

ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Yaprak Engin* ❖ Sevgi Tezcan* ❖ Yusuf Üstün* ❖ İlkan Dündar

ÖZET

Endometrium kanseri, kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Karmaşık bir patogenezi olan endometrium kanserinin, prognozunu belirlemede güçlü prognostik faktörler bulunmaktadır. Bunlar yanında, immunohistokimya ve moleküler çalışmaların ilerlemesiyle beraber, endometrial dokuda pek çok prognostik belirleyicinin rolü araştırılmaya başlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Endometrium kanseri, prognostik faktörler, immunohistokimyasal metodlar.

SUMMARY

Prognostic Factors In Endometrial Carcinoma

Endometrium cancer is the most common type of gynecologic cancer in women. The pathogenesis of endometrium cancer is complex, but there are many strong prognostic factors in deciding on treatment. Advances in immunohistochemical methods and molecular research have provided an opportunity to investigate many different prognostic factors. This review includes information on the most significant ones.

Key Words: Endometrial carcinoma, prognostic factors, immunohistochemical methods.

ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Jinekolojik kanserlerde erken tanı, efektif ve potansiyel olarak küratif tedavi imkanı sağlamaktadır. Gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır ve olgular genellikle evre I'de semptomatik olarak başvuran ileri yaş kadınlardır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir (1). Bu da, tümörün tedaviye verdiği cevabın iyi olmasının ana nedenidir. İleri evre olgularda ise tedavi başarısı daha az oranda olmakta ve hastalığın prognozunun tesbiti ön plana çıkmaktadır. Özellikle, ileri evre olgularda prognozu önceden belirleyebilmek için prognostik faktörlere olan gereksinim, son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir. Dolayısıyla, endometrium kanseri, jinekolojik

kanserler içinde prognostik özellikleri en çok araştırılan kanserlerden birisi olmuştur.

Endometrium kanserli olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı ana rolü oynamakta, bunun yanı sıra cerrahi evrelendirme çok sayıda prognostik faktörün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histolojik tip, histolojik grade, miyometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir (1,2,3).

Ancak erken evre endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir.

Immunohistokimyasal çalışmaların yaygınlaş-

*A.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

masından sonra, prognozu belirlemede yeni kavramlar ortaya çıkmış ve yeni prognostik faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde, onkogenler, ploidi ve moleküler belirleyicilerin prognoz üzerine etkileri halen araştırılmaktadır.

Onkogenler: Endometrium kanserinde önemli bazı genlerin mutasyonları, tp53, WAF 1 / CIP 1, PTEN, bcl-2, c-erbB-2 gibi bilinmektedir (4). Bu mutasyonların çoğu immünohistokimyasal olarak araştırılabilmektedir.

A) HER-2 / neu (c-erbB-2, neu, HER-2) proto-onkogeni, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen transmembran glikoproteinini kodlamaktadır. HER-2 / neu'nun ekspresyonunun artması endometrium kanserinde kötü prognostik faktördür (5,6). Bu onkogeni amplifikasyona ve aşırı ekspresyona zorlayan neden tam olarak bilinmemektedir. Ancak, HER-2 / neu'nun onkogenik potansiyelinin nokta mutasyonlar ve delesyonlar sonrasında ortaya çıktığı iddia edilmiştir (7). Yapılan çalışmalarda, amplifiye HER-2 / neu onkogeninin, bazı endometrium kanserlerinin erken gelişim evresinde rolü olabileceği belirtilmektedir. C-erbB-2 onkogeninin normal, hiperplastik ve malign endometrium dokusunda ekspresyonu ve amplifikasyonu immunohistokimyasal teknikle araştırılmıştır. C-erbB-2'nin normal dokuda %8, hiperplastik dokuda %48, malign örneklerde %63 oranında amplifikasyonu (2-12 kopya) saptanmıştır. Sonuç olarak, yüksek düzey HER-2 / neu amplifikasyonunun, vasküler ya da lenfatik yayılımı olan agresif endometrium kanser grubunu belirlemede rol oynayabileceği rapor edilmiştir. HER-2 / neu amplifikasyonunun, endometrium kanserinin histolojik grade'i ile korele olduğu belirtilmektedir (8,9).

B) Bcl-2 proto-onkogeni ise, programlanmış hücre ölümünü (apoptosis) inhibe etmektedir. Araştırmalar, neoplastik dokuların normal dokulara göre daha yüksek miktarlarda bcl-2 proteini içerdiğini göstermektedir (10, 11). Yine, bcl-2 ekspresyonu, endometrial adenokarsinomada (%1,7), atipik hiperplazi (%4,2) ve non-atipik hiperplaziye (%5,3) göre anlamlı olarak daha düşüktür (12). Çalışmalarda iyi diferansiye karsino-

malarda bcl-2 ekspresyonu mevcutken, kötü diferansiye karsinomalarda negatiftir (13).

C) p53 proto-onkogeni: İnsan kanserlerinde en sık oluşan genetik değişikliklerden biri, p53 tümör supresör geninin değişimidir. Endometrium kanserinde, Western blot tekniğiyle çalışılan nükleer p53 protein seviyeleri, normal endometrium örneklerine göre anlamlı olarak yüksektir (14). Uterus tümörlerinde p53 ekspresyonu bağımsız bir prognostik faktör olup, kötü prognozu göstermektedir. Hasta stage 1 ve 2 olup, p53 eksprese ediyorsa yüksek riskli kabul edilmelidir (11).

Proliferasyon belirleyicileri:

A) Ki-67: Ki-67 ekspresyonu, rutin alınan histolojik örneklerde çalışılabilmektedir. Ki-67 bağımsız prognostik önem taşımaktadır (15,16). Güçlü Ki-67 ekspresyonu gösteren tümörler daha sıklıkla aneuploid olmaktadır. Ki-67 kötü prognoz göstergesidir (17).

B) AgNOR: NOR'lar (Nucleolar organizasyon bölgesi) protein sentezinin dolayısıyla da hücrenin metabolik ve proliferatif aktivitesinin kontrolünde rol oynar. Hücrede NOR ile ilişkili olan AgNOR da bir proliferasyon belirleyicisidir. AgNOR ölçümü, cerrahi evre 1 endometrium kanserlerinde prognozun belirlenmesi amacıyla kullanılabilir. AgNOR düzeyleri, 4,5 ve üzerinde olan hastalarda sağ kalım daha kısa olmaktadır. Bu gruba adjuvan tedavi uygulanması gerekmektedir (18, 19).

C) PCNA (Proliferating cell nuclear antigen): PCNA, DNA replikasyonu ve hücre proliferasyonu için gerekmektedir. 64 endometrium kanserli hastanın incelendiği bir çalışmada, %39'unun PCNA indeksinin \geq %25 olduğu ve bu indeksin evre (p=0,008), miyometrial invazyon (p=0,008) ile korele olduğu belirtilmektedir (20). PCNA değeri %30'un altında olan olgularda sağkalım sürelerinin uzun olması bu parametrenin prognozu etkileyebileceği kanısını uyandırmaktadır (18, 20, 21). Ancak; PCNA değerleri, AgNOR düzeyleriyle karşılaştırıldığında daha sınırlı bir prognostik değer göstermektedir (18).

D) DNA özellikleri: İnsan tümörlerinde, tümör hücresinin içerdiği DNA'nın özellikleri (aneuploidi, diploidi, proliferatif indeks, DNA indeksi) hastalığın seyrinde prognostik önem taşımaktadır.

Nitekim, tümör ploidi endometrial kanseri olan olgularda güçlü bir prognostik faktördür. Ama çoğunlukla sadece cerrahi sonrası değerlendirilebilmektedir. Bununla birlikte, endometrial biopsiye dayanan preoperatif ploidi değerlendirilmesinin, postoperatif değerlendirme kadar önemli olduğu rapor edilmektedir (22). Flow sitometrik analizle belirlenen S fazı fraksiyonu, endometrioid tip endometrium kanserinde önemli bir prognostik değişken olarak tanımlanmaktadır. S fazı değerleri > %20 olan hastalarda ölüm riski anlamlı olarak yüksek bulunmaktadır. Aynı şekilde, DNA indeksi 1,47'nin üstünde çıkınca da prognoz kötü yönde etkilenmektedir (23, 24).

Protein yapısındaki prognostik belirleyiciler:

A)Plasental protein-14 (PP14): Bir endometrial proteindir. Normalde sekretuar endometriumda ve plasental dokuda bulunmaktadır. Plazmada ve endometrial biopsi materyalinde bakıldığı bir çalışmada, pre ve postmenopozal hastalarda, CA-125'e göre endometrial histopatolojiyle daha yüksek korelasyon gösterdiği rapor edilmektedir (25). In vitro koşullarda MFE-280 endometrium kanser hücreleri PP14'ü eksprese etmektedir. MFE-280 hücreleri, reküren, kötü diferansiye endometrium kanseri kökenlidir (26). In vivo çalışmalarda da, PP14 konsantrasyonları, endometrial adenokarsinomada artmaktadır (25).

B)Tenaskin, ekstraselüler matriks glikoproteini olup, embriyogenez, karsinogenez ve yara iyileşmesinde rol almaktadır. Tenaskin, proliferatif fazda endometrial bezleri çevreleyen stromada mevcutken, sekretuar fazda saptanmamaktadır. Bu endometrium kanserinde rolü olduğunu göstermektedir. Tenaskin ve PCNA'nin lokalizasyonu sıklıkla birarada bulunmaktadır. Tenaskin ekspresyonu görülen stromal bölgede daima PCNA'nin pozitif olduğu saptanmıştır (27).

C)Makrofaj koloni stimulan faktörün (M-CSF) serum seviyeleri endometrium kanserinde anlamlı olarak artmaktadır (28, 29, 30). M-CSF seviyesi, tümörün grade'i ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içindedir. Kötü prognozlu hastalarda daha yüksek bulunmaktadır (31). Ancak, glandüler epitelyal hücrelerde ve endotelial hücrelerde lo-

kalize olduğu için, over kanserinde daha yüksek spesifite gösterdiği düşünülmektedir (28).

D)Enzimler:

1-Telomeraz aktivitesi: Telomeraz, telomerik DNA sentezinde rol alan bir ribonükleoproteindir. Telomeraz aktivitesi, normal endometriumda proliferatif fazda saptanmakta, menstrüel siklus boyunca, hormona bağımlı olarak regule edilmektedir. Aktivite geç proliferatif fazdan sekretuar fazın ortalarına kadar artmakta, erken proliferatif ya da geç sekretuar fazda minimuma ulaşmaktadır (32). Telomeraz aktivitesi, endometrial basit hiperplazi vakalarının tümünde, kanserlerin ise hemen hepsinde saptanmaktadır. Ancak hiperplazisi olmayan postmenopozal kadınlarda görülmemektedir. Bu durum, telomeraz aktivitesinin endometrium kanserinin erken tanısında önemli olabileceğini göstermektedir (33).

Pozitif telomeraz aktivitesiyle tümörün cerrahi evresi ya da histopatolojik faktörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, ileri cerrahi evre ve pelvik lenf nodu metastazıyla korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Sonuçlar telomeraz aktivitesinde artışın tümör progresyonuyla ilgili olduğunu göstermektedir (34, 35).

2-Glutasyon peroksidaz aktivitesi (GSH-Px): GSH-Px immunoreaktivitesi normal endometriumda glandüler epitelde lokalize olmakta ve geç proliferatif ve erken sekretuar fazlarda maksimuma ulaşmaktadır. GSH-Px aktivitesi, endometrium kanser dokusunda normal dokuya göre anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,01$). GSH-Px aktivitesindeki anlamlı artış, iyi diferansiye adeokarsinomalarda orta ve kötü differansiye tiplerden istatistiksel olarak daha anlamlıdır ($p < 0,01$) (36).

3-Matriks metalloproteinazları (MMP): MMP ekstraselüler matriks döngüsünü düzenlemektedir. MMP'nin insan endometriumunda spesifik ekspresyon paternleri bulunmaktadır (37). Endometrium stromasında MMP-1 ve MMP-3; epitelinde MMP-7 güçlü boyanma göstermektedir. MMP-2 ve MMP-9'un stromada ekspresyonu zayıftır. Menstrüel endometriumda hem TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinases) hem de TIMP-2 boyanmaktadır (38).

MMP-7'nin (matrilizin) üretimi ve aktivasyonunun endometrium kanserinde arttığı bildirilmektedir. Tüm metalloproteinazlar içinde özellikle matrilizin, endometrium kanserinin invazyonu ve lenf nodu metastazında anahtar rolü oynadığı ileri sürülmektedir. In situ hibridizasyon yöntemleri kanser hücrelerinin selektif olarak matrilizin mRNA'sını eksprese ettiğini göstermektedir (39).

MMP-2 ve MMP-9 mRNA ekspresyonu (pozitif biopsilerin yüzdesi ve ekspresyon yoğunluğu olarak değerlendirildiğinde) da endometrium kanserinin grade ve invazyon derinliği arttıkça artma göstermektedir. Datalar anjiogenesis ve ekstraselüler matriks yıkımının grade ve invazyon derinliği arttıkça eş zamanlı ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir (40).

Anjiogenezis:

Anjiogenezis, tümörün büyümesi ve yayılımında önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (41). Mikrodamar sayımı bazı tümör tipleri için prognoz hakkında yararlı bilgi sağlamaktadır. Çalışmalar, artmış mikrodamar dansitesi olan hastalarda 5 yıllık yaşam süresinin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir (42,43).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), tümörle assosiyе makrofajlar (TAMs) endometriumda tümör anjiogenezisinin önemli düzenleyicileri olarak, flt-1 ve KDR/flk-1 ise vasküler proliferasyon belirleyicisi olarak görev almaktadırlar. Ancak bunların (TAMs hariç) metastaz, rekkürens ve sağkalım süresini belirlemede önemleri azdır. İlerlemiş hastalığı olan vakalarda VEGF sıklıkla düşük seviyede bulunmaktadır (44). Yüksek seviyede TAM ise tek varyans analizlerinde sağkalım süresinde azalmayla beraberlik göstermektedir. TAM sayımı agresif tümörlerde artmaktadır (45).

Peritoneal immünohistolojik tanı:

Periton sitolojisi pozitifliği endometrium kanserinin seyrinde olumsuz etki göstergesidir (46). İntraperitoneal mikroskopik yayılım rekkürenslerin önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Periton sitolojisi pozitif olan, uterus sınırlı endometrium kanseri olgularında hastalığı yaşam süresinin negatif olan olgulara oranla daha kısa

olduğu bildirilmektedir (47). Pozitif periton sitolojisi varlığında morfolojik değerlendirmede, yüksek selülarite, tarak şeklinde hücre kümelenmesi intraabdominal rekkürens risk faktörü olarak kabul edilmektedir (48). Ayrıca, konvansiyonel sitolojiyi geliştirmek için periton yıkama sıvısında immünohistokimyasal metodlar çalışılmaktadır. Örneğin monoklonal antikorlar olarak bilinen AR-3 ve B72-3'nin kombinasyonun çalışılması ile endometrium kanserlerinin %95'ten fazlası tanınmaktadır. Seçilmiş monoklonal antikorların kullanımını sitolojik olarak yanlış negatif vakaları tanıma imkanı sağlamaktadır (49, 50).

Endometrium kanseri en sık rastlanan jinekolojik kanser olmasına rağmen, optimal tedavi halen tartışmalıdır. Bu, tümörün biyolojik davranışını etkileyen çok sayıda prognostik faktörün varlığına dayanmaktadır. Hastanın yaşı, hastalığın evresi, tümörün histolojik grade'i, miyometrial invazyon, pelvik lenf nodu durumu endometrium kanserinin bilinen kuvvetli prognostik parametreleridir. Literatürdeki bilgilerin ışığı altında, ileri yaş, tanı konulduğu zaman hastalığın yaygınlığı, tümörün miyometriumun derinliklerine doğru ilerlemesi, hücre farklılaşmasının kötü olması ve lenf nodu tutulumunun hastaların sağkalım sürelerini etkileyen prognostik göstergeler olduğu saptanmıştır (51). Bu prognostik faktörlerin mevcudiyetine göre hastalara cerrahi sonrası adjuvan tedavi uygulanmakta ve hastalığa bağlı ölüm oranı azaltılmaya çalışılmaktadır. Bunların yanında günümüzde, protoonkogenler, proliferasyon belirleyicileri, endometrial proteinler, enzimler, anjiogenezis konularında pek çok çalışma yürütülmesine rağmen, bunların klinik kullanımları tartışmalıdır. Her ne kadar bunların bazıları multivaryans analizlerinde prognostik önem gösterse de, rutin değerlendirmeye katacakları ek bilgi hala belirsiz görünmektedir (52). Proliferasyon belirleyicileri ve anjiogenezis konularında çalışmalar hız kazanmış durumdadır. Nitekim, endometrium kanserinde prognostik belirleyiciler konusunda araştırmalar devam edip, moleküler veriler toplanmaktadır ki gen spesifik tedavi için yeni kapılar aralanabilsin!

KAYNAKLAR

1. Ayhan A. Endometrium kanseri. In: Kişnişçi H, Gökşin E, Durukan T et al (eds.): Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilg., Güneş Kitabevi 1996, 963-73
2. Currie LJ: Malignant tumors of the uterine corpus. In: Rock AJ, Tompson DJ (eds.): Te Linde's Operative Gynecology, 8th ed, Lipincott-Rowen Publishers, 1997, 1522-29.
3. Uslu T, Yörükoğlu K: Endometrium Kanseri. In: Oktay E, Uslu T (eds.): Jinekolojik Onkoloji, Dokuz Eylül Yayınları, İzmir 1998, 126-8.
4. Urton JL, Wells M: Recent advances in the histopathology and molecular pathology of carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1998 Oct; 33(4): 297-303.
5. Crisano FD, Karlan BY: The role of the HER-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J Soc Gynecol Investig* 1996 May-Jun; 3(3): 99-105.
6. Kaleli S, Öztürk M, Arvas M et al: Endometrioid tip endometrium adenokarsinomunda c-erbB-2 ekspresyonunun immunohistokimyasal değerlendirilmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1996; 10(Ek 2 Supl. 2): 79-85.
7. Bergmann CI, Weinberg RA: Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *EMBO J* 1988; 7:2043-52.
8. Lu Y, Czerwenka K: Amplification and expression of c-erb/32 oncogene in normal, hyperplastic, and malignant endometrioma. *Chung Hua Fu* 1996 Nov; 31(11): 656-9.
9. Costa MJ, Walls J: Epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoprotein expression in female genital tract carcinomas. *Cancer* 1996; 77(3): 533-42:
10. Marone M, Ferrandina G, Macchia G et al: Bcl-2, Bax, Bcl-x (L) and Bcl-x (S) expression in neoplastic and normal endometrium. *Oncology* 2000 Feb; 58(2): 161-68.
11. Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A et al: Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in the carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol* 1999 Nov-Dec; 43(6): 1039-44.
12. Moral LB, Diaz JL, Cantor AB et al: Differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma by computerized image cytometry of cell proliferation, apoptosis and bcl-2 expression. *Ann Clin Lab Sci* 1999 Oct-Dec; 29(4): 308-15.
13. Chan WK et al: Nuclear and cytoplasmic bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Pathol* 1995 Nov; 177(3): 241-6.
14. Brys M, Semczuk A, Wojcik M et al: p53 protein detection by the Western blotting technique in normal and neoplastic specimens of human endometrium. *Cancer Lett* 2000 Feb 1; 148(2): 197-205.
15. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Prognostic significance of angiogenesis and Ki-67, p53 and p21 expression. *J Clin Oncol* 1999 May; 17(5): 1382-90.
16. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Identification of high risk patients by assesment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 1998 Nov; 4(11):2779-85.
17. Nordstorm B, Strang P, Bergstorm R et al: A comparison of proliferative markers and their prognostic value for women with endometrial carcinoma. Ki-67, PCNA and flow cytometric S-phase fraction. *Cancer* 1996 Nov 1; 78(9):1942-51.
18. Demirkiran ve ark: Evre 1 endometrium kanseri olgularında PCNA ve AgNOR'un prognostik önemi. *Jinekolojik Onkoloji*, Nisan 1998: 1 (1);, 8-14.
19. Beşe T, Eren T, Kaleli S ve ark: Evre 1 endometrium karsinomunda AgNOR sayısının prognostik değeri. *Kadın Doğum Derg.* Ağustos 1996: 86-91.
20. Heffner HM, Freedman AN, Asirwatham JE et al: Prognostic significance of p53, PCNA and c-erbB-2 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1999; 20(1):8-12.
21. Kallakury BV, Ambros RA, Hayner-Bucham AM et al: Cell proliferation – associated proteins in endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 1998 Oct; 17(4): 320-6.
22. American Cancer Society: Preoperative evaluation of tumor ploidy in endometrial carcinoma. *Cancer* 1999 Sep 15; 86(6):1005-12.
23. Kaleli S, Kösebay D, Beşe T et al: A strong prognostic variable in endometrial carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 944-51.

24. Lindahl B, Willen R: Flow cytometry as a prognostic method for the identification of adenomatous hyperplasia at risk of developing endometrial carcinoma. *Anticancer Res* 1998 Nov-Dec; 18(6B): 4611-2.
25. Li TC, Okon MA, Dalton CF, Heatley M, Laira SM: Is the measurement of placental protein-14 and CA-125 in plasma and uterine flushings useful in the evaluation of perimenopausal and postmenopausal bleeding? *Hum Reprod* 1998 Oct; 13(10): 2895-901.
26. Hackenberg R, Loos S, Nia AH et al: Expression of PP14 by the new endometrial cancer cell line MFE-280 in vitro and by endometrial carcinomas in vivo. *Anticancer Res* 1998 Mar-Apr; 18(2A): 1153-8.
27. Yamanaka M et al: Immunohistological localization of tenascin in the human endometrium. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41(4): 247-52.
28. Suzuki M et al: Serum level of macrophage colony-stimulating factor as a marker for gynecologic malignancies. *Oncology* 1995 Mar-Apr; 52(2): 128-33.
29. Punnonen R, Teisala K, Kuoppala T et al: Cytokine production profiles in the peritoneal fluids of patients with malignant or benign gynecologic tumors. *Cancer* 1998 Aug 15; 83(4): 788-96.
30. Kacinski BM, Chambers SK, Stanley ER et al: The cytokine CSF-1 (M-CSF) expressed by endometrial carcinomas in vivo and in vitro, may also be a circulating tumor marker of neoplastic disease activity in endometrial carcinoma patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990 Sep; 19(3): 619-26.
31. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER et al: M-CSF 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jul; 173(1): 112-9.
32. Yokoyama Y, Takahashi Y, Shinohara A et al: Telomerase activity in the female reproductive tract and neoplasms. *Gynecol Oncol* 1998 Feb; 68(2):145-9.
33. Saito T et al: Proliferation-associated regulation of telomerase activity in human endometrium and its potential implication in early cancer diagnosis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997 Feb 24; 231(3): 610-4.
34. Ebina Y et al: Telomerase activity correlates with histo-pathological factors in uterine endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1999 Oct 22; 84(5):529-32.
35. Brien TP, Kallakury BV, Lowry CV et al: Telomerase activity in benign endometrium and endometrial carcinoma. *Cancer Res* 1997 Jul 1; 57(13):2760-4.
36. Ohwada M, Suzuki M, Sato I et al: Glutathione peroxidase activity in endometrium: effects of sex hormones and cancer. *Gynecol Oncol* Feb 1996; 60(2): 277-82.
37. Zhang J, Hampton AL, Nie G et al: Progesterone inhibits activation of latent MMP-2 by membrane-type 1 MMP: enzymes coordinately expressed in human endometrium. *Biol Reprod* 2000 Jan; 62(1): 85-94.
38. Koks CA, Groothuis PG, Slaats P et al: Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in antegradely shed menstruum and peritoneal fluid. *Fertil Steril* 2000 March; 73(3): 604-12.
39. Ueno H et al: Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysine) in human endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 1999 Oct 22; 84(5): 470-7.
40. Iurlaro M, Loverro G, Vacca A et al: Angiogenesis extent and expression of matrix metalloproteinase-2 and -9 correlate with upgrading and myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Eur J Clin Invest* 1999 Sep; 29(9): 793-801.
41. Abulafia O, Sherer DM: Angiogenesis of endometrium. *Obstet Gynecol* 1999 Jul; 94(1): 148-53.
42. Salvesen HB et al: Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma. *Int J Gyn Cancer* 1997; 7(2): 54.
43. Obermair A, Tempfer C, Wasicky R, Kaider A et al: Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1999 Mar; 93(3): 367-71.
44. Fine BA, Valente PT, Feinstein GI et al: VEGF, flt-1, KDR/flk-1 as prognostic indicators in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000 Jan; 76(1): 33-9.
45. 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* Oct 22; 84(5):538-43.
46. Milosevic MF, Dembo AD, Thomas GM: Clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 1992; 2: 225.
47. Beşe T, Arvas M, Seyisoğlu H ve ark: Uterusta sınırlı endometriyum kanseri olgularında pozitif periton sitolojisinin hastalısız yaşam süresine etkisi. *Jinekoloji ve obstetrik dergisi* 1994; 8: 138-42.
48. Yanoh K, Takeshima N, Hirai Y, Minami A et al: Morphologic analysis of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Acta Cytol* 1999 Sep-Oct; 43(5): 814-9.
49. Mottolese M, Vocatura A, Bartolazzi A et al: Immunocyodiagnosis of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma in postmenopausal women. *Int J Cancer* 1992 Jul 30; 51(6): 869-72.
50. Benevolo M, Mariani L, Vocaturo G et al: Independent prognostic value of peritoneal immunocyodiagnosis in endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000 Feb; 24(2): 241-7.
51. Kösebay D, Beşe T, Erkün E ve ark: Endometrium kanserinde sağkalım ve hastalısız yaşam süresine etki eden prognostik faktörlerin değerlendirilmesi. *T Klin J Gynecol Obst* 1996; 6: 259-68.
52. Chew SH: Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Ann Acad Med Singapore* 1999 Mar; 28(2): 266-71.