



1993

T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE TÜMÖR İLİŞKİLİ
MAKROFAJLAR, TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER VE
CD47 EKSPRESYONUNUN HİSTOLOJİK ALT TİP VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem SERCAN

ANKARA, 2019



1993

T.C.

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE TÜMÖR İLİŞKİLİ
MAKROFAJLAR, TÜMÖRÜ İNFİLTRE EDEN LENFOSİTLER VE
CD47 EKSPRESYONUNUN HİSTOLOJİK ALT TİP VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Çiğdem SERCAN

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. Asuman Nihan HABERAL REYHAN

ANKARA, 2019

07/12/2017 tarih ve KA 17/274 no'lu sayı

**Bu tez çalışması Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından
desteklenmiştir.**

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitim sürecimde ilgi, bilgi, destek ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. B. Handan Özdemir olmak üzere, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarım ve uzmanlarıma, tezimin ve eğitimimin her aşamasında bana rehberlik eden, uzmanlık tezimin planlanmasında, çalışmalarımın yapılmasında destek olan değerli hocam, tez danışmanım Sn. Prof. Dr. A. Nihan Haberal Reyhan'a teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan gurur ve mutluluk duyduğum uzmanlık eğitimini bitiren ve halen uzmanlık eğitimine devam eden asistan arkadaşlarıma; biyolog, teknisyen, laboratuvar personeli, sekreter ve diğer tüm patoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Her an yanımda olan, sevgisini ve desteğini esirgemeyen, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim, kızları olmaktan onur duyduğum, annem Ümmügülsüm Balcı ve babam Muharrem Balcı'ya teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca her zaman yanımda olan Çisil Balcı'ya da çok teşekkür ederim. Onun gibi bir kız kardeşe sahip olduğum için çok şanslıyım.

Asistanlık eğitimim süresince sabrı, sevgisi ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Utku Sercan'a ve hayatıma bambaşka bir anlam katan biricik oğlum Deniz'ime. İyi ki varsınız...

Çiğdem SERCAN

ANKARA, 2019

ÖZET

Endometriyum kanserleri kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörleridir. En önemli risk faktörleri, erken menarş, geç menapoz, bazı over tümörleri, polikistik over sendromu, nulliparite ve ekzojen östrojen kullanımınıdır. Tip I endometriyum karsinomlarının prototipi tüm olguların %80'ini oluşturan endometriyoid karsinomdur. Tip II endometriyum karsinomları ise daha agresif klinik seyirli olan seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinom öncelikli olmak üzere diğer histolojik alt tipleri içerir. Endometriyal karsinomlarda prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histopatolojik tip, histolojik derece, miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodülü tutulumu ve evredir. Ancak erken evre endometriyal karsinomlarda bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri, araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri saptamaya yöneltmiştir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda endometriyal karsinomlarda prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alan tümör ilişkili makrofaj (TAM) ve tümör infiltre eden lenfositlerin (TIL) varlığının belirlenmesinin önemli birer alternatif olabileceği öne sürülmektedir.

Diğer kanserlerde olduğu gibi endometriyal karsinomlardaki tümör mikroçevresi tipik olarak kronik inflamasyon hücreleri ve stromal hücreler, büyüyen damar hücreleri ve inflamatuvar infiltratı içeren konak komponentlerinden oluşmaktadır ve bu mikroçevrenin kanser gelişimi ile davranışında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir.

Tümör mikroçevresindeki inflamatuvar infiltratın iyi bilinen komponenti TAM'lardır. TAM'lar, klasik olarak aktiveleştirilmiş M1 makrofaj ve alternatif olarak aktiveleştirilmiş M2 makrofaj olmak üzere 2 alt tipe ayrılır. M1 makrofajlarının temel görevi, hücre ölümü ve fagositozdur ancak M2 makrofajlar dokunun yeniden şekillenmesi ve immün modülasyonda görev alırlar. M1 makrofajlar, proinflamatuvar mediatörler ve rekatif oksijen radikallerinin sentezi ile mikrobisidal ve tümörisid aktivite gösterir. Tersine, M2 makrofajlar immünsüpresifdir ve yüksek miktarlarda IL-10, TGF- β gibi antiinflamatuvar sitokinleri üretirler. Literatürdeki yeni kanıtlar TAM'ların tümör anjiyojenezi, metastazı ve ilerlemesi için çok önemli olduğunu göstermektedir. TAM'ların yoğunluğunun artması meme, prostat, over ve servikal kanserlerde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Tümör mikroçevresinin iyi bilinen diğer bileşenleri ise TIL'lerdir. TIL varlığının, birçok farklı tümörde daha iyi prognoz ile korele olduğu bildirilmiştir.

Literatürdeki yayınlar, CD47-sinyal düzenleyici protein alfa (SIRP- α) sinyalinin, tümörlerde TAM aracılı immün yanıtta kaçışta rol oynadığını göstermektedir. CD47, çeşitli tümör hücrelerinde eksprese edilen bir transmembran proteindir ve normal hücrelerin kendilerini fagositozdan korumasında, bağışıklık sisteminin kendi hücrelerini tanımasında önemli bir rol oynar. Temelde makrofajların yüzeyinde eksprese edilen SIRP- α , CD47 için reseptördür. CD47 SIRP- α 'ya bağlandığında, makrofajların fagositoz yeteneğini engellemek için “beni yeme” sinyali oluşturulur. Biriken kanıtlar, CD47'nin immün yanıtta kaçmak için birçok malignitede eksprese edildiğini ve aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ile korele olduğunu göstermiştir.

Bu çalışmanın amacı; makrofaj ve lenfosit dağılımı, yoğunluğu yanı sıra CD47 ekspresyon seviyelerinin Tip I ve Tip II endometriyal karsinomlar arasında farklılık gösterip göstermediğini belirlemeye ek olarak, TAM ve TIL yoğunluğu ile CD47 ekspresyonunun endometriyal kanserlerde bilinen histopatolojik ve prognostik parametreler ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi'nde Ocak 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında opere edilmiş ve tanı almış 165 endometriyum kanseri olgusu retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya, 83 adet endometriyoid karsinom, 54 adet seröz karsinom, 12 adet şeffaf hücreli karsinom, 7 adet müsinöz karsinom, 9 adet andiferansiye karsinom vakası dahil edildi. Olgulara ait Hemotoksilen & Eozin kesitleri tekrar gözden geçirildi; klinikopatolojik parametreler değerlendirildi. Ayrıca CD163, CD3 ve CD47 antikoları immünohistokimyasal yöntem ile tüm olgularda çalışıldı.

İstatistiksel olarak stromal CD3+ TIL sayısı artışı ile tümör derecesi, miyometriyal invazyon ve nüks gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Epitelyal CD3+ TIL'lerin histopatolojik ve prognostik faktörlerden hiçbiri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tespit edilmedi. Ayrıca epitelyal ve stromal CD3+ TIL sayılarının sağkalım üzerinde etkisi olmadığı görüldü.

İstatistiksel olarak, stromal TAM sayısı ile hasta yaşı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Histolojik alt tiplerin TAM sayıları açısından farkı incelendiğinde ise epitelyal TAM sayısı seröz ve şeffaf hücreli karsinomlarda endometriyoid karsinom ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak izlendi. Benzer şekilde epitelyal TAM sayısının Tip II endometriyum kanserlerinde Tip I endometriyum kanserlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Miyometriyal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu ve lenf nodu metastazı varlığı yüksek epitel ve stromal TAM sayısı ile koreleydi. İstatistiksel olarak, TAM sayısı ile tümör derecesi ve FIGO evresi arasında anlamlı bir ilişki saptandı.

Ayrıca istatistiksel olarak TAM sayısı ile servikal stromal invazyon, uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon, vajinal/parametrijal tutulum arasında anlamlı bir ilişki görüldü. Ek olarak tümör stromasında ve miyometriyal invazyon alanındaki TAM sayıları ile tümör çapı arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu. Ayrıca çalışmamızda uzak metastaz saptanan ve tedavi sonrası nüks gelişen hastalarda TAM sayısının yüksek olduğu dikkati çekti. Ek bir bulgu olarak artan stromal TAM sayılarının sağkalımı olumsuz yönde etkilediği görüldü.

CD47 ekspresyon yoğunluğunun histopatolojik ve prognostik parametreler içinde sadece histolojik alt tip ve histolojik derece ile ilişkili olduğu izlendi. Diğer prognostik faktörlerle CD47 ekspresyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca CD47 ekspresyon yoğunluğu ile sağkalım arasında da korelasyon yoktu.

Sonuç olarak mevcut bulgular ile CD47 ekspresyonu, yüksek stromal CD3+ TIL ve TAM sayılarının kötü prognoz ile korele olduğunu düşünmekteyiz. Ancak mevcut bulguların daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar ile desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Endometriyum kanseri, TAM, TIL, CD47

ABSTRACT

The Relationship Between Tumor Associated Macrophages, Tumor Infiltrating Lymphocytes and CD47 Expression with Histological Subtypes and Prognostic Factors in Endometrial Cancers

Endometrial carcinoma is the most common malignancy of the female genital tract. The most important risk factors are early menarche, late menopause, some ovarian tumors, polycystic ovary syndrome, nulliparity and the use of exogenous estrogen. Type I endometrial carcinoma consists of endometrioid carcinoma and its variants, accounting for about 80% of all cases. More aggressive histological subtypes as serous and clear cell carcinoma constitute a major group of Type II tumors. Prognostic factors for endometrial carcinomas depend on: age, histopathologic type, histopathologic grade, myometrial invasion depth, lymphovascular invasion, number of lymph node involvement and stage of the disease. But, relapses in early stage endometrial carcinomas that cannot be explained by the known prognostic factors, yield the researchers for new prognostic factors. Determining the presence of tumor associated macrophages (TAM) that plays important roles in tumor growth and angiogenesis and tumor-infiltrating lymphocytes (TIL) might be an important alternative to the standard criterias.

Like other cancers, the endometrial carcinoma's tumor microenvironment is typically consists of stromal and chronic inflamatur cells, growing vascular cells and host's inflamatur cells. It is thought, this microenvironment plays an important role in cancer progression.

Other well known components of tumor microenvironment are TAMs. TAMs have been divided into 2 general subtypes, namely, the classically activated M1 macrophage and the alternatively activated M2 phenotype. The primary function of M1 macrophages is to kill and phagocytose target cells, whereas M2 macrophages tissue remodeling, and immune modulation. M1 macrophages are characterized by high expression of proinflammatory mediators and production of reactive oxygen radicals, rendering high microbicidal and tumoricidal activity. Conversely, M2 macrophages are immunosuppressive and produce high levels of anti-inflammatory cytokines such as IL-10 and TGF- β . Recent evidence in the literature suggests that TAMs are pivotal for tumor

angiogenesis, metastasis, and progression. Increased density of TAMs is associated with poor clinical prognosis in breast, prostate, ovarian and cervical cancers.

Other well known components of tumor microenvironment are TILs. The presence of TIL has been reported to correlate with better prognosis in many different tumours.

Publications in the literature show that the CD47- Signal regulatory protein alpha (SIRP- α) signal participates in tumor immune evasion mediated by TAMs. CD47 is a broadly expressed membrane protein on various tumor cells and plays an important role in self-recognition by which normal cells protect themselves from phagocytosis. SIRP- α , which mainly expresses on the surface of macrophages, is the receptor for CD47. When CD47 binds to SIRP- α , a “don’t eat me” signal to inhibit the macrophages phagocytosis ability. Accumulating evidences showed that CD47 was upregulated in many malignancies to evade the immune attack, and its overexpression was correlated with poor prognosis.

The objectives of this study were to determine whether macrophage and lymphocyte distribution, density and CD47 expression levels diverged among Type I and Type II endometrial carcinomas. In addition, we investigated a correlation among TAM and TIL density and CD47 expression known histopathologic and prognostic parameters in endometrial cancer.

We selected 165 endometrial cancer patients diagnosed and operated at Başkent University Hospital Ankara between 2008 January and 2013 January. The study included 83 cases of endometrioid carcinoma, 54 cases of serous carcinoma, 10 cases of clear cell carcinoma, 7 cases of mucinous and 9 cases of indifferentiated endometrial carcinoma. Hemotoksilen & Eosin sections were reviewed again, clinicopathologic parameters were analysed. Also CD163, CD3 and CD47 antibodies were applied with immunohistochemistry to all patients.

Statistically we determined a significant association between tumor grade, myometrial invasion and recurrence with stromal CD3+ TIL. There was no statistically significant relation between epithelial CD3+ TIL with histopathologic and prognostic factors. In addition, it was observed that epithelial and stromal CD3+ TIL numbers had no effect on survival.

Statistically we determined a significant association between patient age with stromal TAMs. When the difference between histological subtypes in terms of TAM numbers, epithelial TAM number was higher in serous and clear cell carcinomas compared

to endometrioid carcinoma. Similarly, the number of epithelial TAMs was significantly higher in Type II endometrial cancers than Type I endometrial cancers. The presence of myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis correlated with higher numbers of epithelial and stromal TAMs. Statistically we determined a significant association between tumor grade and FIGO stage with TAM. In addition, statistically significant correlation was found between TAM number and cervical stromal invasion, uterine serosa and / or adnexal invasion, vaginal / parametrial involvement. In our study, we found a significant positive correlation between tumor size and stromal and myometrial invasion area TAMs. In addition, we found that the number of TAMs was high in patients with distant metastases who developed recurrence after treatment. As an additional finding, we found that increasing stromal TAM numbers adversely affected survival.

CD47 expression intensity was found to be associated only with histologic subtype and histological grade among prognostic and clinicopathological parameters. There was no statistically significant correlation between CD47 expression intensity and other prognostic factors. In addition, no correlation was found between CD47 expression density and survival.

As a result of this study, although we think that CD47 expression, high stromal CD3+ TIL and TAM count correlate with poor prognosis, we can say that more studies should be done on this subject.

Keywords: Endometrial cancer, TAM, TIL, CD47

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	i
Özet	ii
Abstract	v
İçindekiler dizini	viii
Kısaltmalar dizini	x
Şekiller dizini	xii
Resimler dizini	xiii
Tablolar dizini	xiv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	4
2.1. Uterusun Embriyolojik Gelişimi	4
2.2. Uterus Anatomisi	5
2.3. Uterus Histolojisi	7
2.4. Uterusun Makroskopik Örneklenmesi	7
2.5. Endometriyal Karsinomların Genel Özellikleri	8
2.6. Endometriyal Karsinom Histolojik Alt Tipleri ve Özellikleri	12
2.7. Tümör İlişkili Makrofajlar ve Tümör İnfiltrate Eden Lenfositlerin Tümör Progresyonundaki Rolü	23
2.8. Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler Hakkında Bilgiler	25
3. Gereç ve Yöntem	29
3.1. Olguların Genel Özellikleri	29
3.2. Hematoksilen & Eozin (H&E) Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi	29
3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri	30
3.4. İmmünohistokimyasal Olarak Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi	30

	<u>Sayfa</u>
3.5. İstatiksel Analiz	36
4. Bulgular	37
4.1. Klinik Parametrelerin Sonuçları	37
4.2. İmmünohistokimyasal Bulguların Prognostik ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi	41
5. Tartışma	65
6. Sonuçlar	77
7. Kaynaklar	83

KISALTMALAR

AJCC	: American Joint Committee on Cancer
AML	: Akut Miyeloid Lösemi
BBA	: Büyük Büyütme Alanı
CD3	: Cluster of Differentiation 3
CD4	: Cluster of Differentiation 4
CD8	: Cluster of Differentiation 8
CD47	: Cluster of Differentiation 47
CD68	: Cluster of Differentiation 68
CD163	: Cluster of Differentiation 163
CD271	: Cluster of Differentiation 271
CEA	: Carcinoembryonic Antigen (Karsinoembriyonik Antijen)
cm	: Santimetre
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EGF	: Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)
EIN/AH	: Endometroid Intraepithelial Neoplasia/Atypical Endometrial Hyperplasia (Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi/Atipik Endometriyal Hiperplazi)
ER	: Estrogen Receptor (Östrojen Reseptörü)
FGF	: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
FoxP3	: Forkhead box 3 protein.
H&E	: Hematoksilen & Eosin
IAP	: Integrin Associated Protein (İntegrinle İlişkili Protein)
IFN-γ	: Interferon gamma (İnterferon gama)
IL-4	: Interleukin 4 (İnterlökin 4)
IL-10	: Interleukin 10 (İnterlökin 10)
IL-13	: Interleukin 13 (İnterlökin 13)
İHK	: İmmünohistokimya
kDa	: Kilodalton
KML	: Kronik Miyeloid Lösemi
MLH1	: MutL Homolog 1
MMR	: Mismatch Repair

MSH2	: MutS Protein Homoloğu 2
MSH6	: MutS Protein Homoloğu 6
OA3	: Ovarian Tumor Antigen 3 (Ovariyan Tümörle İlişkili Antijen 3)
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor (Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü)
PTEN	: Phosphatase and Tensin Homolog (Protein Tirozin Fosfataz Tensin Homoloğu)
Seröz EIC	: Seröz Endometriyal İntraepitelyal Karsinom
SIRP-α	: Signal Regulatory Protein-alpha (Sinyal Regülatör Proteini alfa)
TAM	: Tumor-associated macrophages (Tümör İlişkili Makrofaj)
TCR	: T Cell Reseptor (T Hücre Reseptörü)
TGF-β	: Transforming Growth Factor-beta (Dönüştürücü Büyüme Faktörü-beta)
Th1	: Type 1 T helper (Yardımcı T hücresi 1)
Th2	: Type 2 T helper (Yardımcı T hücresi 2)
Th17	: Type 17 T helper (Yardımcı T hücresi 17)
TIL	: Tumor Infiltrating Lymphocytes (Tümör İnfilte Eden Lenfositler)
TNM	: Tümör Boyutu-Lenf Nodu Metastazı- Uzak Metastaz
TP53	: Tumor Protein 53 (Tümör Protein 53)
T-reg	: Regulatory T cell (Regülatör T Hücresi)
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
WHO	: The World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Kadın Genital Sisteminin Gelişim Evreleri	5
Şekil 2.2. Tümör ilişkili makrofaj tipleri ve fonksiyonları	24
Şekil 2.3. CD163'ün şematik resmi ve fonksiyonu	26
Şekil 2.4. CD47'nin şematik resmi ve fonksiyonu	28
Şekil 4.1. Hasta yaşı ile tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değerinin korelasyon eğrisi	41
Şekil 4.2. Tümör çapı ile miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri korelasyon eğrisi	58

RESİMLER

	<u>Sayfa</u>
Resim 2.1. Endometriyoid karsinom (H&E x100 büyütme)	14
Resim 2.2. Müsinöz karsinom (H&E x100 büyütme)	17
Resim 2.3. Seröz karsinom (H&E x100 büyütme)	19
Resim 2.4. Şeffaf hücreli karsinom (H&E x100 büyütme)	20
Resim 2.5. Andiferansiye karsinom (H&E x100 büyütme).....	23
Resim 3.1. CD163 antikoru ile tümör epiteli TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme)	31
Resim 3.2. CD163 antikoru ile tümör stroması TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	31
Resim 3.3. CD163 antikoru ile miyometriyal invazyon alanında TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	32
Resim 3.4. CD47 antikoru ile skor 0 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	33
Resim 3.5. CD47 antikoru ile skor 1 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	33
Resim 3.6. CD47 antikoru ile skor 2 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	34
Resim 3.7. CD47 antikoru ile skor 3 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	34
Resim 3.8. CD3 antikoru ile tümör epitelinde T lenfosit yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	35
Resim 3.9. CD3 antikoru ile tümör stromasında T lenfosit yoğunluğu (İHK x400 büyütme).....	36

TABLULAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1. Endometriyal karsinomun FIGO evrelemesi (2014)	10
Tablo 2.2. Endometriyal karsinomun patogenetik formları.....	11
Tablo 2.3. Endometriyumun epitelial tümörlerinde WHO 2014 Sınıflaması	12
Tablo 2.4. FIGO histolojik derecelendirme sistemi.....	14
Tablo 2.5. FIGO nükleer derecelendirme sistemi	15
Tablo 4.1. Çalışma grubunda histopatolojik tipe göre klinikopatolojik özellikler	39
Tablo 4.2. Hasta yaşının sağkalım ve CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	42
Tablo 4.3. Histolojik alt tiplerin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	43
Tablo 4.4. Histolojik alt tiplerin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	44
Tablo 4.5. Histolojik alt tiplerin sağkalım ile ilişkisi.....	44
Tablo 4.6. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	45
Tablo 4.7. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	45
Tablo 4.8. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin sağkalım ile ilişkisi	46
Tablo 4.9. Histolojik derecenin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	46
Tablo 4.10. Histolojik derecenin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	47
Tablo 4.11. Histolojik derecenin sağkalım ile ilişkisi.....	47
Tablo 4.12. FIGO evresinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	48
Tablo 4.13. FIGO evresinin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	48
Tablo 4.14. FIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi	49
Tablo 4.15. Miyometriyal invazyon derecesinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi	49
Tablo 4.16. Miyometriyal invazyon derecesinin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	50
Tablo 4.17. Miyometriyal invazyon derecesinin sağkalım ile ilişkisi	50

Tablo 4.18.	Lenfovasküler invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	51
Tablo 4.19.	Lenfovasküler invazyon varlığının CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	51
Tablo 4.20.	Lenfovasküler invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi	52
Tablo 4.21.	Lenf nodu tutulumunun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi	52
Tablo 4.22.	Lenf nodu tutulumunun CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	53
Tablo 4.23.	Lenf nodu tutulumunun sağkalım ile ilişkisi	53
Tablo 4.24.	Servikal stromal invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi.....	54
Tablo 4.25.	Servikal stromal invazyon varlığının CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	54
Tablo 4.26.	Servikal stromal invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi.....	55
Tablo 4.27.	Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ilişkisi.....	55
Tablo 4.28.	Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi.....	56
Tablo 4.29.	Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun sağkalım ile ilişkisi.....	56
Tablo 4.30.	Vajinal/parametrial tutulumun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi	57
Tablo 4.31.	Vajinal/parametrial tutulumun CD47 antikoru ile ilişkisi	57
Tablo 4.32.	Vajinal/parametrial tutulumun sağkalım ile ilişkisi.....	58
Tablo 4.33.	Tümör çapının sağkalım ve CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	59
Tablo 4.34.	Uzak metastaz varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi	60
Tablo 4.35.	Uzak metastaz varlığının CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	60
Tablo 4.36.	Uzak metastaz varlığının sağkalım ile ilişkisi	61
Tablo 4.37.	Tedavi sonrası nüks gelişiminin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi	61
Tablo 4.38.	Tedavi sonrası nüks gelişiminin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi	62
Tablo 4.39.	Tedavi sonrası nüks gelişiminin sağkalım ile ilişkisi	62

Tablo 4.40. Tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi.....	63
Tablo 4.41. Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi	63
Tablo 4.42. Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi	63
Tablo 4.43. Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi	64
Tablo 4.44. Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi	64
Tablo 4.45. CD47 antikoruna boyanma paterninin sağkalım ile ilişkisi.....	64

GİRİŞ ve AMAÇ

Endometriyum kanseri kadın genital sistemin en sık görülen malign tümörüdür. Ülkemizde izlenen kanserler arasında Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2014 yılı verilerine göre endometriyum kanserleri, meme, tiroid ve kolorektal kanserlerin ardından dördüncü sıradadır (3). Primer endometriyal maligniteler epitelyal, mezenkimal ya da mikst orijinli olabilirler. Uterin malignitelerin %90'nı epitelyal kaynaklıdır (1). Bokhman 1983 yılında klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve epidemiyolojik temellere dayanarak endometriyum kanserlerini sınıflandırmıştır. Bu dualistik modelde, Tip I ve Tip II olmak üzere iki tip endometriyum kanseri vardır (2). Ancak bu sınıflamada karışık hücreli adenokarsinom ya da karsinosarkom gibi bazı histolojik alt tiplerin hangi grupta olduğunun bilinmiyor olması, ayrıca bu sınıflamanın prognoz hakkında net bir bilgi vermemesi araştırmacıları alt tipleri belirlemek için yeni çalışmalara yönlendirmiştir.

Kanser Genom Atlas çalışmaları kapsamında seröz karsinomlar ve yüksek dereceli endometriyoid karsinomların dörtte birinde aşırı gen kopya sayısı değişikliği, seyrek DNA metilasyon değişiklikleri, düşük östrojen reseptör ve progesteron reseptörü düzeyleri ve sık TP53 mutasyonları saptanmıştır. Endometriyoid karsinomlarda ayrıca POLE geninde ultramutasyonlar gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda endometriyum kanserleri genetik olarak; POLE ultramutasyonlu, MSI hipermutasyonlu, DNA kopya sayısı düşük ve DNA kopya sayısı yüksek olarak 4 alt grupta sınıflanmıştır. Burada tanımlanan POLE ultramutasyonlu alt tipte progresyonsuz sağkalımın çok iyi olduğu belirlenmiştir (140).

Tip I endometriyum kanserlerinin prototipi tüm olguların %80'ini oluşturan endometriyoid karsinomdur. Tip II endometriyum kanserleri ise daha agresif klinik gösteren seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinom öncelikli olmak üzere diğer histolojik alt tipleri içerir. Moleküler genetik altyapıları ve klinik davranışları ile birbirinden ayrılan bu antitelerin tanınması, hasta yönetimi, prognoz öngörüsü ve potansiyel onkolojik tedavi yaklaşımları açısından önem taşımaktadır.

Endometriyal kanserlerde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histopatolojik tip, histolojik derece, tümör çapı, miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf nodu tutulumu, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal, vajinal veya adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve seçilen tedavi tipidir (4). Ancak erken evre

endometriyum karsinomlarında bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri, araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir.

Bir tümörün invazyon yapma yeteneği sadece tümör hücrelerinden değil, aynı zamanda tümörün stromasında bulunan hücrelerden de (makrofajlar, mast hücreleri, fibroblastlar, dendritik hücreler, lenfositler) kaynaklanır. Endometriyum kanserlerinde prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, günümüzde önemi giderek artan tümör mikroçevresinde, tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alan TAM ve TIL miktarının bilinmesi önemli olabilir (5,6).

Malign neoplazmlarda lenforetiküler hücre infiltrasyonu sıklıkla görülen bir bulgudur. Lenforetiküler hücreler mononükleer fagositler, lenfositler, plazma hücreleri, polimorfonükleer lökositler ve mast hücrelerinden oluşur. Bu hücreler içinde TAM'lar en önemli hücre grubunu oluşturur.

TAM'lar birden fazla fonksiyona sahiptir. Bir taraftan tümör büyümesini indüklerken, diğer taraftan regresyonuna yol açarlar. TAM'ların bu çift yönlü etkilerinin konağın bağışıklık sistemi tarafından düzenlendiği düşünülmektedir. TAM'ların bu karmaşık mekanizmalarını anlamak yeni tedavi seçeneklerini gündeme getirebilir. Monosit/makrofaj hücrelerin saptanabilmesi için birçok yüzey farklılaşma antijenine (CD) karşı monoklonal antikolar geliştirilmiş olup formalin ile fikse edilerek; parafin bloklama yapılan dokularda M2 makrofaj belirteci olarak kullanılabilen antikordardan biri CD163'e karşı oluşturulan monoklonal antikordur (7).

Endometriyum kanserlerinde tümör mikroçevresinin bir parçası olan CD3+ T lenfositler salgıladıkları proanjiogenik sitokinler ve invaziv faktörler sayesinde tümör invazyonuna, büyümesine ve metastaza yol açarlar.

CD47; kanser kök hücre yüzeyinde bulunan integrinler, trombospondin ve sinyal regülatör proteini- α (SIRP- α) ile bağlantılı immünglobülin süper ailesine ait bir transmembran proteindir. CD47 hücre proliferasyonu, adezyonu, apoptozisi, migrasyonu ve immün sistem homeostazisinde önemli rol oynar (8). Weissman ve arkadaşları over, meme, kolon, mesane ve prostat kanserlerinin yanı sıra glioblastom ve hepatosellüler karsinomlar gibi birçok solid organ tümöründe CD47 ekspresyonunun arttığını ortaya koymuşlar ve bu ekspresyon artışının tümörlerde kötü prognoz ve düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (9). TAM'ların yüzeyindeki SIRP- α proteinine

bağlanan CD47 birçok solid organ tümörünün bağışıklık sisteminden kaçarak fagosite edilmesini engeller.

Makrofajların en önemli görevi patojenlere karşı konak savunmasında bulunmaktır. Fakat neoplastik dokularda bulunan TAM ve CD3+ T lenfositler immün fonksiyonlar yerine tümör büyümesi ve anjiogenezde rol alırlar. Bu nedenle endometriyum kanseri olgularında kullanılan standart kriterlerin yanı sıra, TAM ve CD3+ T lenfositlerin varlığının belirlenmesi prognozu saptamada önemli birer alternatif olabilir.

Ayrıca CD47'nin taşıdığı "beni yeme" sinyali ile fagositozu engellediği öne sürülmüş olup CD47 bloke edildiğinde bu yüzey proteinine sahip olan kanser hücreleri fagositoz aracılığıyla ortadan kaldırılmaktadır. Bu da CD47 hücre yüzey proteinini bloke etmek için kullanılan yeni hedefe yönelik tedavi yöntemlerinin umut verici olabileceğini göstermektedir.

Endometriyum kanseri gibi rekürrens riskine sahip kanser türlerinde rekürrensi önleyebilmek, daha etkin tedavi stratejileri planlayabilmek ve prognostik parametreleri belirleyebilmek için CD47+ kanser kök hücre varlığının ve tümör mikroçevresinin araştırmalarla sorgulanması yararlı olacaktır.

Çalışmamızın amacı, Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinde CD47 ekspresyonunun ve TAM ve CD3+ TIL sayılarının yaş, histopatolojik alt tip, tümör derecesi, FIGO evresi, miyometriyal invazyon derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, servikal stromal tutulum, uterin serozal/adneksiyal tutulum, vajinal veya parametriyal invazyon, lenf nodülü tutulumu, uzak metastaz varlığı, tedavi sonrası nüks gelişimi ve sağkalım gibi prognostik ve diğer klinik parametrelerle ilişkisinin araştırılmasıdır.

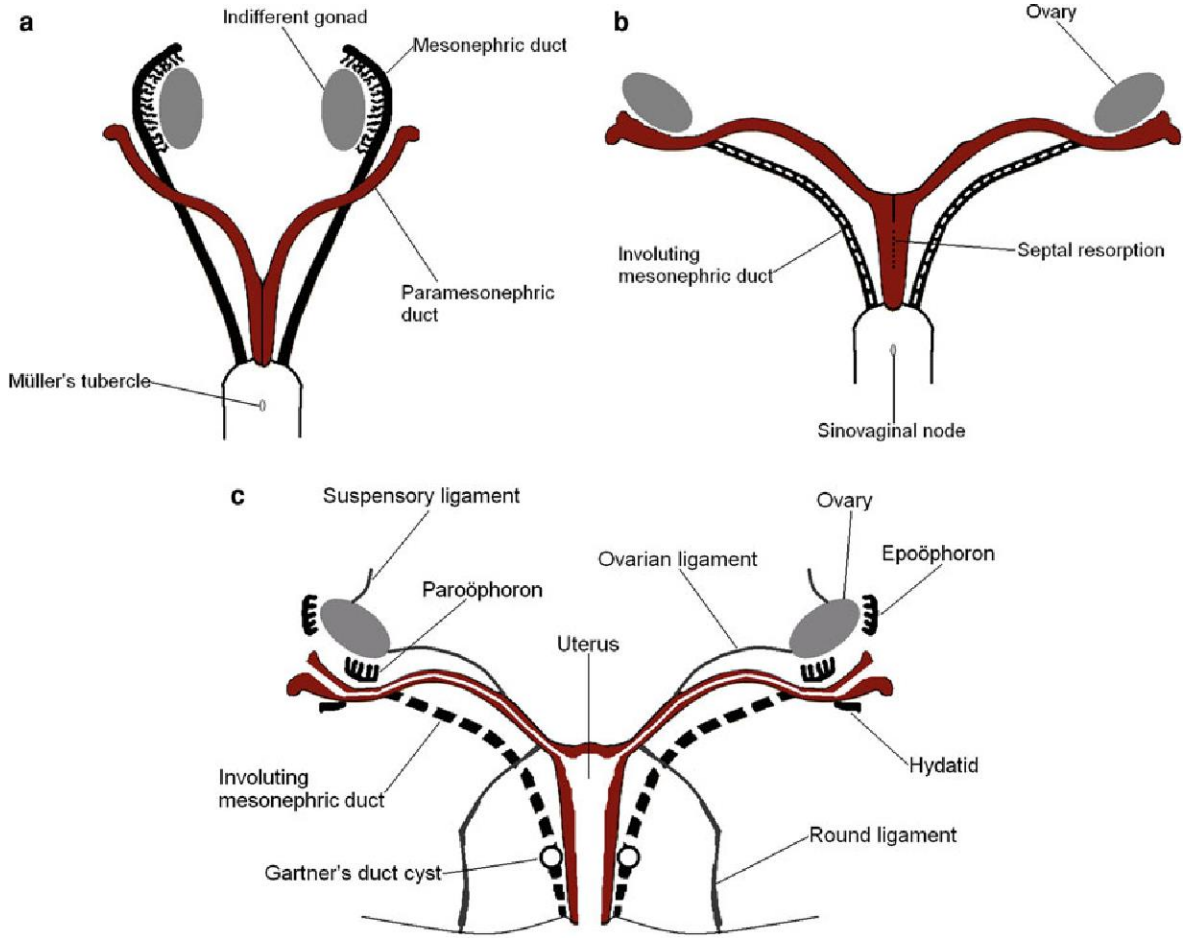
GENEL BİLGİLER

2.1. Uterusun Embriyolojik Gelişimi

Embriyonik dönemde fertilizasyonun 2. ve 3. haftalarında cinsel farklılaşma ilk olarak primordiyal germ hücrelerinin oluşması ile başlar. Primordiyal germ hücreleri arka barsak duvarında yerleşir ve ardından dorsal mezenter boyunca gonad çıkıntılarına doğru göç ederler (10, 11).

Gonadların taslakları 4. haftada orta çizginin iki yanında olmak üzere mezonefroza dorsal mezenter arasında bir çift çıkıntı olarak ortaya çıkar (10). Beşinci haftada bu çıkıntıların yüzeyinde oldukça kalın bir sölom epiteli tabakası oluşur. Bu tabakanın altındaki mezenkim içerisinde primitif seks kordonları olarak adlandırılan hücreler bulunur. Sölom epiteli altında ve seks kordonları arasında birçok primordiyal germ hücresi vardır. Gelişimin 8. haftasına kadar dişi ve erkek gonadlar birbirinden farklı değildir. Bu dönem 'farklılaşmamış gonad' dönemidir (10). Altıncı haftada hem erkek hem dişi embriyolarında iki çift genital kanal oluşur. Bu kanallardan biri mezonefroza kloakaya doğru uzanan mezonefrik kanal ya da Wolffian kanalıdır. Sölom epitelinin ürogenital ön-dış yan yüzeyi üzerinde uzanan diğer kanal ise paramezonefrik kanal ya da Müllerian kanalı olarak isimlendirilir. Uterus ve vajinanın üst bölümü, her iki tuba uterina, sağ ve sol broad ligament, rektouterin ve vezikouterin kese Müllerian (paramezonefrik) kanaldan gelişir (12) (Şekil 2.1).

Endometriyal stroma ve miyometriyum ise splanknik mezenkimal kökenlidir. (10,12). Gebeliğin 10. haftasında endometriyal glandlar oluşmaya başlar. Fertilizasyonun 20. haftasına kadar endometriyum, tek katlı kolumnar epitel ile döşelidir ve kalın bir fibröz stroma ile desteklenir. Yirminci haftadan sonra yüzey epiteli stromaya invajinasyon göstererek miyometriyuma doğru yayılan glandüler yapıları oluşturur. İntrauterin dönemde endometriyum ve miyometriyum gelişmeye devam eder (13). Uterus gelişimi 24. haftada son bulur (10,11).



Şekil 2.1. Kadın genital sisteminin gelişim evreleri

(Healey A. Embryology of the female reproductive tract. Erişim: (https://www.researchgate.net/publication/324091716_Embryology_of_the_Female_Reproductive_Tract). Erişim tarihi: 12.12.2018)

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, anatomik olarak önde mesane, arkada rektum ile komşudur. Uterusun çok büyük bir kısmı kas dokudan oluşur. (10). Uterus boyutu yaş ve hormonal duruma göre değişkenlik gösterir. Örneğin yenidoğan döneminde maternal ve plasental östrojen etkisine bağlı olarak, çocukluk dönemine göre daha büyük olup, uzunluğu yaklaşık 4 cm'dir. İlk aylarda 2,5 cm'ye kadar küçülür. Pubertede uterus boyutu tekrar artış gösterir. Nulliplarlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında, 30-40 gram ağırlığındadır (14). Multiparlarda ise uterusun boyutu ve ağırlığı artar (10).

Uterus, anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere 4 bölüme incelenir. Fundus, uterusun en üst kısmıdır. Tuba uterinelerin uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümdür. Korpus, uterusun en büyük kısmı olup, tuba uterinelerin uterusu

açıldıkları seviyeden istmusa kadar olan kısmıdır. İstmus, serviks ile korpus arasındaki bölüm olup ortalama 0,5-1,0 cm uzunluğundadır. Serviks ise uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan 'portio vaginalis' ve vagina duvarının üzerinde kalan 'portio supravaginalis' olarak iki bölüme ayrılır. Uterus içindeki boşluk kavum uteri koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise yarık şeklinde görülür. Kavum uteri; tuba uterinalar aracılığıyla batın boşluğuyla, serviks aracılığıyla ise vajina ile ilişkilidir. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus ile mesane arasındaki boşluğa uterovezikal boşluk, uterus ve rektum arasında boşluğa ise Douglas boşluğu adı verilir. Uterusu yerinde tutan 5 tane ligament bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri diğer ismi ile Broad ligamenti uterusu çepeçevre saran peritona verilen isimdir. Broad ligamenti uterusu pelvisin yan duvarlarına bağlayıp pariyetal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum diğer adı ile ligamentum teres uteri ise uterusun her iki köşesinden orjin alıp inguinal kanaldan geçerek labium majusta sonlanır. Diğer adı ligamentum kardinale olan Mackenrodt bağı ise serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis yan duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın fibromüsküler kısmıdır. Ligamentum uterosakrale serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur. Son olarak ligamentum puboservikale uterusu alttan destekleyen bağıdır (17).

Uterus internal iliak arterlerin dalı olan uterin arterlerle beslenir. Uterin arterin vaginal arter ile anastomoz yapan desenden (inen) ve ovarian arter ile anastomoz yapan asendan (çıkan) dalları bulunur. Uterin arterler serozanın hemen altında miyometriyum içerisine doğru uterusu çepeçevre kuşatan 6-10 adet arkuat artere ayrılır. Radyal arterler ise arkuat arterlerden köken alıp miyometriyumun iç kas tabakasının içine girerek bazal arterler ve spiral arterleri oluştururlar. Kısa ve düz olan bazal arterler bazal endometriyumu beslerken, fonksiyonel tabakayı spiral arterler besler (16). Uterin venler, uterin arterlere eşlik ederek internal iliak venlere dökülür. Fundusun lenfatikleri paraaortik lenf nodlarına, korpus ve serviks lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına direne olurlar. Bazı lenfatikler ise ligamentum teres uteri boyunca ilerleyerek süperfisyel inguinal lenf nodlarına dökülür.

Uterusun sempatik lifleri torakal 12 ve lumbal 1 sinirlerden, parasempatik lifleri de sakral 2-3 ve 4 sinirlerden gelir (15).

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus histolojik olarak üç tabakadan meydana gelir. En dıştaki tabaka olan seroza, mezotel ve ince-gevşek bağ dokudan oluşur. Seroza uterusun arka yüzünü tamamen kaplarken ön yüzün büyük bir kısmını örter. Ön yüzde seroza içermeyen yaklaşık alt ¼'lük kısım bağ dokusu veya adventisyadan oluşur (18). Ortadaki ve en kalın tabaka olan miyometriyum, birbirine bağlı düz kas demetlerinden oluşmuştur. Düz kas demetleri 3 tabaka şeklinde düzenlenmiştir. İç ve dış tabakadaki lifler genellikle longitudinal, orta tabakadaki kas lifleri ise oblik ve sirküler seyirlidir (16). Miyometriyumu endometriyumdan ayıran submukoza tabakası bulunmaz (18). Uterusun en içteki ve üçüncü tabakası olan endometriyum stratum bazale ve stratum fonksiyonale olarak adlandırılan 2 tabakadan oluşur. Stratum bazaledeki glandüler hücreler progesteron etkisine yanıt vermez ve sürekli proliferatif özellik gösterir. Stratum fonksiyonaledeki glandüler hücreler ise hem östrojen hem de progesteron etkisi altındadır. Endometriyumun basit tübüler yapıdaki bezleri ile hücreden son derece zengin stroma ya da diğer adı ile lamina propriyası her ay fertilize bir ovumun implantasyonu ve beslenmesi için yeniden düzenlenir ve hazırlanır (16). Üretkenlik döneminde endometriyumun stratum fonksiyonale olarak adlandırılan üst 2/3'lük kısmı siklik morfolojik değişikliklere uğrar. Stratum bazale olarak adlandırılan alt 1/3'lük kısmında ise değişiklikler minimal düzeydedir (10). Stratum bazale menstrasyonda dökülmeden kalarak yüzeyel tabakanın rejenerasyonuna yardım eder (16). Postmenopozal kadınlarda endometriyal morfoloji prepubertal yaşlardakine benzer.

Serviks uteri ise histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve çok katlı keratinize olmayan (nonkeratinize), glikojen içeren skuamöz epitelle döşeli ektoserviks ve bunun dışında fibröz, muskuler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur (19, 20).

2.4. Uterusun Makroskopik Örneklenmesi

Histerektomi materyaline makroskopik yaklaşımda öncelikle uterusun oryantasyonu yapılmalıdır. Bu oryantasyonda yardımcı olacak ipuçları uterin serozanın uterus arka yüzünde daha aşağı doğru uzanması ya da spesimen tuba ve overleri içeriyor ise overlerin tubaların arkasında yer almasıdır. Oryantasyonun ardından uterus tartılır ve üç boyut verilir. Seroza; yapışıklıkların varlığı, kanama alanları, tümör implantları ya da tümörün direkt invazyonu açısından değerlendirilir.

Uterus ilk olarak servikal açıklıktan uterin kaviteye gönderilen bir stile kılavuz alınarak her iki lateral duvardan kesilip iki kanada ayrılır (22). Kavite açılınca ön ve arka duvara fundustan endoservikal kanalın başlangıç hizasına kadar 2-3 mm aralıklarla transvers ve birbirine paralel kesiler yapılır. Ardından her dilimde endometriyum incelenir. Endometriyum ve miyometriyum kalınlığı ölçülür. Kavite düzensiz alanlar, polipler, leiomyomlar, adenozis alanları veya tümör varlığı açısından değerlendirilir. Uterin kavitede tümör izlendiğinde tümörün lokalizasyonu ve boyutları verilir. Miyometriyal invazyon derinliği ve servikse uzanımı belirtilir. Tümörden alınacak parça sayısı ile ilgili belirlenmiş bir kriter yoktur ancak alınacak parçalar tümörün tiplendirmesine, derecesinin verilmesine ve yayılımının belirlenmesine olanak verecek şekilde olmalı ve en az 3 örnek alınmalıdır (21). Tümörden özellikle en derin miyometriyal invazyon derecesini temsil edecek ve tümörün sonlandığı en alt sınırı gösteren örnekler dahil olmak üzere tam kat örnekleme mutlaka yapılmalıdır.

Serviks endoservikal kanal boyunca dilimlenerek incelenir ve makroskopik olarak herhangi bir patoloji görülmemesi durumunda 2 örnek alınarak değerlendirilir (21).

Endometriyal hiperplazi tanısı ile yapılan histerektomilerde makroskopik lezyon izlenmiyorsa endometriyumun tamamının örneklenmesi gereklidir.

2.5. Endometriyal Karsinomların Genel Özellikleri

2.5.1. Epidemiyoloji

Kadın genital sistemin en sık görülen malign tümörü olan endometriyum kanserleri kadınlarda görülen tüm malign tümörlerin %7'sini oluşturur (1). Genellikle postmenapozal kadınlarda görülür ancak %1'lik bir hasta grubu 40 yaşın altındadır (23). Çoğu endometriyal kanser sporadik iken hastaların %5'inde aile öyküsü bulunmaktadır (24).

2.5.2. Risk Faktörleri

Endometriyal karsinomlar ve öncüsü olan endometriyal intraepitelyal neoplazi/atipik endometriyal hiperplaziler (EIN/AH) endojen ve egzogen progesteron ile dengelenmemiş östrojen etkisi altında gelişir. Endometriyal karsinom gelişme riski, karşılanmamış östrojen kullanan kadınlarda 3-6 kat artarken, egzogen östrojenin 10 yıl ve üzeri kullanımlarında risk 9 katına çıkmaktadır (26).

Endometriyal karsinom gelişme riski vücut kitle indeksiyle doğru orantılı olarak 6 kata kadar artar (27). Obezite iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Obezite androjenlerin

adipoz dokuda aromatize olarak androstenediona dönüşmesine neden olur. Androstenedionun ise estrona dönüşmesi ve bunun sonucunda kronik olarak östrojen düzeyinin yüksek seyretmesiyle karşılanmamış östrojenik uyarıma neden olur. Diyabet bağımsız bir risk faktörü olup endometriyum kanseri gelişim riskini 1-2 kat kadar artırır. Diyabetiklerde serum östrojen düzeyleri de diyabetik olmayan bireylere göre yüksek bulunmuştur (28).

Ailesel endometriyal karsinomların en sık sebebi Herediter Non-polipozis Kolorektal Karsinom Sendromu (Lynch sendromu)'dur. Bu sendrom DNA mismatch repair (MMR) genlerindeki (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) kalıtsal bir değişiklikten köken alan, otozomal dominant geçişli, çok sayıda karsinomun izlendiği bir ailevi kanser sendromudur (29). Lynch sendromlu hastalarda endometriyal karsinom gelişme riski yaklaşık olarak %70'tir (30). Sporadik endometriyal karsinoma göre 10 yıl daha erken görülen ve genelde iyi prognozlu olan bu olguların morfolojik alt tipleri oldukça çeşitlidir. Tümör ve çevresini infiltre eden yoğun lenfositler ve eşlik eden andiferansiye komponentler, 50 yaşın altındaki endometriyoid karsinom olgularında tespit edildiğinde immünohistokimyasal yöntemle MMR varlığını araştırmak Lynch sendromunun erken tanısı açısından oldukça önem taşımaktadır (31). Anormal immünohistokimya bulguları olan olgular daha ileri tetkik amacıyla genetik değerlendirmeden geçmelidir.

Endometriyum karsinom gelişme riski toplam menstural siklus sayısı ile doğru orantılıdır. Bir kadın hayatı boyunca ne kadar menstural siklus geçirirse, endometriyal karsinom riski o kadar artar. Menarş yaşı büyüdükçe kanser gelişme riski düşer. Elli iki yaşından sonra menapoza giren kadınların kanser riskinin; 45 yaşından önce menapoza giren kadınlara göre 1.5-2.5 kat yüksek olduğu saptanmıştır (32). Doğum yapmamış kadınlarda endometriyum kanseri riskinin doğum yapmış olanlara göre yüksek olduğu bilinmektedir. Bunun nedeni gebelik süresince fazla miktarda salgılanan progesteronun uterusu östrojenin karsinogenetik etkisinden korumasıdır.

Diğer risk faktörleri ise polikistik over sendromu, overin seks kord stromal tümörleri, kalıtsal faktörler (pozitif aile öyküsü, Cowden sendromu) ve tamoksifen kullanımınıdır (29).

Kombine hormon replasman tedavisi, oral kontraseptifler, rahim içi araç kullanımı ve tüp ligasyonu endometriyum kanseri gelişme riskini azaltan faktörlerdendir (33). Sigara

kullanımının etyolojideki yeri belirsizdir. Bazı çalışmalar sigara içiminin kişiyi endometriyum kanserinden koruduğunu öne sürmektedir (34).

2.5.3 Endometriyum Kanserlerinde Tümör Evrelemesi

Endometriyum karsinomunda tanı sırasında hastalığın yayılımını belirlemek için cerrahi evreleme gereklidir. Cerrahi evreleme için histerektomi materyali yanında, adneksler ve pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu da gereklidir (29). Ancak lenf nodu diseksiyonu bazı tümör tiplerinde tartışmalıdır.

Endometriyal karsinomları evrelemede birbirine oldukça benzeyen 2 sistem kullanılmaktadır. Bunlar; FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ve AJCC'nin (American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemleridir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Endometriyal karsinomun FIGO evrelemesi (2014)

Evre I	Tümör korpusta sınırlı
Ia	Miyometriyal invazyon yok veya miyometriyumun %50'sinden daha azında invazyon
Ib	Miyometriyumun %50 veya daha fazlasında invazyon
Evre II	Servikal stromal invazyon var, uterus dışı uzanım yok
Evre III	Lokal yayılım
IIIa	Tümör serozaya ve/veya adnekslere invaze
IIIb	Vajinal/parametriyal tutulum
IIIc	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodları tutulumu
IIIc1	Pelvik lenf nodları pozitif
IIIc2	Paraaortik lenf nodları pozitif
Evre IV	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze veya uzak metastaz var
IVa	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasına invaze
IVb	Uzak metastaz, inguinal lenf nodları ve batın içi metastazlar dahil

2.5.4. Prognostik Faktörler

Endometriyum kanserlerinde prognoz üzerine etkili başlıca faktörler; hasta yaşı, histolojik alt tip, histolojik derece, miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon varlığı ve evredir (11). Diğer prognostik faktörler ise EIN/AH varlığı, servikal stromal invazyon, uterin seroza ve/veya adneksiyal tutulum, vajinal/parametriyal invazyon, steroid hormon reseptör durumu, DNA ploidi ve S faz fraksiyonudur (67).

2.5.5. Morfolojik Sınıflama

Sporadik endometriyal karsinomlar için, morfolojik özellikler ve klinik davranışla korele olan 1983 yılında Bokhman'ın geliştirdiği dual karsinogenez modeli mevcuttur. Bu modelde Tip I ve Tip II olmak üzere iki tip endometriyal karsinom vardır. Bu sınıflamanın kısıtlılıkları nedeni ile son yıllarda endometriyum kanserlerinin sınıflandırılması konusunda yeni modeller ortaya çıkmıştır. İki bin on üç yılında yapılan Kanser Genom Atlas çalışmasında endometriyum kanserleri genetik olarak; POLE ultramutasyonlu, MSI hipermutasyonlu, DNA kopya sayısı düşük ve DNA kopya sayısı yüksek olarak 4 alt grupta sınıflandırılmıştır (140).

Tip I endometriyal karsinomların prototipi, östrojen stimülasyonu ile doğrudan ilişkili olan ve tüm olguların yaklaşık %80'ini oluşturan endometriyoid karsinomdur. Tip II endometriyal karsinomlar ise tüm olguların %15'ini oluşturan prototipi seröz karsinom olan daha agresif klinik gidişli karsinomlardır (Tablo 2.2) (1, 10, 25).

Tablo 2.2. Endometriyal karsinomun patogenetik formları

	Tip I	Tip II
Karşılanmamış Östrojen Etkisi	Var	Yok
Menopoz Durumu	Pre ve postmenopozal	Postmenopozal
Öncü Lezyon	Atipik hiperplazi	Endometriyal intraepitelyal karsinom
Tümörün Histolojik Derecesi	Düşük	Yüksek
Miyometriyal İnvazyon	Sıklıkla yüzeysel invazyon	Sıklıkla derin invazyon
Histolojik Tip	Endometriyoid	Seröz ve şeffaf hücreli
Tümör Davranışı	İyi gidişli	Agresif gidişli
Genetik Değişiklik	PTEN mutasyonu, K-ras mutasyonu, Mikrosatellit instabilite	TP53 mutasyonu

Endometriyum epitelyal tümörlerinin sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en son 2014 yılında yapılmıştır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Endometriyumun epitelyal tümörlerinde WHO 2014 sınıflaması

Endometriyoid Karsinom <ul style="list-style-type: none">• Skuamöz farklılaşma gösteren• Villoglandüler• Sekretuar
Müsinöz Karsinom
Seröz Endometriyal İntraepitelyal Karsinom
Seröz Karsinom
Şeffaf Hücreli Karsinom
Nöroendokrin Tümörler <ul style="list-style-type: none">• Düşük dereceli nöroendokrin tümör<ul style="list-style-type: none">✓ Karsinoid tümör• Yüksek dereceli nöroendokrin tümör<ul style="list-style-type: none">✓ Küçük hücreli nöroendokrin karsinom✓ Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Karışık Hücreli Adenokarsinom
Andiferansiye Karsinom
Dediferansiye Karsinom

2.6. Endometriyal Karsinom Histolojik Alt Tipleri ve Özellikleri

2.6.1. Endometriyoid Karsinom

Tanım ve Epidemiyoloji

Endometriyoid karsinom endometriyum kanserleri arasında en sık görülen morfolojik tip olup tüm endometriyum kanserlerinin yaklaşık %70-80'lik bir kısmını oluşturur. Endometriyoid terimi bu kanser tipinde glandların görünümü proliferatif faz endometriyuma benzediği için kullanılmaktadır (11). WHO 2014 sınıflamasında endometriyoid karsinom; kolumnar epitel ile döşeli glandlardan oluşan, villoglandüler veya kısmen solid yapılanma gösteren ayrıca seröz karsinomun çekirdek özelliklerini içermeyen glandüler neoplazi olarak tanımlanmıştır (29).

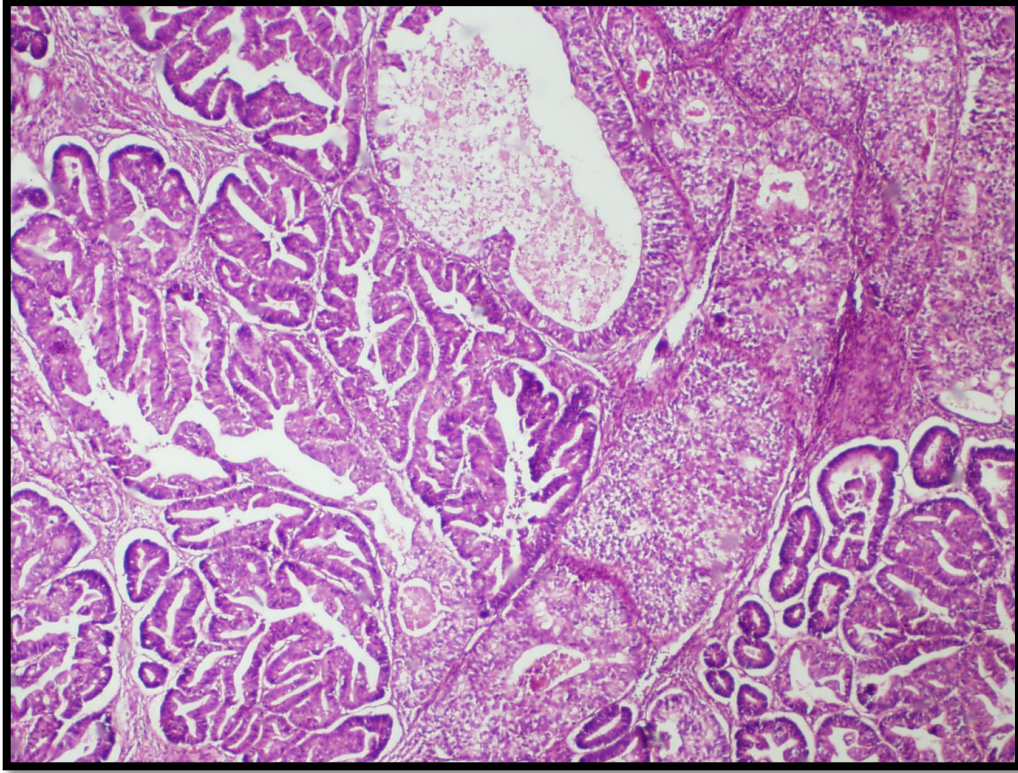
Makroskopik Özellikler

Endometriyoid karsinomda uterus hafifçe büyümüş ya da normal boyutlarda olabilir. Postmenapozal dönemdeki hastalarda ise uterus küçük ve atrofik olabilir. Tümör sıklıkla korpus yerleşimli olup genelde polipoid, tek veya multipl kitleler halinde izlenir. Tümöral kitlenin yüzeyi tipik olarak düzensiz görünümde olup gri-beyaz renkli, sert-yumuşak kıvamda olabilir. Ülser, kanama veya nekroz alanları görülebilir (10). Miyometriyal invazyon makroskopik olarak izlenebilir ancak çoğunlukla mikroskopik olarak tespit edilir. Tümöral kitlenin kavite içindeki büyüklüğü ile miyometriyal invazyon arasında kanıtlanmış bir bağlantı olmasa da çapı 2 cm'den büyük tümörler kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (35).

Mikroskopik Özellikler

Tümör histopatolojik olarak küboidal ya da çok katlı kolumnar epitelle döşeli kompleks dallanmalar gösteren glandüler ve/veya villoglandüler yapılardan oluşmaktadır. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılabilir, tamamen sırt sırta olabilir ya da solid alanlar oluşturabilir (10) (Resim 2.1). Tümör epitel hücrelerinin apikal kısımları devamlı olduğundan gland lümenleri düzgün izlenir. Tümör hücre sitoplazması granüler ve eozinofiliktir. Nükleer atipi hafif-orta derecededir. Az farklılaşma gösteren karsinomlarda ise nükleer atipi şiddetlidir. Müsinöz, skuamöz veya tubal metaplazi alanları görülebilir. Mitotik aktivite mevcut olmakla birlikte yüksek derecede farklılaşma gösteren tümörlerde mitoz görülmeyebilir (29). Endometriyoid karsinomun stroması genellikle dezmoplastiktir. Köpüksü histiyositler izlenebilir. Köpüksü histiyositler tümör nekrozu sonucu ortaya çıkar ve karsinom lehine bir bulgu olarak kabul edilir. Bu hücrelerin immünohistokimyasal özellikleri endometriyal stroma hücrelerinden çok histiyosite uyar. Benign endometriyal poliplerin stromasında görülen müsin içeren makrofajların aksine; bu hücrelerde histokimyasal olarak yağ pozitif, müsin ise negatiftir (36).

Endometriyoid karsinomun varyantları skuamöz farklılaşma gösteren endometriyoid karsinom, sekretuar endometriyoid karsinom ve villoglandüler endometriyoid karsinomdur (29).



Resim 2.1. Endometriyoid karsinom (H&E x100 büyütme)

Histolojik Derece

Günümüzde endometriyoid karsinomlar için en sık kullanılan histolojik derecelendirme yöntemi International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından hazırlanmış, WHO'nun kabul ettiği derecelendirme sistemidir (23) (Tablo 2.4). Bu yöntemde solid alanlar hesaplanırken skuamöz metaplazi alanları solid alan olarak kabul edilmez. Tümörlerin büyük bir kısmında nükleer atipi ile histolojik derece paralel olsa da, eğer nükleer atipi neoplastik hücrelerin en az %50'sinde daha ileri düzeyde ise kötü prognoz ile ilişkili olarak kabul edilip histolojik derece bir üste yükseltilir (29) (Tablo 2.5).

Tablo 2.4. FIGO histolojik derecelendirme sistemi

Histolojik Derece	Solid alan yüzdesi
Grade 1	Solid alan < %5
Grade 2	Solid alan %5-%50
Grade 3	Solid alan > %50

Tablo 2.5. FIGO nükleer derecelendirme sistemi

Nükleer Derece	Nükleer Özellikler
Grade 1	Nükleus hafifçe büyük, oval, kromatin ince granüler
Grade 2	Grade 1 ve Grade 3 arası nükleer özelliklere sahip nükleuslar
Grade 3	Nükleus belirgin derecede büyük, pleomorfik, kromatin düzensiz ve kaba görünümde, belirgin eozinofilik nükleoller

Miyometriyal İnvazyon

Miyometriyal invazyon, malign tümöral glandların endometriyal bileşkedeki geçip altta yatan miyometriyuma ilerlemesidir. Bununla birlikte normal endometriyal bileşke, düz bir çizgi değil, oldukça belirsiz ve düzensiz bir sınırdır. Bu nedenle, çoğu vakada endometriyuma sınırlı olan tümörler ile yüzeysel miyometriyumu invaze eden tümörler makroskopik olarak birbirlerinden ayırt edilemez (11).

Non-invaziv tümörler ile miyometriyum kalınlığının yarısından daha azına invaze olan tümörler karşılaştırıldığında FIGO verilerine göre 5 yıllık sağkalım açısından aralarında anlamlı bir fark yoktur. Ancak invazyonun miyometriyum kalınlığının yarısından fazlasında (>%50) olduğu vakalarda nüks oranları belirgin olarak artmıştır. Bu nedenle FIGO evrelendirme sisteminde non-invaziv, yüzeysel invazyon gösteren veya miyometriyumun %50'sinden azını invaze eden tümörler Evre IA, miyometriyumun %50'sinden fazlasını invaze eden tümörler ise Evre IB olarak sınıflandırılmıştır (29).

Adenomyozis alanları miyometriyumun derinliklerine kadar uzanabilir ve tümör, miyometriyumu invaze etmeden bu odaklara yayılabilir. Adenomyotik odakların tümöral tutulumu, vakaların yaklaşık olarak %25'inde görülür ve kötü prognoz ile ilişkili değildir. Ayrıca derin miyometriyumdaki adenomyozis odaklarının tümöral tutulumları evreyi değiştirmez. İnvazyon derinliği, adenomyozis tutulum noktasından değil, yüzeysel endometriyal bileşkedeki ölçülmelidir (38).

Klinik Gidiş ve Tedavi

FIGO evresi, hasta yaşı, histolojik derece, miyometriyal invazyon derinliği ve lenfovasküler invazyon varlığı endometriyal karsinomlarda lenf nodu tutulumunu öngören faktörler arasındadır (29). Klasik tip endometriyal karsinom ve varyantları

arasında prognoz açısından belirgin farklılık bulunmamaktadır. Olgularda 5 yıllık sağkalım oranları Evre I vakalarda %96, Evre II vakalarda %67, Evre III vakalarda ise %23'dür (11).

Tedavi protokolü, adjuvan radyoterapili veya adjuvan radyoterapi olmaksızın total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomiden oluşan cerrahidir. Pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu konusunda ise farklı görüşler bulunmaktadır. Primer lezyonu iyi ayırt edilmiş ve yüzeysel invaziv tümöre sahip olan hastalarda lenfadenektominin yararı tartışmalıdır. Lenf nodu diseksiyonu, intraoperatif inceleme ile derin miyometriyal invazyon, servikal tutulum veya endometriyoid olmayan histolojik alt tip tespit edildiğinde yapılıdır (39). Yüksek doz progesterin içeren intrauterin araç kullanımı ya da progesterin ile sistemik tedavi, erken evre ve düşük dereceli tümörlerde olumlu sonuçlar verebilir (40). Kemoterapi ve adjuvan radyoterapi ileri evre ve nüks vakalarda uygulanır.

2.6.2. Müsinöz Karsinom

Tanım ve Epidemiyoloji

Tümörü oluşturan neoplastik hücrelerin %50'sinden daha fazlasının müsinöz hücrelerden oluştuğu endometriyal karsinom tipidir. Tüm endometriyal karsinomların %1-9'unu oluşturur. Hastalar 47-89 yaş aralığındadır (29).

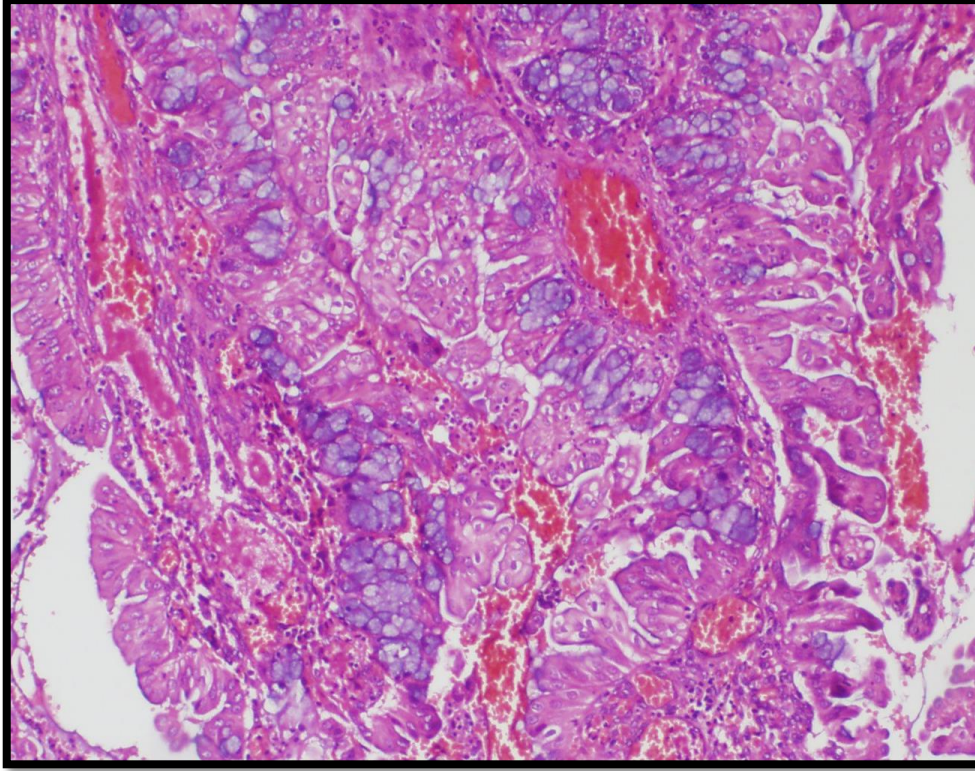
Makroskopik Özellikler

Müsinöz karsinomlar makroskopik olarak daha jelatinöz ve mukuslu görünümde olup intraruterin polipoid, nodüler veya düzensiz görünümde kitleler oluşturur (45).

Mikroskopik Özellikler

Fokal müsinöz farklılaşma endometriyoid karsinomlarda sık görülen bir bulgudur (22). Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlası intrasitoplazmik müsin içerdiğinde müsinöz karsinom teşhisi konulur.

İntrasitoplazmik müsin varlığı tanı için gereklidir. Müsinöz karsinomda neoplastik hücrelerin sitoplazmasında bol müsin bulunur. Nükleuslar bazale yerleşmiştir. Müsin H&E boyama ile kolayca görülebilir, ayrıca histokimyasal olarak da gösterilebilir. Sitolojik atipi minimal-orta derecededir. Mitotik aktivite oldukça düşüktür (Resim 2.2). Yüksek dereceli tümörlerde neoplastik hücrelerde polarizasyon kaybı, tabakalanma artışı ve nükleer atipi izlenebilir.



Resim 2.2. Müsinöz karsinom (H&E x100 büyütme)

Müsinöz karsinom vakaları histolojik olarak neoplastik olmayan endoservikal epitel veya endoserviksın primer müsinöz adenokarsinomundan ayrılmalıdır. Müsinöz karsinomda immünohistokimyasal olarak ER ve vimentin antikoru pozitif iken, karsinoembriyonik antijen (CEA) antikoru negatiftir. Endoservikal müsinöz adenokarsinomda ise tam tersi immünohistokimyasal profil saptanır (10).

Klinik Gidiş ve Tedavi

Müsinöz karsinomlar genellikle iyi derecede farklılaşma gösteren ve minimal invaziv tümörler olup prognozları oldukça iyidir (29).

Tedavide total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomiden oluşan cerrahi protokol uygulanır. Preoperatif servikal radyoterapi uygulaması tartışmalıdır (41).

2.6.3. Seröz Karsinom

Tanım ve Epidemiyoloji

Seröz karsinomlar kompleks papiller ve/veya glandüler yapılanma gösteren, diffüz nükleer pleomorfizm içeren tümörlerdir. Tip II endometriyum kanserlerinin en sık görülen formudur. Multiparlarda, sigara kullananlarda, tubal ligasyon sonrasında, meme kanseri

veya tamoksifen kullanımı hikayesi olan hastalarda daha sık izlenir (29). Endometriyoid karsinom ile kıyaslandığında daha geç dekadlarda ortaya çıkar. Tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık olarak %1-10'unu oluşturur (42).

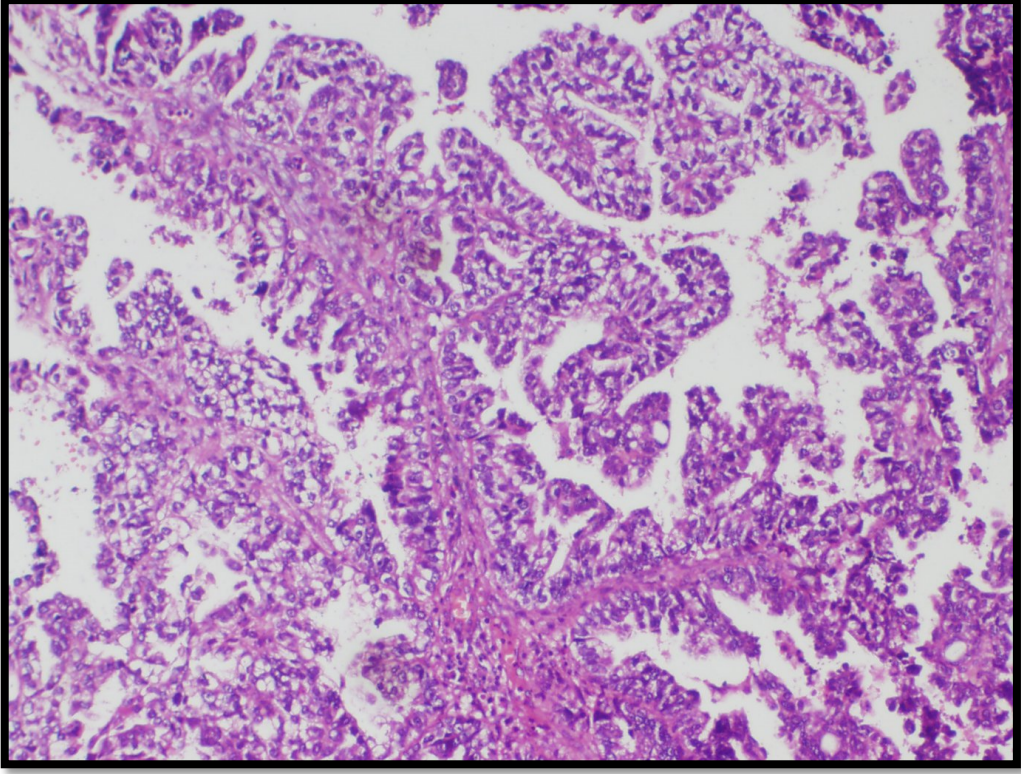
Makroskopik Özellikler

Seröz karsinomlar endometriyoid karsinoma benzer şekilde, egzofitik, papiller veya nekrotik kitleler oluşturur. Uterus, endometriyoid karsinoma kıyasla daha sık atrofik görünümündedir. Seröz karsinomların endometriyal polip yüzeyinde de gelişebileceği unutulmamalıdır (29).

Mikroskopik Özellikler

Seröz karsinomların prekürsör lezyonu polip yada atrofik endometriyum zemininde izlenen seröz endometriyal intraepitelyal karsinom (seröz EIC)'dur (29). Seröz EIC'yi tanımak önemlidir çünkü bu tümörler epitelde görülmelerine ve miyometriyal invazyon yapmalarına rağmen ekstrauterin metastaz yapma eğilimindedirler.

Histolojik olarak, seröz karsinomlar overin yüksek dereceli seröz karsinomlarına benzer. Tipik olarak geniş, kalın fibrovasküler kora sahip dallanan papillaları vardır. Ayrıca endometriyoid karsinoma benzer şekilde glandüler patern gösterebilir, solid tabakalar, adalar ya da mikrokistler oluşturabilir. Papillaları döşeyen neoplastik hücreler genellikle kabarcıklı görünümünde olup granüler eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalıdır. Nükleuslar atipik, hiperkromatik görünümde olup belirgin pleomorfizme sahiptir. Makronükleoluslar ve multinükleer, bazaar nükleuslu dev hücreler görülebilir. Mitoz ve atipik mitoz siktir. Psammoma cisimleri vakaların yaklaşık 1/3'ünde izlenir (11, 45) (Resim 2.3).



Resim 2.3. Seröz karsinom (H&E x100 büyütme)

Klinik Gidiş ve Tedavi

Endometriyal seröz karsinomlar oldukça kötü prognozlu ve agresif gidişli tümörlerdir. Tüm evreler için 5 ve 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %36 ve %18'dir (43). Evre I tümörlerde 5 yıllık sağkalım yaklaşık olarak %40'tır (44). Sağkalım oranlarının bu derece düşük olması seröz karsinomların tanı anında sıklıkla ekstrauterin metastaz yapması ile ilişkilidir.

Tedavide total abdominal histerektomi, bilateral salpingoofektomi, omentektomi, pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu ve periton sitolojisini de içeren tam evreleme protokolü uygulanır. Agresif klinik davranışından ötürü adjuvan kemoterapi verilir.

2.6.4. Şeffaf Hücreli Karsinom

Tanım ve Epidemiyoloji

Şeffaf hücreli karsinom; şeffaf ya da eozinofilik sitoplazmalı, poligonal veya kabara çivisi görünümde neoplastik hücrelerden oluşan papiller, tübülökistik ya da solid paternde büyüme gösteren, fokal yüksek dereceli nükleer atipiye sahip tümörlerdir. Tüm

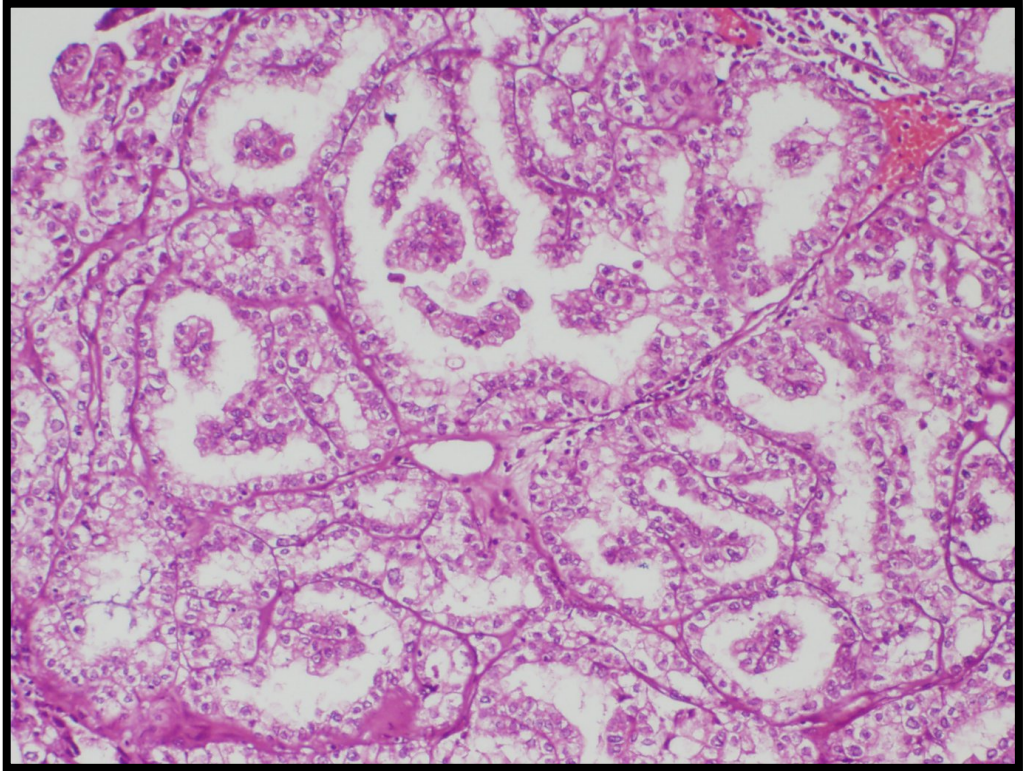
endometriyal karsinomların yaklaşık %2'sini oluşturur. Tip II endometriyum kanserlerinden biridir (29). Ortalama 65 yaşında görülür (45).

Makroskopik Özellikler

Makroskopik olarak şeffaf hücreli karsinomu diğer endometriyal karsinom çeşitlerinden ayıran belirgin bir özellik yoktur, ancak seröz karsinoma benzer şekilde atrofik endometriyum zemininde daha sık gelişir (11).

Mikroskopik Özellikler

Şeffaf hücreli karsinom; papiller, solid ya da tübülökistik büyüme paternlerinden birini yada birden fazlasını içeren tümörlerdir. Bu tümörün en çarpıcı özelliği poligonal veya kabara çivisi görünümünde, pleomorfik hücrelerde izlenen geniş şeffaf sitoplazmadır (Resim 2.4). Nükleer atipi belirgindir. Mitoz siktir. Hücre dışı eozinofilik globüller ve hyalen cisimler vakaların yaklaşık 2/3'ünde izlenir (29). Papiller büyüme paterni gösteren tümörlerin %10'unda Psammoma cisimcikleri görülebilir. Tümör stromasında nötrofilik veya lenfoplazmositer infiltrasyon belirgin olabilir (45). Şeffaf hücreli karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edildiğinden seröz karsinomlar ile benzer şekilde derecelendirilmezler.



Resim 2.4. Şeffaf hücreli karsinom (H&E x100 büyütme)

Klinik Gidiş ve Tedavi

Şeffaf hücreli karsinomlar ileri evrede tanı alan yüksek dereceli, invaziv tümörlerdir. Seröz karsinomlar gibi, şeffaf hücreli karsinomlar da endometriyoid karsinoma kıyasla daha sık miyometriyal ve lenfovasküler invazyon ile pelvik lenf nodu tutulumu yaparlar (11). Bu nedenle, şeffaf hücreli karsinomun prognozu, endometriyoid karsinomdan daha kötüdür. Beş ve 10 yıllık hastalıksız sağkalım oranları sırasıyla %68 ve %39 olarak bildirilmiştir (46). Hastaların 2/3'ünde pelvis dışında nüks gelişir. Patolojik evre ve yaş en önemli iki prognostik faktördür (47). Evre I tümörler, özellikle bir endometriyal polipte sınırlıysa daha iyi prognozludur. Tedavi primer olarak cerrahi olmasına rağmen, tümörlerin kötü prognozu ve yüksek nükleer derecesi nedeniyle adjuvan tedavi sıklıkla uygulanır.

2.6.5. Nöroendokrin Tümörler

Tanımlama ve Epidemiyoloji

Nöroendokrin tümörler oldukça nadir olup tüm endometriyum kanserleri içinde %1 oranında görülürler. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom ortalama 60, büyük hücreli nöroendokrin karsinom ise ortalama 65 yaş civarında izlenir (29).

Makroskopik Özellikler

Nöroendokrin tümörler genellikle ileri evrede tanı aldığından makroskopik olarak değişen derecelerde miyometriyal invazyon gösteren oldukça büyük, nekrotik veya polipoid kitleler halinde izlenirler (29).

Mikroskopik Özellikler

Endometriyumun küçük hücreli nöroendokrin kanseri akciğerde izlenen küçük hücreli nöroendokrin tümöre benzer şekilde diffüz, trabeküler, organoid ya da rozet benzeri büyüme paterni gösterir. Hücreler oval, küçük ve hiperkromatik nükleuslu, granüler sitoplazmalıdır. Nükleol belirsizdir. Mitoz siktir. Büyük hücreli nöroendokrin kanserler ise nöroendokrin farklılaşma gösteren daha büyük ve andiferansiye görünümde hücrelerden oluşur. Nükleol belirgindir. Mitotik aktivite artışı ve coğrafik nekrozlar sık izlenir (29).

Klinik Gidiş ve Tedavi

Endometriyumun nöroendokrin kanserleri oldukça kötü prognozludur. Literatürde endometriyal polip zemininde gelişen iyi prognozlu 1 vaka bildirilmiştir (29).

2.6.6. Karışık Hücreli Adenokarsinom

Endometriyoid karsinomlar, iki veya daha fazla histolojik tipten oluşabilir. Bu histolojik tiplerden en az biri Tip II endometriyum karsinomu morfolojisinde ve tümöral kitlenin en az %5'ini oluşturuyor ise bu tümörlere mikst karsinom adı verilir (29). Sıklıkla endometriyoid karsinom ve seröz karsinomun birlikteliği şeklinde izlenir. Bu tümörlerin klinik gidişini ve prognozunu yüksek dereceli tümörün prognozu belirler. Seröz ve endometriyoid karsinomdan oluşan mikst karsinomlarda %25 kadar seröz komponent bulunuyorsa tümör saf seröz karsinom gibi klinik davranış gösterir (42).

2.6.7. Andiferansiye/Dediferansiye Karsinom

Tanım ve Epidemiyoloji

Andiferansiye karsinom endometriyumun hiçbir farklılaşma göstermeyen malign tümörüdür. Eğer ikinci bir komponent olarak iyi veya orta derecede farklılaşma gösteren bir endometriyum karsinomu tümöre eşlik ederse bu durumda tümör dediferansiye karsinom olarak adlandırılır. Hastalar postmenapozal dönemde ve ortalama 55 yaşındadır (29).

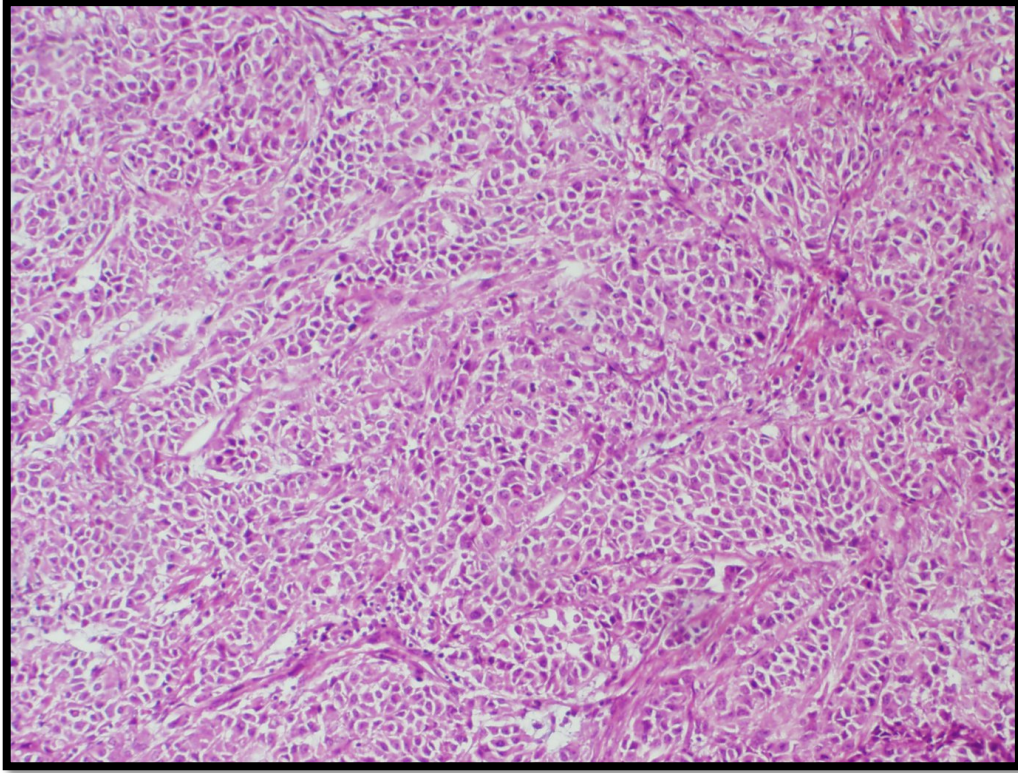
Makroskopik Özellikler

Tümörlerin çoğu, çapı 2-15 cm arasında değişen, geniş ve polipoid kitleler halinde izlenir. Uterin kavitede ya da alt uterin segmentte yerleşim gösterebilirler.

Mikroskopik Özellikler

Monomorfik andiferansiye karsinom küçük-orta büyüklükte, uniform, diskoheziv hücrelerden oluşur. Lenfoma, plazmasitoma, yüksek dereceli endometriyal stromal sarkom ya da küçük hücreli karsinoma benzer şekilde tabakalar veya trabeküler büyüme paterni gösterir (Resim 2.5). Gland yapısı içermez. Sıklıkla 10 büyük büyütme alanında (BBA) 25'den fazla mitoz ve çok sayıda tümörü infiltre eden lenfosit izlenir (29).

Dediferansiye karsinomlar bu tümör grubunun yaklaşık %40'ını oluşturur. Genellikle dediferansiye karsinomun komponenti olan endometriyoid karsinom intrauterin kavitede yerleşim gösterirken tümörün andiferansiye bileşeni daha derinlerde izlenir (29).



Resim 2.5. Andiferansiye karsinom (H&E x100 büyütme)

Klinik Gidiş ve Tedavi

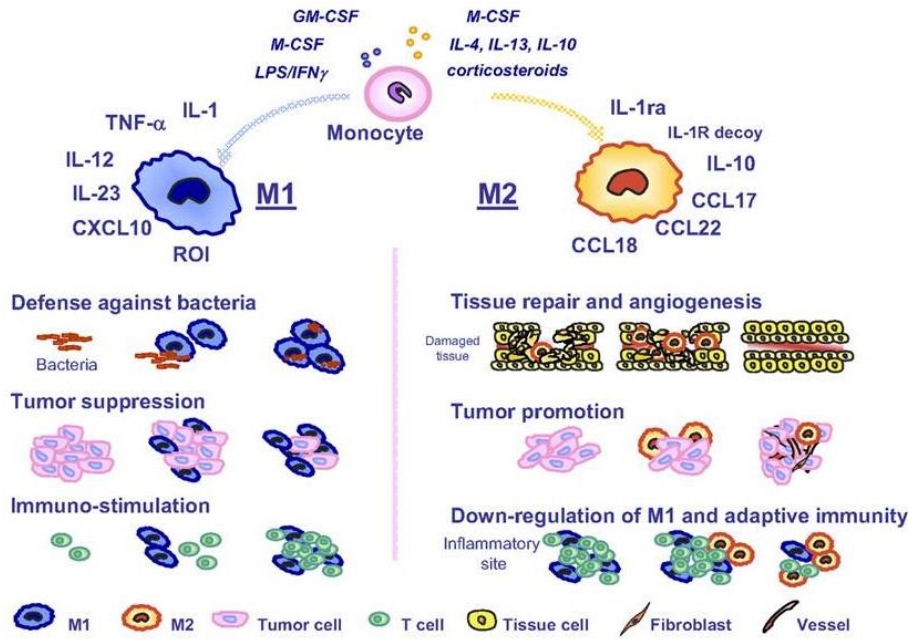
Kötü prognozlu bu tümörlerin nüks ve ölüm oranları sırasıyla %55 ve %95 olarak bildirilmiştir (48).

2.7. Tümör İlişkili Makrofajlar ve Tümör İnfiltrate Eden Lenfositlerin Tümör Progresyonundaki Rolü

Malign neoplazmlarda lenforetiküler hücre infiltrasyonu oldukça sık izlenir. İnflamasyon ile kanser arasında yakın bir ilişki olduğu, tümör mikroçevresindeki inflamatuvar hücrelerin tümör gelişimi ve ilerlemesinde etkili olduğu bilinmektedir. Birçok solid organ tümöründe lenforetiküler hücre infiltrasyonunun bulunduğu ilk kez Virchow tarafından 1963 yılında gösterilmiştir (49). Tümör dokusunda bulunan lökosit infiltrasyonunun büyük bir kısmını makrofajların oluşturduğu bilinmektedir (50).

Makrofajlar mononükleer fagositer sistemin bir parçasıdır. Kemik iliğinden dolaşıma göç eden monositler, dokulara ve inflamatuvar odaklara girerek makrofajlara farklılaşır. Monositler, buldukları dokuya özgü sinyaller ile birbirlerinden çok farklı fonksiyonlara sahip M1 ve M2 olarak adlandırılan makrofajlara dönüşürler (51) (Şekil 2.2).

Polarization of macrophage function.



Şekil 2.2. Tümör ilişkili makrofaj tipleri ve fonksiyonları

(Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor associated macrophages (TAM) as major players of the cancer related inflammation. *Journal of Leukocyte Biology* 86: 1065-1073, 2009.)

M1 makrofajlar, interferon-gama (IFN- γ) ile aktive olup tümör hücreleri ve mikroorganizmaları öldüren, proinflamatuvar sitokinleri sentezleyen hücrelerdir. M2 makrofajlar ise interlekin-4 (IL-4), IL-10 ve IL-13 gibi sitokinler ve glukokortikoidler ile aktive olup doku tamiri, 'remodelling', immünregülasyon ve tümör hücrelerinin desteklenmesinde rol oynamaktadır (52).

Tümör dokusunda yer alan TAM'lar çoğunlukla M2 makrofaj yapısındadır. Tümör hücrelerinin ürünleri, ekstrasellüler matriks elemanları, IL-10 gibi sitokinler ve CXC, CC ve CXC3 gibi kemokinler monositlerin dolaşımdan tümör dokusuna çekilmesini ve dokuda aktive olarak M2 makrofaj haline dönüşmesini sağlar. TAM'lar tümör dokusunda nekrotik ve hipoksik alanlarda daha sık izlenir. Birçok solid organ tümöründe; örneğin melanom, meme, over, kolorektal, pankreas, mide ve mesane kanserlerinde yüksek yoğunlukta TAM içeren tümörlerin daha ileri evrede oldukları, daha sık metastaz yaptıkları gösterilmiştir (51).

TAM'ların önemli fonksiyonlarından bir diğeri; tümör progresyonunda etkili olan anjiogenez ve 'remodelling' üzerine olan etkileridir (49). TAM'lar, neoplastik hücrenin

proliferasyonunu ve anjiogenezi sağlayacak epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), dönüştürücü büyüme faktörü-beta (TGF- β), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi birçok büyüme faktörünü yanı sıra bağ dokunun eritilmesinde etkili olan çeşitli metalloproteinazları üretmektedir (53). Bütün bu mekanizmalar aracılığı ile bazal membran parçalanır, hücre dışı matriks elemanları yıkılır. Böylece vasküler endotel hücrelerinin migrasyonu ve proliferasyonu sağlanarak yeni damar yapıları oluşturulur. Ayrıca metastaz sırasında tümör hücrelerinin migrasyonu ve damar dışına çıkması da sağlanır.

Tümör mikroçevresinde izlenen lenfoplazmasiter infiltratın önemli bir kısmını oluşturan bir diğer hücre grubu ise TIL'lerdir. Tümör mikroçevresinde bulunan CD4+ T hücreler, çeşitli sitokin ve dendritik hücrelerin uyarısı ile yardımcı T hücresi1 (Th1), Th2 hücreleri, Th17 hücreleri ve regülatör T (T-reg) hücrelerine dönüşebilirler.

Th1 hücreleri, INF- γ salgısıyla makrofajı uyarıp, kompleman sistemini aktive ederler. Neoplastik hücre ölümünde oldukça önemli görevleri vardır. Th2 hücreleri ise IL-10 ve IL-13 artışıyla Th1 aracılı immüniteyi baskılar. Th17 hücreler mukozal bariyer immünitesinde aktif rol alırlar. T-reg hücreler ise TIL'lerin yaklaşık %20'lik kısmını oluştururlar. Görevi; inflamatuvar yanıtın kronikleşmesini önlemek ve otoimmüniteyi engellemek için immün sistem hücrelerini baskılamaktır (54).

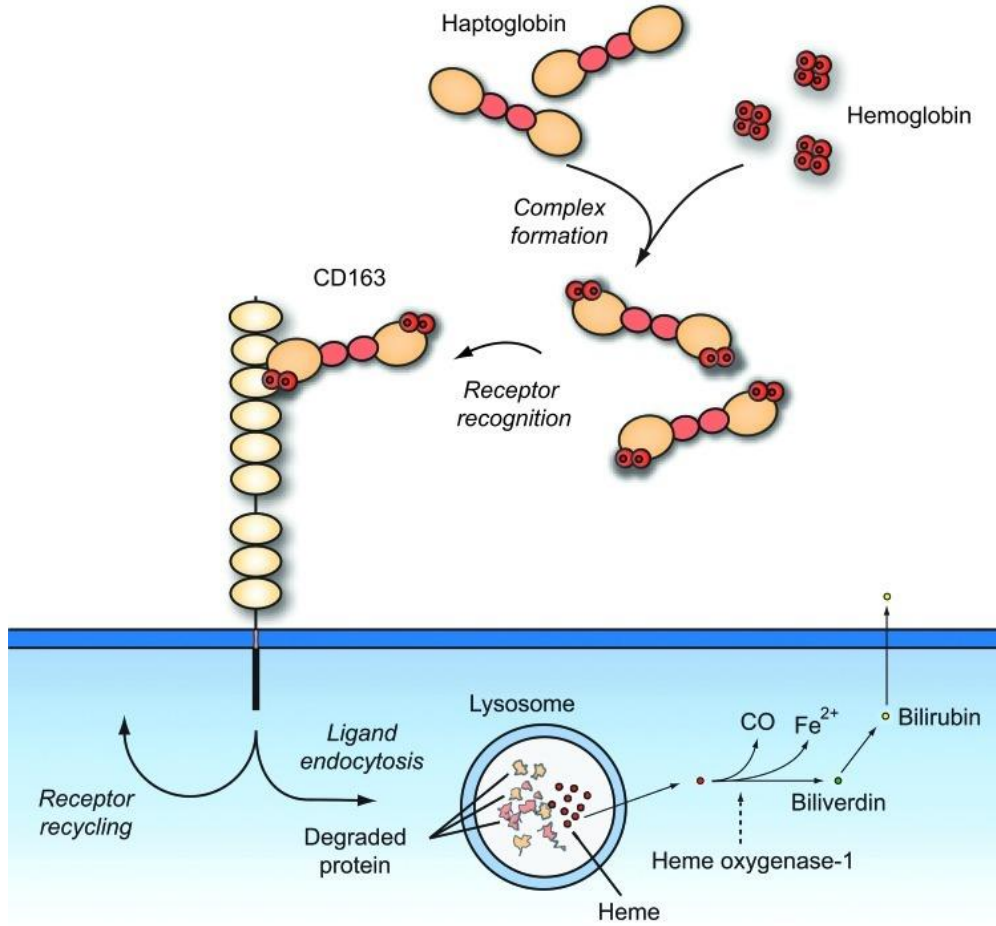
TIL ve TAM'ların oldukça yakın ilişki içinde oldukları bilinmektedir. M1 makrofajlar, CD4+ T hücrelerinin Th1 ve Th17 hücrelerine farklılaşmasını aktive ederler. M2 makrofajlar ise Th2 hücreleri ve T-reg farklılaşmasını düzenlerler. Böylece immün yanıtı baskılayan hücrelerin tümör mikroçevresine ulaşmasına katkıda bulunurlar ve diğer antijen sunan hücrelerde down-regülasyona sebep olurlar. Yüksek yoğunlukta lenfosit içeren tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu bilinmektedir (56).

2.8. Kullanılan İmmünohistokimyasal Belirteçler Hakkında Bilgiler

2.8.1. CD163

Günümüzde monosit/makrofaj hücrelerin saptanabilmesi için birçok yüzey farklılaşma antijenine (CD) karşı monoklonal antikor geliştirilmiştir. Ancak formalin fiksasyonu ve parafin bloklama sonrasında bu antikorların çoğu çalışmamaktadır. Özgül ve güçlü bir boyama yapması nedeniyle monosit/makrofaj sistemi hücrelerinin tespitinde monoklonal KP1 ve PG-M1 klonlarına ait CD68 antikor araştırma ve çalışmalarda doku makrofajlarını işaretlemek için kullanılmaktadır. Fakat PG-M1 monoklonal antikor ile

makrofajların boyanması özgül değildir. Bu nedenle makrofajların alt gruplarının tespiti için başka moleküller gündeme gelmiştir. M2 makrofajlar için CD163 ifadenmesi oldukça özgüdür. CD163 bir transmembran proteini olup hemoglobin-haptoglobin kompleksinin endositozundan sorumludur. TAM'lar CD163 reseptörü aracılığı ile haptoglobin-hemoglobin kompleksini hücre içerisine alarak, tümör hücreleri için gerekli olan demir kaynağını oluşturmaktadır (55) (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. CD163'ün şematik resmi ve fonksiyonu

(Etzerodt A, Moestrup SK. CD163 and inflammation: biological, diagnostic, and therapeutic aspects. *Antioxid Redox Signal* 18: 2352-2363, 2013.)

2.8.2. CD3

CD3 antijeni, matür T lenfositlerin yüzeyinde bulunan bir glikoprotein reseptörüdür. İmmünglobülin süper ailesinin bir üyesidir. Alfa ve beta T hücre reseptörleri (TCR) ile bağlantı halindedir. Bu antikor timus, kemik iliği, periferik lenfoid doku ve

kandaki T hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve hem normal hem de neoplastik T hücrelerinin tespitinde kullanılır.

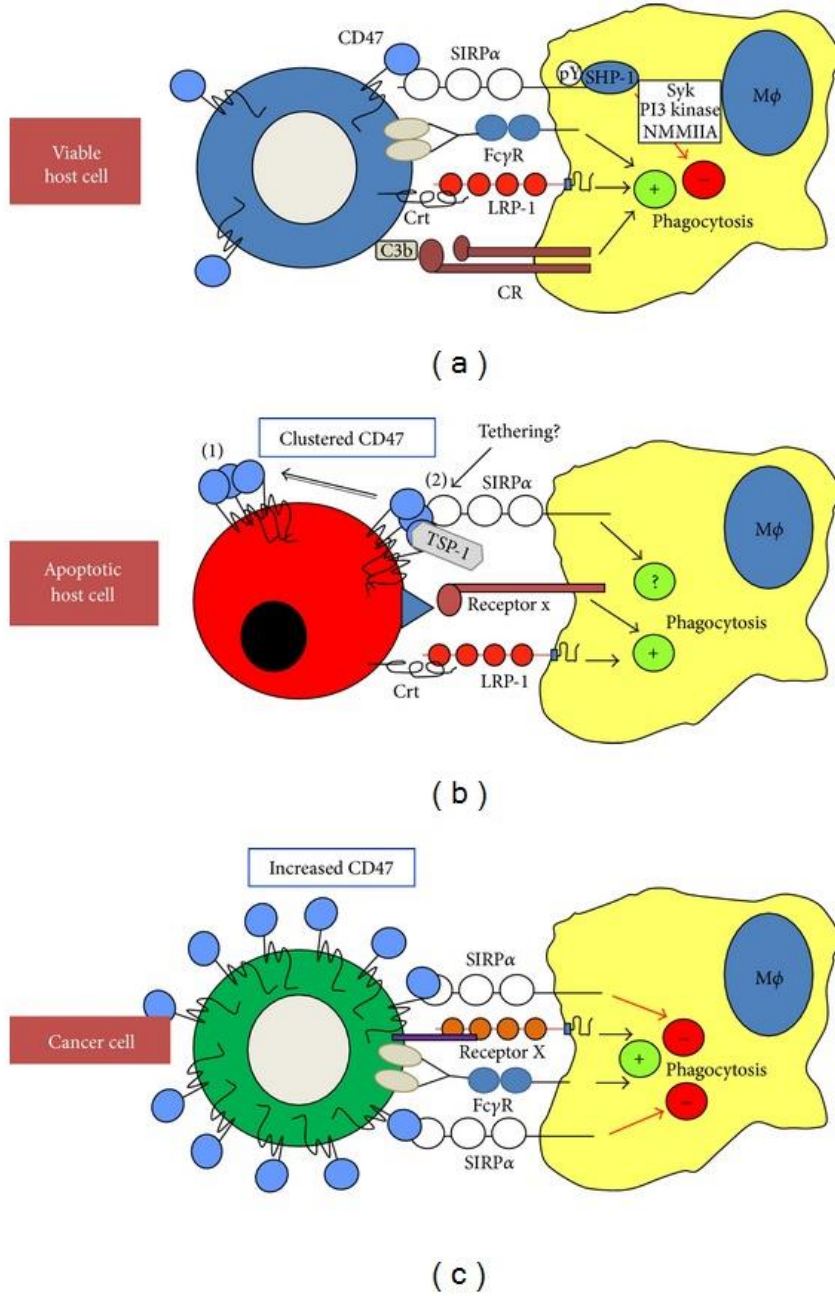
Literatürde artan CD3+ hücre yoğunluğunun çeşitli kanserlerde iyi prognoz ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Artmış CD3+ hücre yoğunluğunun orofarengeal kanserlerde iyi prognoz ile korele olduğu bildirilmiştir. Tümörü infiltre eden CD3+ hücre sayısının azalması ise kolon ve servikal kanserlerde hastalıksız sağkalım sürelerinin azalması ile korele bulunmuştur (57, 58, 59).

2.8.3. CD47

İmmünglobulin süper ailesinin üyesi olan CD47, 50 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir (66). Aynı zamanda ovaryan tümörle ilişkili antijen (OA3), 1D8 antijeni ve integrinle ilişkili protein (IAP) olarak da bilinir (65). CD47'nin, hücre dışında hidrofilik N-terminal alanı, transmembranöz yerleşimli 5 helezon bölgesi ve hücre içinde yerleşim gösteren hidrofobik karboksi-terminal kuyruğu bulunur. Trombospondin ve SIRP- α gibi farklı reseptörlerle etkileşir (Şekil 2.4).

SIRP- α ile CD47'nin bağlanması hücrelerin fagositozu için gerekli olan miyozin II'nin fosforilasyonunu ve sitoskeletonun yeniden şekillenmesini engelleyerek 'beni yeme' sinyali üretir. Hücre zarındaki CD47'nin yok olması veya azalması ile 'beni ye' sinyali etkinleşebilir. Bu sayede makrofajlar, hasarlı veya apoptotik hücrelerin fagositozunu yapabilir (60).

Kanser hücreleri de aynı şekilde, CD47 ekspresyonunun düzenlenmesi ile makrofajların immün yanıtından kaçabilir. Akut miyeloid lösemi (AML) ve kronik miyeloid lösemi (KML) gibi bazı hematolojik kanserlerde CD47 ekspresyonundaki anormal artışın makrofaj aracılı öldürmenin inhibisyonu sonucunda kanser hücrelerini koruyabileceği düşünülmektedir (62). Yakın zamanda larengeal skuamöz hücreli karsinomun potansiyel terapötik bir hedef olarak CD47'yi aşırı eksprese ettiği gösterilmiştir (63) Ayrıca CD47'nin CD271 ile birlikte melanom metastazı ve immün yanıtta kaçışında rol aldığı bilinmektedir (64). Bir başka çalışmada ise CD47'nin diffüz malign mezotelyomada tümör hücrelerini reaktif mezotel hücrelerinden ayırmada kullanılabileceği vurgulanmaktadır. Aynı çalışmada, CD47'nin bloke edilmesinin yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği öne sürülmektedir (61).



Şekil 2.4. CD47'nin şematik resmi ve fonksiyonu

(Oldenborg P. CD47: a cell surface glycoprotein which regulates multiple functions of hematopoietic cells in health and disease. ISRN Hematol: 1-19, 2013.)

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Ocak 2008 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından endometriyum kanseri tanısı ile total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik, paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivi kullanılarak saptanmıştır. Tespit edilen 451 vakanın 347'si endometriyoid karsinom, 104 tanesi ise non-endometriyoid karsinom olarak raporlanmıştır. Non-endometriyoid karsinom tanısı alan 104 vakanın 55'i seröz karsinom, 12'si şeffaf hücreli karsinom, 7'si müsinöz karsinom, 9 tanesi andiferansiye karsinom ve 21'i ise mikst karsinom tanısı almıştır. Çalışmamıza mikst karsinom tanısı alanlar hariç non-endometriyoid karsinom tanılı vakaların tamamı olan 83 hasta ve endometriyoid karsinom tanılı hastalar arasından rastgele örnekleme yöntemi ile seçilen 83 hasta dahil edilmiştir. Seröz karsinom tanılı 1 hastaya ait preparatlardan tekrarlara rağmen sağlıklı immünohistokimyasal boyanma elde edilemediğinden çalışmadan çıkarılmış olup toplamda 165 hastaya ait preparatlar değerlendirilmiştir.

Her olgu için hasta dosyasından yararlanılarak sağkalım durumu, ölüm ve hayatta kalma süresi, takip süresi, tedavi bilgileri, nüks varlığı ve diğer klinik takip bilgileri araştırılmış olup çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlanmıştır.

3.2. Hemotoksilen & Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi

Her olgunun H&E boyalı preparatlarının tamamı yeniden değerlendirilerek, vakaların tümü WHO 2014 sınıflama kriterlerine göre yeniden incelenip FIGO evreleri belirlendi. Histopatolojik tip, tümörün histolojik derecesi, miyometriyal invazyon derecesi, lenfovasküler invazyon varlığı, servikal stromal invazyon, uterin seroza, adneksiyal, vajinal ve parametriyal tutulum, lenf nodülü tutulumu gibi prognostik parametrelerin tamamı preparatların tekrar incelenmesi ile yeniden değerlendirildi.

3.3. İmmünohistokimyasal Boyama Yöntemleri

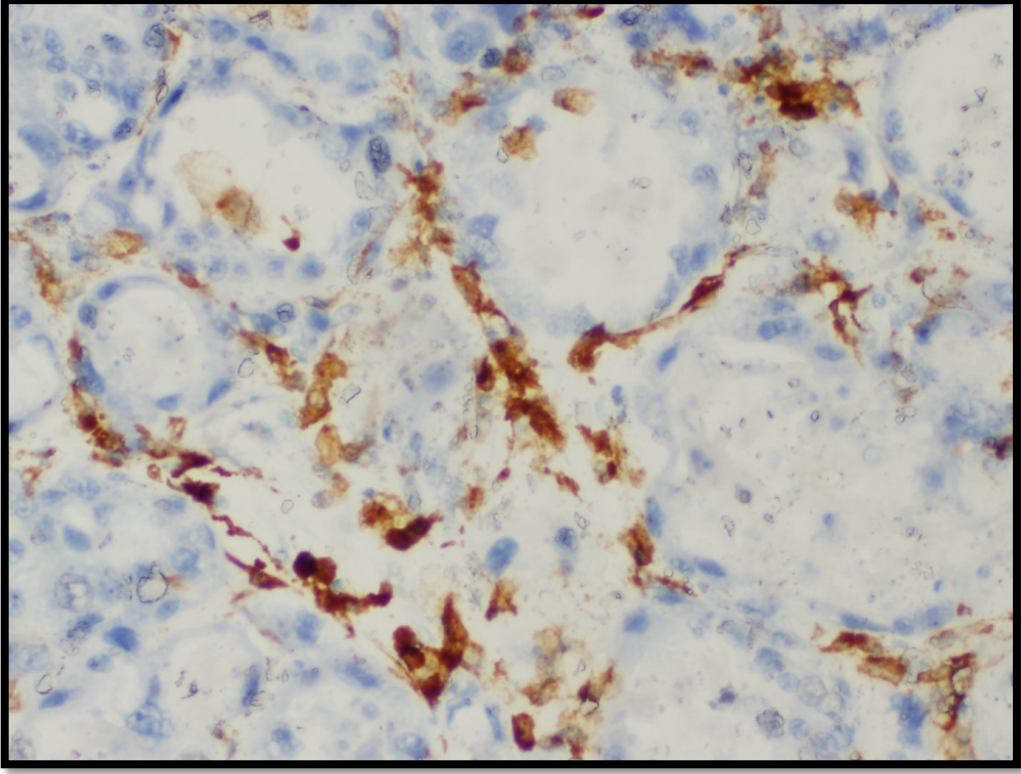
Her bir olgu için tümör histolojik tipini en iyi temsil eden ve en derin miyometriyal invazyon alanını içeren parafin bloklar seçildi. Bu parafin bloklardan poli-l-lizin ile kaplı lamalara 3µ kalınlığında kesitler alındı.

İmmünohistokimyasal boyama işlemi 'DAKO Omnis' cihazında EnVision Flex IHK boyama kitleri kullanılarak otomatik olarak yapıldı. İlgili bloklardan hazırlanan kesitler 60°C'lik etüvde 60 dakika bekletildi. Deparafinizasyon işlemi camlara makinenin içinde 25°C'de 1 dakika 'Clearify (Dako)' solüsyonu uygulanarak yapıldı. Ardından antijenlerin geri kazanılması için dokulara 'antigen retrieval' işlemi uygulandı. CD163 antikoru için dokular 97 °C'de 30 dakika EDTA tamponunda (EnVFlex HRS, High pH), CD3 ve CD47 antikorları için 97 °C'de 30 dakika sitrat tamponunda (EnVFlex HRS, Low pH) kaynatıldı. Yıkama işleminin ardından; CD163 antikoru (Rabbit, 1:150, clone EP324, Medaysis), CD3 antikoru (Rabbit, RTU, clone GA503, Dako) ve CD47 antikoru (Mouse, 1:150, clone B6H12.2, Medaysis) ile 30 dakika inkübasyon işlemi yapıldı. Daha sonra primer antikorla muamele edilmiş dokulara zemin boyanmanın engellenmesi amacıyla kite ait peroksidaz solüsyonu (EnV FLEX Peroxidase-Blocking Reagent,Dako) uygulandı ve 3 dakika inkübe edildi. Yıkama işleminin ardından EnV Flex/HRP solüsyonu damlatılarak 20 dakika inkübe edildi. Kesitlere kromojen ve enzim substratı içeren çalışma solüsyonu (EnV Flex Substrate Working Solution, Dako) damlatılıp oda ısısında 5 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. En son basamakta hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama işlemi yapıp alkol, ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirildi.

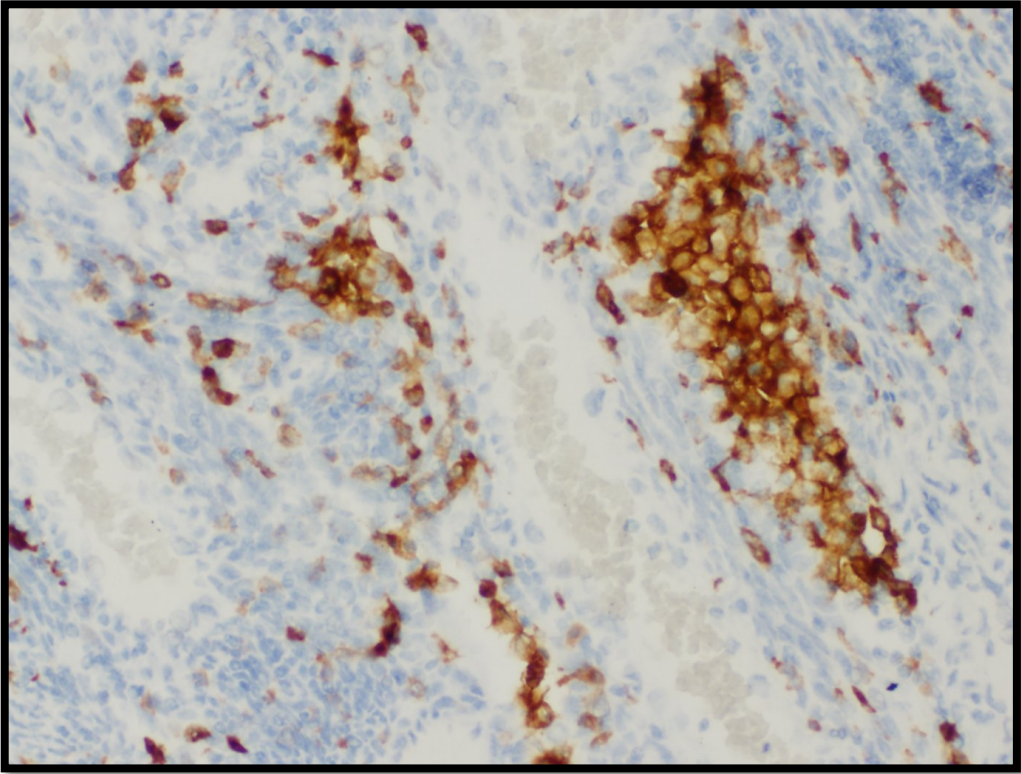
3.4. İmmünohistokimyasal Olarak Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

3.4.1. CD163 Antikoru Pozitif Tümör İlişkili Makrofaj (TAM) Sayısının Değerlendirilmesi

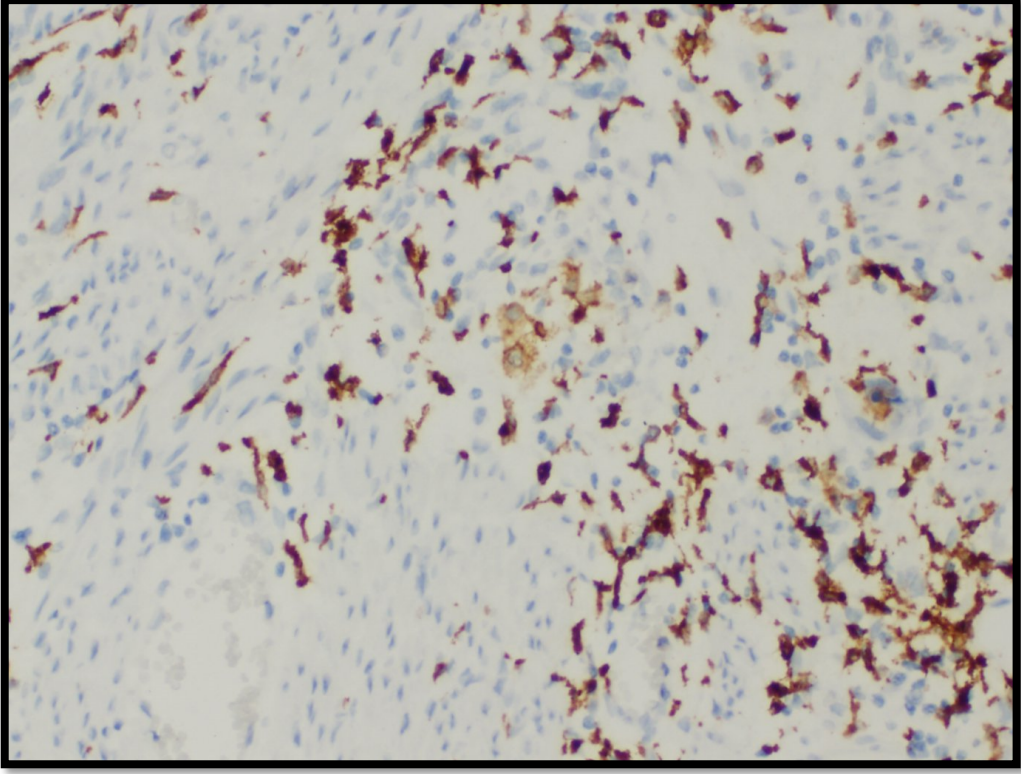
CD163 monoklonal antikoru ile tümör epitelinde, tümör stromasında ve miyometriyal invazyon alanındaki TAM varlığı araştırıldı. Hücrelerdeki sitoplazmik ve membranöz boyanma pozitif kabul edildi. CD163 ile boyanan makrofajlar x400 orijinal büyütmede ve en yüksek olduğu 5 farklı alanda sayılarak ortalama değerler bulundu. (Resim 3.1, resim 3.2 ve resim 3.3).



Resim 3.1. CD163 antikoru ile tümör epitelindeki TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



Resim 3.2. CD163 antikoru ile tümör stromasındaki TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



Resim 3.3. CD163 antikoruna ile miyometriyal invazyon alanındaki TAM yoğunluğu (İHK x400 büyütme)

3.4.2. CD47 Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

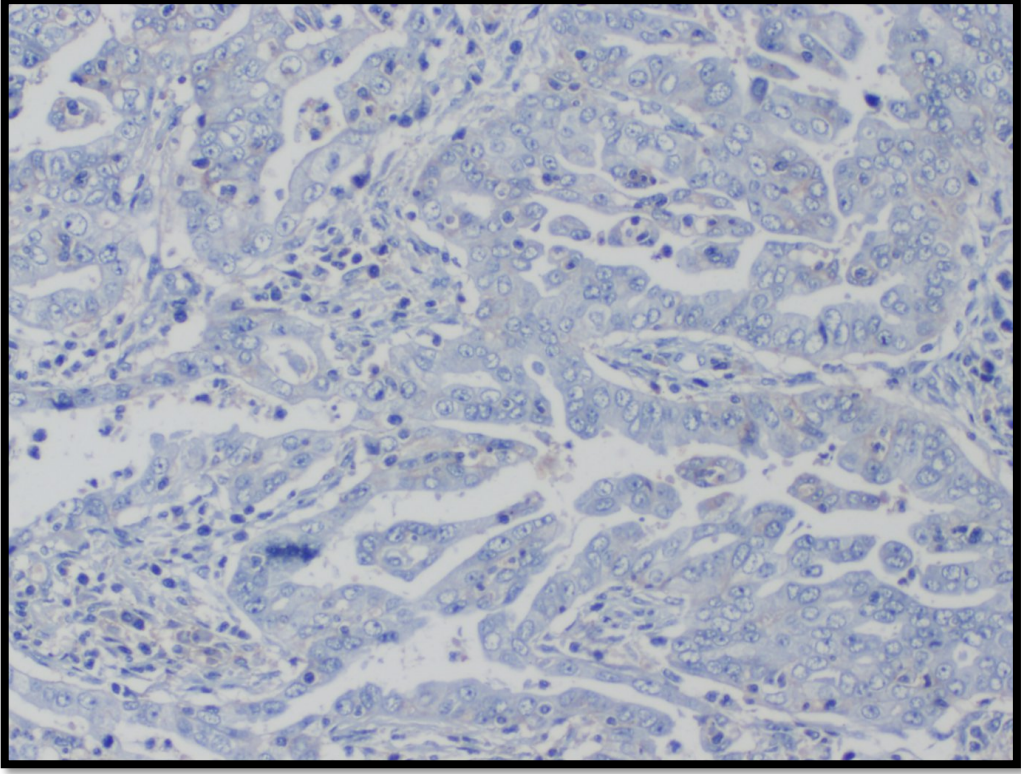
CD47 antikorunun, tümör hücrelerinde membranöz ve/veya sitoplazmik ekspresyonu anlamlı olarak değerlendirildi. Her vakada x400 orijinal büyütme alanında en az 500 tümör hücresi sayıldı. Boyanma yoğunluğuna göre hücreler aşağıda belirtildiği şekilde skorlandı.

Skor 0: CD47 antikoruna ile boyanma yok (Resim 3.4)

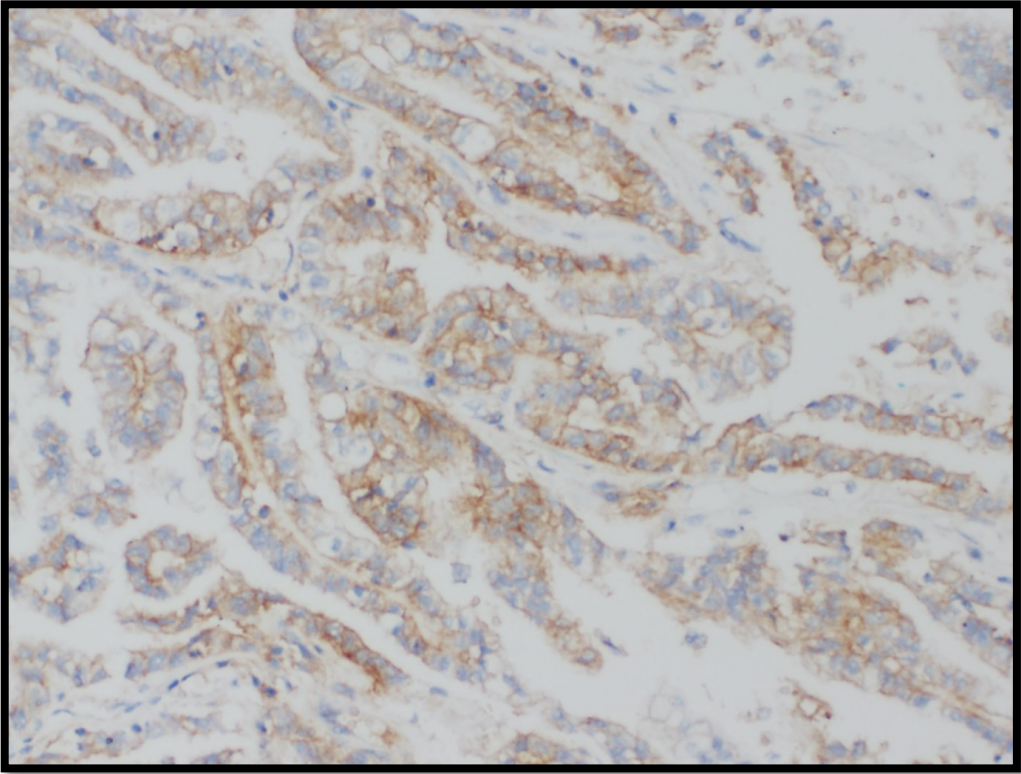
Skor 1: CD47 antikoruna ile zayıf membranöz boyanma (Resim 3.5)

Skor 2: CD47 antikoruna ile en az 1/3 hücrede membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma (Resim 3.6)

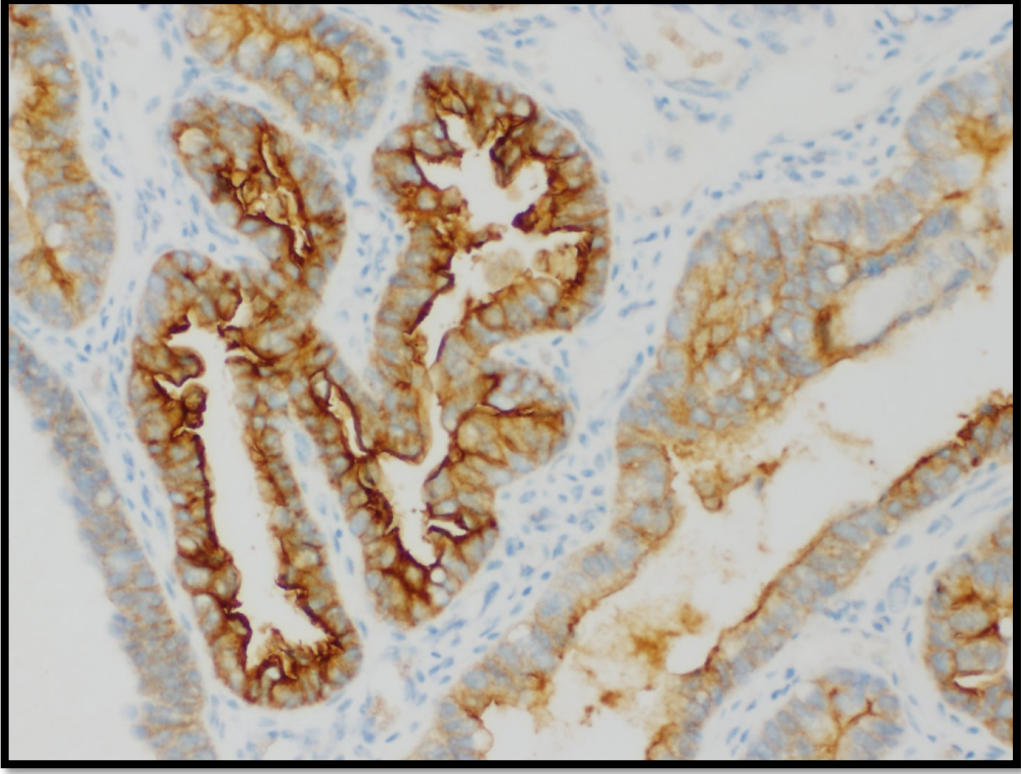
Skor 3: CD47 antikoruna ile 2/3 hücrede yoğun membranöz ve/veya sitoplazmik boyanma (Resim 3.7)



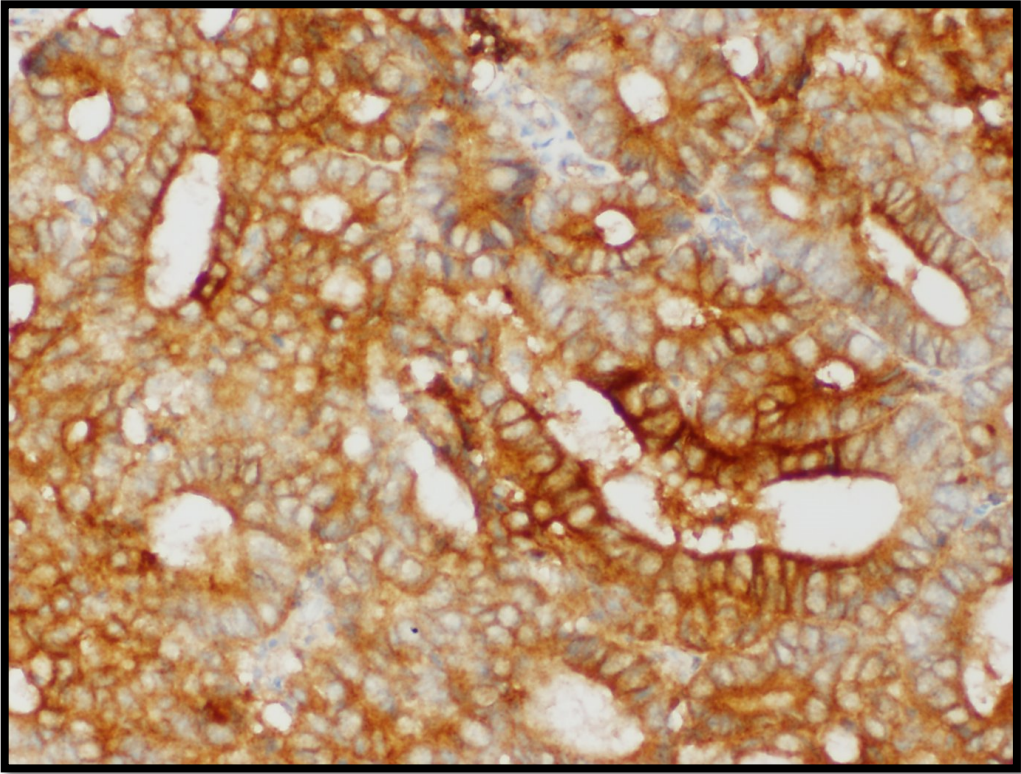
Resim 3.4. CD47 antikoruna ile skor 0 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



Resim 3.5. CD47 antikoruna ile skor 1 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



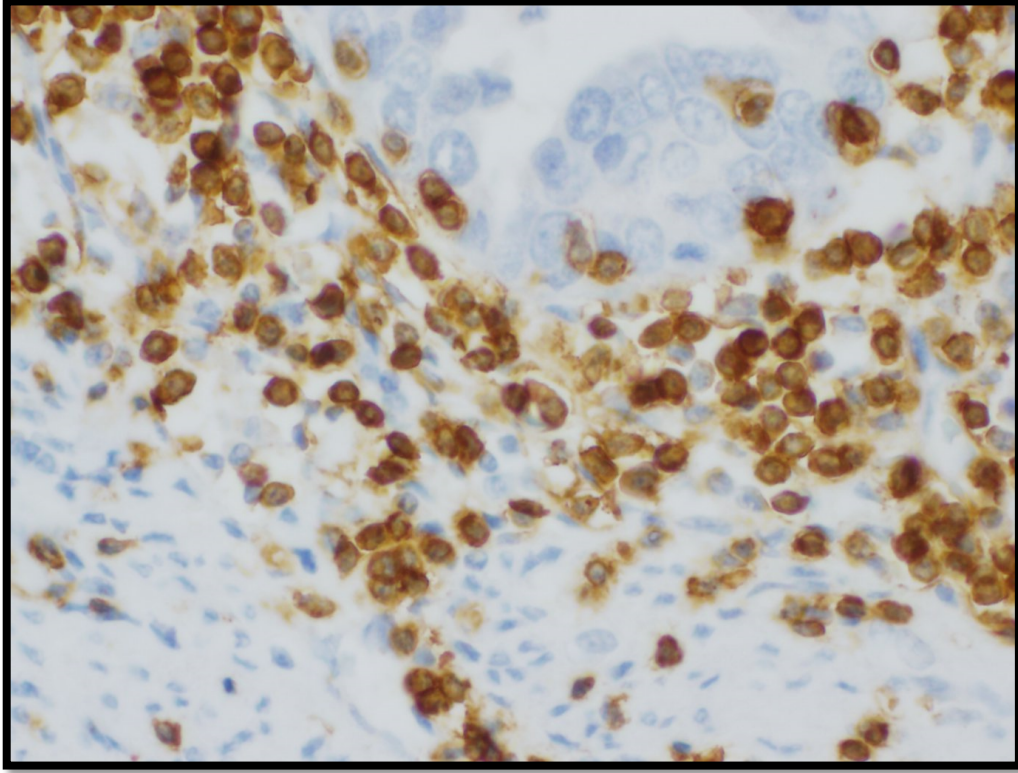
Resim 3.6. CD47 antikoruna ile skor 2 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



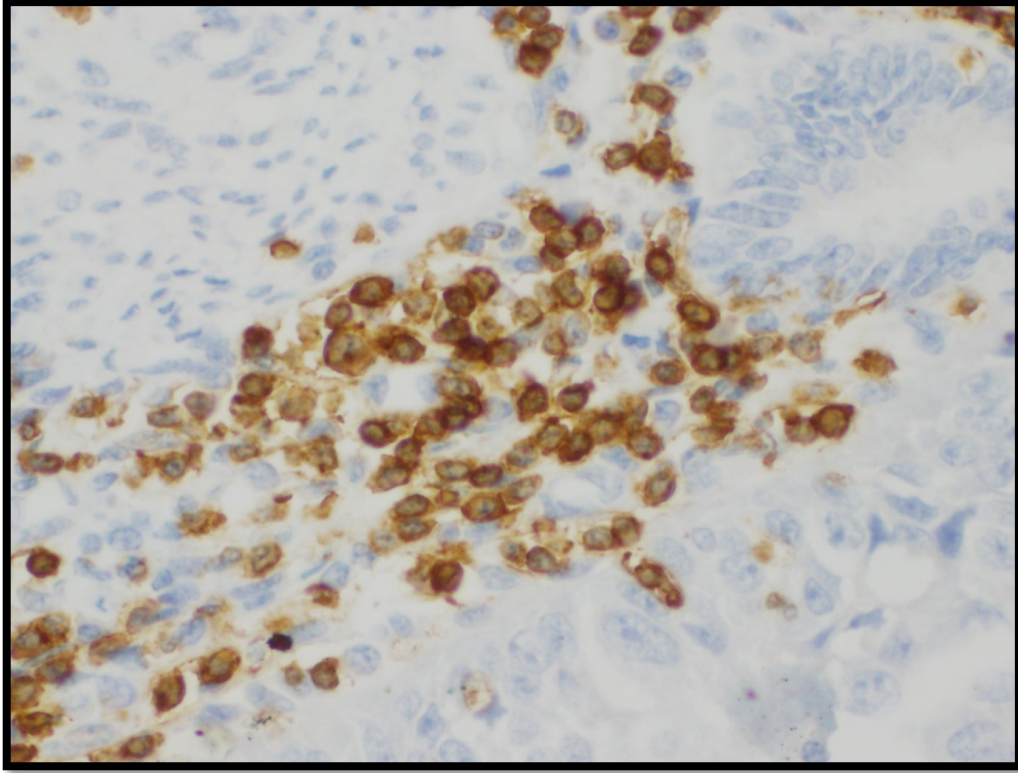
Resim 3.7. CD47 antikoruna ile skor 3 hücre yoğunluğu (İHK x400 büyütme)

3.4.3. CD3 Antikoru ile Boyanan Kesitlerin Değerlendirilmesi

CD3 monoklonal antikoru T lenfosit yüzeyinde eksprese edilen bir antikordur. Kesitlerde tümör epitelinde ve tümör stromasında membranöz/sitoplazmik boyanan T lenfositler değerlendirildi. CD3 ile boyanan T lenfositler x400 orijinal büyütmede ve en yüksek olduğu 5 farklı alanda sayılarak ortalama değerler bulundu (Resim 3.8 ve resim 3.9).



Resim 3.8. CD3 antikoru ile tümör epitelindeki T lenfosit yoğunluğu (İHK x400 büyütme)



Resim 3.9. CD3 antikoru ile tümör stromasındaki T lenfosit yoğunluğu
(İHK x400 büyütme)

3.5. İstatiksel Analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 18 © Copyright SPSS Inc. 1989, 2010 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama ve standart sapma, uymayanlar ortanca ve minimum maksimum değerleriyle sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin analizinde Ki-kare ve Fisher ki-kare anlamlılık testleri kullanılmıştır. Parametrik test varsayımlarını sağlayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında student T testi, ikiden fazla grup karşılaştırmalarında varyans analizi; parametrik test varsayımlarını sağlamayan iki grup ortalama karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi ile ikiden fazla grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. One way ANOVA testinde anlamlı çıkan gruplar arasındaki farklılığın hangi gruplardan kaynaklandığı post hoc LSD testi ile analiz edilmiştir. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada istatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

4.1. Klinik Parametrelerin Sonuçları

Çalışmaya katılan 165 hastanın ortalama yaşları $62,27 \pm 10,41$ (31-94)'dir.

Vakaların 83 (%50,3) tanesi endometriyoid, 82 (%49,7) tanesi non-endometriyoid karsinom tanılıdır. Non-endometriyoid karsinom tanılı 82 hastanın 54 (%32,7) tanesi seröz karsinom, 12 (%7,3) tanesi şeffaf hücreli karsinom, 7 (%4,2) tanesi müsinöz karsinom ve 9 (%5,5) tanesi andiferansiye karsinomdur.

Vakalar Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplandırıldığında 83'ü (%50,3) Tip I endometriyum kanseri, 82'si (%49,6) ise Tip II endometriyum kanseri grubunda yer almaktadır.

Hastaların 63'ü (%38,2) kemoterapi, 15'i (%9,1) ise pelvik radyoterapi almıştır.

Olguların 145'inde (%87,9) nüks izlenmezken 20'sinde (%12,1) tedavi sonrası nüks gelişmiştir. Tedavi sonrası nüks gelişen vakaların 7'si (%35) endometriyoid karsinom, 11'i (%55) seröz karsinom, 1'i (%5) şeffaf hücreli karsinom, 1 (%5) tanesi ise andiferansiye karsinomdur. Ortalama nüks süresi $29,45 \pm 18,95$ ay'dır.

Hastaların 106'sı (%64,2) halen yaşamakta iken, 59 (%35,8) hasta ölmüştür. Bu 59 hastanın tanı aldıktan sonra ortalama ölüm süresi $62 \pm 4,7$ ay'dır. Ölen hastaların 18'i (%30,5) endometriyoid karsinom, 32'si (%54,2) seröz karsinom, 4'ü (%6,8) şeffaf hücreli karsinom, 1'i (%1,7) müsinöz karsinom ve 4 (%6,8) tanesi andiferansiye karsinom tanılıdır.

Olguların tümör çapı ortalaması $3,71 \pm 2,00$ (0,4-12) cm'dir.

Tümörlerin, 95'i (%57,6) evre I, 22'si (%13,3) evre II, 36'sı (%21,8) evre III ve 12'si (%7,3) evre IV olarak değerlendirilmiştir.

Olguların 33'ü (%20) Grade 1, 38'i (%23) Grade 2, 19'u (%11,5) ise Grade 3'tür. Daha agresif gidişli olduğu bilinen seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom tanılı 75 (%45,4) hasta ise derecelendirilmeyen grup olarak kayıt edilmiştir.

Vakalar miyometriyal invazyon derecesine göre incelendiğinde invazyon göstermeyen 7 (%4,2); yüzeysel invazyon gösteren 7 (%4,2), miyometriyum iç ½'sine

invazyon gösteren 49 (%29,7); miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren 102 (%61,8) vaka olduğu görülmüştür.

Vakaların 79'unda (%44,7) lenfovasküler invazyon izlenmezken 86'sında (%52,1) lenfovasküler invazyon saptanmıştır.

Diseke edilen ortalama lenf nodu sayısı 35,19 olup 35 (%21,2) olguda lenf nodu metastazı saptanmış; 130 (%78,8) olguda ise lenf nodu metastazı görülmemiştir. Lenf nodu metastazı saptanan olguların 11'i (%31,4) endometriyoid karsinom, 21'i (%60) seröz karsinom, 1'i (%2,9) müsinöz karsinom ve 2 tanesi (%5,7) ise andiferansiye karsinom tanılıdır.

47 (%28,5) olguda servikal stromal invazyon izlenirken; 118 (%71,5) olguda servikal stromal invazyon görülmemiştir.

Olguların 162'sinde (%98,2) vajinal/parametriyal tutulum saptanmaz iken 3'ünde (%1,8) vajinal/parametriyal tutulum izlenmiştir.

Vakaların 23 (%13,9) tanesinde uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon izlenirken; 142 (%86) olguda uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon saptanmamıştır.

Olguların 155'inde (%93,9) uzak metastaz izlenmez iken 10'unda (%6,1) uzak metastaz görülmüştür.

Olguların histopatolojik ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1. Çalışma grubunda histopatolojik tipe göre klinikopatolojik özellikler

Histolojik Tip		Endometriyoid	Seröz	Müsinöz	Şeffaf Hücreli	Andiferansiye	TOPLAM
Yaş (Ortalama)		60,71	65,24	57,14	62,00	63,22	62,27
Durum	Yaşayan	65 (%61,3)	22 (%20,8)	6 (%5,7)	8 (%7,5)	5 (%4,7)	106
	Ölen	18 (%30,5)	32 (%54,2)	1 (%1,7)	4 (%6,8)	4 (%6,8)	59
Tedavi Sonrası Nüks Gelişimi	Var	7 (%35,0)	11 (%55,0)	0 (%0,0)	1 (%5,0)	1 (%5,0)	20
	Yok	76 (%52,4)	43 (%29,7)	7 (%4,8)	11 (%7,6)	8 (%5,5)	145
Kemoterapi	Almış	8 (%12,7)	41 (%65,1)	2 (%3,2)	7 (%11,1)	5 (%7,9)	63
	Almamış	75 (%73,5)	13 (%12,7)	5 (%4,9)	5 (%4,9)	4 (%3,9)	102
Radyoterapi	Almış	8 (%53,3)	4 (%26,7)	0 (%0,0)	2 (%13,3)	1 (%6,7)	15
	Almamış	75 (%50,0)	50 (%33,3)	7 (%4,7)	10 (%6,7)	8 (%5,3)	150
Histolojik Derece	Grade 1	27 (%81,8)	0 (%0,0)	6 (%18,2)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	33
	Grade 2	37 (%97,3)	0 (%0,0)	1 (%2,7)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	38
	Grade 3	19 (%100,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	0 (%0,0)	19
	Derecelendirilmeyen	0 (%0,0)	54 (%72,0)	0 (%0,0)	12 (%16,0)	9 (%12,0)	75

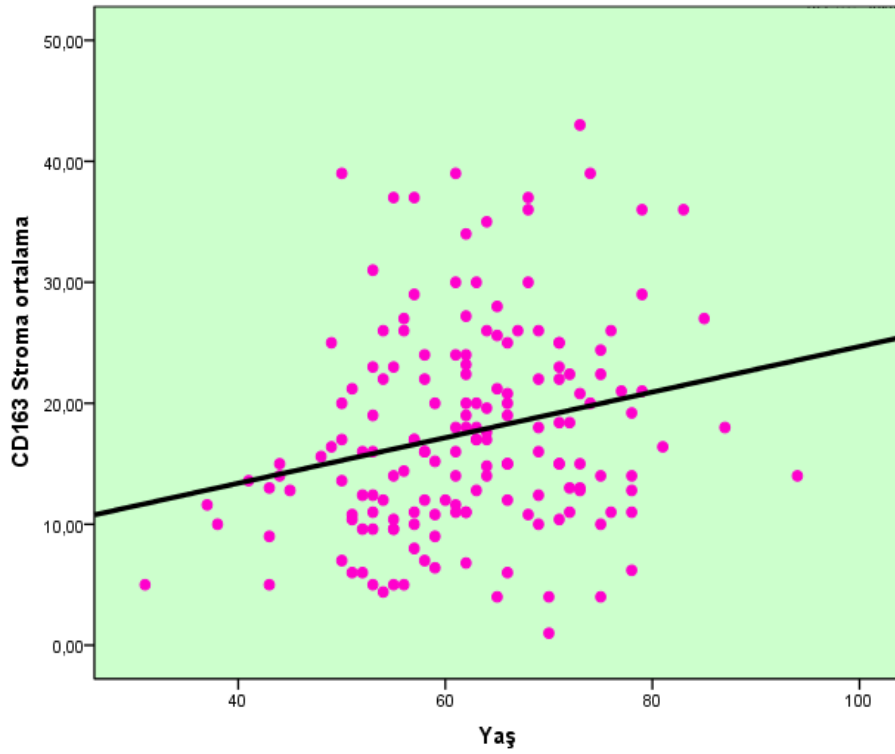
Tablo 4.1. (devam) Çalışma grubunda histopatolojik tipe göre klinikopatolojik özellikler

Histolojik Tip		Endometriyoid	Seröz	Müsinöz	Şeffaf Hücreli	Andiferansiye	TOPLAM
FİGO TNM Evresi	Evre I	60 (%63,2)	19 (%20,0)	5 (%5,3)	7 (%7,4)	4 (%4,2)	95
	Evre II	10 (%45,5)	9 (%40,9)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	1 (%4,5)	22
	Evre III	10 (%27,8)	21 (%58,3)	1 (%2,8)	3 (%8,3)	1 (%2,8)	36
	Evre IV	3 (%25,0)	5 (%41,7)	0 (%0,0)	1 (%8,3)	3 (%25,0)	12
Miyometriyal İnvazyon	Yok	0 (%0,0)	4 (%57,1)	0 (%0,0)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	7
	Yüzeysel İnvazyon	0 (%0,0)	1 (%14,3)	3 (%42,9)	3 (%42,9)	0 (%0,0)	7
	İç 1/2 İnvazyon	29 (%59,2)	11 (%22,4)	2 (%4,1)	4 (%8,2)	3 (%6,1)	49
	Dış 1/2 İnvazyon	54 (%52,9)	38 (%37,3)	2 (%2,0)	2 (%2,0)	6 (%5,9)	102
Servikal Stromal İnvazyon	Var	18 (%38,3)	22 (%46,8)	1 (%2,1)	2 (%4,3)	4 (%8,5)	47
	Yok	65 (%55,1)	32 (%27,1)	6 (%5,1)	10 (%8,5)	5 (%4,2)	118
Uterin Seroza ve/veya Adneksiyal İnvazyon	Var	6 (%26,1)	11 (%47,8)	0 (%0,0)	2 (%8,7)	4 (%17,4)	23
	Yok	77 (%54,2)	43 (%30,3)	7 (%4,9)	10 (%7,0)	5 (%3,5)	142
Uzak Metastaz	Var	3 (%30,0)	4 (%40,0)	0 (%0,0)	1 (%10,0)	2 (%20,0)	10
	Yok	80 (%51,6)	50 (%32,3)	7 (%4,5)	11 (%7,1)	7 (%4,5)	155
Lenfovasküler İnvazyon	Var	38 (%44,2)	37 (%43,0)	2 (%2,3)	5 (%5,8)	4 (%4,7)	86
	Yok	45 (%57,0)	17 (%21,5)	5 (%6,3)	7 (%8,8)	5 (%6,3)	79
Lenf Nodu Metastazı	Var	11 (%31,4)	21 (%60,0)	1 (%2,9)	0 (%0,0)	2 (%5,7)	35
	Yok	72 (%55,4)	33 (%25,4)	6 (%4,6)	12 (%9,2)	7 (%5,4)	130

4.2. İmmünohistokimyasal Bulguların Prognostik ve Diğer Histopatolojik Parametreler ile İlişkisi

4.2.1. İmmünohistokimyasal Bulguların Hasta Yaşı ile İlişkisi

Endometriyum kanserlerinde prognostik parametrelerden biri olan hasta yaşının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir. Hasta yaşının tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri ($r:0,24$; $p:0,002$) ile korele olduğu; diğer parametrelerle korele olmadığı ($p>0,005$) görülmüştür (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hasta yaşı ile tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değerinin korelasyon eğrisi

Hasta yaşının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde yaşayanların yaş ortalamasının $58,94\pm9,67$; ölenlerin yaş ortalamasının ise $68,25\pm8,96$ olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p:0,0001$) görülmüştür (Tablo 4.2).

Hasta yaşının CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde tüm skorlar için ortalama hasta yaşları benzer olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p:0,600$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hasta yaşının sağkalım ve CD47 antikor boyanma paterni ile ilişkisi

	Yaş				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	31	81	58,94	9,67	0,0001
Ölen	50	94	68,25	8,96	
CD47					
Skor 0	51	74	58,00	7,39	0,600
Skor 1	31	94	61,95	12,24	
Skor 2	38	87	62,95	9,43	
Skor 3	37	85	62,60	9,80	

4.2.2. İmmünohistokimyasal Bulguların Histolojik Alt Tip ile İlişkisi

Histolojik alt tiplerin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile olan ilişkileri incelendiğinde; tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri endometriyoid karsinomda $9,66 \pm 6,92$, seröz karsinomda $12,78 \pm 7,02$, şeffaf hücreli karsinomda $14,73 \pm 7,97$, müsinöz karsinomda $5,51 \pm 2,36$, andiferansiye karsinomda $11,71 \pm 6,55$ olarak bulunmuş, bu gruplar arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiş ve farkın hangi gruplar arasında olduğunu incelemek için ileri analiz yapılmıştır.

İleri analizde tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri, seröz ve şeffaf hücreli karsinomlarda endometriyoid karsinoma göre daha yüksek ($p:0,11$, $p:0,018$) bulunmuştur. Ayrıca seröz ve şeffaf hücreli karsinomlar, müsinöz karsinomlar ile karşılaştırıldığında tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerlerinin birbirlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı oldukları gözlenmiştir ($p:0,010$, $p:0,006$). Diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Histolojik alt tiplerin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Histolojik Alt Tipler ort (SS)					p
	Endometriyoid	Seröz	Şeffaf Hücreli	Müsinöz	Andiferansiye	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	29,97 (15,03)	33,80 (16,56)	34,60 (23,60)	31,62 (10,14)	43,66 (20,01)	0,159
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	169,68 (72,10)	167,93 (56,83)	150,76 (75,44)	156,51 (53,91)	179,71 (62,92)	0,854
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	9,66 (6,92)	12,78 (7,02)	14,73 (7,97)	5,51 (2,36)	11,71 (6,55)	<u>0,007</u>
Stromada CD163+ TAM ortalaması	16,98 (9,05)	18,74 (7,56)	17,06 (10,61)	11,48 (4,43)	21,71 (7,47)	0,132
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	16,17 (10,27)	17,72 (10,40)	13,88 (15,00)	10,82 (6,65)	20,62 (14,00)	0,324

Histolojik alt tiplerin CD47 antikoru ile olan ilişkisi incelendiğinde; endometriyoid karsinomda Skor 1 boyanmanın; diğer bütün histolojik alt tiplerde ise Skor 2 boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlenmiştir (p:0,001) (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Histolojik alt tiplerin CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Histolojik Alt Tipler n(%)*					Toplam	Ki kare/p
	Endometriyoid	Seröz	Şeffaf Hücreli	Müsinöz	Andiferansiye		
Skor 0	4 (4,8)	1 (1,9)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	9 (5,5)	34,42 0,001
Skor 1	38 (45,8)	12 (22,2)	1 (8,3)	1 (8,3)	3 (33,3)	55 (33,3)	
Skor 2	30 (36,1)	21 (38,9)	5 (41,7)	6 (85,7)	4 (44,4)	66 (40,0)	
Skor 3	11 (13,3)	20 (37,0)	3 (25,0)	0 (0,0)	1 (11,1)	35 (21,2)	
Toplam	83 (100,0)	54 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)	9 (100,0)	165 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

Histolojik alt tiplerin sağkalım ile olan ilişkisi incelendiğinde; endometriyoid ve müsinöz karsinom tanılı hastaların büyük bir kısmını yaşayan hastalar oluşturur iken seröz, şeffaf hücreli ve andiferansiye karsinom tanısı alan hastalarda ölüm oranlarının daha fazla olduğu gözlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Histolojik alt tiplerin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Histolojik Alt Tipler n(%)*					Toplam	Ki kare/p
	Endometriyoid	Seröz	Şeffaf Hücreli	Müsinöz	Andiferansiye		
Yaşayan	65 (78,3)	22 (40,7)	8 (66,7)	6 (85,7)	5 (55,6)	106 (64,2)	21,869 0,0001
Ölen	18 (21,7)	32 (59,3)	4 (33,3)	1 (14,3)	4 (44,4)	59 (35,8)	
Toplam	83 (100,0)	54 (100,0)	12 (100,0)	7 (100,0)	9 (100,0)	165 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

Olgular Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplanıp CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile olan ilişkileri incelendiğinde; tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin Tip II endometriyum kanserlerinde Tip I endometriyum kanserlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Histolojik Alt Tipler ort (SS)		p
	Tip I	Tip II	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	29,97 (15,03)	34,81 (17,6)	0,063
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	169,68 (72,1)	165,73 (59,6)	0,696
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	9,66 (6,92)	12,33 (7,10)	0,008
Stromada CD163+ TAM ortalaması	16,9 (9,05)	18,20 (8,08)	0,135
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	20,90 (12,6)	20,68 (12,8)	0,926

Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde; Tip I endometriyum kanserlerinde Skor 1 boyanmanın; Tip II endometriyum kanserlerinde ise Skor 2 ve Skor 3 boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlenmiştir (p:0,004) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Histolojik Alt Tipler n(%)*		Ki kare/p
	Tip I	Tip II	
Skor 0	4 (4,8)	5 (6,1)	13,498 0,004
Skor 1	38 (45,8)	17 (20,7)	
Skor 2	30 (36,1)	36 (43,9)	
Skor 3	11 (13,3)	24 (29,3)	
Toplam	83 (100,0)	82 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin sağkalım ile olan ilişkisi incelendiğinde; Tip I endometriyum kanseri grubundaki hastaların büyük bir kısmının yaşayan vakalardan oluştuğu, Tip II endometriyum kanseri grubunda ise yaşayan ve ölen hastaların eşit oranda dağıldığı saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Histolojik Alt Tipler n(%)*		Ki kare/p
	Tip I n(%)	Tip II n(%)	
Yaşayan	65 (78,3)	41 (50,0)	14,395 <u>0,0001</u>
Ölen	18 (21,7)	41 (50,0)	
Toplam	83 (100,0)	82 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.3. İmmünohistokimyasal Bulguların Tümörün Histolojik Derecesi ile İlişkisi

Histolojik derecenin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile olan ilişkileri incelendiğinde; tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri Grade 3’de en yüksek ($223,6 \pm 97,8$), Grade 1’de en düşük ($151,7 \pm 53,0$); tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri Grade 3’de en yüksek ($16,0 \pm 8,2$), Grade 1’de en düşük ($6,7 \pm 3,7$); tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri Grade 3’te en yüksek ($23,3 \pm 10,0$), Grade 1’de en düşük ($14,5 \pm 6,9$); miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri Grade 3’de en yüksek ($26,1 \pm 10,8$), Grade 1’de en düşük ($12,6 \pm 7,6$)’tür ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Histolojik derecenin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Grade ort (SS)				p
	1	2	3	X*	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	27,8 (12,0)	27,6 (11,8)	38,2 (20,0)	35,4 (18,4)	0,051
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	151,7 (53,0)	154,8 (50,6)	223,6 (97,8)	166,7 (61,1)	<u>0,001</u>
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	6,7 (3,7)	8,4 (6,2)	16,0 (8,2)	12,9 (6,9)	<u>0,0001</u>
Stromada CD163+ TAM ortalaması	14,5 (6,9)	14,9 (8,2)	23,3 (10,3)	18,8 (7,9)	<u>0,0001</u>
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	12,6 (7,6)	13,5 (8,6)	26,1 (10,8)	17,2 (11,5)	<u>0,0001</u>

*Derecelendirilemeyen grup

Olguların CD47 antikoru ile boyanma durumlarına bakıldığında toplam 9 olguda Skor 0, 55 olguda Skor 1, 66 olguda Skor 2 ve 35 olguda Skor 3 boyanma olduğu saptanmıştır. CD47 antikoru ile boyanma durumlarının histolojik derece ile ilişkisi incelendiğinde; Skor 0, Skor 2 ve Skor 3 boyanma en fazla derecelendirilemeyen grupta (%66,6, %43,9, %65,7), Skor 1 boyanma ise en fazla Grade 1’de (%32,7) görülmüştür. Boyanma durumları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,023) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Histolojik derecenin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Grade n (%)*				Toplam	Ki kare/p
	1	2	3	X [‡]		
Skor 0	1 (11,1)	2 (22,2)	0 (0,0)	6 (66,6)	9 (100,0)	19,230 0,023
Skor 1	18 (32,7)	14 (25,4)	6 (10,9)	17 (30,9)	55 (100,0)	
Skor 2	12 (18,1)	14 (21,2)	11 (16,6)	29 (43,9)	66 (100,0)	
Skor 3	2 (5,7)	8 (22,8)	2 (5,7)	23 (65,7)	35 (100,0)	
Toplam	33 (20,0)	38 (23,0)	19 (11,5)	75 (45,4)	165 (100,0)	

*Sadır yüzdesi ‡Derecelendirilemeyen grup

Histolojik derecenin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, vakalarda histolojik derece artışı ile ölüm oranlarında artış olduğu ve derecelendirilemeyen gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun ölen vakalardan oluştuğu görülmektedir ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Histolojik derecenin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım*	Grade n (%)*				Ki kare/p
	1	2	3	X [‡]	
Yaşayan	30 (90,9)	29 (76,3)	12 (63,1)	35 (46,6)	21,467 0,0001
Ölen	3 (9,1)	9 (23,7)	7 (36,8)	40 (53,3)	
Toplam	33 (100,0)	38 (100,0)	19 (100,0)	75 (100,0)	

*Sütun yüzdesi ‡Derecelendirilemeyen grup

4.2.4. İmmünohistokimyasal Bulguların FIGO Evresi ile İlişkisi

Tablo 4.12’de FIGO evrelerinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile olan ilişkisi sunulmuştur. Yapılan analizlere göre evre IV vakalarda miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri (25,1±14,0) istatistiksel olarak anlamlı

derecede yüksektir ($p < 0,05$). Diğer parametrelerin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.12. FIGO evresinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	FIGO ort (SS)				p
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	31,9 (17,2)	32,8 (16,9)	33,7 (14,4)	30,9 (18,0)	0,775
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	163,8 (58,3)	176,3 (58,2)	177,3 (87,3)	153,4 (66,4)	0,573
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,1 (7,2)	10,4 (6,9)	12,8 (6,9)	13,0 (6,2)	0,064
Stromada CD163+ TAM ortalaması	16,5 (8,6)	18,8 (9,9)	18,0 (7,3)	22,5 (7,8)	0,056
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	14,3 (10,0)	16,5 (11,7)	19,3 (9,5)	25,1 (14,0)	0,004

FIGO evrelerinin CD47 antikoru ile olan ilişkisi incelendiğinde, Skor 0 boyanma evre I'de en fazla, evre III'de en az; Skor 1 boyanma evre I'de en fazla, evre IV'de en az, Skor 2 boyanma evre I'de en fazla, evre IV'de en az; Skor 3 boyanma ise evre I'de en fazla, evre IV'de en az olarak saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,545$) (Tablo 4.13)

Tablo 4.13. FIGO evresinin CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	FIGO n (%)*				Toplam	Ki kare/p
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV		
Skor 0	5 (55,6)	2 (22,2)	0 (0,0)	2 (22,2)	9 (100,0)	7,892 0,545
Skor 1	34 (61,8)	6 (10,9)	10 (18,2)	5 (9,1)	55 (100,0)	
Skor 2	37 (56,1)	9 (13,6)	17 (25,8)	3 (4,5)	66 (100,0)	
Skor 3	19 (54,3)	5 (14,3)	9 (25,7)	2 (5,7)	35 (100,0)	
Toplam	95 (57,6)	22 (13,3)	36 (21,8)	12 (7,3)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

FIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, evre artışı ile paralel olarak ölen hasta sayısında artış saptanmış olup evreler arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,0001$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. FIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	FIGO n (%)*				Ki kare/p
	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	
Yaşayan	74 (77,9)	16 (72,7)	15 (41,7)	1 (8,3)	32,714 0,0001
Ölen	21 (22,1)	6 (27,3)	21 (58,3)	11 (91,7)	
Toplam	95 (100,0)	22 (100,0)	36 (100,0)	12 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.5. İmmünohistokimyasal Bulguların Miyometriyal İnvazyon Derecesi ile İlişkisi

Tablo 4.15'te miyometriyal invazyon derecesinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri miyometriyum iç ½'sine invazyon gösteren olgularda en yüksek (174,06±54,6) invazyon saptanmayan olgularda en düşük (91,8±68,1); tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren olgularda en yüksek (19,01±8,53) invazyon saptanmayan olgularda en düşük (11,00±7,97); miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren olgularda en yüksek (18,87±10,79) invazyon saptanmayan olgularda en düşük (6,00±7,49)'tür ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.15. Miyometriyal invazyon derecesinin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Miyometriyal İnvazyon Derecesi ort (SS)				
	Yok	Yüzeysel	İç ½	Dış ½	p
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	27,5 (31,9)	32,3 (9,16)	34,6 (28,0)	31,6 (28,7)	0,248
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	91,8 (68,1)	149,2 (58,3)	174,06 (54,6)	171,15 (166,90)	0,044
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	7,83 (6,23)	12,6 (6,42)	9,82 (7,90)	11,65 (9,78)	0,088
Stromada CD163+ TAM ortalaması	11,00 (7,97)	14,51 (4,52)	16,00 (8,56)	19,01 (8,53)	0,017
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	6,00 (7,49)	8,94 (6,36)	14,25 (10,10)	18,87 (10,79)	0,0001

Miyometriyal invazyon derecesinin CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde; miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren olgularda bütün skorların diğer invazyon derecelerine göre daha fazla olduğu ve olguların ağırlıklı olarak Skor 1 ve Skor 2 boyanma gösterdiği saptanmıştır ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p:0,525) (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Miyometriyal invazyon derecesinin CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Miyometriyal İnvazyon Derecesi n (%)*				Toplam	p
	Yok	Yüzeyel	İç ½	Dış ½		
Skor 0	1 (11,1)	1 (11,1)	3 (33,3)	4 (44,4)	9 (100,0)	8,092 0,525
Skor 1	2 (3,6)	0 (0,0)	16 (29,1)	37 (67,3)	55 (100,0)	
Skor 2	3 (4,5)	5 (7,6)	21 (31,8)	37 (56,1)	66 (100,0)	
Skor 3	1 (2,9)	1 (2,9)	9 (25,7)	24 (68,6)	35 (100,0)	
Toplam	7 (4,2)	7 (4,2)	49 (29,7)	102 (61,8)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Miyometriyal invazyon derecesinin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde; ölen vakaların büyük bir kısmında miyometriyumun dış ½'sine invazyon saptanmıştır. Yaşayan vakaların çoğunluğunda ise miyometriyal invazyon izlenmemiş, yüzeyel invazyon veya miyometriyum i ½'sine invazyon olduğu görülmüştür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (0,0001) (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Miyometriyal invazyon derecesinin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Miyometriyal İnvazyon Derecesi n (%)*				p
	Yok	Yüzeyel	İç ½	Dış ½	
Yaşayan	2 (28,6)	4 (57,1)	43 (87,8)	57 (55,9)	18,927 0,0001
Ölen	5 (71,4)	3 (42,9)	6 (12,2)	45 (44,1)	
Toplam	7 (100,0)	7 (100,0)	49 (100,0)	102 (100,0)	

*Sütün yüzdesi

4.2.6. İmmünohistokimyasal Bulguların Lenfovasküler İnvazyon ile İlişkisi

Tablo 4.18'de lenfovasküler invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değer lenfovasküler invazyon olanlarda 12,2±7,2 iken olmayanlarda 9,6±6,8; tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değer lenfovasküler invazyon olanlarda 19,6±8,8 iken olmayanlarda 15,3±7,7; miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama

değeri ise lenfovasküler invazyon olanlarda $20,6 \pm 11,3$ iken olmayanlarda $12,0 \pm 8,2$ saptanmış olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.18. Lenfovasküler invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Lenfovasküler invazyon Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	31,45 (17,03)	33,23 (16,11)	0,356
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	159,64 (58,8)	175,1 (71,5)	0,162
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	9,6 (6,8)	12,2 (7,2)	0,013
Stromada CD163+ TAM ortalaması	15,3 (7,7)	19,6 (8,8)	0,001
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	12,0 (8,2)	20,6 (11,3)	0,0001

Lenfovasküler invazyon durumunun CD47 antikoru ile ilişkisi incelendiğinde; Skor 0 boyanma invazyon saptanmayanlarda %33,3 iken lenfovasküler invazyon izlenen olgularda %66,7; Skor 1 boyanma invazyon saptanmayanlarda %50,9 iken lenfovasküler invazyon izlenen olgularda %49,1; Skor 2 boyanma invazyon saptanmayanlarda %48,5 iken lenfovasküler invazyon izlenen olgularda %51,5; Skor 3 boyanma invazyon saptanmayanlarda %37,1 iken lenfovasküler invazyon izlenen olgularda %62,9 olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,376$) (Tablo 4.19).

Tablo 4.19. Lenfovasküler invazyon varlığının CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Lenfovasküler invazyon n (%)*			p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	6 (66,7)	3 (33,3)	9 (100,0)	3,102 0,376
Skor 1	28 (50,9)	27 (49,1)	55 (100,0)	
Skor 2	32 (48,5)	34 (51,5)	66 (100,0)	
Skor 3	13 (37,1)	22 (62,9)	35 (100,0)	
Toplam	79 (44,7)	86 (52,1)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Lenfovasküler invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, invazyon saptanmayan vakaların büyük bir kısmını yaşayan, invazyon saptanan vakaların ise çoğunluğunu ölen olgular oluşturmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.20).

Tablo 4.20. Lenfovasküler invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Lenfovasküler invazyon n (%)*		p
	Yok	Var	
Yaşayan	62 (78,5)	44 (51,2)	13,377 <u>0,0001</u>
Ölen	17 (21,5)	42 (48,8)	
Toplam	79 (100,0)	86 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.7. İmmünohistokimyasal Bulguların Lenf Nodu Tutulumu ile İlişkisi

Tablo 4.21’de lenf nodu tutulumunun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri lenf nodu tutulumu olanlarda 20,56±10,52 iken olmayanlarda 15,44±10,69 saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.21. Lenf nodu tutulumunun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Lenf nodu tutulumu Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	32,1 (17,00)	33,22 (14,8)	0,463
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	166,71 (57,70)	171,49 (91,55)	0,811
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,59 (7,19)	12,45 (6,74)	0,105
Stromada CD163+ TAM ortalaması	17,20 (8,82)	19,01 (7,55)	0,120
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	15,44 (10,69)	20,56 (10,52)	<u>0,005</u>

Lenf nodu tutulumunun CD47 antikoru ile ilişkisi incelendiğinde lenf nodu tutulumu olan vakaların hiçbirinde Skor 0 boyanma izlenmemiştir. Skor 1 boyanma lenf nodu tutulumu saptananlarda %21,8; Skor 2 boyanma lenf nodu tutulumu saptananlarda %19,7; Skor 3 boyanma ise lenf nodu tutulumu saptananlarda %28,6'dır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,301) (Tablo 4.22).

Tablo 4.22. Lenf nodu tutulumunun CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Lenf nodu tutulumu n (%)*			p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	9 (100,0)	0 (0,0)	9 (100,0)	3,660 0,301
Skor 1	43 (78,2)	12 (21,8)	55 (100,0)	
Skor 2	53 (80,3)	13 (19,7)	66 (100,0)	
Skor 3	25 (71,4)	10 (28,6)	35 (100,0)	
Toplam	130 (78,8)	35 (21,2)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Lenf nodu tutulumunun sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, lenf nodu tutulumu saptanmayanların %72,3'ünü yaşayan olgular oluştururken; lenf nodu tutulumu izlenen vakaların %65,7'sini ise ölen olgular oluşturmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Lenf nodu tutulumunun sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Lenf nodu tutulumu n (%)		p
	Yok	Var	
Yaşayan	94 (72,3)	12 (34,3)	17,354 0,0001
Ölen	36 (27,7)	23 (65,7)	
Toplam	130 (100,0)	35 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.8. İmmünohistokimyasal Bulguların Servikal Stromal İnvazyon ile İlişkisi

Tablo 4.24'de servikal stromal invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri servikal stromal invazyon saptanan vakalarda $20,9 \pm 12,4$ iken servikal stromal invazyon izlenmeyen vakalarda $14,7 \pm 9,6$ 'dır. Sonuçlar

istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.24. Servikal stromal invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Servikal stromal invazyon ort (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	31,79 (16,5)	33,84 (16,6)	0,347
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	163,20 (58,3)	179,08 (81,8)	0,164
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,8 (7,2)	11,3 (6,7)	0,512
Stromada CD163+ TAM ortalaması	16,7 (8,2)	19,5 (9,21)	0,064
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	14,7 (9,6)	20,9 (12,4)	0,003

Servikal stromal invazyon varlığının CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde, servikal stromal invazyon izlenen vakalarda Skor 0 boyanma %44,4, Skor 1 boyanma %25,5, Skor 2 boyanma %30,3, Skor 3 boyanma ise %25,7'dir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,657$) (Tablo 4.25).

Tablo 4.25. Servikal stromal invazyon varlığının CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Servikal stromal invazyon n (%)*			p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100,0)	1,612 0,657
Skor 1	41 (74,5)	14 (25,5)	55 (100,0)	
Skor 2	46 (69,7)	20 (30,3)	66 (100,0)	
Skor 3	26 (74,3)	9 (25,7)	35 (100,0)	
Toplam	118 (71,5)	47 (28,5)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Servikal stromal invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde; servikal stromal invazyon saptanmayan vakaların çoğunluğunu (%70,3) yaşayan olgular oluştururken, servikal stromal invazyon izlenen vakaların çoğunluğunu (%51,1) ölen olgular oluşturmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p:0,010$) (Tablo 4.26).

Tablo 4.26. Servikal stromal invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Servikal stromal invazyon n (%)*		p
	Yok	Var	
Yaşayan	83 (70,3)	23 (48,9)	6,703 <u>0,010</u>
Ölen	35 (29,7)	24 (51,1)	
Toplam	118 (100,0)	47 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.9. İmmünohistokimyasal Bulguların Uterin Seroza ve/veya Adneksiyal İnvazyon ile İlişkisi

Tablo 4.27’de uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon izlenen vakalarda $13,6 \pm 6,4$, tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon izlenen vakalarda $21,7 \pm 7,9$ olup miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon izlenen vakalarda $22,4 \pm 13,9$ ’dur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.27. Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ilişkisi

CD3 ve CD163	Uterin Seroza ve/veya Adneksiyal İnvazyon Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	32,6 (16,3)	30,4 (17,7)	0,456
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	171,52 (65,8)	144,24 (63,3)	0,725
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,5 (7,1)	13,6 (6,4)	<u>0,022</u>
Stromada CD163+ TAM ortalaması	16,9 (8,5)	21,7 (7,9)	<u>0,007</u>
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	15,5 (9,9)	22,4 (13,9)	<u>0,026</u>

Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde; Skor 0 boyanma invazyon izlenen vakalarda %22,0; Skor 1 boyanma %10,9; Skor 2 boyanma %16,7 ve Skor 3 boyanma ise %11,4'tur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,676) (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Uterin serozal tutulumu n (%)*			Ki kare/p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	7 (77,8)	2 (22,0)	9 (100,0)	1,529 0,676
Skor 1	49 (89,1)	6 (10,9)	55 (100,0)	
Skor 2	55 (83,3)	11 (16,7)	66 (100,0)	
Skor 3	31 (88,6)	4 (11,4)	35 (100,0)	
Toplam	142 (86,1)	23 (13,9)	165 (100,0)	

*Satır yuzdesi

Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, invazyon saptanmayan vakaların çoğunluğu yaşayan, invazyon izlenen vakaların ise büyük bir kısmı ölen olgulardan oluşturmaktadır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Uterin serozal tutulumu n (%)		p
	Yok	Var	
Yaşayan	102 (71,8)	4 (17,4)	25,537/ 0,0001
Ölen	40 (28,2)	19 (82,6)	
Toplam	142 (100,0)	23 (100,0)	

*Sütun yuzdesi

4.2.10. İmmünohistokimyasal Bulguların Vajinal/Parametriyal Tutulum ile İlişkisi

Tablo 4.30'da vajinal/parametriyal tutulum varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri vajinal/parametriyal tutulum olanlarda 35,6±10,7 iken tutulum saptanmayan vakalarda 16,1±10,5'tir. Sonuçlar istatistiksel olarak

anlamli ($p < 0,05$) olup diğ er parametreler arasında istatistiksel olarak anlamli bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 4.30. Vajinal/parametriyal tutulumun CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Vajinal/Parametriyal tutulum Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	32,6 (16,5)	18,6 (10,01)	0,137
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	168,37 (65,8)	132,66 (79,7)	0,355
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	11,03 (7,1)	8,3 (5,1)	0,600
Stromada CD163+ TAM ortalaması	17,5 (8,5)	19,0 (13,8)	0,817
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	16,1 (10,5)	35,6 (10,7)	0,013

Vajinal/parametriyal tutulum varlığının CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde Skor 1 ve Skor 3 boyanma vajinal/parametriyal tutulum izlenen vakaların hiçbirinde görülmemiştir. Skor 0 boyanma vajinal/parametriyal tutulum izlenen toplam 3 vakadan 1 tanesinde Skor 2 boyanma ise kalan 2 vakada saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamli değildir ($p:0,087$) (Tablo 4.31).

Tablo 4.31. Vajinal/parametriyal tutulumun CD47 antikoruna ile ilişkisi

CD47	Vajinal/Parametriyal tutulum n (%)*			Ki kare/p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100,0)	6,564 0,087
Skor 1	55 (100,0)	0 (0,0)	55 (100,0)	
Skor 2	64 (97,0)	2 (3,0)	66 (100,0)	
Skor 3	35 (100,0)	0 (0,0)	35 (100,0)	
Toplam	162 (98,2)	3 (1,8)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Vajinal/parametriyal tutulum varlığının sağkalım ile ilişkisi saptanmamış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamli değildir ($p:0,291$) (Tablo 4.32).

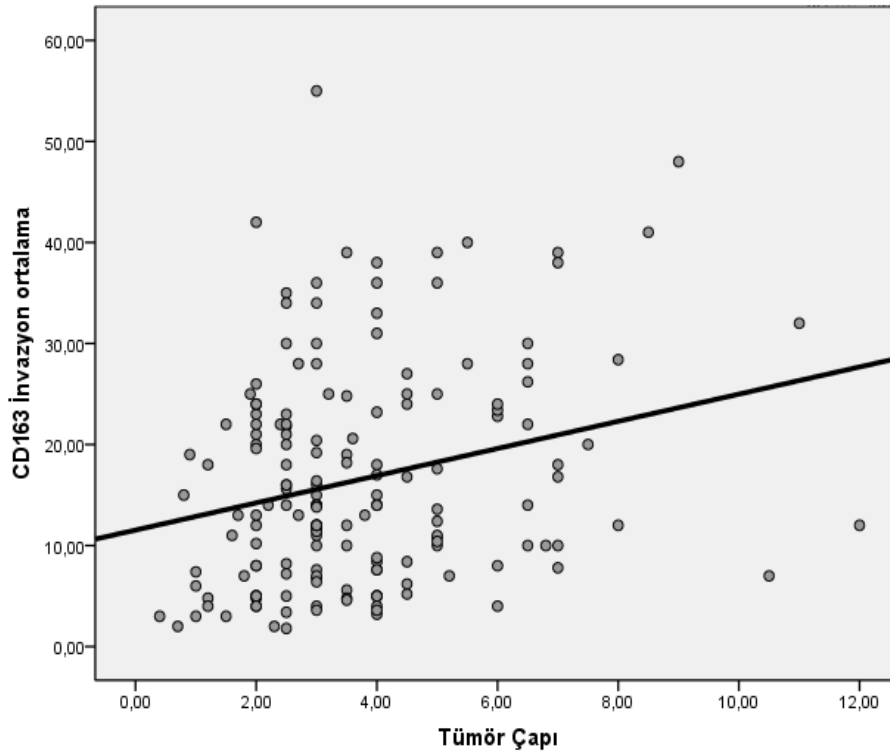
Tablo 4.32. Vajinal/parametriyal tutulumun sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Vajinal/Parametriyal tutulum n (%)		p
	Yok	Var	
Yaşayan	105 (64,8)	1 (33,3)	1,271
Ölen	57 (35,2)	2 (66,7)	0,291
Toplam	162 (100,0)	3 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.11. İmmünohistokimyasal Bulguların Tümör Çapı ile İlişkisi

Tümör çapının immünohistokimyasal boyama belirteçleri ile ilişkisi Spearman korelasyon testi ile incelendiğinde miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ($r:0,22$; $p:0,003$) ile korele olduğu; diğer parametrelerle korele olmadığı ($p>0,005$) görülmüştür (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Tümör çapı ile miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri korelasyon eğrisi

Tümör çapının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde; yaşayan olguların tümör çapı ortalaması $3,44 \pm 1,90$ cm iken ölen olguların tümör çapı ortalaması ise $4,19 \pm 2,10$ cm olup ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p:0,010$) (Tablo 4.33).

CD47 antikoruna boyanma paterninin tümör çapı ile ilişkisi incelendiğinde tüm skorlarda ortalama tümör çapları benzer büyüklükte olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p:0,931$) (Tablo 4.33).

Tablo 4.33. Tümör çapının sağkalım ve CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

	Tümör Çapı(cm)				
	Min.	Max.	Ort.	SS	p
Sağkalım					
Yaşayan	0,80	12,00	3,44	1,90	0,010
Ölen	0,40	11,00	4,19	2,10	
CD47					
Skor 0	1,00	6,80	3,53	1,90	0,931
Skor 1	0,40	12,00	3,93	2,39	
Skor 2	0,70	9,00	3,66	1,97	
Skor 3	1,00	7,00	3,50	1,35	

4.2.12. İmmünohistokimyasal Bulguların Uzak Metastaz ile İlişkisi

Tablo 4.34'de uzak metastaz varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri uzak metastaz izlenen vakalarda $23,3 \pm 8,01$ iken uzak metastaz saptanmayan vakalarda $17,21 \pm 8,51$; miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ise uzak metastaz izlenen vakalarda $26,9 \pm 14,2$ iken uzak metastaz saptanmayan vakalarda $15,8 \pm 10,27$ 'dir. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,05$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo 4.34. Uzak metastaz varlığının CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Uzak metastaz Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	32,6 (16,5)	28,5 (16,6)	0,525
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	168,41 (66,3)	157,00 (62,8)	0,662
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,83 (7,17)	13,32 (6,21)	0,139
Stromada CD163+ TAM ortalaması	17,21 (8,51)	23,3 (8,01)	0,024
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	15,8 (10,27)	26,9 (14,2)	0,014

Uzak metastaz varlığının CD47 antikoru ile ilişkisi incelendiğinde; uzak metastaz izlenen vakalarda tüm boyanma skorları benzer sayı ve oranlarda saptanmış olup bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,218) (Tablo 4.35).

Tablo 4.35. Uzak metastaz varlığının CD47 antikoru boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Uzak metastaz n (%)*			Ki kare/p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	7 (77,8)	2 (22,2)	9 (100,0)	4,438 0,218
Skor 1	52 (94,5)	3 (5,5)	55 (100,0)	
Skor 2	63 (95,5)	3 (4,5)	66 (100,0)	
Skor 3	33 (94,3)	2 (5,7)	35 (100,0)	
Toplam	155 (93,9)	10 (6,1)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Uzak metastaz varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, uzak metastaz saptanmayan vakaların büyük bir kısmı yaşayan, uzak metastaz izlenen vakaların ise tamamının ölen olgulardan oluştuğu saptanmıştır. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p:0,0001) (Tablo 4.36).

Tablo 4.36. Uzak metastaz varlığının sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Uzak metastaz n (%)		p
	Yok	Var	
Yaşayan	106 (68,4)	0 (0,0)	0,0001
Ölen	49 (31,6)	10 (100,0)	
Toplam	155 (100,0)	10 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.13. İmmünohistokimyasal Bulguların Tedavi Sonrası Nüks Gelişimi ile İlişkisi

Tablo 4.37’de tedavi sonrası nüks gelişiminin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi sunulmuştur. Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri nüks olanlarda 201,18±102,35 iken nüks saptanmayan vakalarda 163,11±58,37; tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri nüks olanlarda 14,24±6,55 iken nüks saptanmayan vakalarda 10,54±7,10; miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri nüks olanlarda 20,14±9,01 iken nüks saptanmayan vakalarda 16,03±10,9969’dur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05). Diğer parametreler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir (p>0,05).

Tablo 4.37. Tedavi sonrası nüks gelişiminin CD3 ve CD163 immünohistokimyasal belirteçleri ile ilişkisi

CD3 ve CD163	Nüks Ort. (SS)		p
	Yok	Var	
Epitelde CD3+ lenfosit ortalaması	32,33 (17,13)	32,69 (11,61)	0,472
Stromada CD3+ lenfosit ortalaması	163,11 (58,37)	201,18 (102,35)	0,015
Epitelde CD163+ TAM ortalaması	10,54 (7,10)	14,24 (6,55)	0,018
Stromada CD163+ TAM ortalaması	17,20 (8,58)	20,37 (8,30)	0,107
İnvazyon alanındaki CD163+ TAM ortalaması	16,03 (10,99)	20,14 (9,01)	0,041

Tedavi sonrası nüks gelişiminin CD47 antikoruna ile ilişkisi incelendiğinde; nüks saptanan 20 vakanın 1 tanesinde Skor 0, 3 tanesinde Skor 1, 11 tanesinde Skor 2, 5 tanesinde ise Skor 3 boyanma izlenmiştir ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,291) (Tablo 4.38).

Tablo 4.38. Tedavi sonrası nüks gelişiminin CD47 antikoruna boyanma paterni ile ilişkisi

CD47	Nüks n (%)*			Ki kare/p
	Yok	Var	Toplam	
Skor 0	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (100,0)	3,738 0,291
Skor 1	52 (94,5)	3 (5,5)	55 (100,0)	
Skor 2	55 (83,3)	11 (16,7)	66 (100,0)	
Skor 3	30 (85,7)	5 (14,3)	35 (100,0)	
Toplam	145 (87,9)	20 (12,1)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

Tedavi sonrası nüks gelişiminin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, nüks saptanmayan vakaların %71'inin yaşayan olgular, nüks izlenen vakaların ise %85'inin ölen olgulardan oluştuğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p:0,0001) (Tablo 4.39).

Tablo 4.39. Tedavi sonrası nüks gelişiminin sağkalım ile ilişkisi

Sağkalım	Nüks n (%)		p
	Yok	Var	
Yaşayan	103 (71,0)	3 (15,0)	24,023 <u>0,0001</u>
Ölen	42 (29,0)	17 (85,0)	
Toplam	145 (100,0)	20 (100,0)	

*Sütun yüzdesi

4.2.14. İmmünohistokimyasal Bulguların Sağkalım ile İlişkisi

CD3 immünohistokimyasal belirteçleri sağkalım ile ilişkisini incelendiğinde; tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değeri yaşayan vakalarda $33,80 \pm 17,59$, ölen vakalarda $29,82 \pm 14,22$ (p:0,1166), tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri yaşayan

vakalarda $167,44 \pm 57,91$, ölen vakalarda ise $168,24 \pm 79,11$ ($p:0,9457$) bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.40 ve tablo 4.41).

Tablo 4.40. Tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi

	Tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değeri				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	8	96,6	33,80	17,59	0,1166
Ölen	6,4	58	29,82	14,22	

Tablo 4.41. Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi

	Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	8,4	302	167,44	57,91	0,9457
Ölen	29	580	168,24	79,11	

CD163 immünohistokimyasal belirteçleri sağkalım ile ilişkisini incelendiğinde; tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri yaşayan vakalarda $10,38 \pm 7,35$, ölen vakalarda $12,08 \pm 6,62$ ($p:0,1319$), miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ise yaşayan vakalarda $15,33 \pm 10,36$, ölen vakalarda $18,70 \pm 11,40$ ($p:0,0113$) bulunmuştur. Bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (Tablo 4.42 ve tablo 4.43).

Tablo 4.42. Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi

	Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	2	34	10,38	7,35	0,1319
Ölen	1	30	12,08	6,62	

Tablo 4.43. Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi

	Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	1,8	55	15,33	10,36	0,0623
Ölen	2	48	18,70	11,40	

Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri yaşayan vakalarda $16,36 \pm 8,73$, ölen vakalarda ise $19,79 \pm 7,93$ ($p:0,0113$) bulunmuştur. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.44).

Tablo 4.44. Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değerinin sağkalım ile ilişkisi

	Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri				p
	Min.	Max.	Ort.	SS	
Sağkalım					
Yaşayan	4	43	16,36	8,73	0,0113
Ölen	1	37	19,79	7,93	

CD47 ekspresyon yoğunluğunun sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde; Skor 0 boyanma yaşayan vakalarda %55,6, ölen vakalarda %44,4; Skor 1 boyanma yaşayan vakalarda %69,1 ölen vakalarda %30,9; Skor 2 boyanma yaşayan vakalarda %65,2 ölen vakalarda %34,8; Skor 3 boyanma ise yaşayan vakalarda %57,1 ölen vakalarda %42,9'dur. Bu farkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p:0,6481$) (Tablo 4.45).

Tablo 4.45. CD47 antikor boyanma paterninin sağkalım ile ilişkisi

CD47	Sağkalım durumu n (%)*			Ki kare/p
	Yaşayan	Ölen	Toplam	
Skor 0	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (100,0)	1,6502 0,6481
Skor 1	38 (69,1)	17 (30,9)	55 (100,0)	
Skor 2	43 (65,2)	23 (34,8)	66 (100,0)	
Skor 3	20 (57,1)	15 (42,9)	35 (100,0)	
Toplam	145 (87,9)	20 (12,1)	165 (100,0)	

*Satır yüzdesi

TARTIŞMA

Endometriyum kanserinin kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanser ve postmenapozal dönemde anlamlı bir mortalite nedeni olması ile son yıllarda prognostik faktörlerin araştırılmasına dair çalışmalarda artış görülmektedir. Ayrıca kanser gelişimi ve kronik inflamatuvar süreç arasındaki ilişki uzun yıllardır tartışılmaktadır (69). Monosit, makrofaj, nötrofil, eozinofil, mast hücre ve lenfoplazmositer hücreler hasarlanma ve enfeksiyon sırasında kanser oluşumuna, progresyonuna veya regresyonuna katkıda bulunabilir (70).

T hücreleri; tümör mikroçevresinde en fazla görülen bağışıklık sistemi hücreleridir (68). Bu hücrelerin fonksiyonları tümörün ilerlemesine göre farklılık göstermektedir. Lenfositlerin tümör prognozuna olan etkisi bir çok organ tümöründe araştırılmıştır.

Tümör stromasını çevreleyen lenfoplazmositik infiltrasyonun, tümöre karşı gelişen immün cevabın göstergesi olduğu bilinmektedir. Birçok kanser tipinde, intra ve ekstra tümöral lenfositik infiltrasyonun, organizmanın neoplazik oluşuma karşı geliştirdiği bir yanıt olduğu gösterilmiştir. Bu immünolojik yanıtın tümör regresyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir (74, 75).

Literatürde, lenfositlerin bazı tümörlerde prognozu olumlu etkilediği, bazı tümörlerde ise kötü prognozun göstergesi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (71, 72, 73).

Lenfoplazmositer infiltrasyon ile sağkalım arasındaki ilişki pek çok kanser türünde araştırılmıştır. Kolorektal kanserlerde ve melanomlarda belirgin lenfosit infiltrasyonunun yüksek sağkalım ile ilişkili olduğu görülmüştür (73, 85, 86). Benzer şekilde Schumacher ve ark. çalışmalarında lenfosit varlığının özofagus karsinomlarında prognozu olumlu yönde etkilediğini öne sürmüşlerdir (72). Memenin medüller karsinomunda ve servikal kanserlerde tümör mikroçevresindeki CD8+ TIL varlığının sağkalım süresini artırdığı gösterilmiştir (87, 88). Başka bir çalışmada, dil kanserlerinde lenfosit infiltrasyon şiddeti arttıkça sağkalım süresinin arttığı, fakat sağkalım açısından histolojik alt tipler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (76). Epitelyal over kanserli hastalarda intraepitelyal TIL sayısı artışının bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (84, 89).

Literatürde lenfoplazmositer infiltrasyonun sağkalımı olumsuz etkilediği ile ilişkili yayınlar da mevcuttur. Scott ve ark. inoperabl küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında sistemik inflamatuvar etkinin hastanın yaşam kalitesini düşürdüğünü ve prognozunu olumsuz etkilediğini öne sürmüşlerdir (77). Prostat kanserleri ve over kanserlerinde lenfosit infiltrasyonunun kötü prognoz göstergesi olduğunu belirten çalışmalar bulunmaktadır (78, 79). Ayrıca literatürde aktive CD8+ T hücre varlığının Hodgkin ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda agresif klinik davranış ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (90, 91).

Kolbeck ve ark. renal hücreli karsinomlarda tümör dokusundaki lenfositik hücre infiltrasyonu artışının tümör rekürrensini arttırdığını göstermişlerdir (80). Başka bir çalışmada ise renal hücreli karsinomlarda T lenfosit infiltrasyonunun histolojik dereceden bağımsız şekilde kötü prognoz ile ilişkili olduğu bulunmuştur (81). Renal hücreli karsinomlarda intratümöral lenfosit infiltrasyonunun kötü prognoz ile bağlantılı olduğunu gösteren başka araştırmalar da bulunmaktadır (82, 83).

Endometriyum kanserlerinde CD3+ TIL varlığının prognostik öneminden bahseden bir çalışmada; erken evre endometriyum kanserlerinde intraepitelyal CD3+ T lenfosit sayılarının yüksek olduğu gösterilmiştir. Buna karşın tümör stromasında izlenen CD3+ TIL ve CD20+ TIL sayıları ise erken evre tümörlerde daha ileri evre tümörlere göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. CD3+ TIL varlığının prognoz ile ilişkisi sadece erken evre tümörlerde gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada intraepitelyal CD3+ TIL sayısındaki artışın sağkalımın bağımsız bir belirleyicisi olduğu vurgulanmıştır (92).

Diğer bir çalışmada endometriyum kanserlerinde intratümöral CD8+ T lenfositlerin prognostik önemi araştırılmıştır. Bu çalışmada intraepitelyal, intrastromal, miyometriyal invazyon alanında ve perivasküler alanda lenfosit sayıları değerlendirilmiş olup CD8+ T lenfosit varlığının tümör evresi ve histolojik derecesi artışı ile ilişkisi saptanmamıştır. Histolojik alt tipler incelendiğinde endometriyoid ve seröz karsinom grupları arasında anlamlı fark görülmemiştir. Ancak bu çalışmada intrastromal ve perivasküler CD8+ lenfositlerin sayısı, vasküler invazyon ile anlamlı şekilde korele bulunmuştur. Ayrıca endometriyoid karsinom tanılı hastalarda miyometriyal invazyon alanındaki CD8+ T lenfosit sayısının bağımsız bir prognostik faktör olabileceği vurgulanmış, yanı sıra intratümöral CD8+ T lenfosit sayısının sağkalım ile ilişkili olduğu da belirtilmiştir (93).

Endometriyum kanseri olgularında TIL varlığının araştırıldığı başka bir çalışmada yüksek derecede farklılaşmış ve evresi düşük tümörlerde daha yüksek sayıda CD8+ T lenfosit, düşük sayıda FoxP3+ lenfosit, yüksek CD8+/FoxP3+ (Forkhead box 3 protein) hücre oranı bulunmuştur. Ayrıca, CD8+ T lenfosit sayısı artışı ve yüksek CD8+ / FoxP3+ hücre oranı olan hastalarda derin miyometriyal invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, tanı anında uzak metastaz ve nüks daha az izlenmiştir. Aynı çalışmada vakalar Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplanmış her iki hasta grubunda yüksek CD8+ T lenfosit sayısının iyi prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Yüksek CD8+/FoxP3+ hücre oranının hastalısız sağkalım için bağımsız bir prognostik faktör olduğu vurgulanmıştır (94).

Endometriyum kanserlerini konu alan diğer bir araştırmada periferik kan ve tümör stromasındaki T-reg hücrelerindeki sayıca artışın, tümörün histolojik derecesi, evresi, lenf nodu metastazı ve miyometriyal invazyon derecesi gibi kötü prognostik faktörler ile yakından korele olduğu gösterilmiştir. Tümör mikroçevresindeki TIL'lerde T-reg hücre prevalansının, tümör agresifliğinin pozitif bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır (95).

Literatürde endometriyum kanserlerini konu alan 65 vakalık başka bir çalışmada ise indoleamin-2,3-dioksijenaz ekspresyonu ile tümördeki lenfosit infiltrasyonu arasındaki ilişki araştırılmış, yüksek stromal CD3+ TIL sayısının sağkalım ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (96).

Çalışmamızda tümör epitelinde ve stromasında izlenen CD3+ T lenfosit ortalama değerlerinin histopatolojik ve prognostik faktörler ile ilişkisi incelenmiş olup bu değerler ile tümörün histolojik alt tipi, FIGO evresi, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu tutulumu, servikal stromal invazyon, uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon, vajinal/parametriyal tutulum, tümör çapı ve uzak metastaz arasında anlamlı fark saptanmadı. Bulgularımız literatürdeki çalışmalar ile benzer değildir (92, 93, 94, 95). Bunun nedeni çalışmamızda literatürdeki çalışmalarda incelenen CD4, CD8, T-reg gibi TIL subtiplerini araştırmamız vakalara sadece CD3 immünohistokimyasal belirteçini uygulamamız olabilir.

Bizim çalışmamızda incelenen 165 vakada tümör stromasında izlenen CD3+ lenfosit ortalama değerinin literatürdeki çalışmalara benzer şekilde Grade 3'de en yüksek Grade 1'de ise en düşük olduğu görüldü (92, 93).

Çalışmamızda tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri miyometriyum iç ½'sine invazyon gösteren olgularda en yüksek (174,06±54,6) invazyon saptanmayan olgularda en düşük (91,8±68,1) olarak saptandı. Ancak tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değeri ile miyometriyal invazyon derecesi arasında anlamlı fark izlenmedi. Bulgular literatürdeki çalışma sonuçları ile benzerdir (92).

Çalışmamızda tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri artışı ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında ilişki saptandı. Bu bulgunun literatürde yüksek stromal CD3+ TIL sayısının sağkalım ile pozitif ilişkili olduğu bildiren çalışmalardan farklı olduğu görüldü (96).

Çalışmamızda tümör epitelinde ve stromasındaki CD3+ lenfosit sayıları ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Bulgularımızı, literatürde yapılan tüm bu çalışma sonuçlarıyla birlikte değerlendirdiğimizde tümör epitelinde CD3+ lenfosit sayılarının prognostik faktörler ile ilişkisini gösteremedik. Ancak tümör stromasında izlenen CD3+ lenfositler ile tümörün histolojik derecesi, miyometriyal invazyon derecesi ve tedavi sonrası nüks gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. Bu bulgular bize literatürde benzer şekilde vurgulandığı gibi tümör stromasındaki CD3+ lenfosit birikiminin tümör epitelindeki CD3+ lenfosit birikimine göre prognoz açısından daha anlamlı olduğunu düşündürmektedir (92, 93). Çalışmamızda TIL subtiplerini inceleyecek immünohistokimyasal belirteçleri kullanmamış olmamız diğer prognostik parametreler ile ilişki saptanamamasına neden olmuş ve sonuçları bu yönde etkilemiş olabilir.

TAM'lar, kanda dolaşan monositlerden köken alırlar ve dokuya geçtiklerinde differansiye olurlar. Makrofaj fonksiyonlarının daha kolay anlaşılması için yapay olarak zıt immünolojik fonksiyonları olan iki alt grup oluşturulmuştur. M1 makrofajlar, bakteriyal ürünler ve IFN- γ ile aktive olup Th1'i aktive ederek mikroorganizmalar ile tümör hücrelerinin yok edilmesinde rol oynarlar. Buna zıt olarak M2 makrofajlar immünsüpresif etki gösterip angiogenesis ve tümör gelişimini destekler (50). Tümörlerde TAM profilinin M2 makrofajlara daha yakın olduğu gözlenmiştir (51). Biz de bu nedenle çalışmamızda M2 makrofaj için daha spesifik bir makrofaj belirteci olduğu belirtilen CD163 antikorunu kullandık.

Makrofajların antitümör immüniteyi baskılayıp, tümör hücre migrasyonunu ve angiogenesisi stimüle ederek tümör progresyonunu desteklemesine dair literatürde birçok

kanıt bulunmaktadır (98, 99). Yapılan birçok çalışmada farklı tümörlerde çok sayıda TAM bulunmasının kötü prognoz ve metastaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Literatürde TAM'ların meme karsinomlarında, servikal intraepitelyal lezyonlarda, prostat kanserlerinde, böbreğin renal hücreli karsinomlarında, mesane kanserinde, melanomda ve özofagusun skuamöz hücreli karsinomlarında prognostik önemi bildirilmiştir (99, 100, 101, 102, 103, 104, 109, 110).

Klasik Hodgkin lenfomalı hastalarda yapılan bir çalışmada ve ayrıca leiomyosarkomlarda artan TAM sayısının sağkalımı azalttığı gösterilmiştir (105, 106).

Kolon kanserlerini konu alan çalışmalarda ise TAM artışı ile evre ve histolojik derecenin arttığı gösterilmiş olup bu hastalarda hepatik metastaz riskinin de yüksek olduğu bildirilmiştir (107, 108) Overin epitelyal kanserlerinde ise TAM yoğunluğu artışı ile tümörün histolojik derecesinin artışının ilişkili olduğu gösterilmiştir (113).

Küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında ise TAM yoğunluğunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar ve bunun aksini belirten TAM yoğunluğu artışı ile 5 yıllık sağkalımın korele olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (111, 112).

Literatürde TAM yoğunluğunun tümörlerdeki histolojik lokalizasyonunun önemini araştıran birçok çalışma mevcuttur (114, 115). Bu çalışmalar TAM'ların tümör adalarında, tümör stromasında, invaziv alanda ve nekroz bölgelerinde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Endometriyum kanserlerinde TAM yoğunluğunun lenfovasküler ve miyometriyal invazyon ile ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada CD68+ makrofajlar tümör epitelinde ve stromasında sayılmış, stromal makrofaj sayısındaki artışın tümörün histolojik derecesi, FIGO evresi ve miyometriyal invazyon derecesindeki artış ile korele olduğu görülmüştür. Stromal TAM sayısının artışı ile lenf nodu metastazı varlığı ve lenfovasküler invazyon arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada stromal TAM yoğunluğu fazla olan hastalarda 5 yıllık sağkalımın düşük olduğunu vurgulamışlardır (116).

Hashimoto ve ark., endometriyum kanserlerinde, tümör epiteli ve tümör stromasındaki TAM sayısının hasta yaşı, yüksek histolojik derece ve miyometriyal invazyon derecesinin artışı ile korele olduğunu göstermişlerdir (117).

Kübler ve ark. endometriyum kanserlerinde tümör evresi ve histolojik derecenin artışı ile korele şekilde tümör epitelinde TAM sayısında artış olduğunu göstermişler ve

artan TAM sayısı ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki olduğunu saptamışlardır. Ayrıca bu çalışmada TAM sayısının artışı ile tedavi sonrası nüks arasında ilişki tespit edilmiş ve genel sağkalım süresinde azalma görülmüştür. Bu nedenle çalışmada yüksek TAM sayısının kötü prognoz ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır (118).

TAM yoğunluğunun histolojik lokalizasyonunun prognostik faktörler ile ilişkisinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise benign endometriyum ve endometriyum kanserine ait örneklerde, ortalama CD68+ TAM sayısı, tümör epiteline kıyasla stromal kompartmanda daha yüksek bulunmuş ancak Tip I ve II endometriyum kanserleri karşılaştırıldığında TAM sayısının istatistiksel olarak farklı olmadığı görülmüştür. Yüksek histolojik derece ve ileri evre tümörlerde epitelyal TAM'ların yoğunluğunun daha fazla olduğu gösterilmiş, miyometriyal invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı saptanan vakalarda epitelyal ve stromal TAM sayısında artış görülmüştür (119).

Literatürde ileri evre endometriyoid karsinomlu hastalarda CD163+ M2 makrofajların daha fazla biriktiği, CD68+ TAM ve M2 tipindeki TAM yoğunluğunun aynı zamanda daha yüksek miyometriyal invazyon derecesi, mikrodamar yoğunluğu, anjiyogenez, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, artan FIGO evresi, yüksek histolojik dereceye ek olarak artmış Ki-67 ve p53 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlar da bulunmaktadır (120, 121).

Diğer bir çalışmada, total stromal TAM'ların (CD68+ makrofajlar) atipili endometriyal hiperplazi ve Tip I endometriyum kanserlerinde benzer sayılarda, Tip II endometriyum kanserlerinde ise bu vakalarla kıyaslandığında yaklaşık 2 katı kadar yüksek sayılarda olduğu görülmüştür. M2 tipindeki (CD163+ makrofajlar) stromal TAM'ların yoğunluğu ise atipili endometrial hiperplazilerde, Tip I ve II endometriyum kanserlerine kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Bunun nedeni ise çalışmaya katılan vaka sayısının az olması ile açıklanmıştır (122).

Espinosa ve ark. endometriyum kanserlerini konu alan çalışmalarında yüksek dereceli ve derin miyometriyal invazyon saptanan hastalarda tümör stromasında daha fazla sayıda CD163+ makrofaj olduğunu göstermişlerdir (123).

Çalışmamızda tümör epitelinde, stromasında ve miyometriyal invazyon alanında izlenen CD163+ TAM ortalama değerlerinin histopatolojik ve prognostik parametreler ile ilişkisi inceledik.

Prognostik faktörlerden biri olan hasta yaşının tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri (r:0,24; p:0,002) ile korele olduğu ve bu bulgunun literatür ile uyumlu olduğunu gördük (117).

Histolojik alt tiplerin TAM sayıları açısından farkı incelendiğinde tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin seröz ve şeffaf hücreli karsinomlarda endometriyoid ve müsinöz karsinoma kıyasla daha yüksek olduğu görüldü. Buna karşın stromal ve miyometriyal invazyon alanındaki TAM sayıları tüm histolojik alt tiplerde benzer olarak saptandı. Vakalar Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplandırıldığında ise tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin Tip II endometriyum kanserlerinde Tip I endometriyum kanserlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu dikkati çekti. Literatürde sonuçlarımızın aksini gösteren, ayrıca Tip I ve Tip II endometriyum kanserleri arasında TAM sayıları açısından fark bulunmadığını öne süren çalışmalar mevcuttur (119, 122). Ancak çalışmaya aldığımız vaka sayısı ve çeşitliliğinin literatürdeki çalışmalara göre oldukça fazla olması sonuçlarımızın güvenilir olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz her 3 alanda da (tümör epiteli, tümör stroması, miyometriyal invazyon alanı) CD163+ TAM sayısının Grade 3 tümörlerde daha yüksek olduğunu saptadık. Literatürde de benzer şekilde yüksek dereceli tümörlerde TAM artışı olduğunu vurgulanmaktadır (116, 117, 118, 119, 121, 123).

Ayrıca miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerinin tümör evresi arttıkça yükseldiğini ve FIGO Evre IV vakalarda en yüksek olduğunu saptadık.

Miyometriyal invazyon derecesi ile tümör stromasında ve miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerlerinin korele olduğunu gördük. Literatürdeki çalışmalara benzer şekilde invazyon saptanmayan olgular ile karşılaştırıldığında miyometriyum dış ½'sine invazyon gösteren vakalarda TAM sayılarının yüksek olduğunu izledik (116, 117, 123).

Lenfovasküler invazyon izlenen vakalarda her 3 alanda da (tümör epiteli, tümör stroması, miyometriyal invazyon alanı) CD163+ TAM sayılarının yüksek olduğunu gördük. Bunun nedeninin literatürde de belirtildiği üzere tümörlerde IL-8 ve VEGF seviyeleri ile makrofaj sayısının korele olması ve TAM'ların bu şekilde lenfoanjioenezisi uyarması olduğunu düşünüyoruz (116, 124).

Lenf nodu tutulumu saptanan hastalarda miyometriyal invazyon alanında izlenen CD163+ TAM sayılarını yüksek olarak bulduk. Ancak lenf nodu tutulumu ile epitelyal ve stromal CD163+ TAM sayıları arasında anlamlı fark saptamadık.

Lenf nodu tutulumuna benzer şekilde servikal stromal invazyon saptanan vakalarda miyometriyal invazyon alanında izlenen CD163+ TAM sayılarının yüksek olduğunu gördük.

Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun CD163+ TAM ile ilişkisini incelediğimizde ise her 3 kompartmanda da (tümör epiteli, tümör stroması, miyometriyal invazyon alanı) TAM artışı ile invazyon arasında anlamlı fark mevcuttu.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri artışı ile vajinal/parametriyal tutulum arasında ilişki saptadık.

Ulaşabildiğimiz literatürde tümör çapı ile TAM yoğunluğu ilişkisinin incelendiği çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda miyometriyal invazyon alanındaki TAM ortalama değerinin artışı ile tümör çapı artışı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

Çalışmamızda uzak metastaz saptanan hastalarda tümör stromasında ve miyometriyal invazyon alanındaki TAM sayısı yüksek olarak izlendi.

Tedavi sonrası nüks gelişen hastalarda CD163+ TAM sayılarını incelediğimizde ise literatüre benzer şekilde bu hastalarda tümör epitelinde ve miyometriyal invazyon alanındaki TAM sayıları yüksek bulundu (118).

Artan TAM sayılarının sağkalım üzerine olan etkisini incelediğimizde ise çalışmamızda literatüre benzer şekilde stromal CD163+ TAM sayısındaki artışın sağkalımı olumsuz yönde etkilediğini gördük (116, 118). Ancak hem epitelyal hem de miyometriyal invazyon alanındaki TAM sayıları ile sağkalım arasında ilişkiye rastlamadık.

Makrofajlar salgıladıkları IL-4 ve IL-13 ile ER'yi aktive edip, IL-17 aracılığı ile ER ekspresyon artışına neden olur. Bu sayede endometriyal kanser hücrelerinde estradiolün proliferatif etkileri artar ve tümör hücrelerinde TET1/PI3K/AKT yolu aktive olur. Böylece makrofajlar tümör büyümesi ve progresyonunda gösterir (125). Biz de çalışmamızda literatüre ile benzer şekilde, östrojen bağımlı bir tümör olduğu bilinen endometriyum kanserlerinde TAM infiltrasyonunun histopatolojik ve prognostik parametreler ile ilişkili olduğunu gördük.

Bulgularımız ışığında endometriyal kanserlerin immünojenik tümörler olduğunu ve tümör progresyonunda TAM'ların çok önemli rolü olduğunu düşünüyoruz. Mevcut tedavilere ek olarak TAM'ları hedef alan anti-tümör ilaçların ayrıca immünoterapötik ve gen terapötik tedavilerin ileri evre endometriyum kanserlerinde faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

CD47, kanser hücrelerinde aşırı eksprese edilen ve ilk olarak 1980'lerde overin yüzey epitel tümörlerinde bir tümör antijeni olarak tanımlanan integrin ile ilişkili bir transmembran proteindir (65). CD47 makrofajlarda eksprese edilen SIRP- α ligandına bağlanarak makrofaj aracılı fagositozun ('beni ye' sinyali) bir inhibitörü olarak işlev görür. (126). Ayrıca hücrel proliferasyon, apoptoz, adezyon, göç ve immün sistem homeostazında rol oynar (127).

Literatürde solid tümörlerin CD47 ekspresyonu ve ekspresyon yoğunluğunun prognoz ile ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.

Brightwell ve ark. evre III/IV epitelyal over tümörü olan 265 vakalık serilerinde hastaların 208'inde (%78.4) CD47'nin eksprese olduğunu göstermişler ve düşük CD47 ekspresyonu olan vakaların (%51.3) standart tedaviye daha iyi yanıt verdiklerini saptamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada artan CD47 ekspresyon seviyelerinin, over kanserinde progresyonsuz sağkalımın azalması ile ilişkili olduğuvurgulanmıştır. Biz de çalışmamızda Brightwell ve ark.'larının önerdiği skorlama sistemini kullandık (130).

Literatürde overin şeffaf hücreli karsinomunda ve yüksek dereceli seröz karsinomda CD47 ekspresyonunun anlamlı derecede yüksek olduğu ve tümör evresi, kemoterapi direnci ve kötü prognostik faktörler ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (128, 129).

Literatürde CD47'nin normal over hücrelerine kıyasla epitelyal over tümörlerinde daha yüksek oranda eksprese edildiği ve normal doku ile karşılaştırıldığında tümör dokusunda CD47 ekspresyonunda 4,5 kat artış olduğunu gösteren çalışmalar ayrıca CD47'nin overin epitelyal tümörlerinde başlatıcı hücrelerde eksprese edildiğine dair kanıtlar içeren çalışmalar da bulunmaktadır (131, 132).

Weissman ve ark. ise CD47'nin over, meme, kolon, mesane, glioblastoma, hepatosellüler karsinom ve prostat kanseri gibi birçok tümörde eksprese edildiğini göstermişlerdir (133).

Mide kanserlerinde CD47 ekspresyonunun kötü prognostik faktörler ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar da bulunmaktadır (134).

Özofagusun skuamöz hücreli karsinomlarında CD47 ekspresyonunun normal özofageal hücreler ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeyde olduğunu ve CD47 ekspresyonu yüksek tümörlerde sağkalım süresinin azaldığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (135, 136).

Ayrıca literatürde küçük hücreli dışı akciğer karsinomu ve melanomda artan CD47 ekspresyonunun tümör evresi, uzak metastaz, lenf nodu metastazı ile korele olduğu ayrıca genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süresini azalttığına dair çalışmalar da bulunmaktadır (137, 138).

CD47'yi hedef alan tedavilerin kullanıldığı klinik ve prelinik çalışmalar ile over, non-Hodgkin lenfoma, multiple miyelom, mesane ve meme kanserlerinde CD47 (tümör) ile SIRP- α (TAM) etkileşiminin blokajının, TAM aracılı fagositozu etkinleştirerek tümör büyümesini inhibe ettiğine dair kanıtlar elde edilmiştir (126, 131).

Ulaşabildiğimiz literatürde endometriyum kanserlerinde CD47 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmaya rastladık. Bu çalışmada Shenglan ve ark. normal endometriyum ile karşılaştırıldığında endometriyum kanserlerinde CD47 ekspresyonunda artış saptamışlar ayrıca deneysel olarak CD47 blokajı ile M2 makrofaj aracılı tümör hücre fagositozunun arttığını göstermişlerdir. Yüksek CD47 ekspresyonunun endometriyum kanserlerinde bağışıklık sisteminin inhibisyonuna ve tümör progresyonuna neden olduğunu vurgulamışlardır (139).

Biz ise çalışmamızda endometriyum kanserlerinde CD47 ekspresyon yoğunluğunun histopatolojik ve prognostik parametreler ile olan ilişkisi araştırdık.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile hasta yaşı arasında korelasyon saptamadık. Ulaşabildiğimiz literatürde endometriyum kanserlerinde CD47 ekspresyon yoğunluğunun hasta yaşı ile olan ilişkisini gösteren çalışmaya rastlamadık.

Histolojik alt tiplerin CD47 antikoru ile olan ilişkisi incelendiğinde; endometriyoid karsinomda Skor 1 (%45,8); diğer bütün tiplerde ise Skor 2 boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğunu gözlemledik. Vakaları Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplandırdığımızda da benzer bulgulara rastladık. Bu bulgular ışığında endometriyum kanserlerinde daha agresif gidişli histolojik alt tiplerde CD47 ekspresyonunun yüksek olabileceğini düşünüyoruz. Ancak ulaşabildiğimiz literatürde, bu

bulgumuzu destekleyecek, CD47 ekspresyon yoğunluğunun endometriyum kanserlerinde histolojik alt tipler ile ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlamadık.

Histolojik derece ile CD47 ekspresyon yoğunluğunun ilişkisini incelediğimizde ise Skor 1 boyanma en fazla Grade 1'de (%32,7), Skor 2 ve Skor 3 boyanma ise en fazla derecelendirilemeyen olarak grupladığımız seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom ve andiferansiye karsinom tanılı olgularda (%65,7) görülmüştür. Bu bulgular ile tümörün histolojik derecesi arttıkça CD47 ekspresyon yoğunluğunun arttığını düşünüyoruz.

Olguların CD47 ekspresyon yoğunluğu ile FIGO evresi arasındaki ilişkiyi incelediğimizde ise CD47 ekspresyon yoğunluğu artışı ile FIGO evresinin yükselmesi arasında ilişki saptamadık.

Miyometriyal invazyon derecesinin CD47 antikoru ile ilişkisi incelendiğinde; miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren olgularda bütün skorların diğer invazyon derecelerine göre daha fazla olduğu gördük. Ancak miyometriyal invazyon derecesinin artışı ile CD47 ekspresyon yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık. Bunun nedeni vakalarımızın çoğunluğunun miyometriyumun dış ½'sine invazyon gösteren vakalar olması ve miyometriyal invazyon derecelerinin gruplar arasında eşit oranda dağılmaması olabilir.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak CD47 ekspresyonu göstermeyen (Skor 0) vakaların tümünün lenf nodu tutulumu saptanmayan vaka grubunda olduğu dikkatimizi çekti.

Servikal stromal invazyon, uterin seroza/adneksiyal invazyon ve vajinal/parametriyal tutulum ile CD47 ekspresyon yoğunluğu arasında ilişki saptamadık.

Uzak metastaz ve tedavi sonrası nüks izlenen vakalarda CD47 ekspresyon yoğunluğunun artışını saptamadık. Çalışmaya katılan hastalarımız içinde uzak metastaz gösteren ve tedavi sonrası nüks izlenen vaka sayımızın az olması bunun nedeni olabilir.

Literatürde birçok solid organ tümöründe CD47 ekspresyon yoğunluğu ile sağkalım oranlarının azaldığını gösteren çalışmalar olmasına karşın biz çalışmamızda CD47 ekspresyon yoğunluğu ile sağkalım arasında ilişki saptamadık. Olgularımız arasında ölen vaka sayımızın az olması bu sonuçların ortaya çıkmasına neden olmuş olabilir.

Özetle CD47 ekspresyon yoğunluğunun histopatolojik ve prognostik parametreler içinde istatistiksel olarak sadece histolojik alt tip ve histolojik derece ile ilişkili olduğunu gördük.

Bulgularımız literatürde diğer solid organ tümörlerini konu alan çalışmalar ile tam olarak uyumlu değildir. Ancak CD47 (tümör) ile SIRP- α (TAM) etkileşimi birçok solid tümörde olduğu gibi endometriyum kanserlerinde de görülmüştür. CD47 ekspresyonunu, tümörün mikroçevresindeki diğer immün kaçış mekanizmalarıyla birlikte değerlendirmek endometriyum kanserlerindeki rolünün ortaya çıkmasına yardımcı olabilir. Bu sayede CD47 blokaj immünoterapisi endometriyum kanseri hastaları için de kapsamlı ve etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Bunun için daha fazla sayıda yüksek derece ve evreye sahip hasta içeren prospektif çalışmaların planlanması gerekmektedir.

SONUÇLAR

Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile hasta yaşı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile hasta yaşı arasında korelasyon izlenmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile hasta yaşı arasında korelasyon yoktu.

Hasta yaşının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde yaşayanların yaş ortalamasının $58,94 \pm 9,67$; ölenlerin yaş ortalamasının ise $68,25 \pm 8,96$ olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri, seröz ve şeffaf hücreli karsinomlarda endometriyoid karsinoma göre daha yüksek bulundu.

Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri, seröz ve şeffaf hücreli karsinomlarda müsinöz karsinoma göre daha yüksek idi.

Histolojik alt tiplerin CD47 antikoruna ile olan ilişkisi incelendiğinde; endometriyoid karsinomda Skor 1 boyanmanın; diğer bütün histolojik alt tiplerde ise Skor 2 boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu gözlemlendi.

Histolojik alt tiplerin sağkalım ile olan ilişkisi incelendiğinde; endometriyoid ve müsinöz karsinom tanılı hastaların büyük bir kısmını yaşayan hastalar oluşturur iken seröz, şeffaf hücreli ve andiferansiye karsinom tanısı alan hastalarda ölüm oranlarının daha fazla olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Olgular Tip I ve Tip II endometriyum kanseri olarak gruplandırıldığında tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin Tip II endometriyum kanserlerinde Tip I endometriyum kanserlerine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile Tip I ve Tip II endometriyum kanserleri arasında anlamlı fark saptanmadı.

CD47 ekspresyon yoğunluğunun Tip I ve Tip II endometriyum kanserleri ile ilişkisi incelendiğinde; Tip I endometriyum kanserlerinde Skor 1 boyanmanın; Tip II

endometriyum kanserlerinde ise Skor 2 ve Skor 3 boyanmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü.

Tip I ve Tip II endometriyum kanserlerinin sağkalım ile olan ilişkisi incelendiğinde; Tip I endometriyum kanseri grubundaki hastaların büyük bir kısmının yaşayan vakalardan oluştuğu, Tip II endometriyum kanseri grubunda ise yaşayan ve ölen hastaların eşit oranda dağıldığı saptandı. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri Grade 3'de en yüksek, Grade 1'de en düşük olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değerinin Grade 3'de en yüksek iken Grade 1'de en düşük idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tümör stromasındaki CD163+ TAM ortalama değerinin Grade 3'de en yüksek Grade 1'de en düşük olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri Grade 3'de en yüksek, Grade 1'de ise en düşük olduğu görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tümör epitelindeki CD3+ lenfosit ortalama değeri ile tümörün histolojik derecesi arasında anlamlı fark saptanmadı.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile tümörün histolojik derecesinin artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

Histolojik derecenin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde vakalarda histolojik derece artışı ile ölüm oranlarında artış olduğu ve derecelendirilemeyen gruptaki hastaların büyük çoğunluğunun ölen vakalardan oluştuğu dikkati çekti.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri artışı ile FIGO Evre IV arasında anlamlı pozitif korelasyon görüldü.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile tümörün FIGO evresi arasında anlamlı fark saptanmadı.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile FIGO evresi arasında anlamlı fark yoktu.

FIGO evresinin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde evre artışı ile paralel olarak ölen hasta sayısında artış saptanmış olup evreler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit, tümör stromasındaki CD163+ TAM ve miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerleri ile miyometriyal invazyon derecesi arasında anlamlı fark saptandı.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile tümörün miyometriyal invazyon derecesi arasında anlamlı fark görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile miyometriyal invazyon derecesi arasında anlamlı fark yoktu.

Miyometriyal invazyon derecesinin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde ölen vakaların büyük bir kısmında miyometriyumun dış ½'sine invazyon saptanırken yaşayan vakaların çoğunluğunda ise miyometriyal invazyon izlenmemiş ya da yüzeysel invazyon veya miyometriyum iç ½'sine invazyon olduğu görülmüştür.

Tümör epiteli ve stroması yanı sıra miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerleri CD163+ TAM ortalama değeri ile lenfovasküler invazyon varlığı arasında anlamlı fark saptandı.

CD3 immünohistokimyasal parametreleri ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı fark saptanmadı.

Lenfovasküler invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde invazyon saptanmayan vakaların %78,5'i yaşayan, invazyon saptanan vakaların ise %78,8'i ölen hastalar olup oluşturduğu ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark yoktu.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark saptanmadı.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Lenf nodu tutulumunun sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde lenf nodu tutulumu saptanmayanların %72,3'ünü yaşayan hastalar oluştururken; lenf nodu tutulumu izlenen vakaların %65,7'sini ölen hastalar oluşturuyordu. Bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu dikkati çekti.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile servikal stromal invazyon arasında anlamlı fark izlendi.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile servikal stromal invazyon arasında fark saptanmadı.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile servikal stromal invazyon arasında anlamlı fark yoktu.

Servikal stromal invazyon varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde servikal stromal invazyon saptanmayan vakaların çoğunun (%70,3) yaşarken invazyon izlenen vakaların çoğunun (%51,1) öldüğü saptanmış olup farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör epiteli ve stroması yanı sıra miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerleri ile uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon arasında anlamlı fark saptandı.

CD3 immünohistokimyasal parametreleri ile uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon arasında anlamlı fark görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyon arasında anlamlı fark yoktu.

Uterin seroza ve/veya adneksiyal invazyonun sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde invazyon saptanmayan vakaların çoğunluğu yaşayan, invazyon izlenen vakaların ise büyük bir kısmının ölen olgulardan oluştuğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile vajinal/parametriyal tutulum arasında anlamlı fark izlendi.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile vajinal/parametriyal tutulum arasında anlamlı fark yoktu.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile vajinal/parametriyal tutulum arasında anlamlı fark saptanmadı.

Vajinal/parametriyal tutulum varlığının sağkalım ile ilişkisi saptanmadı.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile tümör çapı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile tümör çapı arasında korelasyon görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile tümör çapı arasında korelasyon yoktu.

Tümör çapının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde yaşayanların tümör çapı ortalamasının $3,44\pm 1,90$ cm; ölenlerin tümör çapı ortalamasının ise $4,19\pm 2,10$ cm olduğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör stroması ve miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerleri ile uzak metastaz varlığı arasında anlamlı fark saptandı.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile uzak metastaz varlığı arasında anlamlı fark görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile uzak metastaz varlığı arasında anlamlı fark yoktu.

Uzak metastaz varlığının sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde uzak metastaz saptanmayan vakaların büyük bir kısmı yaşayan, uzak metastaz izlenen vakaların ise tamamının ölen olgulardan oluştuğu, sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değeri ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında anlamlı fark vardı.

Tümör epitelindeki CD163+ TAM ortalama değeri ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında anlamlı fark izlendi.

Miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değeri ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında anlamlı fark saptandı.

Diğer CD3 ve CD163 immünohistokimyasal parametreleri ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında anlamlı fark görülmedi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile tedavi sonrası nüks gelişimi arasında anlamlı fark yoktu.

Tedavi sonrası nüks gelişiminin sağkalım ile ilişkisi incelendiğinde, nüks saptanmayan vakaların %71'i yaşayan, nüks izlenen vakaların ise %85'i ölen olgulardan oluştuğu ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Tümör epiteli ve stromasındaki CD3+ lenfosit ortalama değerleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tümör epiteli ve miyometriyal invazyon alanındaki CD163+ TAM ortalama değerleri ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tümör stromasında izlenen CD163+ TAM ortalama değer artışının düşük sağkalım oranları ile ilişkili olduğu gösterildi.

CD47 ekspresyon yoğunluğu ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Ellenson LH, Pirog EC. The Female Genital Tract. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease (Kumar V, Abbas AK, Aster JC ed.). Ninth edition. Canada, Elsevier Saunders, 991-1042, 2015.
2. Lax SF, Kurman RJ. A dualistic model for endometrial carcinogenesis based on immunohistochemical and molecular genetic analyses. *Verh Dtsch Ges Pathol* 81: 228-232, 1997.
3. Türkiye Kanser İstatistikleri. Erişim: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR._uzuuun.pdf. Erişim tarihi: 12/03/2019.
4. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catasús L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology* 39: 72-87, 2007.
5. Shih JY, Yuan A, Chen JJ, Yang P. Tumor-associated macrophage: its role in cancer invasion and metastasis. *J Cancer Mol* 2: 1016, 2006.
6. Sivridis E. Angiogenesis and endometrial cancer. *Anticancer Res* 21: 4383-4388, 2001.
7. Lewis CE, Pollard JW. Distinct role of macrophages in different tumor microenvironments. *Cancer Res* 66: 605-612, 2006.
8. Ju B, Huang Y, Tian J, Feng H, Hu L, Yuan W, Hao Q. In vitro application of anti-CD47 monoclonal antibody for targeted therapy of ovarian cancer. *Chin J Clin Oncol* 40: 440-443, 2013.
9. Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, Weiskopf K, Willingham SB, Raveh T, Park CY, Majeti R, Weissman IL. Calreticulin is the dominant prophagocytic signal on multiple human cancers and is counterbalanced by CD47. *Science Translational Medicine* Vol 2 63: 63-94, 2010.
10. McCluggage WG. Benign Diseases of the Endometrium. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* (Kurman RJ, Ellenson MR, Ronnett BM ed.). Sixth edition. New York, Springer, 305-358, 2011.
11. Jaubert F, Robboy SJ, Mutter GL, Fellous M. Embryology. *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract* (Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC ed). Second edition. China, Churchill Livingstone Elsevier, 1-22, 2009.

12. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. Seçkin İ, Güzeloğuz E (Çeviren). Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 173-189, 2009.
13. Kayalı H, Satıroğlu G, Taşyürekli M. İnsan embriyolojisi. İstanbul 1992.
14. DeLancey JOL. Surgical Anatomy of the Female Pelvis. The Linde's Operative Gynecology (Rock JA, Jones HW ed). Tenth edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 82-113, 2008.
15. McEvoy A, Tetrokalashvili M. Anatomy, abdomen and pelvis, female pelvic cavity. Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538435>. Erişim tarihi: 12.06.2019.
16. Ovale WK, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Noyan S (Çeviren), Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 412-418, 2009.
17. Roach MK, Andreotti RF. The normal female pelvis. Clin Obstet Gynecol 60: 3-10, 2017.
18. Ross MH, Pawlina W. Histology A Text and Atlas With Correlated Cell and Molecular Biology. Fifth edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 790-796, 2006.
19. Buckley CH, Fox H. Biopsy Pathology of the Endometrium. Second edition. London, Taylor&Francis, 130-145, 2002.
20. Eroschenko VP. Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. Ninth edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 301-335, 2000.
21. Patoloji Dernekleri Federasyonu Jinekopatoloji Çalışma Grubu Jinekolojik Spesmenlerin Değerlendirilmesi, Örneklenmesi ve Rapor Edilmesi Standartları Rehberi. Erişim: www.turkpath.org.tr/files/jinekopatoloji.pdf. Erişim tarihi:12/03/2019.
22. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK, Myers JL. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Eleventh edition. Vol 2, Philadelphia, Elsevier, 2018.
23. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz APM, Ngan HYS, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynecol Obstet 95: 105-143, 2006.
24. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwan J Obstet Gynecol 46: 26-32, 2007.
25. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Eienkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. Ann Diagn Pathol: 297-311, 2007.

26. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC, Mack TM. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89: 1110-1116, 1997.
27. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 348: 1625-1638, 2003.
28. Brinton LA, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD. Reproductive, menstrual and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 167: 1317-1325, 1992.
29. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, Eng C, Katabuchi H, Konishi I. Epithelial Tumours and Precursors. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH ed). Fourth edition. Lyon, 125-135, 2014.
30. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, Järvinen H, Lynch HT. The risk of endometrial cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Med* 96: 516-520, 1994.
31. Garg K, Leitao MM Jr, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, Soslow RA. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *Am J Surg Pathol* 33: 925-933, 2009.
32. Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Postischman N, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, Barrett RJ, Wilbanks GD. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 10: 963-968, 1997.
33. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer* 17: 263-271, 2010.
34. Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 41: 1-16, 1991.
35. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical stage I endometrial cancer: predictors of distant failure and death. *Gynecol Oncol* 87: 274-280, 2002.
36. Silver SA, Sherman ME. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 17: 140-145, 1998.
37. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 13: 309-327, 2000.

38. Hall JB, Young RH, Nelson JH Jr. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 17: 32-40, 1984.
39. Dowdy SC, Borah BJ, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Haas LR, Keeney GL, Mariani A, Podratz KC. Prospective assessment of survival, morbidity, and cost associated with lymphadenectomy in low-risk endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 127: 5-10, 2012.
40. Montz FJ, Bristow RE, Bovicelli A, Tomacruz R, Kurman RJ. Intrauterine progesterone treatment of early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 186: 651–657, 2002.
41. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2014. Erişim: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf. Erişim tarihi: 06.06.2019.
42. Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, Delgado G, Kurman RJ. Uterine serous carcinoma. A morphologically diverse neoplasm with unifying clinicopathologic features. *Am J Surg Pathol* 16: 600-610, 1992.
43. Abeler VM, Kjorstad KE. Serous papillary carcinoma of the endometrium: a histopathological study of 22 cases. *Gynecol Oncol* 39: 266-271, 1990.
44. Carcangiu ML, Chambers JT. Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 47: 298–305, 1992.
45. Young RH , Clement PB. Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. Third Edition. Elsevier, 176-217, 2014.
46. Carcangiu ML, Chambers JT. Early pathologic stage clear cell carcinoma and uterine papillary serous carcinoma of the endometrium: comparison of clinicopathologic features and survival. *Int J Gynecol Pathol* 14: 30-38, 1995.
47. Abeler VM, Vergote IB, Kjorstad KE, Trope CG. Clear cell carcinoma of the endometrium. Prognosis and metastatic pattern. *Cancer* 78: 1740–1747, 1996.
48. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol* 23: 781-790, 2010.
49. Murdoch C, Giannoudis A, Lewis CE. Mechanisms regulating the recruitment of macrophages into hypoxic areas of tumors and other ischemic tissues. *Blood* 104: 2224-2234, 2004.

50. Allavena P, Sica A, Solinas G, Porta C, Mantovani A. The inflammatory micro-environment in tumor progression: the role of tumor-associated macrophages. *Crit Rev Oncol Hematol* 66: 1-9, 2008.
51. Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends Immunol* 23: 549-555, 2002.
52. Sica A, Larghi P, Mancino A, Rubino L, Porta C, Totaro MG, Rimoldi M, Biswas SK, Allavena P, Mantovani A. Macrophage polarization in tumour progression. *Semin Cancer Biol* 18: 349-355, 2008.
53. Crowther M, Brown NJ, Bishop ET, Lewis CE. Microenvironmental influence on macrophage regulation of angiogenesis in wounds and malignant tumors. *J Leukoc Biol* 70: 478-490, 2001.
54. Weber CE, Kuo PC. The tumor microenvironment. *Surg Oncol* 21: 172-177, 2012.
55. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. CD163: a specific marker of macrophages in paraffin-embedded tissue samples. *Am J Clin Pathol* 122: 794-801, 2004.
56. Gooden MJ, de Bock GH, Leffers N, Daemen T, Nijman HW. The prognostic influence of tumour-infiltrating lymphocytes in cancer: a systematic review with meta-analysis. *Br J Cancer* 105: 93-103, 2011.
57. Rajjoub S, Basha SR, Einhorn E, Cohen MC, Marvel DM, Sewell DA. Prognostic significance of tumour-infiltrating lymphocytes in oropharyngeal cancer. *Ear Nose Throat J* 86: 506-511, 2007.
58. Sinicrope FA, Rego RL, Ansell SM, Knutson KL, Foster NR, Sargent DJ. Intraepithelial effector (CD3+)/regulatory (FoxP3+) T-cell ratio predicts a clinical outcome of human colon carcinoma. *Gastroenterology* 137: 1270–1279, 2009.
59. Ancuta E, Ancuta C, Zugun-Eloae F, Iordache C, Chirieac R, Carasevici E. Predictive value of cellular immune response in cervical cancer. *Rom J Morphol Embryol* 50: 651-655, 2009.
60. Tsai RK, Discher DE. Inhibition of “self” engulfment through deactivation of myosin-II at the phagocytic synapse between human cells. *J Cell Biol* 180: 989–1003, 2008.
61. Schürch CM, Forster S, Brühl F, Yang SH, Felley-Bosco E, Hewer E. The “don’t eat me” signal CD47 is a novel diagnostic biomarker and potential therapeutic target for diffuse malignant mesothelioma. *Oncoimmunology* 7: e1373235, 2017.

62. Jaiswal S, Jamieson CH, Pang WW, Park CY, Chao MP, Majeti R, Traver D, van Rooijen N, Weissman IL. CD47 is upregulated on circulating hematopoietic stem cells and leukemia cells to avoid phagocytosis. *Cell* 138: 271-285, 2009.
63. Yang C, Gao S, Zhang H, Xu L, Liu J, Wang M, Zhang S. CD47 is a potential target for the treatment of laryngeal squamous cell carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 40: 126-136, 2016.
64. Ngo M, Han A, Lakatos A, Sahoo D, Hachey SJ, Weiskopf K, Beck AH, Weissman IL, Boiko AD. Antibody therapy targeting CD47 and CD271 effectively suppresses melanoma metastasis in patient-derived xenografts. *Cell Rep* 16: 1701-1716, 2016.
65. Poels LG, Peters D, van Megen Y, Vooijs GP, Verheyen RN, Willemen A, van Niekerk CC, Jap PH, Mungyer G, Kenemans P. Monoclonal antibody against human ovarian tumor-associated antigens. *J Natl Cancer Inst* 76: 781-791, 1986.
66. Xiang YR, Liu L. "Eating" cancer cells by blocking CD47 signaling: cancer therapy by targeting the innate immune checkpoint. *Cancer Transl Med* 3: 200-208, 2017.
67. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, Graham JE. Relationship between surgical pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 40: 55-65, 1991.
68. Mihm M, Clemente C, Cascinelli N. Tumor infiltrating lymphocytes in lymph node melanoma metastases: a histopathologic prognostic indicator and an expression of local immune response. *Lab Invest* 74: 43-47, 1996.
69. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer* 121: 2381-2386, 2007.
70. Nelson D, Ganss R. Tumor growth or regression: powered by inflammation. *J Leukoc Biol* 80: 685-690, 2006.
71. Rubio CA, Nilsson PJ, Petersson F, Höög A, Biegen H, Chetty R. The clinical significance of massive intratumoral lymphocytosis in squamous cell carcinoma of the anus. *Int J Clin Exp Pathol* 1: 376-380, 2008.
72. Schumacher K, Haensch W, Röefzaad C, Schlag PM. Prognostic significance of activated CD8(+) T cell infiltrations within esophageal carcinomas. *Cancer Res* 61: 3932-3936, 2001.
73. Canna K, McArdle PA, McMillan DC, McNicol AM, Smith GW, McKee RF, McArdle CS. The relationship between tumour T-lymphocyte infiltration, the

- systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer* 92: 651-654, 2005.
74. Hilmy M, Campbell R, Bartlett JM, McNicol AM, Underwood MA, McMillan DC. The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic infiltration and COX-2 expression and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer* 95: 1234-1238, 2006.
 75. Ramsey S, Lamb GW, Aitchison M, Graham J, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with metastatic renal cancer. *Cancer* 109: 205-212, 2007.
 76. Sarioğlu T, Yılmaz T, Sungur A, Gürsel B, The effect of lymphocytic infiltration on clinical survival in cancer of the tongue. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 251: 366-369, 1994.
 77. Scott HR, McMillan DC, Forrest LM, Brown DJ, McArdle CS, Milroy R. The systemic inflammatory response, weight loss, performance status and survival in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 87: 264-267, 2002.
 78. McArdle PA, Canna K, McMillan DC, McNicol AM, Campbell R, Underwood MA. The relationship between T lymphocyte subset infiltration and survival in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 91: 541-543, 2004.
 79. Curiel TJ, Coukos G, Zou L, Alvarez X, Cheng P, Mottram P, Evdemon-Hogan M, Conejo-Garcia JR, Zhang L, Burow M, Zhu Y, Wei S, Kryczek I, Daniel B, Gordon A, Myers L, Lackner A, Disis ML, Knutson KL, Chen L, Zou W. Specific recruitment of regulatory T cells in ovarian carcinoma fosters immune privilege and predicts reduced survival. *Nat Med* 10: 942-949, 2004.
 80. Kolbeck PC, Kaveggia FF, Johansson SL, Grune MT, Taylor RJ. The relationships among tumor-infiltrating lymphocytes, histopathologic findings, and long-term clinical follow-up in renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 5: 420-425, 1992.
 81. Bromwich EJ, McArdle PA, Canna K, McMillan DC, McNicol AM, Brown M, Aitchison M. The relationship between T lymphocyte infiltration, stage, tumour grade and survival in patients undergoing curative surgery for renal cell cancer. *Br J Cancer* 89: 1906-1908, 2003.
 82. Siddiqui SA, Frigola X, Bonne-Annee S, Mercader M, Kuntz SM, Krambeck AE, Sengupta S, Dong H, Cheville JC, Lohse CM, Krco CJ, Webster WS, Leibovich BC,

- Blute ML, Knutson KL, Kwon ED. Tumor infiltrating Foxp3CD4+CD25+ T cells predict poor survival in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 13: 2075-2081, 2007.
83. Nakano O, Sato M, Naito Y, Suzuki K, Orikasa S, Aizawa M, Suzuki Y, Shintaku I, Nagura H, Ohtani H. Proliferative activity of intratumoral CD8(+) T-lymphocytes as a prognostic factor in human renal cell carcinoma: clinicopathologic demonstration of antitumor immunity. *Cancer Res* 61: 5132-5136, 2001.
84. Tomsova M, Melichar B, Sedlakova I, Steiner I. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinoma. *Gyn Oncol* 108: 415-420, 2008.
85. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D 4th, Braitman LE, Trock BJ, Schultz D, Synnestvedt M, Halpern AC. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst* 81:1893-1904, 1989.
86. Yoshitaka N, Kazuya S, Kenichi S, Akio O, Katsunori S, Hiroshi N, Ohtani H. CD8 T cells infiltrated within cancer cell nests as a prognostic factor in human colorectal cancer. *Cancer Res* 58: 3491-3494, 1998.
87. Yakirevich E, Ben Izhak O, Rennert G, Kovacs ZG, Resnick MB. Cytotoxic phenotype of tumor infiltrating lymphocytes in medullary carcinoma of the breast. *Mod Pathol* 12: 1050-1056, 1999.
88. Bontkes HJ, de Gruijl TD, Walboomers JM, van den Muysenberg AJ, Gunter AW, Scheper RJ, Meijer CJ, Kummer JA. Assessment of cytotoxic T-lymphocyte phenotype using the specific markers granzyme B and TIA-1 in cervical neoplastic lesions. *Br J Cancer* 76: 1353-1360, 1997.
89. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, Gimotty PA, Massobrio M, Regnani G, Makrigiannakis A, Gray H, Schlienger K, Liebman MN, Rubin SC, Coukos G. Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 348: 203-213, 2003.
90. Pui CH, Ip SH, Dodge RK, Carrabis S, Brown M, Crist WM, Berard CW, Kung P, Dahi GV, Murphy SB. Serum levels of CD8 antigen in childhood lymphoid malignancies: a possible indicator of increased suppressor cell activity in poor-risk patient. *Blood* 72: 1015-1021, 1988.
91. Oudejans JJ, Jiwa NM, Kummer JA, Ossenkoppele GJ, van Heerde P, Baars JW, Kluin PhM, Kluin-Nelemans JC, van Diest PJ, Middeldorp JM, Meijer CJLM. Activated cytotoxic T cells as prognostic marker in Hodgkin's disease. *Blood* 89: 1376-1382, 1997.

92. Cermakova P, Melichar B, Tomsova M, Zolu Z, Kalabova H, Spacek J, Dolezel M. Prognostic significance of CD3+ tumor-infiltrating lymphocytes in patients with endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 34: 5555-5561, 2014.
93. Kondratiev S, Sabo E, Yakirevich E, Lavie O, Resnick MB. Intratumoral CD8+ T lymphocytes as a prognostic factor of survival in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res* 10: 4450-4456, 2004.
94. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA, van der Zee AG, Hollema H, Nijman HW. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 114: 105–110, 2009.
95. Chang WC, Li CH, Huang SC, Chang DY, Chou LY, Sheu BC. Clinical significance of regulatory T cells and CD8+ effector populations in patients with human endometrial carcinoma. *Cancer* 116: 5777-5788, 2010.
96. Ino K, Yamamoto E, Shibata K, Kajiyama H, Yoshida N, Terauchi M, Nawa A, Nagasaka T, Takikawa O, Kikkawa F. Inverse correlation between tumoral indoleamine 2,3-dioxygenase expression and tumor-infiltrating lymphocytes in endometrial cancer: its association with disease progression and survival. *Clin Cancer Res* 14: 2310-2317, 2008.
97. Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* 141: 39-51, 2010.
98. Condeelis J, Pollard JW. Macrophages: obligate partners for tumor cell migration, invasion and metastasis. *Cell* 124: 263-266, 2006.
99. Tsutsui S, Yasuda K, Suzuki K, Tahara K, Higashi H, Era S. Macrophage infiltration and its prognostic implications in breast cancer: the relationship with VEGF expression in breast cancer: the relationship with VEGF expression and microvessel density. *Oncol Rep* 14: 425-431, 2005.
100. Hammes LS, Tekmal RR, Naud P, Edelweiss MI, Kirma N, Valente PT, Syrjanen KJ, Cunha-Filho JS. Macrophages, inflammation and risk of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) progression clinicopathological correlation. *Gynecol Oncol* 105: 157-165, 2007.
101. Lissbrant IF, Stattin P, Wikstrom P, Damber JE, Egevad L, Bergh A. Tumor-associated macrophages in human prostate cancer: relation to clinicopathological variables and survival. *Int J Oncol* 17: 445-451, 2000.

102. Hamada I, Kato M, Yamasaki T, Iwabuchi K, Watanabe T, Yamada T, Itoyama S, Ito H, Okada K. Clinical effects of tumor-associated macrophages and dendritic cells on renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 22: 4281-4284, 2002.
103. Koide N, Nishio A, Sato T, Sugiyama A, Miyagawa S. Significance of macrophage chemoattractant protein-1 expression and macrophage infiltration in squamous cell carcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 99: 1667-1674, 2004.
104. Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, Greenall M, Clarke J, Harris AL. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma. *Cancer Res* 56: 4625-4629, 1996.
105. Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, Jones SJ, Iqbal J, Weisenburger DD, Bast MA, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Rimsza LM, Campo E, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Jaffe ES, Lenz G, Connors JM, Staudt LM, Chan WC, Gascoyne RD. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Eng J Med* 362: 875-885, 2010.
106. Lee CH, Espinosa I, Vrijaldenhoven S, Subramanian S, Montgomery KD, Zhu S, Marinelli RJ, Peterse JL, Poulin N, Nielsen TO, West RB, Gilks CB, van de Rijn M. Prognostic significance of macrophage infiltration in leiomyosarcomas. *Clin Cancer Res* 14: 1423-1430, 2008.
107. Forssell J, Oberg A, Henriksson ML, Stenling R, Jun A, Palmqvist R. High macrophage infiltration along the tumor front correlates with improved survival in colon cancer. *Clin Cancer Res* 13: 1472-1479, 2007
108. Zhou Q, Peng RQ, Wu XJ, Xia Q, Hou JH, Ding Y, Zhou QM, Zhang X, Pang ZZ, Wan DS, Zen YX, Zhang XS. The density of macrophages in the invasive front is inversely correlated to liver metastasis in colon cancer. *J Transl Med* 8: 13, 2010.
109. Hanada T, Nakagawa M, Emoto A, Nomura T, Nasu N, Nomura Y. Prognostic value of tumor-associated macrophage count in human bladder cancer. *Int J Urol* 7: 263-269, 2000.
110. Torisu H, Ono M, Kiryu H, Furue M, Ohmoto Y, Nakayama J, Nishioka Y, Sone S, Kuwano M. Macrophage infiltration correlates with tumor stage and angiogenesis in human malignant melanoma: possible involvement of TNFalpha and IL-1alpha. *Int J Cancer* 85: 182-188, 2000.
111. Zhang B, Yao G, Zhang Y, Gao J, Yang B, Rao Z, Gao J. M2-Polarized tumor-associated macrophages are associated with poor prognoses resulting from

- accelerated lymphangiogenesis in lung adenocarcinoma. *Clinics* 66: 1879-1886, 2011.
112. Costa Souza P, Parra ER, Atanazio MJ, da Silva OB, Noletto GS, Ab'Saber AM, de Moraes Fernezlían S, Takagaki T, Capelozzi VL. Different morphology, stage and treatment affect immune cell infiltration and long-term outcome in patients with non-small-cell lung carcinoma. *Histopathology* 61: 487-596, 2012.
 113. Wan T, Liu JH, Zheng LM, Cai MY, Ding T. Prognostic significance of tumor associated macrophage infiltration in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ai Zheng* 28: 323-327, 2009.
 114. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N, Kamei T, Koike K, Inagawa H, Kohchi C, Soma G, Inoune M. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res* 24: 3335-3342, 2004.
 115. Kawai O, Ishii G, Kubota K, Murata Y, Naito Y, Mizuno T, Aokage K, Saijo N, Nishiwaki Y, Gemma A, Kudoh S, Ochiai A. Predominant infiltration of macrophages and CD8(+) T cells in cancer nests is a significant predictor of survival in stage IV nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 113: 1387-1395, 2008.
 116. Soeda S, Nakamura N, Ozeki T, Nishiyama H, Hojo H, Yamada H, Abe M, Sato A. Tumor-associated macrophages correlate with vascular space invasion and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 109: 122-128, 2008.
 117. Hashimoto I, Kodama J, Seki N, Hongo A, Miyagi Y, Yoshinouchi M, Kudo T. Macrophage infiltration and angiogenesis in endometrial cancer. *Anticancer Res* 20: 4853-4856, 2000.
 118. Kübler K, Ayub TH, Weber SK, Zivanovic O, Abramian A, Paik MDK, Mallmann MR, Kaiser C, Serçe NB, Kuhn W, Rudlowski C. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 135: 176-183, 2014.
 119. Dun EC, Hanley K, Wieser F, Bohman S, Yu J, Taylor RN. Infiltration of tumor-associated macrophages is increased in the epithelial and stromal compartments of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 32: 576-584, 2013.
 120. Weber SK, Sauerwald A, Pölcher M, Braun M, Debald M, Serçe NB, Kuhn W, Brunagel-Walgenbach G, Rudlowski C. Detection of lymphovascular invasion by D2-40 (podoplanin) immunorexpression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 22: 1442-1448, 2012.

121. Salvesen HB, Akslen LA. Significance of tumour-associated macrophages, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas. *Int J Cancer* 84: 538-554, 1999.
122. Kelly MG, Francisco AM, Cimic A, Wofford A, Fitzgerald NC, Yu J, Taylor RN. Type 2 endometrial cancer is associated with a high density of tumor-associated macrophages in the stromal compartment. *Reprod Sci* 22: 948-953, 2015.
123. Espinosa I, Jose Carnicer M, Catusus L, Canet B, D'angelo E, Zannoni GF, Prat J. Myometrial invasion and lymph node metastasis in endometrioid carcinomas: tumor-associated macrophages, microvessel density, and HIF1A have a crucial role. *Am J Surg Pathol* 34: 1708-1714, 2010.
124. Ran S, Montgomery KE. Macrophage-mediated lymphangiogenesis: the emerging role of macrophages as lymphatic endothelial progenitors. *Cancers (Basel)* 4: 618-657, 2012.
125. Ning C, Xie B, Zhang L, Li C, Shan W, Yang B, Luo X, Gu C, He Q, Jin H, Chen X, Zhang Z, Feng Y. Infiltrating macrophages induce ER α expression through an IL17A-mediated epigenetic mechanism to sensitize endometrial cancer cells to estrogen. *Cancer Res* 76: 1354-1366, 2016.
126. Murata Y, Kotani T, Ohnishi H, Matozaki T. The CD47-SIRP α signalling system: its physiological roles and therapeutic application. *J Biochem* 155: 335-344, 2014.
127. Oldenborg PA. CD47: a cell surface glycoprotein which regulates multiple functions of hematopoietic cells in health and disease. *ISRN Hematol*: 614619, 2013.
128. Wang H, Tan M, Zhang S, Li X, Gao J, Zhang D, Hao Y, Gao S, Liu J, Lin B. Expression and significance of CD44, CD47 and c-met in ovarian clear cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 16: 3391-3404, 2015.
129. Li Y, Lu S, Xu Y, Qiu C, Jin C, Wang Y, Liu Z, Kong B. Overexpression of CD47 predicts poor prognosis and promotes cancer cell invasion in high-grade serous ovarian carcinoma. *Am J Transl Res* 9: 2901-2910, 2017.
130. Brightwell RM, Grzankowski KS, Lele S, Eng K, Arshad M, Chen H, Odunsi K. The CD47 “don't eat me signal” is highly expressed in human ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 143: 393-397, 2016.
131. Liu R, Wei H, Gao P, Yu H, Wang K, Fu Z, Ju B, Zhao M, Dong S, Li Z, He Y, Huang Y, Yao Z. CD47 promotes ovarian cancer progression by inhibiting macrophage phagocytosis. *Oncotarget* 8: 39021-39032, 2017.

132. Curley MD, Therrien VA, Cummings CL, Sargent PA, Koulouris CR, Friel AM, Roberts DJ, Seiden MV, Scadden DT, Rueda BR, Foster R. CD133 expression defines a tumor initiating cell population in primary human ovarian cancer. *Stem Cells* 27: 2875-2883, 2009.
133. Willingham SB, Volkmer JP, Gentles AJ, Sahoo D, Dalerba P, Mitra SS, Wang J, Contreras-Trujillo H, Martin R, Cohen JD, Lovelacea P, Scheeren FA, Chao MP, Weiskopf K, Tang C, Volkmer AK, Naik TJ, Storm TA, Mosley AR, Edris B, Schmid SM, Sun CK, Chua MS, Murillo O, Rajendran P, Cha AC, Chin RK, Kim D, Adorno M, Raveh T, Tseng D, Jaiswal S, Enger PØ, Steinberg GK, Li G, So SK, Majeti R, Harsh GR, van de Rijn M, Teng NN, Sunwoo JB, Alizadeh AA, Clarke MF, Weissman IL. The CD47-signal regulatory protein alpha (SIRP α) interaction is a therapeutic target for human solid tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 109: 6662-6667, 2012.
134. Yoshida K, Tsujimoto H, Matsumura K, Kinoshita M, Takahata R, Matsumoto Y, Hiraki S, Ono S, Seki S, Yamamoto J, Hase K. CD47 is an adverse prognostic factor and a therapeutic target in gastric cancer. *Cancer Med* 4: 1322-1333, 2015.
135. Wang JH, Huang ST, Zhang L, Liu ZG, Liang RX, Jiang SW, Jiang YN, Yu XJ, Jiang YC, Li XZ, Zhang PF, Wen ZS, Zheng M. Combined prognostic value of the cancer stem cell markers CD47 and CD133 in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 8: 1315-1325, 2019.
136. Zhao CL, Shuang Y, Wang SH, Li SG, Wang ZJ, Han SN. Characterization of cluster of differentiation 47 expression and its potential as a therapeutic target in esophageal squamous cell cancer. *Oncol Lett* 15: 2017-2023, 2018.
137. Zhao H, Wang J, Kong X, Li E, Liu Y, Du X, Kang Z, Tang Y, Kuang Y, Yang Z, Zhou Y, Wang Q. CD47 promotes tumor invasion and metastasis in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* 6: 29719, 2016.
138. Fu W, Li J, Zhang W, Li P. High expression of CD47 predicts adverse prognosis in Chinese patients and suppresses immune response in melanoma. *Biomed Pharmacother* 93: 1190-1196, 2017.
139. Gu S, Ni T, Wang J, Liu Y, Fan Q, Wang Y, Huang T, Chu Y, Sun X, Wang Y. CD47 blockade inhibits tumor progression through promoting phagocytosis of tumor cells by M2 polarized macrophages in endometrial cancer. *Journal of Immunology Research*: 1-12, 2018.

140. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*: 67-73, 2013.