, pozitif periton sitolojisi, serviks ve adneks invazyonu, lenfovasküler invazyon ve myometriyal invazyon derecesi ve oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). Gal-3 stromal boyanması ile gal-3 epitelyal boyanması (yaygınlık x yoğunluk) arasında pozitif korelasyon saptandı ($p<0.01$).

Çalışmada kullandığımız GLUT-1, heparanaz ve gal-3 boyamalarının östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67 ve p53 ile *oneway ANOVA* ve T-testi kullanılarak yapılan değerlendirilmesi şu şekildeydi:

GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı ile östrojen ve progesteronun nükleer boyanması arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p=0,033$ ve $p=0,014$) (Tablo-20).

Heparanaz'ın tümörlerdeki boyanma yoğunluğu ile östrojen, progesteron, Ki-67 ve p53 nükleer boyanma oranları ve c-erbB-2 membranöz boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Gal-3'ün sitoplazmik boyanma yoğunluğu ile östrojenin nükleer boyanması arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu ($p=0,046$).

Gal-3'ün stromal sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması ile östrojen, progesteron ve Ki-67'nin nükleer boyanması arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $p=0,022$, $p=0,0009$ ve $p=0,045$).

Gal-3'ün stromal sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması ile c-erbB-2'nin membranöz boyanması arasında pozitif korelasyon mevcuttu ($p=0,024$).

Tablo-20: GLUT-1 membranöz boyanmasının yaygınlığının östrojen progesteron ile ilişkisi (n=64).

GLUT-1 yaygınlığı	Östrojen	Progesteron
Negatif	13,33±28,05	44,17±38,00
Fokal	30,88±30,31	42,02±35,76
Diffüz	2,86±7,56	0,71±1,89
P	0,033	0,014

Kontrol grubunda normal endometriyum ile hiperplazik endometriyum GLUT-1'in membranöz boyanması hem yaygınlığı hem de yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında, proliferatif endometriyumlarda membranöz boyanma hiç izlenmedi. Sekretuar endometriyum içeren 5 olgudan 4'ünde 1+, 1'inde de 2+ boyanma gözlendi (Şekil-10). Basit hiperplazi olgularından 6'sında fokal 3+; kompleks hiperplazi olgularının 7'sinde fokal 3+ boyanma izlenmiştir (Şekil-9). GLUT-1'in ekspresyonun yaygınlığı ve yoğunluğu, sekretuar endometriyumdan kompleks hiperplaziye doğru lineer olarak artmaktaydı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-21 ve 22) ($p<0,01$). Hiperplazi olgularıyla normal endometriyumdaki GLUT-1 ekspresyonu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,012$) iken basit ve kompleks hiperplazi olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,86$).

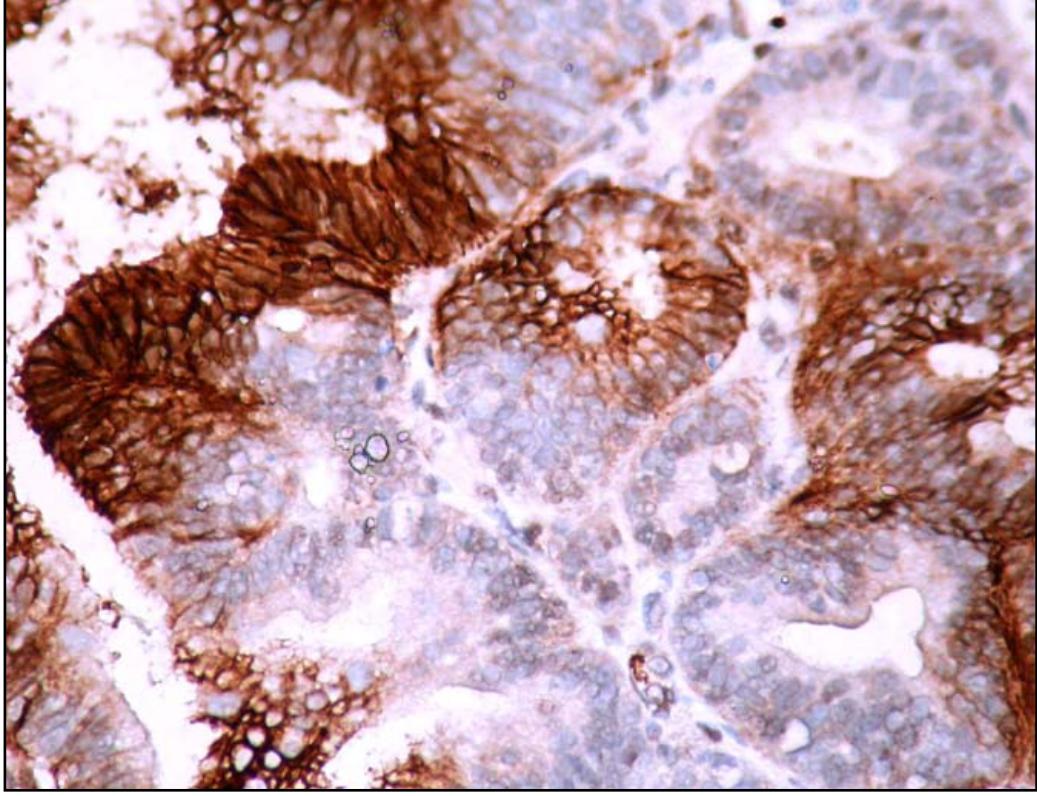
Tablo-21: Kontrol grubunda (n=40) membranöz GLUT-1 boyanma yaygınlığı (p=0,008).

	Negatif	Fokal	Diffüz
Proliferatif	10(%100)	0(%0)	0(%0)
Sekretuar	5(%50)	5(%50)	0(%0)
Basit atipisiz	4(%40)	6(%60)	0(%0)
Kompleks atipik	3(%30)	7(%70)	0(%0)

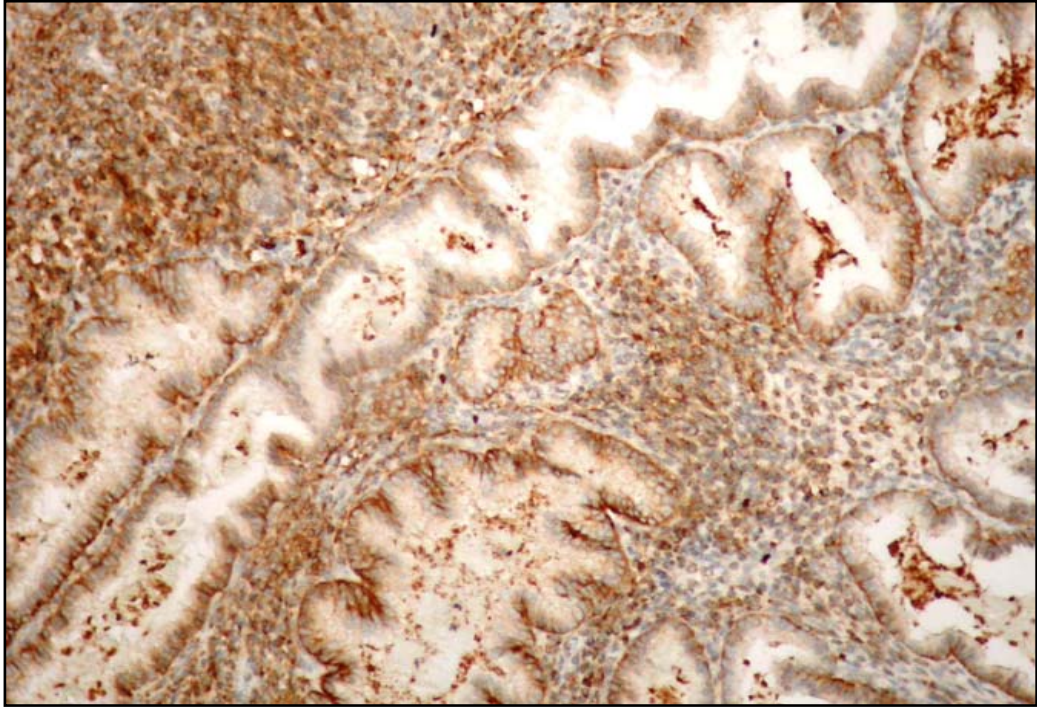
Tablo-22: Kontrol grubunda (n=40) membranöz GLUT-1 boyanma yoğunluğu (p<0,01).

	Negatif	1+	2+	3+
Proliferatif	10(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)
Sekretuar	5(%50)	4(%40)	1(%10)	0(%0)
Basit atipisiz	4(%40)	0(%0)	0(%0)	6(%60)
Kompleks atipik	3(%30)	0(%0)	0(%0)	7(%70)

Kontrol grubundaki normal endometriyum ile hiperplastik endometriyumda heparanaz'ın sitoplazmik ve/veya membranöz boyanması karşılaştırıldığında, proliferatif endometriyumlardan 5'i negatif, 3'ü skor 1, 2'sinde skor 2 boyanma izlendi. Sekretuar endometriyumlarda 3'ü negatif, 4'ü skor 1, 3'ü skor 2 olmak üzere boyanma izlendi. Basit hiperplazi olgularından 3'ü negatif, 5'i skor 1, 2'si skor 2; kompleks hiperplazi olgularının 1'i negatif, 7'si skor 1, 1'i skor 2 boyanma gözlemlendi. Heparanazın ekspresyonu normal endometriyum ile hiperplazi olgularında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,564).



Şekil-9: Kompleks atipi gösteren endometriyumda olgusunda GLUT-1'in fokal 3+ membranöz boyanması (x400).



Şekil- 10: Sekretuar endometriyumda GLUT-1'in fokal 2+ membranöz boyanması (x200).

Kontrol grubunda normal endometriyum ile hiperplastik endometriyum gal-3'ün sitoplazmik boyanma yaygınlığı karşılaştırıldığında, proliferatif endometriyumlarda 2'si negatif, 2'si skor 1, 2'si skor 3, 4'ü skor 4; sekretuar endometriyumda 1'i negatif, 2'si skor 3, 7'si skor 4 boyanma izlendi. Basit hiperplazi olgularından 1'i skor 1, 1'i skor 2, 4'ü skor 3 ve 4'ü skor 4; kompleks hiperplazi olgularının 2'si skor 2, 4'ü skor 3 ve 4'ü skor 4 boyanma göstermiştir.

Kontrol grubunda normal endometriyum ile hiperplastik endometriyum gal-3'ün sitoplazmik boyanma yoğunluğu karşılaştırıldığında, proliferatif endometriyumlarda 2'si negatif, 2'si 1+, 2'si 2+ ve 4'ü 3+; sekretuar endometriyumlarda 1'i negatif, 1'i 1+, 1'i 2+ ve 7'si 3+ olarak değerlendirildi. Basit hiperplazi olgularından 2'sinde 1+, 4'ünde 2+ ve 4'ünde 3+ ; kompleks hiperplazi olgularının 2'sinde 1+, 2'sinde 2+ ve 6'sında 3+ boyanma izlendi. Gal-3'ün sitoplazmik boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu, normal endometriyumda ve hiperplazi olgularında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi (yaygınlık: $p=0,317$), (yoğunluk: $p=0,586$).

Kontrol grubunda normal endometriyum ile hiperplastik endometriyumun stromasında gal-3'ün sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması karşılaştırıldığında, proliferatif endometriyumlardan 3'ünde negatif, 7'sinde pozitif; sekretuar endometriyumlardan 1'inde negatif, 9'unda pozitif boyanma izlenmiştir. Basit hiperplazi olgularından 2'sinde negatif, 8'inde pozitif; kompleks hiperplazi olgularının 10'unda da pozitif boyanma izlenmiştir. Gal-3'ün stromal sitoplazmik veya nükleer boyanma yoğunluğu, normal endometriyumda ve hiperplazi olgularında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,27$).

Kontrol grubundaki basit ve kompleks hiperplazi olguları arasında heparanaz; gal-3'ün epitelyal ve stromal boyanmaları açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

TARTIŞMA

Endometriyal karsinomlar kadın genital sisteminin en sık tümörüdür ve bütün uterin tümörlerin %97'sini oluşturmaktadır (1). Amerika Birleşik Devletlerinde ise endometriyal karsinomlar, kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Ülkeden ülkeye değişmekle beraber Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da, gelişmekte olan ülkelere göre daha sık görülmektedir (20). Son 20 yılda özellikle yaşam beklentisinin artmasıyla endometriyum adenokarsinomları nedeniyle olan mortalite oranı %100'den fazla artmıştır (94).

Endometriyal karsinomlar ile ilgili birçok çalışma yapılmış, klinikopatolojik prognostik parametreler tanımlanmış ve skorlama sistemleri geliştirilmiştir (95). İleri evre endometriyum karsinomlarında kullanılabilecek daha efektif tedavilerin geliştirilmesi için invazyon ve metastazı kontrol eden mekanizmaların açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Biz de bu çalışmada, endometriyum karsinomlarının iki alt tipinde östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67 ve p53 yanı sıra GLUT-1, heparanaz ve gal-3 ekspresyonunu klinik ve histopatolojik verilerle karşılaştırarak, endometriyum karsinomlarında bu üç immunhistokimyasal *marker*ın ekspresyonunu araştırdık.

Endometriyal karsinomların en sık görülen histopatolojik tipini endometrioid adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar ise birlikte endometriyoid kanserlerin %1-10'undan sorumludurlar (1,20). Bu çalışmada saf seröz ve seröz komponent içeren olgular tümör grubunun %37,5'ünü oluşturmaktaydı. Endometrioid ve seröz karsinom görülme yaşlarının arasında beklenildiği gibi yaklaşık 10 yıl fark vardı.

Yüksek grade, histopatolojilerinin bir parçası olarak daha çok seröz karsinomlarda izlendi. Serviks invazyonu ve lenf nodu metastazı seröz karsinomlarda

daha sık görüldü. Myometriyal invazyon oranının, myometriyal invazyon derecesine göre çok daha güvenilir bir prognostik göstergeç olabileceği düşünöldü. Myometriyal invazyon oranı 1'e yaklaştıkça lenf nodu metastazı, adneks invazyonu, pozitif periton sitolojisi görölme oranı da evre ile beraber yükselmekteydi. Seröz karsinomlarda (SK) myometriyal invazyon oranı ortalama 0,3 iken, endometrioid adenokarsinom (EA)'larda yaklaşık 0,5'dir. SA'daki myometriyal invazyon oranının daha düşük olmasına, 10 olguda lenf nodu disseksiyonu yapılmaması ve 3 olguda da periton sitolojisi değeriendirilmemesine rağmen 24 olgudan 10'u evre 3 idi. Bu da SA'ların ne kadar agresif seyirli olduğunu göstermektedir. Pozitif periton sitolojisi oranının iki tümör alt tipinde karşılaştırıldığında farklılık göstermemesi, 6 olguda periton sitolojisi değeriendirilmesi yapılamaması nedeniyle olduğu düşünöldü.

Normal endometriyal glandüler hücreler, bazı endometriyal hiperplaziler ve karsinomlar östrojen ve progesteron reseptör ekspresyonu göstermektedir (96). Bu çalışmada, premenapozal dönemdeki olguların tümörlerinde östrojen ekspresyonu daha yüksek oranda bulundu. Premenapozal dönemdeki kadınlar menapoza yaklaştıkları için anovulatuvar siklusları artıyor; yani daha çok östrojenin dominant olduğu progesteronun koruyucu etkisinden mahrum kaldıkları bu dönem endometriyal karsinogenezin başlamasına zemin hazırlıyor olabilir (22, 23, 24).

Progesteron reseptörleri (PR) endometriyumun gelişmesinde ve diferansiyasyonunda görevli ligandlar ile aktive edilen nükleer transkripsiyon faktörüdür. Progesteron özellikle DNA'ya bağlanarak etkisini gösterir. PR'nin yüksek ekspresyonu daha iyi prognoz, hastalıksız yaşam ile ilişkilidir. Bugüne kadar endometriyal karsinomlarda tespit edilmiş en kuvvetli prognostik parametredir (97, 98). Normal endometriyumda progesteron, diferansiyasyonu arttırarak, östrojen reseptörlerini *downregüle* ederek ve aktif östrodiölü daha az aktif östrona dönüştürerek östrojenin etkilerini azaltır (99). Aksine timomalarda ise PR gen transkripsiyonunun östrojen ile artıp aynı zamanda yüksekliği korumasını sağladığı belirtilmiştir (100). Çalışmamızdaki endometriyal kanser olgularında da östrojen ve progesteron ekspresyonu paralellik göstermekteydi. Endometriyal kanserlerde görölen steroid reseptör ekspresyonu başta grade olmak üzere birçok klinikopatolojik

faktör ile korele bulunmuştur (101). EA ve SA'larda literatür ile uyumlu olarak grade ve evre yükseldikçe östrojen ve progesteron ekspresyonu azalmakta olup östrojen pozitif periton sitolojisi olan; progesteron ise lenfovasküler invazyonu olanlarda azalmaktadır. Lenfovasküler invazyon gösteren endometrial karsinomlarda iki çalışmada progesteron ekspresyonunun azalması gösterilmişken (67, 68), bugüne kadar pozitif periton sitolojisi ile östrojen ekspresyon kaybı ilişkilendirilmemiştir.

c-erbB-2, tip 2 (seröz ve berrak hücreli) endometriyum tümörlerinde görülen gen anormalliklerinden biridir (102) ve EGFR'ye morfolojik ve fonksiyonel olarak benzerlikler gösterir, dolayısıyla c-erbB-2 amplifikasyonu epitelyal hücre proliferasyonuna neden olur (103). c-erbB-2'nin ekspresyon artışı memede olduğu gibi kötü prognozla ilişkilidir (104). c-erbB-2 ekspresyon artış prevalansı endometriyumun seröz karsinomlarında meme ve overde görülenden çok daha fazla saptanmış (73). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak c-erbB-2'nin boyanmasını tümör alt tipleri arasında değerlendirdiğimizde SK'larda belirgin artmıştır (72). Literatür ile uyumlu olarak yaş ile de artış göstermekteydi (74). Endometrial kanser hücre kültürlerinde östrojenin fosforilasyonu ile c-erbB-2 ekspresyonunun arttığı dolayısıyla mitotik aktiviteyi de arttırdığı bildirilmiştir (103). Literatürü destekleyici şekilde grade ile ekspresyonu artmakta ayrıca servikal invazyon ve Ki-67 ile de ilişkili bulundu (105).

Bu çalışmada, östrojen ve c-erbB-2 arasında negatif korelasyon saptandı. Olgularımız arasında özellikle p53(-) SK'larda c-erbB-2 Skor 3 boyanma göstermekteydi. Bu da, c-erbB-2 amplifikasyonu, postmenapozal dönemde hormon bağımsız endometriyum tümörlerinin gelişmesinde etkin mekanizmalardan biri olabileceğini destekleyici bir bulgudur.

Ki-67, hücre proliferasyonunu ölçmede kullanılan önemli bir belirleyicidir. Hücre siklusunda G0 fazı dışında G1, G2, S ve M fazlarında eksprese edilen monoklonal bir antikordur. Ki-67 endometriyal tümörde proliferatif aktiviteyi ve agresif gidişi göstermede yardımcıdır (105-107). Tümörlerde diferansiyasyon

azaldıkça, andiferansiye karsinomlarda olduğu gibi proliferatif aktivite dolayısı ile Ki-67 oranının artması beklenir. Endometriyum karsinomlarında Ki-67 pozitiflik oranının hiperplaziden adenokarsinoma doğru arttığı bildirilmiştir (108). Seröz adenokarsinomlarda Ki-67 pozitifliği %40-50 oranlarında görülür (109) ve p53 ile koreledir (107). Bu çalışmada da, endometriyum karsinomlu olgularda Ki-67 ile p53 arasında pozitif korelasyon mevcuttu ancak differansiyasyon azaldıkça istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir yükselme gösterdi. İki tümör alt grubu arasındaki Ki-67 ekspresyonu da anlamlı değildi. Bu nedenle yüksek *gradeli* endometrioid ile seröz karsinom ayırıcı tanısında Ki-67 ekspresyonunun yardımcı olamayacağı düşünüldü.

P53, tümör supressör gen proteinidir. Hücre siklusunda, DNA tamir ve programlı hücre ölümünde görevlidir. Kanserlerin %50'sinde p53 mutasyonu saptanmıştır (110). p53 ekspresyonu endometriyum adenokarsinomlarında çok yaygın çalışılmıştır ve p53 ekspresyonunun endometriyum karsinomlarındaki prognostik önemi tartışmasızdır (111,112). P53 mutasyonu ileri evre, kötü differansiye endometrioid adenokarsinomların %43'ünde; seröz karsinomların %90'ında mevcuttur (5, 113, 114). Ancak her p53 negatifliği p53 mutasyonunu ekarte ettirmez. *Frameshift* mutasyonları ve *stop kodonları* proteinin dallanmasına ve immunohistokimyasal yöntemlerle saptanamamasına neden olabilir (5). Bazı az differansiye endometriyum tümörlerinde endometrioid ve seröz alt tiplerin ayrımında oldukça yararlı olduğu bilinmektedir. Aynı zamanda papiller paterndeki endometriyum karsinomlarının ayırıcı tanısında da önemlidir (5, 6, 113, 115). Bu çalışmada SK'larda p53 ekspresyonu belirgin yüksek saptandı; ayrıca yaş ile p53 arasında anlamlı bir ilişki izlendi. p53 mutasyonunun, SK'larda karsinogenezin erken döneminde gerçekleştiği düşünülmektedir (6). Bu çalışmada, p53 pozitifliğinin yaş ile artışının sonucunda SK'ların daha ileri yaşta görülmesine neden olduğu düşünüldü. Genelde yoğun, diffüz p53 boyanması stabil p53 mutasyonunu doğru bir şekilde gösterse de özellikle *transient* vahşi tip p53'ün fokal olması oransal olarak hangi üst sınıra kadar temsil edildiği belirsizdir (116). Yaptığımız çalışmada EA'lardaki ortalama p53 ekspresyonu %13,10; SK'larda ise %52,08'dir.

Her iki tümör grubu beraber incelendiğinde de pozitif periton sitolojisi, lenf nodu metastazı, serviks ve adneks invazyonu olan olgularda p53 ekspresyonu artmıştı. Bu bulgular seröz karsinomların agresif seyirli tümörler olduğunu desteklemektedir (51,72). Ayrıca bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak p53 artışı ile aynı zamanda progesteron ekspresyonu da azalıyordu (1,76).

Kanser hücreleri oluştukları lokalizasyonda veya buldukları lokalizasyondan ayrıлып invaze olacakları yeni lokalizasyona kadar mutlaka enerjiye, dolayısıyla glukozu ihtiyaç duyarlar. Tümör hücresi, membranındaki glukoz taşıyıcı reseptörlerin artışı ile tümör hücresi içindeki optimum ortamı oksijensiz glikozilasyonu arttırarak sağlıyor olabilir. GLUT-1, glukoz taşınmasından sorumlu, enerjiye ihtiyaç duymayan bir transmembran taşıyıcısıdır (78). Çoğu normal epitelde eksprese edilmezken malignitelere upregüle olmaktadır. Bu açıdan malign transformasyonun potansiyel belirteci olma adayıdır (117). Yapılan çalışmalarda böbrek, akciğer, kolon, mide, beyin, karaciğer ve memede GLUT-1 mRNA'sının belirgin arttığı tespit edilmiştir (118-124).

Çalışmamızda GLUT-1 endometrioid ve seröz karsinomlarda membranöz paternde izlendi. EA'larda daha çok fokal; SK'larda diffüz membranöz boyanma baskın olarak izlendi. Ancak GLUT-1'in membranöz boyanma yoğunluğu EA ve SK arasında farklı değildi. EA'larda görülen anti-stromal boyanma paterninin SK'larda diffüz olması hipoksiden bağımsız onkojenler yoluyla olabilecek direkt bir indüksiyon olabileceğini düşündürdü (125). Hipoksi ile indüklenebilen faktör-1 geninin tümör çevresi mikroçevredeki değişiklikler dışında VHL (Von Hippel Lindau) supresör gen defekti içeren herediter veya sporadik böbrek tümörlerinde aktive olduğu bildirilmiştir (126). Ras onkogeninin GLUT-1'e ait HIF-1alfa (*hypoxia inducible factor-1alfa*) reseptörüne bağlanarak tümör hücrelerinin glukoz kullanımını arttırdığı izlenmiştir (127). HIF-1alfa yanı sıra c-myc, insulin-like growth factor-1 ve tumor necrosis factor-alfanın da GLUT-1 ekspresyonunu indüklediği belirtilmiştir (128-131). HIF-1'in bloke edildiği gen terapileri sonrası uygulanan *etoposide*, *carboplatin* terapilerinin ve radyoterapinin daha etkili olduğu ve hatta tedaviye refrakter olgularda HIF aktivasyonu olduğu öne sürülmüştür (132).

Kontrol grubundaki hiperplazi olgularında normal endometriyum ile karşılaştırıldığında hem yaygınlık hem de yoğunluk açısından GLUT-1 ekspresyonunda artış saptandı. Böylece membranöz GLUT-1 ekspresyon artışının hiperplazi-karsinom sekansında baştan beri olduğu düşünüldü. GLUT-1'in yaygınlığının ve yoğunluğunun, yaş ile arttığı tespit edildi. Bunun da SK'ların daha ileri yaşta görülmesine neden olduğu düşünüldü.

Over tümörlerinde yapılan bir çalışmada artmış GLUT-1 ekspresyonunun yüksek lenf nodu metastazı ile korele olduğu bulunmuş (133). Kolon kansinomlarında yapılan bir çalışmada ise %50'den fazla GLUT-1 ekspresyonu gösteren olguların mortalite oranlarının %50'den az ekspresyon gösterenlerden 2.3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (134). GLUT-1, adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, pozitif periton sitolojisi ve sınıflandırılmış evre gibi klinikopatolojik prognostik faktörler ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak endometriyum kanserlerinde hiperplazi-karsinom sekansının progresyonu ve invazyonunda GLUT-1'in önemli bir reseptör olduğunu söyleyebiliriz.

Hipoksik koşullar altında büyüyen tümörlerin daha agresif davranışlı, kemo ve radyorezistan oldukları ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (133-135). GLUT-1'in yaygınlığı kötü prognostik faktör gibi görünse de bu tümörlerin hem *2-(18F)-fluoro-2-deoxy-Dglucose* (FDG) PET ile tespitleri kolay hem de kemoterapiye yanıtlarının çok iyi olduğuna dair çalışmalar da yapılmıştır (136-142). Normal epitelin GLUT-1 eksprese etmediği düşünülürse glukoza bağlı sitotoksik ajanlar tümöre daha spesifik etkiler ve daha az direnç gösterip daha az yan etki yapabilir. Glukoza bağlı nitrik oksit donörünün, *S-nitroso-N-acetyl-penicillamine* (SNAP) overyan kanser hücrelerinde sadece SNAP'dan 5000 kat daha sitotoksik olduğu bildirilmiştir (143).

Son zamanlarda steroid reseptör sinyalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda steroid reseptör kofaktörü adında moleküller tanımlanmıştır. Bu faktörler steroid reseptörlerine bağlanarak koaktivatör veya kosupresör olarak fonksiyon görebilmektedirler (144-146). GLUT-1'in tümör hücrelerindeki steroid reseptörlerle etkileşimi hakkındaki *in vitro* çalışmalarda sadece östrojen veya progesterona maruz

kalan endometriyal hücrelerde GLUT-1 ekspresyonunun upregüle olduğu ancak her ikisi birlikte uygulandığı zaman bu etkiyi tersine çevirdiği bildirilmiştir ve bu etkiyi de post-transkripsiyonel modifikasyonlar ile gerçekleştirebileceği savunulmuştur. (147). Yine endometriyum stromal hücrelerinde mRNA ölçülerek yapılan bir başka çalışmada ise GLUT-1'in steroid reseptörleriyle etkileşime girmedikleri saptanmıştır (80). Çalışmamızda GLUT-1 ekspresyonu artıka tümör grubunda östrojen ve progesteron ekspresyonu azalmaktaydı. Sonuç itibari ile SK'larda diffüz GLUT-1 boyanması belirgin olarak izlendiği için dolaylı olarak östrojen ve progesteron ekspresyon azalması saptanmış olabilir.

Endometriyal karsinomların ortalama %60'ı ER/PR eksprese etmektedir. Progestasyonal ajanlar endometriyal hiperplazi ve kanserde en sık kullanılan hormonal tedavidir. Ancak progesterin tedavisine %10–20 oranında cevap vermektedir (148). Bunun altında yatan sebeplerden biri GLUT-1 ekspresyon düzeyi olabilir.

Cerrahi patolojide endometriyal hiperplaziler, en sık *overdiagnose* yapılan lezyonlardan biridir (149). Karsinoma dönüşme riski daha yüksek olduğu için atipiyi tespit etmek daha önemli olsa da bu *interobserver* ve *intraobserver* değişmektedir (150). Bu açıdan kesin ayırıcı tanıyı sağlayacak bir *marker* hem klinisyenin hem de hastanın yararına olacaktır. 14 adet basit hiperplazi, 17 adet atipisiz kompleks hiperplazi ve 17 adet atipili kompleks hiperplazili olgunun bulunduğu bir çalışmada sadece basit hiperplazi (atipili ve atipisiz) olguların hepsi negatif; kompleks atipisiz hiperplazili 4 olgu, kompleks atipik 12 olguda GLUT-1 ile fokal 3+ boyanma göstermiştir. Bu bulgular ile atipi içeren hiperplazileri ayırt etmede kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (79). Ancak bizim çalışmamızda basit atipisiz ve kompleks atipik olguların GLUT-1 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından belirgin bir fark izlenmedi.

Normal endometriyuma ait 20 olguyla beraber değerlendirildiklerinde aralarında proliferatif endometriyumdan kompleks atipik hiperplaziye doğru lineer bir artış mevcuttu. Hiperplazi olgularıyla normal endometriyumdaki GLUT-1

ekspresyonu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu için hiperplazinin, benign proliferatif lezyonlardan ayırımında yararlı olabileceği fikrine varıldı. Ancak kompleks atipik ile basit atipisiz hiperplazi ayırımında güvenilir olmadığı düşünöldü. Kontrol grubumuzda atrofik endometriyum ve endometriyal intraepitelyal neoplazi bulunmasa da; bir çalışmada GLUT-1'in endometriyal intraepitelyal neoplaziyi atrofik endometriyumdan ayırt etmede değerli olabileceği bildirilmiştir (151).

Daha önce yapılan 3 çalışmada normal endometriyumda GLUT-1 ekspresyonu hiç saptanmamıştır (79, 151, 152). Çalışmadaki sekretuar endometriyum grubunda yer alan 5 adet olgudan 4'ünde fokal 1+ ve 1'inde 2+ boyanma izlendi. Overyan hormonlar olan östrojen ve progesteronun, endometriyumun normal fonksiyonunun kontrol edilmesinde önemli rolleri bulunmaktadır. Proliferatif fazda östrojen epitelyal ve stromal komponentin proliferasyonunu stimüle eder; sekretuar fazda ise progesteron glanduler diferansiyasyon ve glikojenezi sağlamakla beraber östrojen aracılı proliferasyonu da inhibe eder (153). Sekretuar fazdaki glikojenez, bir miktar oksijensiz glikoliz artışı dolayısıyla GLUT-1 ekspresyon artışı görmemizi açıklayabilir.

Heparanaz, bir endo-beta-glukozidaz olup hem normal epitelde hem de tümöral hücrelerde heparan sülfat bağlarını koparır (81). Bu enzimin melanomda, mide, mesane, pankreas, karaciğer, kolon ve oral karsinomlarda lokal invazyon, uzak metastaz ve neovaskölarizasyonda önemli rolleri olduğu saptanmıştır (154-161). Watanabe'nin PCR ile yapılan çalışmasında 14'ü evre 3 olan toplam 40 endometrium karsinom olgusunda heparanaz ile mikrodamar dansitesi (MVD) arasında korelasyon bildirilmiştir (162). Heparanaz sadece bazal membran bütönlüğünü bozmakla kalmaz, heparan sülfat proteoglikanlara bağlı anjiyogenezde görevli büyüme hormonlarının salınmasına neden olur (163).

Heparanaz'ın sitoplazmik ekspresyonu tümör grupları arasında ve diğer parametreler (myometriyal invazyon derecesi dışında) ile karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi. Hatta tümör ve kontrol grubundaki olguların ekspresyon ortalamaları bile

literatürün aksi yönündeydi (sırasıyla 1,07 ve 2,5). Birçok tümörde upregüle olurken sadece glioblastoma multiforme (GBM) ve prostat kanserinde downregüle olmaktadır (164,165). Elde edilen bu sonuçlar GBM'in hematojen yol ile metastaz yapmayı tercih eden bir tümör olmamasına; prostatik karsinogenezde ise heparanaz kaybının epitelyal yüzeyde henüz bilinmeyen bir mekanizma ile HSPG (Heparan sülfat proteoglikan)'larda değişikliğe neden olarak normal epitelin tümör hücresine transformasyonuna neden olabileceğine bağlanmıştır.

Hasengaowa ve arkadaşlarının yaptığı yayınlanmamış çalışmasında, heparanaz mRNA'sının endometriyum tümörlerinde arttığı tespit edilmiş, ardından 166 olguluk bir seride in situ hibridizasyon yöntemiyle yapılan çalışmada ise heparanaz'ın bağımsız olmayan prognostik bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (166). Ancak bu seri içinde 45 adet evre 3 ve 10 adet evre 4 olgu mevcuttur. Olgu grubularında anlamlı bir ekspresyon izleyememizin nedeni hem kullandığımız teknik hem de olgu seçimi olabilir. Hasengaowa'nın bahsettiğimiz ikinci çalışmasında aynı zamanda primer tümör ile lenf nodu metastazında veya over invazyonunda belirgin ekspresyon farkı izlenmiştir (166). Bu çalışmada sadece endometrioid adenokarsinom olgularından birinde lenf nodu metastazında heparanazın primer tümöre göre artmış ekspresyonunu izledik. Endometriyum tümörlerinin primeri ve metastazı da her tümörde olduğu gibi kanlanma artışı gerektirdiği halde heparanazın bu açıdan bu tip tümörlerde belirgin etkisi olmayabileceği sonucuna varıldı.

Bazı araştırmacılar skorlama sistemleri geliştirirken, bazıları ise sadece heparanaz'ın pozitif olup olmasını dikkate almıştır (162, 166, 167, 168). Literatürde olumlu sonuçların bulunmasının sebebi farklı metodların ve klonların kullanılmasından kaynaklanıyor olabilir. 52 endometriyum tümörünün bulunduğu olgu grubunda heparanaz yaygınlığı ve yoğunluğu baz alınmadan sadece pozitif olup olmaması değerlendirilmiş ve evre, tümör *grade*, myometriyal invazyon, lenfovasküler invazyon, pozitif periton sitolojisi ile heparanaz ekspresyonu korele bulunmuştur (167).

Kontrol grubunu oluşturan lezyonlar arasında heparanazın boyanma şiddetinde bir farklılık izlenmedi. Canaani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kompleks hiperplazide, sekretuar endometriyum ve basit hiperplaziden daha fazla, neredeyse *grade 2* tümörler kadar heparanaz ekspresyonu tespit edilmiştir (168). Ancak bizim çalışmamızda kontrol grubu ile tümör grupları arasında; ayrıca kontrol grubundaki basit ve kompleks hiperplazi olguları arasında da fark saptanmadı. Moleküler çalışmalar ile erken dönemde endometriyumda PTEN ve K-ras mutasyonu; basit hiperplazide beta-katenin mutasyonu ve ardından mikrosatellit instabilitesi ile atipik hiperplaziye dönüştüğü ve en sonunda da E-cadherin ekspresyon azalması ve p53 mutasyonunun gerçekleştiği bulunmuştur (169). Ancak bu kadar hücresel değişikliğe rağmen atipik kompleks hiperplazilerin sadece %29'u malign transformasyon göstermektedir. Heparanaz ile ilgili bulgularımız heparanazın bu konuya ışık tutacak ve gereksiz histerektomileri önleyebilecek bir *marker* olmadığı yönündedir.

Gal-3 proteininin fosforilasyonu ile değişen farklı sellüler lokalizasyonuna göre 2 ayrı fonksiyonu vardır. Hücre membranında veya sitoplazmasında tümör progresyonunda rol alır, epitelyal dokunun bütünlüğünün oluşturulması ve korunmasını sağlar. Prostat karsinomlarında nükleer gal-3 de anti-tümör fonksiyonlara sahiptir (170). Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında ise sitoplazmik boyanmadan çok nükleer boyanmanın arttığı bildirilmiştir (171). Jones ve arkadaşlarının meme karsinomlarında yaptığı çalışmada ise gal-3 nükleer ekspresyonu kısa sağkalım ile korele edilmiştir (172). Tümör grubumuzda 2 evre 3c SK olgusu hariç ve kontrol grubunun tamamında sadece sitoplazmik boyanma gözlemledik.

Tümör grupları arasında gal-3'ün epitelyal ekspresyon yoğunluğu ve yaygınlığı ayrı ayrı değerlendirildiğinde farklılık izlenmedi. Fakat kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tümörlerde gal-3 ekspresyonunda azalma dikkati çekti. Endometriyum karsinomlarında yapılan bir çalışmada komşu normal epiteldeki gal-3 ekspresyonu ile karşılaştırıldığında azalma bildirilmiştir (173). Bizim çalışmamızdakine benzer kontrol grubunun oluşturulduğu başka bir çalışmada ise endometriyum karsinomlarında aksine gal-3 ekspresyon artışı tespit edilmiştir (174).

Prostat adenokarsinomlarında (normal glandlarla karşılaştırıldığında) azalmış gal-3 ekspresyonu ile progresiflik ilişkili bulunmuş (175). Hormona refrakter prostat karsinomlarında da gal-3 kaybı bildirilmiştir (176). Baş-boyun squamöz hücreli karsinomlarında yapılan bir başka çalışmada ise gal-3 pozitifliğinin diferansiyasyon, keratinizasyon gösterenler ve lenf nodu metastazı göstermeyenlerde arttığı tespit edilmiştir (177). Benzer şekilde larinks karsinomlarında lenf nodu metastazı görülme de tümör hücrelerindeki gal-3 ekspresyon kaybı sağkalım ile ilişkili olup bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Lenf nodu negatif olan bu gibi hastaların adjuvan kemoterapi adayı olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (178).

Guatr ve adenom gibi benign lezyonların katıldığı ve gal-3 negatifliği gösteren bir çalışmada ise papiller karsinomlar gal-3 diffüz pozitif saptanmıştır. Tiroidin folliküler neoplazilerinde gal-3 pozitifliğinin malignite belirleyicisi olduğu ve hatta negatifliğinin ise *benign* olduğunu gösterir daha güçlü bir kriter olduğu tespit edilmiştir (179). Baş-boyun adenoid kistik karsinomlarında görülen gal-3 pozitifliği reyonel ve uzak metastazla ilişkili bulunmuştur (180). Kolorektal karsinomlarda yapılan bir çalışmada normal mukoza ile karşılaştırıldığında primer lezyondaki gal-3 ekspresyon artışı ile evre, karaciğer metastazı, venöz invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuş. Karaciğer metastazında da primerine göre artmış ekspresyon saptanmış. Ayrıca artmış gal-3 ekspresyonu gösteren olguların prognozunun daha kötü seyrettiği tespit edilmiş (181).

Meme karsinomları ile ilgili olarak yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, gal-3 ekspresyonu arttıkça tümörün invazivliği de artmaktadır (182,183). Ancak insan meme karsinomlarında yapılan çalışmalarda histolojik *grade*'i arttıkça gal-3 ekspresyonu azalmakta, dolayısıyla tümör hücrelerinin ekstraselüler matrikse adezyonu azalmakta motilitesi ve metastatik yayılımı artmaktadır (184,185).

Sirotik karaciğerden hepatoselüler karsinom gelişmesinde; HBV-X proteinin gal-3'ü indükleyerek tümörün oluşmasında, invazivliğinde ve tümör hücresinin

sağkalımında etkili olabileceği öne sürülmüştür (186). Özellikle kolorektal karsinomlarda yapılan çalışmalarda gal-3 *down-regülasyonunun* beta-katenin seviyesini düşürdüğü saptanmıştır (187). Gal-3'ün multifonksiyonel bir lektin olduğu için farklı hücrelerde, hücrenin değişik diferansiyasyon aşamalarında farklı mekanizmalar ile etki göstermesi çelişkili sonuçların ortaya çıkmasında etkili olabilir.

Papiller tiroid karsinomlarında (188) ve tiroidin diğer folliküler karsinomlarında gal-3 pozitifliği malignite lehine değerlendirildiği çalışmalar yanı sıra anaplastik karsinomlarda papiller karsinomlardan daha zayıf gal-3 boyanması bildirilmiştir (189). Mesanenin superfisiyel transizyonel hücreli karsinomlarında gal-3 upregülasyonu bulunmuştur. Fakat kas invazyonu yapan transizyonel karsinomlarda aynı artış görülmemiştir (190). Akciğer tümörlerinde yapılan bir çalışmada küçük hücreli dışı karsinomlarda gal-3 ekspresyon artışı mevcutken küçük hücreli karsinomlarda ise gal-3 ekspresyonu görülmemiştir. Küçük hücreli karsinomlarda görülen gal-3 negatifliğinin ayırıcı tanıda yararlı olabileceği ve küçük hücreli dışı karsinomlarda görülen gal-3 ekspresyon artışının lenf nodu metastazında rolü olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (191). Her ne kadar EA ve SK arasında bu açıdan fark saptayamadıysak da şimdiye kadar yapılan çalışmaları değerlendirdiğimizde, gal-3'ün epitelyal ekspresyonu rölatif olarak daha iyi prognozlu tümörlerde artmakta, daha agresif gidişli olanlarda ise ekspresyonu azalmaktadır.

Normal endometriyumda ve hiperplazi olgularında sadece sitoplazmik boyanma izledik. Sanjuan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kolorektal kanserlerde erken evrelerde nükleer gal-3 *down-regülasyonu*, daha sonra ise sitoplazmik ekspresyon artışını göstermişlerdir. Normal kolon mukozasında kuvvetli nükleer gal-3 ekspresyonu mevcut iken neoplastik progresyon sırasında *down-regülasyon* olmaktadır. Adenomlarda %60, karsinomlarda %48 ve metastazlarda %44 nükleer boyanma; sitoplazmik ekspresyon ise adenomlarda %16 iken karsinomlarda %64 tespit edilmiştir (192).

Gal-3 kaybı tümör hücrelerine motilite kazandırdığı gibi, aynı zamanda endotelial hücrelerin yüzeyinde de eksprese edildiği için tümör hücrelerinin adezyonunu sağlıyor (193). Prostat kanserlerinde yapılan in vitro çalışmada gal-3'ün kemik iliği endotellerine özellikle adezyon yapmalarını sağladığı gösterilmiştir (194). Benzer şekilde gal-3'ün meme kansinonlarının akciğer metastazı yapmasında da etkili olduğu iddia edilmiştir (195).

Tümör invazyonu veya metastazı adezyon, degradasyon yanı sıra motilite de gerektirdiği için çalışmalarda gal-3 ekspresyonu ve bunun progresyona etkisi ile ilgili çok çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Gal-3'ün ekstraselüler matriksdeki laminin veya elastine nasıl bağlandığı kesin bilinmemekle beraber özellikle akciğer, deri gibi elastinden zengin organlara tümöral hücrelerin metastazında etkin rol oynadığı tartışmasızdır (196). Gal-3'ün farklı etkiler göstermesinde elastin ve laminin reseptörünün affinitesini değiştirebilmesi de önemlidir (197). Hayvan deneylerinde elastinin içerdiği bazı proteinlerin de tümör hücreleri için kemotaktik olduğu gösterilmiştir (198). Bu çalışmada gal-3'ün ekspresyonunun klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi yaş dışında gösterilemedi. Yaş arttıkça gal-3 ekspresyonu azalmaktaydı.

Gal-3'ün her iki tümör alt tipine ait stromal alandaki sitoplazmik ve/veya nükleer ekspresyonları incelendiğinde kontrol grubuna göre azalmış ancak SK'larda, EA'ya göre 2 kat daha fazla oranda pozitiflik dikkati çekti. Bunun yanında lenf nodu metastazı olan tümörlerde, olmayanlara göre gal-3 stromal pozitifliği daha fazla izlendi. Meme kansinonlarında da stromal gal-3 pozitifliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu, bunun da gal-3'ün anti-apoptotik ve prometastatik özelliğinden kaynaklandığı düşünülmüştür (199). Epitelial ve stromal gal-3 mRNA'sının birlikte ölçüldüğü bir çalışmada ise meme kansinonlarında prognostik belirleyici olarak değerlendirilmemiştir (200).

Tavşan genlerinin kullanıldığı bir çalışmada vahşi tip p53 eksprese eden tümörlerde gal-3 ekspresyon azalması görülürken mutasyona uğramış p53 eksprese eden tümörlerde ise gal-3 ekspresyonu etkilenmemiştir (201). EA'ların stromasındaki

gal-3 ekspresyon azlığının ve tam tersi SK'larda pozitifliğin rölâtif olarak daha fazla oranda olmasının nedeni bu olabilir.

Endometriyum karsinomlarında yapılan bir çalışmada gal-3'ün stromal ekspresyonun görülmediği (173), diğer bir çalışmada ise normal endometriyum olgularının %80'inde; hiperplazi olgularının %100'ünde genelde nükleer ve tümör olgularında ise hiperplazi olguları ile karşılaştırıldığında stromal gal-3 ekspresyonunda azalma görüldüğü bildirilmiştir (174). Bizim çalışmamızda da tümör olgularında kontrol grubuna göre stromal galectin-3 ekspresyonunda belirgin azalma mevcuttu.

Son yıllara kadar tümör stromasının tümöral proliferasyona reaktif gelişmiş bir bağ dokusu reaksiyonu olduğu varsayılmıştır. Tümör patogenezi araştırılırken incelenen faktörün tümör hücrelerindeki ekspresyonu göz önünde bulundurulmuştur. Daha sonra tümör stromasının aşılması gereken pasif bir bariyerden çok tümöral hücrelerin canlılığını sağlayan, destekleyen karmaşık bir ekosistem olduğu anlaşılmıştır (202). Stroma laminin, tip IV kollajen, heparan sülfat proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinleri yanı sıra plazmin gibi proteazlar da üretebilir (203). Metalloproteinazların çok büyük bir bölümünü de tümör hücreleri değil, stromal hücreler üretmektedir (204). Pankreatik karsinomların stromasında bulunan stellat hücrelerin tümör hücrelerinden salgılanan *transforming growth factor* (TGF)-beta ve fibroblast growth faktör gibi sitokinler ile ekstraselüler matriks üretimini arttırdığını gösterilmiştir (205). Gal-3'ün tümör hücrelerinin *cisplatin* gibi kemoterapi ilaçlarına rağmen apoptoza gitmesini engellediği saptanmıştır (206, 207). Stromanın bunun gibi özellikleri stromal hücreleri tedavide primer hedef haline getirebilir.

Ekstrauterin yayılımı olmayan (Evre 1 ve 2) olgularda 5 yıllık *survival* oranı % 90 olup ekstrauterin yayılımı olanlarda bu oran % 40-70 dir (208, 209). Çalışmamızda gal-3 stromal ekspresyonunun lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu gösterildiği için dolayısıyla, ileri evre olgularda erken evrelere göre gal-3'ün stromal ekspresyon kaybı olduğunu dolaylı olarak söylenebilir. Bu bulgulara dayanarak da

sadece gal-3'ün stromal ekspresyonunun prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceği düşünöldü. Bununla birlikte, gal-3 epitelyal ekspresyonunun evreden evreye değişmesi invazyonun göç fazları sırasında geçici olarak azalıp artabileceğini ve bu nedenle de endometriyum karsinomların agresifliğinin belirlenmesinde bir prognostik belirteç olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varıldı.

Gal-3'ün primer tümördeki ekspresyonu ile lenf nodu metastazı, adneks veya serviks invazyonu yaptığı lokalizasyonlardaki ekspresyonu arasında çoğu olguda fark görölmedi. Üç SK olgusunda 1 lenf nodunda primer tümöre göre gal-3 ekspresyon artışı, diğer bir tanesinde primer tümörde güçlü yaygın pozitifken lenf nodunda negatiflik, bir diğerinde primer tümörde negatifken peritoneal implantında pozitiflik izlendi. Bir EA olgusunda primer tümörde negatifken, lenf nodu metastazında diffüz pozitif saptandı. Bir EA olgusunda vasküler embolide tümöre göre daha şiddetli; Bir SA olgusunda ise vasküler embolide gal-3 ekspresyonu azalması dikkatimizi çekti. Kolorektal karsinomlarda yapılan bir çalışmada invaziv alandaki gal-3 ekspresyonu yüzeydekenden daha az olduğu zaman karaciğer metastazının belirgin arttığı tespit edilmiş (210). Bu bulgular tümör hücrelerindeki epitelyal gal-3 immünreaktivitesinin invazyon ve metastaz sırasında doğası gereği ne kadar değişken olabileceğini göstermektedir.

Stromadaki gal-1 ekspresyonun orijini ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda bazı hipotezler kurulmuştur: birincisi, karsinom hücreleri tarafından üretildiği ve daha sonra komşu stromal hücreler tarafından hücre içine alındığı (211); ikincisi ise tümör hücrelerinin etkisiyle fibroblastlar tarafından üretildiğidir (212). Büyüme hormonu serumda arttığı zaman fare fibroblastlarında gal-3 ekspresyonunun arttığı da saptanmıştır (213). Gal-3'ün sadece epitelyal pozitiflik gösterdiği olgular çoğunlukta olup sadece stromal pozitifliğin göröldüğü bir olgu (evre3a endometrioid tip) mevcuttu. İstatiksel olarak değerlendirdiğimizde de epitelyal ve stromal gal-3 ekspresyonu pozitif korelasyon göstermekteydi. Bu bulgular ile stromadaki gal-3'ün daha çok tümöral hücrelerden kaynaklandığını veya tümöral hücrelerin etkisiyle stromal hücrelerde de eksprese edildiğini veya ekspresyonunun azaldığını

söyleyebiliriz. Brustmann'ın çalışmasında endometriyal karsinomlarda epitelyal ekspresyonda azalma izlenirken stromal ekspresyonun artması tümör hücresi kaynaklı olduğunu desteklemektedir. Gal-3'ün fonksiyonları kanser hücreleri tarafından üretilen metalloproteinazlar tarafından gal-3'ün Ala-Tyr bağıını kopararak modifiye edilir (214,215). Böylece fizyolojik bir bariyer olan bazal membran da aşılmış olur. Stromada eksprese edilen gal-3, tümör hücreleri tarafından destrükte edilip stromanın ekstraselüler matriksine dağılmış da olabilir.

He ve Baum'un çalışmasında stroma hücrelerinin hem gal-1 ürettiği hem de depoladığı ve çözünebilir (intraselüler) gal-1'den 10 kat daha düşük konsantrasyonlarda (45mikrogram/ml) bile T hücrelerini destrükte ettiği gösterilmiştir (216). T hücre ve nitrik okside bağlı apoptosizi de engellediği bildirilmiştir (217,218). Gal-1'in stromada ekspresyonunun artışının aktive T hücrelerinin apoptozunu arttırarak tümör hücreleri için koruyucu olabileceği iddia edilmiştir (219). Tümör hücrelerinde eksprese edilen Gal-3'ün ise melanomlardaki tümör ilişkili lenfositlerin (TAL) apoptozuna neden olduğu tespit edilmiştir (220). İnsan meme tümör hücresi kültürünün kullanıldığı deneysel karaciğer metastazi modelinde gal-3'ün nitrik okside rezistansı arttırarak, muhtemelen bcl-2 benzeri antiapoptotik etkisiyle metastatik potansiyelini arttırdığı sonucuna varılmıştır (221). Bu fonksiyonu, özellikle SK'lardaki neoplastik hücrelerin immun destrüksiyondan kaçarak progresyonuna devam etmesinde etkili olabilir.

Tümörlerde görülen epitelyal veya stromal gal-3 ekspresyonu çok tartışmalı gözükse de prostat karsinomlu hastalara verilen modifiye *citrus pectin* (bir turunçgil olan citrus meyvesinden elde edilen gal-3'ün hücreler arası ilişkilerini bozan bir madde) ile tümör büyümesi yavaşlatılmıştır (222). Inufusa ve arkadaşları, anti-gal-3 antikorumları kullanarak adenokarsinomlarda karaciğer metastazlarını engellemiştir. Bu etkiyi de hücrelerin laminine tutunmalarının azalmasına bağlamışlardır (223). Farelerdeki çekal tümörlere uygulanan anti-gal-3 antikorumları, gal-3 mRNA'yı azaltıp tümör hücrelerinin karaciğer kolonizasyonunu azaltmıştır (224).

Gal-3 gen defekti oluşturulmuş farelerde nötrofil ve makrofajların fonksiyonlarını nasıl etkilendiği incelendiğinde gecikmiş fagositoza ve bu hücrelerin canlılığının kısılmasına neden olduğu ancak enflamasyonda sadece hücre fonksiyonlarını optimize edici olduğu sonucuna varmışlardır (225,226). Bir gal-3 antagonisti olan GCS-100 ile kronik lenfositik lösemi/lenfomalarda ve solid tümörlerde yapılan faz II ve multipl myelomlarda yapılan faz I çalışmalarda myelotoksisite bildirilmemiştir (227,228). Bu da anti-Gal-3 tedavilerinin kanser hastalarına en az yan etki ile uygulanabileceği konusunda ümit vericidir.

Tümörlerde görülen metaplastik hücreler direkt olarak stem hücrelerden gelişebilir ve prognozu etkilemedikleri için nükleer ve histolojik gradelemeye dahil edilmemektedirler (229,230). Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında gal-3 ekspresyonunun diferansiyasyon ile pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir (231). Skuamöz metaplazi içeren iki EA olgusundaki güçlü gal-3 ekspresyonunu iyi differansiye olmalarına bağlayabiliriz.

Epitelyal gal-3 yoğunluğu ile östrojen; gal-3'ün stromal boyanması ile östrojen ve progesteron arasında ters ilişki mevcuttu. Blastokistin implantasyonu sırasında gal-1 gen transkripsiyonunun overyan steroidlerin kontrolü altında olduğu bulunmuştur (232). Aynı ilişki henüz gal-3 ile gösterilmese de implante olmuş blastokist çevresindeki desiduada gal-3 ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir (233). Ancak aynı pozitif etkileşimi çalışmamızda saptayamadık. Çalışmamızdaki endometriyum karsinomlarında östrojen reseptörlerin kaybı ile beraber tümör epitelinde ve stromada gal-3 ekspresyonu artmaktadır. ER ve PR, endometriyal karsinogeneziste gal-3'ün transkripsiyonel ve/veya posttranskripsiyonel negatif etkileşime girdiği reseptörlerden bazıları olabilir. Adipositlerde gal-3'ün proliferatif etki yaptığı (234), paratiroid karsinomlarında gal-3 ekspresyonu ile Ki-67 indeksinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (235). Baş-boyun skuamöz hücreli karsinomlarında yapılan bir çalışmada ise gal-3 ekspresyonu ile Ki-67 indeksi arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (236). Kemik iliğinde yapılan bir çalışmada gal-3'ün granülositer seride 4 mikrogram/ml'den az konsantrasyonlarda hücre proliferasyonunu arttırmakta olup G-CSF ile sinerjik bir şekilde etki ettiği ancak bu

değerden daha yüksek konsantrasyonda ise inhibitör etki yaptığı tespit edilmiştir (237). Bu etkinin oluşabilmesi için gal-3 molekülünün oligomerik durumu da önemlidir (238). Nükleer ekspresyonu tanımlanmış olsa da nükleer sinyalizasyonda etkili olup olmadığı henüz bilinmemektedir. Sonuç olarak, gal-3'ün dual etki oluşturmasında dokudaki konsantrasyonunun pivotal rol oynamakta olabileceği düşünüldü.

Stromal gal-3'ün ekspresyonu, c-erbB-2 ekspresyon artışı ile artmaktadır. Ancak epitelyal gal-3 ekspresyonu ile ilişkili değildir. Memede yapılan bir çalışmada epitelyal gal-3'ün c-erbB-2, bir başka çalışmada ise tavşan hücrelerinde p53 ile *down-regüle* edildiği bildirilmiştir (239,201). Memede yapılan bir başka çalışmada ise c-erbB-2 amplifikasyonu olmadan görülen c-erbB-2 ekspresyon artışının proliferasyonu inhibe ettiği tespit edilmiştir (240). Bu nedenle tümör grubumuzda gördüğümüz c-erbB-2 ekspresyonu, amplifikasyondan çok c-erbB-2 protein artışını temsil ediyor olabilir. Aynı zamanda c-erbB-2 protein artışı stromal gal-3 ekspresyonunu arttırarak tümör bütünlüğünü korumada rol oynayabilir.

Çalışmamızda kontrol grubunu oluşturan proliferatif ve sekretuar endometriyum ile basit ve kompleks hiperplazi olgularında gal-3'ün epitelyal ve stromal ekspresyonu açısından karşılaştırıldığında farklılık izlenmedi. Bu bulgular ile endometriyumun preneoplastik lezyonlarının klinik değerlendirilmesine katkıda bulunamayacağı düşünüldü. Ancak kontrol grubundaki biri sekretuar, ikisi proliferatif olgu dışında diğer olgularda çeşitli derecelerde ekspresyon gösterdiği için endometriyumun şekillenmesinde her evrede görevli olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak, çalışmamızda hiperplazi ve tümörlerde GLUT-1'in membranöz boyanmasında artış izlendi. GLUT-1'in membranöz boyanma artışının prekürsör lezyonlardan tümöre doğru lineer artış izlenmesi hiperplaziden kanser gelişiminde GLUT-1'in yeri ve önemini göstermekteydi. GLUT-1'in membranöz ekspresyon yaygınlığı endometriyal karsinomda prognostik bir gösterge olarak kullanılabileceği dolaylı olarak gösterildi. Ayrıca GLUT-1'in diffüz ekspresyonunun SA'ların agresif

karakterinde önemli bir reseptör olduğu şeklinde yorumlandı. GLUT-1'in membranöz ekspresyon artışının normal endometriyumdan hiperplazi ve hiperplaziden karsinom gelişimini göstermede yararlı olabileceği düşünüldü.

Heparanaz'ın sitoplazmik/membranöz ekspresyonu myometriyal invazyon derecesi ile artmakla beraber hiperplazi-karsinom sekansında bir rolü olmadığı düşünüldü. Ancak evre 3 ve 4 olguların daha fazla olduğu ileri çalışmalarda heparanaz'ın sitoplazmik ekspresyonunun endometriyal karsinogenezisin daha geç dönemlerinde rolü olduğu desteklenebilir.

Gal-3'ün epitelyal ve stromal ekspresyonunun tümörleri erken progresyon evresinde yakalamada yararlı olamayacağı sonucuna vardık. Gal-3'ün tümörlerdeki ekspresyonunun regülasyonunun oldukça kompleks bir mekanizma ile regüle edildiği düşünüldü. Epitelyal gal-3 ekspresyon kaybının, SK'ların EA'lardan daha agresif seyirli olmasında etkili olmadığı sonucuna varıldı. Ancak özellikle stromal gal-3 ekspresyon kaybının endometriyum karsinomlarında görülen lenf nodu metastazını indükleyici etkisi olabileceği fikrine varılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmada, 64 endometriyum karsinomu olgusunda GLUT-1, heparanaz ve gal-3 yanında östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67 ve p53 ekspresyonunu, klinik ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirdik. Bu üç yeni immunhistokimya *marker*ının endometriyum karsinomlarının iki alt tipinin karsinogenezindeki rollerini yanı sıra hiperplazi ayırıcı tanısındaki yararı araştırıldı ve şu sonuçlar elde edildi:

1- EA ve SK görülme yaşlarının arasında beklenildiği gibi yaklaşık 10 yıl fark vardı. SK olgularının hepsi postmenopozal dönemdeydi.

2- Yüksek grade, histopatolojilerinin bir parçası olarak daha çok seröz karsinomlarda izlendi. Serviks invazyonu ve lenf nodu metastazı seröz karsinomlarda daha sık görüldü.

3- Myometriyal invazyon oranı, myometriyal invazyon derecesine göre çok daha güvenilir bir prognostik gösterge olarak değerlendirildi. Myometriyal invazyon oranı 1'e yaklaştıkça lenf nodu metastazı, adneks invazyonu, pozitif periton sitolojisi görülme oranı da evre ile beraber yükselmekteydi.

4- SK'larda myometriyal invazyon oranı ortalama 0,3 iken, EA'larda yaklaşık 0,5'dir. SA'daki myometriyal invazyon oranı daha düşük olmasına rağmen 24 olgudan 10'u evre 3 idi. Bu da SA'ların ne kadar agresif seyirli olduğunu göstermektedir.

5- Pozitif periton sitolojisi oranının iki tümör alt tipinde karşılaştırıldığında farklılık göstermemesi, 6 olguda periton sitolojisi değerlendirilmesi yapılamaması nedeniyle olduğu düşünüldü.

6- SK'larda literatürle uyumlu olarak östrojen, progesteron ile nükleer boyanma azalması, p53 ile nükleer boyanma artışı izlendi. Bu da SK'ların hormon bağımsız bir şekilde p53 mutasyonu sonucu geliştiğini desteklemektedir. Ki-67 nükleer boyanması tümör alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Ki-67'nin iki tümör alt tipinin ayırıcı tanısında kullanışlı olmayacağı düşünüldü.

7- Tümör derecesi ve evresi arttıkça östrojen ve progesteron ekspresyonu azalmakta olup literatürle uyumludur.

8- Premenapozal dönemdeki hastaların tümörlerinde östrojen daha yüksek oranda izlendi. Serviks invazyonu olan tümörlerde ER ve PR ekspresyonu azalırken p53 ekspresyonu artmaktadır. Adneks invazyonu olan tümörlerde p53 ekspresyonu artmaktadır. Periton sitolojisi pozitif olan olgularda östrojen ekspresyonu azalırken p53 ekspresyonu artmaktadır. Lenfovasküler invazyon yapan tümörlerde progesteron ekspresyonu azalmaktadır. Lenf nodu metastazı yapan tümörlerde östrojen ekspresyonu azalırken p53 ekspresyonu artmaktadır.

9- c-erbB-2 ekspresyon yoğunluğu ile yaş, grade, serviks invazyonu ve tümör tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır. c-erbB-2 ekspresyonu arttıkça yaş, grade ve serviks invazyonu artmaktadır ve SK'larda ekspresyonu baskın olarak izlendi.

10- c-erbB-2 ile p53 ve Ki-67 arasında pozitif korelasyon; c-erbB-2 ile östrojen arasında negatif korelasyon mevcuttur. Hormon bağımsız gelişen SK'ların patogeneğinde de c-erbB-2 amplifikasyonunun etkin rolü olabileceğini desteklemektedir.

11- Progesteron ekspresyonu arttıkça östrojen ekspresyonu da artmaktadır. Tümör hücrelerinde de normal endometriyumda olduğu gibi etkileşim içinde olduklarını düşündürdü.

12- Literatür ile uyumlu olarak p53 ekspresyonu arttıkça progesteron ekspresyonu azalmaktadır. p53 ekspresyonu arttıkça Ki-67 ekspresyonu da artmaktadır.

13- GLUT-1'in diffüz membranöz boyanması daha çok seröz tümörlerde görülmüştür ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Ancak GLUT-1'in membranöz boyanmasının yoğunluğu incelendiğinde endometrioid ve seröz karsinomlar arasında fark bulunmadı. Bu iki tümör grubu, kontrol grubu ile yaygınlık ve yoğunluğu açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. GLUT-1'in diffüz ekspresyonun SK'ların agresif seyir göstermesinde önemli bir faktör olabileceği sonucuna varıldı.

14- GLUT-1'in diffüz ekspresyonu, adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, pozitif periton sitolojisi ve sınıflandırılmış evre gibi klinikopatolojik prognostik faktörler ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak endometriyum kanserlerinin progresyon ve invazyonunda GLUT-1'in önemli bir reseptör olduğu düşünüldü

15- GLUT-1'in membranöz boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu yaş ile artmakla beraber, yoğunluğu ile menapozal durum, *grade*, servikal invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, adneks invazyonu, periton sitolojisinin pozitifliği, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, myometriyal invazyon derecesi ve oranı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

16- GLUT-1 ekspresyonu arttıkça tümör grubunda ER ve PR ekspresyonu azalmaktaydı. Sonuç itibari ile SA'larda diffüz GLUT-1 boyanması belirgin olarak izlendiği için dolaylı olarak ER ve PR ekspresyon azalması saptanmış olabileceği düşünüldü.

17- Çalışmamızda basit atipisiz ve kompleks atipik olguların GLUT-1 ile boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından belirgin bir fark izlenmedi. Hiperplazi olgularıyla normal endometriyumdaki GLUT-1 ekspresyonu karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu için hiperplazinin, benign proliferatif lezyonlardan ayırımında yararlı olabileceği fikrine varılmıştır. GLUT-1'in adenom-karsinom sekansının erken evrelerinde de rol aldığı, ancak kompleks atipik ile basit atipisiz hiperplazi ayırımında yararlı olmadığı sonucuna varıldı.

18- Heparanaz'ın sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmasında her iki tümör grubunda benzer oranlarda görüldü dolayısıyla istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca heparanaz'ın EA ve SK'lardaki sitoplazmik ve/veya membranöz boyanmasının kontrol grubundan anlamlı farklılık göstermediği tespit edildi.

19- Heparanaz ile myometriyal invazyon derecesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Myometriyal invazyon derecesi arttıkça heparanaz ekspresyonu artmaktaydı. Endometriyal tümörlerde tümör invazyon derinliği evreyi oluşturan faktörlerden bir tanesidir. Ancak diğer klinikopatolojik faktörler ile ilişkisinin izlenememesi nedeniyle prognostik bir göstergeç olarak kullanılamayacağı sonucuna varıldı.

20- Gal-3'ün sitoplazmik boyanmasının EA ve SK arasındaki yaygınlığı ve yoğunluğu incelendiğinde endometrioid ve seröz karsinomlar arasında fark bulunmadı. Ancak gal-3'ün tümörlerdeki sitoplazmik boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu azalması kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlıydı. Bundan dolayı gal-3 ekspresyon kaybının endometriyal karsinomun invaziv gelişimi üzerinde önemli rolü olduğunu düşünebiliriz.

21- Gal-3 epitelyal boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu yaş ile azalmakla beraber menapozal durum, *grade*, sınıflandırılmış ve sınıflandırılmamış evre, pozitif periton sitolojisi, serviks invazyonu, adneks invazyonu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler

invazyon, myometriyal invazyon derecesi ve oranı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir.

22- Seröz karsinomların stromasındaki gal-3'ün sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması EA'lardan daha fazlaydı. Bu durum, vahşi tip p53 eksprese eden tümörlerde gal-3 ekspresyon azalması görülürken mutasyona uğramış p53 eksprese eden tümörlerde ise gal-3 ekspresyonu etkilenmemesiyle ilişkili olabilir. Sonuç olarak, her iki tümör grubunda da kontrol grubuna göre azalmış gal-3 stromal boyanması izlendi.

23- Gal-3'ün stromal boyanma yoğunluğu ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Gal-3'ün stromal ekspresyonu azaldıkça lenf nodu metastazı artmaktaydı. Tümöral hücrelerin tümörden ayrılıp lenf nodlarına hareketine yani metastaz oluşumuna gal-3 kaybının neden olduğunu, dolayısıyla stromal gal-3 ekspresyonunun epiteliyal dokunun stabilizasyonunu sağlamadaki yerini göstermektedir.

24- Gal-3'ün epitelyal sitoplazmik boyanma yoğunluğu ile östrojenin nükleer boyanması arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu. Gal-3'ün stromal sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması ile östrojen, progesteron ve Ki-67'nin nükleer boyanması arasında negatif yönde korelasyon mevcuttu. Bu durum stromal gal-3 artışının östrojen, progesteron ve Ki-67 protein düzeylerinde azalmaya neden olduğunu göstermekteydi. ER ve PR, endometriyal karsinogeneziste gal-3'ün transkripsiyonel ve/veya posttranskripsiyonel etkileşime girdiği reseptörlerden bazıları olabilir. Bunun yanında gal-3 stromada belirli bir konsantrasyondan sonra hücre siklusunda inhibitör etki oluşturuyor olabilir.

25- Gal-3'ün stromal sitoplazmik ve/veya nükleer boyanması ile c-erbB-2'nin membranöz boyanması arasında literatürün aksine pozitif korelasyon mevcuttu. Endometriyum karsinomlarında gal-3 ve c-erbB-2 arasında meme karsinomlarından farklı etkileşim olabilir.

ÖZET

Endometriyumun Endometrioid ve Seröz Karsinomlarında Östrojen, Progesteron, c-erbB-2, Ki-67, p53, GLUT-1, Heparanaz ve Galectin-3'ün Araştırılması

GLUT-1, heparanaz ve galectin-3'ün tümör progresyonu ve metastatik yayılımda fonksiyonel olduğu gösterilmiştir. Bu araştırmanın amacı GLUT-1, heparanaz ve galectin-3 ekspresyonunun östrojen, progesteron, c-erbB-2, Ki-67 ve p53, ek olarak klinikopatolojik faktörler ile ilişkisini araştırmaktır. Daha önce tedavi görmemiş, 24'ü seröz tipte 64 endometriyal kanser elde edildi. 64 karsinom, 20 endometrial hiperplazi (onu basit atipisiz hiperplazi ve onu kompleks atipik hiperplazi) ve 20 normal endometriyumun (onu proliferatif ve onu sekretuar) immunohistokimyasal analizi yapıldı.

GLUT-1'in ekspresyonun yaygınlığı seröz karsinomlarda, endometrioid adenokarsinomlardan belirgin olarak daha yüksek bulundu ($p=0.02$). GLUT-1'in ekspresyon yaygınlığı, lenf nodu metastazı, adneks metastazı, pozitif periton sitolojisi ve sınıflandırılmış evre ile belirgin korelasyon gösterdi ($p<0,05$). Hiperplazilerde GLUT-1'in ekspresyonu normal endometriyumdan belirgin olarak daha yüksekti ($p=0,012$). Tümör grupları ve kontrol grubu arasında heparanazın ekspresyonunda belirgin bir fark yoktu. Galectin-3'ün hem epitelyal hem de stromal ekspresyonu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında seröz ve endometrioid adenokarsinomlarda belirgin azalmıştı ($p<0,05$) ve azalmış stromal galectin-3 ekspresyonu lenf nodu metastazı ile ilişkiliydi ($p=0,006$).

Bu çalışma GLUT-1 ekspresyonunun sekretuar endometriyumdan hiperplastik endometriyuma ve endometriyal karsinomun iki alt tipine doğru arttığını göstermektedir ve atipik hiperplazi ile endometriyal karsinom arasındaki ilişki için daha ileri bir kanıt oluşturmaktadır. GLUT-1 endometriyal kanserlerde agresif

potansiyeli gösterebilecek bir belirleyici olarak hizmet edebilir. İleri evre (3-4) daha geniş endometriyal karsinom grubunda heparanazın karsinogenezdeki değeri belirlenebilir. Bu araştırma, galectin-3 ekspresyonundaki azalmanın, endometriyal karsinom patogenezinde normal endometriyumdan karsinoma kadar katıldığını düşündürmüştür. Galectin-3'ün stromal ekspresyonunun *down-regülasyonu* endometriyal karsinomlarda lenf nodu metastazında etkili olabilir.

SUMMARY

Investigation of estrogen, progesterone, c-erbB-2, p53, Ki-67, GLUT-1, heparanase and galectin-3 in Endometrioid and Serous carcinomas of the endometrium

GLUT-1, heparanase and galectin-3 have been shown to function in tumor progression and metastatic spread. The aim of this study was to investigate the relationship between GLUT-1, heparanase and galectin-3 expression and estrogen, progesterone, c-erbB-2, Ki-67 and p53, in addition to clinicopathologic factors. 64 endometrial cancers, which includes 24 serous type were obtained from previously untreated patients. Immunohistochemical analysis of 64 carcinomas, 20 endometrial hyperplasia (ten of simple hyperplasia without atypia and ten of complex atypic hyperplasia and 20 normal endometria (ten of proliferative and ten of secretory) was performed.

The percentage of GLUT-1 expression was found to be significantly higher in serous carcinomas when compared to endometrioid adenocarcinomas ($p=0.02$). The percentage of GLUT-1 expression was significantly correlated with lymph node metastasis, adnexial metastasis, positive periton cytology and classified stage. ($p<0,05$). GLUT-1 expression was also significantly higher in hyperplasias than normal endometrium ($p=0,012$). There was no significant difference of heparanase expression between tumor groups and control group ($p>0,05$). Epitelial and stromal galectin-3 expression was significantly decreased in both endometrioid and serous carcinomas compared to the control group ($p<0,05$) and decreased stromal galectin-3 expression was correlated with lymph node metastasis ($p=0,006$).

This study shows that GLUT-1 expression increases from secretory endometrium to hyperplastic endometrium and the two types of carcinoma of the endometrium and provides further evidence of a relationship between atypical hyperplasia and endometrioid carcinoma. GLUT-1 can serve as an indicator of the

aggressive potential of endometrial cancers. Further studies on a larger high stage (3-4) endometrial carcinoma group should determine the value of heparanase in carcinogenesis. Decreased expression of galectin-3 is considered to be involved in the pathogenesis of endometrial carcinomas from normal endometrium to carcinoma. Down-regulated stromal expression of galectin-3 in endometrial carcinomas may be effective in lymph node metastasis.

KAYNAKLAR

- 1- Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 640–649.
- 2- Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 1: 10–17.
- 3- Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417–432.
- 4- Sigurd FL. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification. *Virchows Arch* 2004; 444: 213–223.
- 5- Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88: 14–24.
- 6- Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L. p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. *Am J Pathol* 1997; 150: 177–178.
- 7- Silverberg SG, Kurman RJ. Tumors of the uterine corpus and gestational trophoblastic disease. Washington DC: Armed forces Institute of Pathology, 1992.
- 8- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of untreated hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-441.
- 9- Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Endometrial carcinoma. In: Kurman RJ editor. *Blaustein's pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 2002: 501.

- 10- Sadler TW. Ürogenital Sistem. Editör: Başaklar AC. Medikal Embriyoloji. 6. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 1990: 246-280.
- 11- Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Dişi Üreme Sistemi. Editör: Gürsoy E. Temel Histoloji, 7.baskı, Ankara: Barış Kitabevi, 1993: 517-548.
- 12- Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. Uterine corpus. In: World Health Organisation: Histological Typing of the Female Genital Tract Tumors, New York: Springer-Verlag, 1994: 13-31.
- 13- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-412.
- 14- Reed S, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;22: 147-155.
- 15- Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417-432.
- 16- Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Precursor lesions of endometrial carcinoma. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein’s pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag; 2002: 467-497.
- 17- Hui P, Kelly M, O’Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2005; 18: 75-82.
- 18- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon, France: IARC Press, 2002.
- 19- Bray F, Loos AH, Oostindier M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre- and

postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005; 117: 123–131.

20- Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5–26.

21- Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1127-1135.

22- Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–432.

23- Allen NE, Key TJ, Dossus L, Rinaldi S, Cust A. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer* 2008; 15: 485–497.

24- Eliassen AH, Hankinson SE. Endogenous hormone levels and risk of breast, endometrial and ovarian cancers: prospective studies. *Adv Exp Med Biol* 2008; 630: 148-65.

25- Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of HRT and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat* 1999; 4: 191-210.

26- Parazzini F, La Veechia C, Negri E, Moroni CL. Smoking and risk of endometrial cancer: results from an Italian case-control study. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 195-199.

27- Parazzini F, La Veechia C, Bocciolone L, Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 41: 1-16.

- 28- Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E. The epidemiology of female genital tract cancers. *Int J Gynecol Cancer* 1997; 7: 169-181.
- 29- Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-1325.
- 30- Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk factors in endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004; 108: 425–432.
- 31- Meirow D, Schenker JG. The link between female infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996; 2: 63-75.
- 32- Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71: 3575–3581.
- 34- Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman JR. Endometrial carcinoma In: Kurman RJ editor. *Blaustein's pathology of female genital tract*, 5th ed. Berlin: Springer Verlag, 2002: 501–559.
- 35- Mitchell H, Giles G, Medley G. Accuracy and survival benefit of cytological prediction of endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 34-40.
- 36- Chen JL, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathological types. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 279-288.
- 37- Hendrickson MR, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary

serous carcinoma: a highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Int J Surg Pathol* 1982; 6: 93-108.

38- Toban H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol* 1985; 4: 328–335.

39- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. II. Papillary adenocarcinoma: a clinical pathological study of 46 cases. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 534-540.

40- Hendricksen MR, Kempson RL. Ciliated carcinoma-a variant of endometrial adenocarcinoma: a report of ten cases. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 1-12.

41- Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy BN, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Cancer* 1991; 68: 2293-2302.

42- Alberhasky RC, Connelly PJ, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. IV. Mixed adenosquamous carcinoma. A clinical-pathological study of 68 cases with long-term follow-up. *Am J Clin Pathol* 1982; 77: 655-664.

43- Connelly PJ, Alberhasky RC, Christopherson WM. Carcinoma of the endometrium. III. Analysis of 865 cases of adenocarcinoma and adenoacanthoma. *Obstet Gynecol* 1991; 59: 569-575.

44- Lauchlan SC. Tubal (serous) carcinoma of the endometrium. *Arch Pathol Lab Med* 1981; 105: 615-618.

45- Walker AN, Mills SE. Serous papillary carcinoma of the endometrium. A clinicopathologic study of 11 cases. *Diagn Gynecol Obstet* 1982; 4: 261-267.

46- Demopoulos RI, Gerega E, Vamvakas E, Carlson E, Mittal K. Papillary carcinoma of the endometrium; a morphometric predictors of survival. *Int J Gynecol*

Pathol 1996; 15: 110-118.

47- Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer* 1976; 37: 872-882.

48- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone expression. *Hum Pathol* 1998; 29: 551-558.

49- Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H. Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. *Hum Pathol* 2001; 32: 230-232.

50- Lininger RA, Ashfaq R, Albones-Saavedra J, Tavassoli FA. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation. *Cancer* 1997; 79: 1933-1943.

51- Sherman ME, Bitterman P, Rosenstein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 1992; 16: 600-610.

52- Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F. Epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs: World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France: IARC Press, 2003: 227.

53- Austin JH, McMhon B. Indicators of prognosis in carcinoma of the corpus uteri. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128: 1247-1252.

54- Ayhan A, Taskiran C, Yuce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 22: 71-74.

55- Zaino R. Pathologic indicators of prognosis in endometrial adenocarcinoma: selected aspects emphasizing the GOG experience. *Pathol Ann* 1995; 30: 1–28.

56- Atrabulsi B, Malpica A, Deavers MT, Bodurka DC, Broaddus R, Silva EG. Undifferentiated Carcinoma of the Endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1316-1325.

57- Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.

58- Farley JH, Nycum LR, Birer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 86-89.

59- Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shephard JH. FIGO staging of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 65: 243-249.

60- Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage. *Cancer* 1997; 77: 1115-1121.

61- Gu M, Shi W, Barakat RR, Thaler HT, Saigo PE. Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol* 2000; 44: 783-789.

62- Turner DA, Gershenson DM, Atkinson N, Sneige N, Wharton AT. The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 775-780.

- 63- Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 142-145.
- 64- Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: nontumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985; 4: 131-145.
- 65- Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium. I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer* 1982; 49: 1511-1523.
- 66- Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 28-33.
- 67- Miyamoto T, Watanabe J, Hata H, Jobo T, Kawaguchi M, Hattori M, et al. Significance of progesterone receptor-A and -B expressions in endometrial adenocarcinoma. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 92: 111-118.
- 68- Geisinger KR, Homesley HD, Morgan TM, Kute TE, Marshall RB. Endometrial carcinoma. A multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and the sex steroid hormone receptors. *Cancer* 1986; 58: 1518-1525.
- 69- Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807.

- 70- Morris PC, Anderson JR, Anderson B, Buller RE. Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1995; 56: 406-411.
- 71- Ehrlich CE, Young PC, Stehman FB, Sutton GP, Alford WM. Steroid receptors and clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 158: 796-807.
- 72- Reinartz JJ, George E, Lindgren BR, Niehans GA. Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol* 1994; 25: 1075-1083.
- 73- Santin AD, Bellone S, Gokden M, Palmieri M, Dunn D, Agha J, et al. Overexpression of HER-2/Neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 1271-1279.
- 74- Rolitsky CD, Theil KS, McGaughey VR, Copeland LJ, Niemann TH. HER-2/neu amplification and overexpression in endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Pathol* 1999; 18: 138-143.
- 75- Salvesan HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2779-2785.
- 76- Taskin M, Lallas TA, Barber HR, Shevchuk MM. Bcl-2 and p53 in endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1997; 10: 728-734.

- 77- Yamauchi N, Sakamoto A, Kozaki H, Iihara K, Machinami R. Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 202-208.
- 78- Gould GW, Bell GI. Facilitative glucose transporters: an expanding family. *Trends Biochem Sci* 1990; 15: 18-23.
- 79- Ashton-Sager A, Paulino AFG, Afify AM. GLUT-1 is preferentially expressed in atypical endometrial hyperplasia and endometrial adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2006; 14: 187-192.
- 80- Von Wolff M, Ursel S, Hahn U, Steldinger R, Strowitzki T. GLUT in human endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and endometrium: expression, regulation, and function throughout the menstrual cycle and in early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3885-3892.
- 81- Vlodavsky I, Friedmann Y, Elkin M, Aingorn H, Atzmon R, Ishai-Michaeli R, et al. Mammalian heparanase: gene cloning, expression and function in tumor progression and metastasis. *Nat Med* 1999; 5: 793-802.
- 82- Vlodavsky I, Goldshmidt O, Zcharia E. Mammalian heparanase: involvement in cancer metastasis, angiogenesis and normal development. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 121-129.
- 83- Parish CR, Freeman C, Hulett MD. Heparanase: a key enzyme involved in cell invasion. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1471: 99-108.

- 84- Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-73.
- 85- Dangué A, Camby I, Kiss R: Galectins and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 285-293.
- 86- Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6737-6742.
- 87- Sato S, Hughes RC. Binding specificity of a baby hamster kidney lectin for H type I and II chains, polylectosamine glycans and appropriately glycosylated forms for laminin and fibronectin. *J Biol Chem* 1992; 267: 6983-6990.
- 88- Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1(NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997; 57: 5272-5276.
- 89- Takenaka Y, Fukumori T, Yoshii T, Oka N, Inohara H, Takenaka Y, et al: Nuclear export of phosphorylated galectin-3 regulates its antiapoptotic activity in response to chemotherapeutic drugs. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 4395-4406.
- 90- Yoshii T, Fukumori T, Honjo Y, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3 phosphorylation is required for its anti-apoptotic function and cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2002; 277: 6852-6857.
- 91- Mazurek N, Sun YJ, Price JE, Ramdas L, Schober W, Nangia-Makker P, et al. Phosphorylation of galectin-3 contributes to malignant transformation of human epithelial cells via modulation of unique sets of genes. *Cancer Res* 2005; 65: 10767-10775.

- 92- Dagher SF, Wang JL, and Patterson RJ. Identification of galectin-3 as a factor in pre-mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92: 1213–1217.
- 93- Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-273.
- 94- Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 436-447.
- 95- Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 34: 649-62.
- 96- Strauss J III, Coutifaris C. The endometrium and myometrium: regulation and dysfunction. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri R, editors. *Reproductive endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999: 218–256.
- 97- Tasi MJ, O'Malley BW. Molecular mechanisms of action of steroid/thyroid receptor superfamily members. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 451–486.
- 98- Fukuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 220–225.
- 99- Miettinen MM, Mustonen MV, Poutanen MH, Isomaa VV, Vihko RK. Human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and type 2 isoenzymes have opposite activities in cultured cells and characteristic cell- and tissue-specific expression. *Biochem J* 1996; 314: 839–845.
- 100- Ishibashi H, Suzuki T, Suzuki S, Moriya T, Kaneko C, Takizawa T, et al. Sex steroid hormone receptors in human thymoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2309-2317.
- 101- Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, Schwartz PE. Immunohistochemical

evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1990; 94: 255–260.

102- Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet* 2005; 366: 491-505.

103- Markogiannakis E, Geogoulias V, Margioris AN, Zoumakis E, Stournaras C, Gravanis S. Estrogens and glucocorticoids induce the expression of c-erbB2/NEU receptor in Ishikawa human endometrial cells. *Life Sci* 1997; 61: 1083-1095.

104- Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Riehle DL, Dowdy SC, Keeney GL, et al. HER-2/neu overexpression and hormone dependency in endometrial cancer: analysis of cohort and review of literature. *Anticancer Res* 2005; 25: 2921-2927.

105- Suthipintawong C, Wejaranayang C, Vipupinyo C. Prognostic significance of ER, PR, Ki67, c-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma. *J Med Assoc Thai* 2008; 91: 1779-1784.

106- Pozharisskii KM, Vinokurov VL, Zharinov GM, Bolbarian NA, Kuznetsova ME, Gasparian NA ,et al. Immunohistochemical markers as prognosticators in gynecologic oncology. *Vopr Onkol* 2008; 54: 463-470.

107- Watanabe J, Kamata Y, Kanai T, Seo N, Fujisawa T, Nishimura Y, et al. Expression of cell cycle regulators in endometrial adenocarcinoma, in: Kuramoto H, Nishida M editors. *Cell and Molecular Biology of Endometrial Carcinoma*, Tokyo: Springer, 2003: 93-106.

108- Cao QJ, Einstein MH, Anderson PS, Runowicz CD, Balan R, Jones JG. Expression of COX-2, Ki-67, cyclin D1, and p21 in endometrial endometrioid carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2002; 21: 147–154.

109- Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid

carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998; 29: 924-931.

110- Levine A, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991; 351: 453-456.

111- Mariani A, Sebo TJ, Katzmann JA, Keeney GL, Roche PC, Lesnick TG, et al. Pretreatment assessment of prognostic indicators in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1535-1544.

112- Podratz KC, Mariani A, Webb MJ. Endometrial cancer: predicting nodal status via curettage? *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 83-84.

113- Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, Bhargava R, Linkov I, Asher M, et al. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am. J Surg Pathol* 2004; 28: 1568–1578.

114- Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol* 2000; 13: 295-308.

115- Zheng W, Khurana R, Farahmand S, Wang Y, Zhang ZF, Felix JC. p53 immunostaining as a significant adjunct diagnostic method for uterine surface carcinoma: precursor of uterine papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 1463–1473.

116- Maia HJ, Maltez A, Athayde C, Coelho G, Coutinho EM. p53 expression in spontaneous and estradiol-induced endometrial hyperplasia during menopause. *Maturitas* 2003; 44: 175-180.

117- Yoshikazu N, Aya S, Yohei M, Yamanaka S, Marat D, Doi C, et al. Suppression of facilitative glucose transporter 1 mRNA can suppress tumor growth. *Cancer Lett* 2000; 154: 175–182.

- 118- Suganuma N, Segade F, Matsuzu K, Bowden DW. Differential expression of facilitative glucose transporters in normal and tumour kidney tissues. *BJU Int* 2007; 99: 1143-1149.
- 119- Brown RS, Leung JY, Kison PV, Zasadny KR, Flint A, Wahl RL. Glucose transporters and FDG uptake in untreated primary human non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 1999; 40: 556–565.
- 120- Noguchi Y, Okamoto T, Marat D, Yoshikawa T, Saitoh A, Doi C, et al. Expression of facilitative glucose transporter 1 mRNA in colon cancer was not regulated by k-ras. *Cancer Lett* 2000; 154: 137-142.
- 121- Noguchi Y, Marat D, Saito A, Yoshikawa T, Doi C, Fukuzawa K, et al. Expression of facilitative glucose transporters in gastric tumors. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 2683–2689.
- 122- Boado RJ, Black KL, Pardridge WM. Gene expression of GLUT3 and GLUT1 glucose transporters in human brain tumors. *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 27: 51–57.
- 123- Su TS, Tsai TF, Chi CW, Han SH, Chou CK. Elevation of facilitative glucosetransporter messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 11: 118–122.
- 124- Brown RS, Wahl RL. Overexpression of GLUT-1 glucose transporter in human breast cancer. An immunohistochemical study. *Cancer* 1993; 72: 2979–2985.
- 125- Maxwell PH, Pugh CW, Ratcliffe PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11: 293–299.
- 126- Wiesener MS, Munchenhagen PM, Berger I, Morgan NV, Roigas J. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible genes factor-1alpha in clear cell renal carcinomas. *Cancer Res*

2001; 61: 5215-5222.

127- Flier JS, Mueckler MM, Usher P. Elevated levels of glucose transport and transporters Messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987; 235: 1492-1495.

128- Behrooz A, Ismail-Beigi F. Stimulation of glucose transport by hypoxia: signals and mechanisms. *News Physiol Sci* 1999; 14: 105–110.

129- Osthus RC, Shim H, Kim S. Deregulation of glucose transporter 1 and glycolytic gene expression by c-Myc. *J Biol Chem* 2000; 275: 21797–21800.

130- Russo VC, Kobayashi K, Najdovska S, Baker NL, Werther GA. Neuronal protection from glucose deprivation via modulation of glucose transport and inhibition of apoptosis: a role for the insulin-like growth factor system. *Brain Res* 2004; 1009: 40–53.

131- McGowan KM, Police S, Winslow JB, Pekala PH. Tumor necrosis factor-alpha regulation of glucose transporter (GLUT1) mRNA turnover. Contribution of the 3V-untranslated region of the GLUT1 message. *J Biol Chem* 1997; 272: 1331–1337.

132- Unruh A, Ressel A, Mohamed HG, Johnson RS, Nadrowitz R. The hypoxia-inducible factor-1 alpha is a negative factor for tumor therapy. *Oncogene* 2003; 22: 3213-3220.

133- Kalir T, Wang BY, Goldfischer M, Haber RS, Reder I, Demopoulos R, et al. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, borderline, and malignant ovarian epithelia. *Cancer* 2002; 94: 1078–1082.

134- Haber RS, Rathan A, Weiser KR, Pritsker A, Itzkowitz SH, Bodian C, et al. GLUT1 glucose transporter expression in colorectal carcinoma: a marker for poor prognosis. *Cancer* 1998; 83: 34-40.

135- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004; 9: 10–17.

136- Oliver RJ, Woodward RT, Sloan P, Thakker NS, Stratford IJ, Airley RE. Prognostic value of facilitative glucose transporter Glut-1 in oral squamous cell carcinomas treated by surgical resection; results of EORTC Translational Research Fund studies. *Eur J Cancer* 2004; 40: 503–507.

137- Higashi T, Saga T, Nakamoto Y, Misawa K, Araki K, Misawa Y, et al. Relationship between retention index in dual-phase (18)F-FDG PET, and hexokinase-II and glucose transporter-1 expression in pancreatic cancer. *J Nucl Med* 2002; 43: 173–180.

138- Vesselle H, Schmidt RA, Pugsley JM, Li M, Kohlmyer SG, Vallieres E, et al. Lung cancer proliferation correlates with [F-18] fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 3837–3844.

139- Folpe AL, Lyles RH, Sprouse JT, Conrad EU 3rd, Eary JF. (F-18) Fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a predictor of pathologic grade and other prognostic variables in bone and soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1279–1287.

140- Minn H, Lapela M, Klemi PJ, Grénman R, Leskinen S, Lindholm P, et al. Prediction of survival with fluorine- 18-fluoro-deoxyglucose and PET in head and neck cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 1907–1911.

141- Buck A, Schirrmeister H, Kuhn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1317–1323.

142- Cantuaria G, Magalhaes A, Penalver M, Angioli R, Braunschweiger P, Gomez-Marín O, et al. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 33–37.

- 143- Cantuaria G, Magalhaes A, Angioli R, Mendez L, Mirhashemi R, Wang J, et al. Antitumor activity of a novel glyco-nitric oxide conjugate in human ovarian cancer. *Cancer* 2000; 88: 381–388.
- 144- McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocrine Rev* 1999; 20: 321–344.
- 145- McKenna NJ, O'Malley BW. From ligand to response: generating diversity in nuclear receptor coregulator function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 74: 351–356.
- 146- Rachez C, Freedman LP. Mediator complexes and transcription. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 274–280.
- 147- Medina RA, Meneses AM, Vera JC, Guzman C, Nualart F, Rodriguez F, et al. Differential regulation of glucose transporter expression by estrogen and progesterone in Ishikawa endometrial cancer cells. *J Endocrinol* 2004; 182: 467-78.
- 148- Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 988-98.
- 149- Winkler B, Alvarez S, Richart RM, Crum CP. Pitfalls in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 1984; 64: 185–189.
- 150- Skov BG, Broholm H, Engel U, Franzmann MB, Nielsen AL, Lauritzen AF, et al. Comparison of the reproducibility of the WHO classifications of 1975 and 1994 of endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1997; 16: 33–37.
- 151- Idrees MT, Schlosshauer P, Li G, Burstein DE. GLUT1 and p63 expression in endometrial intraepithelial and uterine serous papillary carcinoma. *Histopathology* 2006; 49: 75-81.

- 152- Wang BY, Kalir T, Sabo E, Sherman DE, Cohen C, Burstein DE. Immunohistochemical staining of GLUT1 in benign, hyperplastic and malignant endometrial epithelia. *Cancer* 2000; 88: 2774–2781.
- 153- Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997; 18: 502–519.
- 154- Marchetti D, Li J, Shen R. Astrocytes contribute to the brain-metastatic specificity of melanoma cells by producing heparanase. *Cancer Res* 2000; 60: 4767–4770.
- 155- Endo K, Maejara U, Baba H, Tokunaga E, Koga T, Ikeda Y, et al. Heparanase gene expression and metastatic potential in human gastric cancer. *Anticancer Res* 2001; 21: 3365–3369.
- 156- Gohji K, Hirano H, Okamoto M, Kitazawa S, Toyoshima M, Dong J et al. Expression of three extracellular matrix degradative enzymes in bladder cancer. *Int J Cancer* 2001; 95: 295–301.
- 157- Rohloff J, Zinke J, Schoppmeyer K, Tannapfel A, Witzigmann H, Mossner J et al. Heparanase expression is a prognostic indicator for postoperative survival in pancreatic adenocarcinoma. *Brit J Cancer* 2002; 86: 1270–1275.
- 157- Koliopanos A, Friess H, Kleeff J, Shi X, Liao Q, Pecker I et al. Heparanase expression in primary and metastatic pancreatic cancer. *Cancer Research* 2001; 61: 4655–4659.
- 158- Bitan M, Polliack A, Zecchina G, Nagler A, Friedmann Y, Nadav L et al. Heparanase expression in human leukemias is restricted to acute myeloid leukemias. *Experimental Hematology* 2002; 30: 34–41.
- 159- El-Assal ON, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N. The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor

expressions in hepatocellular carcinoma. *Clinical Cancer Res* 2001; 7: 1299–1305.

160- Friedmann Y, Vlodaysky I, Aingorn H, Aviv A, Peretz T, Pecker I et al. Expression of heparanase in normal, dysplastic, and neoplastic human colonic mucosa and stroma: evidence for its role in colonic tumorigenesis. *Am J Pathol* 2000; 157: 1167–1175.

161- Ikuta M, Podyma KA, Maruyama K, Enomoto S, Yanagishita M. Expression of heparanase in oral cancer cell lines and oral cancer tissues. *Oral Oncology* 2001; 37: 177–184.

162- Watanabe M, Aoki Y, Kase H, Tanaka K. Heparanase expression and angiogenesis in endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 77-82.

163- Zcharia E, Metzger S, Chajek-Shaul T, Aingorn H, Elkin M, Friedmann Y, et al. Transgenic expression of mammalian heparanase uncovers physiological functions of heparan sulfate in tissue morphogenesis, vascularization, and feeding behavior. *FASEB J* 2004; 18: 252-263.

164- Ueno Y, Yamamoto M, Vlodaysky I, Pecker I, Ohshima K, Fukushima T. Decreased expression of heparanase in glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2005; 102: 513-521.

165- Stadmann S, Moser PL, Pollheimer J. Heparanase-1 gene expression in normal, hyperplastic and neoplastic prostatic tissue. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2229-2233.

166- Hasengaowa, Kodama J, Kusumoto T, Seki N, Matsuo T, Ojima Y, et al. Heparanase expression in both normal endometrium and endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16: 1401-1406.

167- Inamine M, Nagai Y, Hirakawa M, Mekar K, Yagi C, Masamoto H, et al. Heparanase expression in endometrial cancer: Analysis of immunohistochemistry *J Obstr Gyn* 2008; 28: 634-637.

- 168- Canaani J, Ilan N, Back S, Gutman G, Vlodavsky I, Grisar D. Heparanase expression increases throughout the endometrial hyperplasia-cancer sequence. *Int J Gyn Obstr* 2008; 101: 166-171.
- 169- Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular based classification. *Virchows Arch* 2004; 444: 213-223.
- 170- Califice S, Castronovo V, Bracke M, Van Den Brule F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene* 2004; 23: 7527-7536.
- 171- Sausez S, Decaestecker C, Mahillon V, Cludts S, Capouillez A, Chevalier D, et al. Galectin-3 upregulation during tumor progression in head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008; 118: 1583-1590.
- 172- Jones C, Mackay A, Grigoriadis A, Cossu A, Reis-Filho JS, Fulford L, et al. Expression Profiling of purified normal luminal and myoepithelial breast cells: identification of novel prognostic markers for breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 3037-3045.
- 173- Van den Brule F, Buicu C, Berchuck A, Bast RC, Deprez M, Liu FT, et al. Expression of the 67-kD laminin receptor, galectin-1 and galectin-3 in advanced human uterine adenocarcinoma. *Hum Pathol* 1996; 27: 1185-1191.
- 174- Brustmann H, Riss D and Naude S. Galectin-3 expression in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrial tissues. *Pathol Res Pract* 2003; 199: 151–158.
- 175- Ellerhorst J, Troncoso P, Xu XC, Lee J, Lotan R. Galectin-1 and galectin-3 expression in human prostate tissue and prostate cancer. *Urol Res* 1999; 27: 362-367.
- 176- Merseburger AS, Kramer MW, Hennenlotter J, Simon P, Knapp J. Involvement

of decreased Galectin-3 expression in the pathogenesis and progression of prostate cancer. *Prostate* 2008; 68: 72-77.

177- Plzak J, Betka J, Smetana KJ, Chovanec M, Kaltner H. Galectin-3-an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2324-2330.

178- Piantelli M, Iacobelli S, Almadori G, Iezzi M, Tinari N, Natoli C, et al. Lack of expression of galectin-3 is associated with a poor outcome in node-negative patients with laryngeal squamous-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3850-3856.

179- E D Rossi, M Raffaelli, A Mule, A Miraglia, C P Lombardi. Simultaneous immunohistochemical expression of HBME-1 and galectin-3 differentiates papillary carcinomas from hyperfunctioning lesions of the thyroid. *Histopathology* 2006; 48: 795-800.

180- Teymoortash A, Pientka A, Schrader C, Tiemann M, Werner JA. Expression of galectin-3 in adenoid cystic carcinoma of the head and neck and its relationship with distant metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 51-56.

181- Nakamura M, Inufusa H, Adachi T, Aga M, Kurimoto M. Involvement of galectin-3 expression in colorectal cancer progression and metastasis. *Int J Oncol* 1999; 15: 143-148.

182- Khaldoyanidi SK, Glinsky VV, Sikora L, Glinskii AB, Mossine VV, Quinn TP, et al. MDA-MB-435 human breast carcinoma cell homo- and heterotypic adhesion under flow conditions is mediated in part by Thomsen-Friedenreich antigen galectin-3 interactions. *J Biol Chem* 2003; 278: 4127-4134.

183- Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 2002; 160: 1069-1075.

184- Idikio H. Galectin-3 expression in human breast carcinoma: correlation with

cancer histological grade. *Int J Oncol* 1998; 12: 1287–1290.

185- Van den Brule F, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J* 2004; 19: 537–542.

186- Hsu DK, Dowling CA, Jeng KC, Chen JT, Yang RY. Galectin-3 expression is induced in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 81: 519-526.

187- Song S, Mazurek N, Liu C, Sun Y, Ding QQ, Liu K, et al. Galectin-3 mediates nuclear beta-catenin accumulation and Wnt signaling in human colon cancer cells by regulation of glycogen synthase kinase-3beta activity. *Cancer Res* 2009; 69: 1343-1349.

188- Murphy KM, Chen F, Clark DP. Identification of immunohistochemical biomarkers for papillary thyroid carcinoma using gene expression profiling. *Hum Pathol* 2008; 39: 420-426.

189- Carcangiu ML, Steeper T, Zampi G, Rosai J. Anaplastic thyroid carcinoma. A study of 70 cases. *Am J Clin Pathol* 1985; 83: 135-158.

190- Langbein S, Brade J, Badawi JK, Hatzinger M, Kaltner H. Gene-expression signature of adhesion/growth-regulatory tissue lectins (galectins) in transitional cell cancer and its prognostic relevance. *Histopathology* 2007; 51: 681-690.

191- Yoshimura A, Gemma A, Hosoya Y, Komaki E, Hosomi Y. Increased expression of the LGALS3 (galectin3) gene in human non-small-cell lung cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2003; 37: 159-164.

192- Sanjuan X, Fernandez PL, Castells A, Castronovo V, Van Den Brule F. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. *Gastroenterology* 1997; 113: 1906-1915.

- 193- Nangia-Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, et al. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis and angiogenesis. *Am J Pathol* 2000; 156: 899–909.
- 194- Lehr JE, Pienta KJ. Preferential adhesion of prostate cancer cells to a human bone marrow endothelial cell line. *J nat Cancer Inst* 1998; 90: 118-123.
- 195- Ochieng J, Warfield P, Green-Javis B, Fentie I. Galectin-3 regulates the adhesive interaction between breast carcinoma cells and elastin. *J Cell Biochem* 1999; 75: 505-513.
- 196- Castronovo V. Laminin receptors and laminin binding proteins during tumor invasion and metastasis. *Invasion Metastasis* 1993; 13: 1–30.
- 197- Blood CH, Zetter Br. Laminin regulates a tumor cell chemotaxis receptor through the laminin-binding integrin subunit alpha 6. *Cancer Res* 1993; 53: 2661–2666.
- 198- Grosso LE, Scott M. PGAIPG, a repeated hexapeptide of bovine and human tropoelastin, is chemotactic for neutrophils and Lewis lung carcinoma cells. *Arch Biochem Biophys* 1993; 305: 401-404.
- 199- Moisa A, Fritz P, Eck A, Wehner HD, Mürdter T. Growth/adhesion-regulatory tissue lectin galectin-3: stromal presence but not cytoplasmic/nuclear expression in tumor cells as a negative prognostic factor in breast cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 2131-2139.
- 200- O'Driscoll L, Linehan RM, Kennedy S, Cronin D, Purcell R. Lack of prognostic significance of survivin, survivin-deltaEx3, survivin-2B, galectin-3, bag-1, bax-alpha and MRP-1 mRNAs in breast cancer. *Cancer Lett* 2003; 201: 225-236.
- 201- Gaudin JC, Arar C, Monsigny M, Legrand A. Modulation of the expression of the rabbit galectin-3 gene by p53 and c-Ha-ras proteins and PMA. *Glycobiology*

1997; 7: 1089-1098.

202- Mareel M, Bracke ME, Van Roy F, Baetselier P. Molecular mechanisms of cancer invasion. In Encyclopedia of Cancer, (Vol. II), Academic Press, 1997: 1072-1083.

203- Bugge TH, Lund LR, Kombrinck KK, Nielsen BS, Holmback K. Reduced metastasis of mammary cancer in plasminogen-deficient mice. *Oncogene* 1998; 16: 3097-3104.

204- Johnsen M, Lund LR, Romer J, Almholt K, Dano K. Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. *Curr Op Cell Bio* 1998; 10: 667-671.

205- Bachem MG, SSchunemann M, Ramadani M, Siech M, Beger H. Pancreatic carcinoma cells induce fibrosis by stimulating proliferation and matrix synthesis of stellate cells. *Gastroenterology* 2005; 128: 907-921.

206- Larva L, Ulivieri A, Rinaldo C, Dominici R, Volante M, Luciani M, et al. Gal-3 is stimulated by gain-of-function p53 mutations and modulates chemoresistance in anaplastic thyroid carcinomas. *J Pathol* 2009, DOI: 10.1002/path.2510.

207- Oishi T, Itamochi H, Kigawa J, Kanamori A, Namori Y, Shimada M, Takashi M. Galectin-3 may contribute to Cisplatin resistance in clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17: 1040–1046.

208- Wolfson AH, Sigtler SE, Markoe AM, Schwade JG, Averette HE, Ganjei P, Hilsenbeck SG. The prognostic significance of surgical staging for carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 142-146.

209- Greven KM, Lanciano RE, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage III endometrial carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 3697-3702.

- 210- Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, Ide M, Tsutsumi S. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res* 2007; 27: 2289-2296.
- 211- Noel A, Foidart JM. The role of stroma in breast carcinoma growth in vivo. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 1998; 3: 215-225.
- 212- Johnsen M, Lund LR, Romer J, Almholt K, Dano K. Cancer invasion and tissue remodeling: common themes in proteolytic matrix degradation. *Curr Opin Cell Biol* 1998; 10: 667-671.
- 213- Moutsatsos LK, Wade M, Schindler M, Wang JL. Endogenous lectins from cultured cells: nuclear localization of carbohydrate-binding protein 35 in proliferating 3T3 fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci* 1987; 84: 6452-6456.
- 214- Ochieng J, Green B, Evans S, James O, Warfield P. Modulation of the biological functions of galectin-3 by matrix metalloproteinases. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1379: 97-106.
- 215- Hofmann UB, Eggert AA, Blass K, Brocker EB, Becker JC. Expression of matrix metalloproteinosis in the microenvironment of spontaneous and experimental melanoma metastases reflects the requirements for tumor formation. *Cancer Res* 2003; 63: 8221-8225.
- 216- He J, Baum LG: Presentation of galectin-1 by extracellular matrix triggers T cell death. *J Biol Chem* 2004; 279: 4705-4712.
- 217- Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T-cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci* 1996; 93: 6737-6742.
- 218- Moon BK, Lee YJ, Battle P, Jessup JM, Raz A. Galectin-3 protects human breast carcinoma cells against Nitric Oxide-induced apoptosis. *Am J Pathol* 2001; 159: 1055-1060.

- 219- Kohrenhagen N, Volker HU, Kapp M, Dietl J, Kammerer U. Increased expression of galectin-1 during the progression of cervical neoplasia. *Int J Gyn Can* 2006; 16: 2018-2022.
- 220- Zubieta MR, Furman D, Barrio M, Bravo AI, Domenichini E. Galectin-3 expression correlates with apoptosis of tumor-associated lymphocytes in human melanoma biopsies. *Am J Pathol* 2006; 168: 1666-1675.
- 221- Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis. involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 2002; 160: 1069-1075.
- 222- Guess BW, Scholz MC, Strum SB, Lam RY, Johnson HJ, Jennrich RI. Modified citrus pectin (MCP) increases the prostate cancer: a phase II pilot study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003; 6: 301-304.
- 223- Inufusa H, Nakamura M, Adachi T, Aga M, Kurimoto M. Role of galectin-3 in adenocarcinoma and liver metastasis. *Int J Oncol* 2001; 19: 913-919.
- 224- Bresalier RS, Mazurek N, Sternberg LR, Byrd JC, Yunker CK. Metastasis of human colon cancer is altered by modifying expression of the beta-galactoside-binding protein galectin 3. *Gastroenterology* 1998; 115: 287-296.
- 225- Poirier F. Roles of galectins in vivo. *Biochem Soc Symp* 2002; 69: 95–103.
- 226- Sano H, Hsu DK, Apgar JR, Yu L, Sharma BB, Kuwabara I, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003; 112: 389–397.
- 227- Cotter F. Interim phase 2 results on prospect therapeutics' GCS-100 presented at the 10th international conference on malignant lymphoma. *Drug Information Online* 2008 June; 4: (4 screens). Available from: URL:

http://www.drugs.com/clinical_trials/interim-phase-2-results-prospect-therapeutics-gcs-100-presented-10th-international-conference-4646.html. 09.03.2009 tarihinde ulaşılmıştır.

228- Grous JJ, Redfern CH, Mahadevan D, Schindler J. GCS-100, a galectin-3 antagonist, in refractory solid tumors: a phase I study. ASCO Annual Meeting Proceedings 2006 June: 24: (2 screens). Available from: URL: http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+&+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abstract_detail_view&confID=40&abstractID=33305. 09.03.2009 tarihinde ulaşılmıştır.

229- Hendrickson MR, Kempson RL. Surgical pathology of the uterine corpus. Major Problems Pathol 1979; 12; 1–580.

230- O’Connell JT, Mutter GL, Cviko A, Nucci M, Quade BJ, Kozakewich HP, et al. Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. Gynecol. Oncol 2001; 80; 30–33.

231- Gillenwater A, Xu XC, el-Naggar AK, Clayman GL, Lotan R. Expression of galectins in head and neck squamous cell carcinoma. Head Neck 1996; 18: 422-432.

232- Choe YS, Shim C, Choi D, Lee CS, Lee KK, Kim K. Expression of galectin-1 mRNA is under the control of ovarian steroids during blastocyst implantation. Mol Reprod Dev 1997; 48: 261–266.

233- Crider-Pirkle S, Billingsley P, Faust C, Hardy DM, Lee V, Weitlauf H. Cubilin, a binding partner for galectin-3 in the murine utero-placental complex. J Biol Chem 2002; 277: 15904–15912.

234- Kiwaki K, Novak CM, Hsu DK, Liu FT, Levine JA. Galectin-3 stimulates preadipocyte proliferation and is up-regulated in growing adipose tissue. Obesity 2007; 15: 32-39.

- 235- Bergero N, De Pompa R, Sacerdote C, Gasparri G, Volante M, Bussolati G, et al. Galectin-3 expression in parathyroid carcinoma: immunohistochemical study of 26 cases. *Hum Pathol* 2005; 36: 908-914.
- 236- Chovanec M, Smetana K Jr, Betka J, Plzak J, Brabec J, Moya-Alvarez V, et al. Correlation of expression of nuclear proteins pKi67 and p63 with lectin histochemical features in head and neck squamous cell cancer. *Int J Oncol* 2005; 27: 409-415.
- 237- Le Marer N. Galectin-3 expression in differentiating human myeloid cells. *Cell Bio Int* 2000; 24: 245-251.
- 238- Le Marer N, Hughes RC. Effects of the carbohydrate binding protein galectin-3 on the invasiveness of human breast carcinoma cells. *J Cell Physiol* 1996; 168: 51-58.
- 239- Mackay A, Jones C, Dexter T, Silva RL, Bulmer K, Jones A, et al. cDNA microarray analysis of genes associated with ERBB2 (HER2/neu) overexpression in human mammary luminal epithelial cells. *Oncogene* 2003; 22: 2680-2688.
- 240- Petrov SV, Raskin GA, Khasanov RS. A new hypothesis on the role of c-erbB2 oncogene in the progress of breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2006; 142: 94-97.