

Endometrial Adenokarsinomlarda Progesteron Reseptör Tayini ve Diğer Prognostik Parametrelerle İlişkisi[¶]

DETECTION OF PROGESTERON RECEPTOR IN ENDOMETRIAL ADENOCARCINOMAS AND ITS RELATION WITH OTHER PROGNOSTIC PARAMETERS

Dilek AYDIN*, Orhan S. AKSAKAL**, Sema ZERGEROĞLU***, Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU**, Handan ÖZDEMİR***, Oya GÖKMEN****

* Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Asist.,

** Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Şef Muav.,

*** Uzm.Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği,

**** Dr.Zekai Tahir Burak kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Başhek., ANKARA

Özet

Amaç: Kadınlarda postmenopozal dönemde en sık görülen malign tümör endometrial kanserdir. Progesteron ve Östrojen reseptörü etiyoloji ve takipte önemlidir. Progesteron reseptörünün diğer prognostik faktörlerle karşılaştırarak önemi belirlemek istedik.

Materyel ve Metod: 1996-1999 yılları arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde tanı alan 42 endometrioid tip endometrial adenokarsinomlu hastada PAP yöntemini kullanarak immunohistokimyasal metotla progesteron reseptör varlığı araştırılarak diğer parametrelerle karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak "One way Anova ve "Ki-Kare" testleri kullanıldı (P<0,05)

Bulgular: 42 olgunun 25'inde progesteron reseptörü ile pozitif boyanma gözledik. Düşük grade'li olgularda, myometrial invazyon izlenmeyen olgularda, lenf nodu metastazi olmayan olgularda daha fazla oranda pozitif boyanma izlendi.

Sonuçlar: Endometrial adenokarsinomlarda progesteron reseptörü diğer prognostik parametrelerle karşılaştırılabilecek, prognoza yardımcı iyi bir parametredir.

Anahtar Kelimeler: Endometrial adenokarsinoma, Progesteron reseptörü, İmmünohistokimya

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:180-183

Summary

Aim: Endometrial carcinoma is the most common malignant tumor among the postmenopausal women. Progesteron and estrogen receptors are important in etiology and follow up. We wanted to show the importance of progesteron receptor in comparison to other prognostic factors.

Material and Method: Presence of progesteron receptor is evaluated by using an immunohistochemical method "PAP" in 42 patients who are diagnosed as endometrioid type endometrial adenocarcinoma in Dr. Z.T.B. Women Health Education and Research Hospital pathology department between 1996 - 1999. And it's compared with other parameters. "One Way Anova and "Square Chi" tests are used as statistical tests (p<0.05).

Findings: We observed positive staining much more in cases which are low grade, with no myometrial invasion and no lenf node metastasis.

Results: Progesteron receptor in endometrial adenocarcinoma is a valuable parameter which can be compared with other prognostic parameters to help prognosis.

Key Words: Endometrium, Adenocarcinoma, Immunohistochemistry, Progesteron receptor

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:180-183

Postmenopozal kadınlarda en sık görülen malign tümör endometrium kanseridir. En sık şikayet vaginal kanamadır (1). Hiperöstrojenizm, obesite, hipertansiyon ve infertilite bilinen risk faktörleridir (1,2). Fazla östrojenin

dokudaki ters etkilerinin engellenmesi progesteronla mümkün olmaktadır. Tedavide kullanılan progesteronun yeterli sayıda reseptörle tutulması ve fazla östrojenin zararlı etkisinin bloke edilmesi önemlidir. Bir çok araştırmacı endokrin tedaviye cevapla, steroid reseptör bağlantısının anlamlı olduğunu bulmuştur. Bir bakıma steroid reseptör tümoral glandın patolojik davranışını anlamamıza yardımcıdır (3).

Progesteron reseptörü diğer steroid reseptörler gibi dokuda nükleusta lokalizedir, östrojen reseptörü daha çok glandüler hücrelerde izlenirken, progesteron reseptörü stromal hücrelerde de gözlenmektedir (4,5). Progesteron bu

Geliş Tarihi: 12.10.2000

Yazışma Adresi: Dr.Sema ZERGEROĞLU
Uçarlı Sok. Yankı Apt. 53/17
Y.Ayrancı, ANKARA

[¶]Bu Çalışma III. Deneysel ve Klinik Araştırma Kongresinde poster olarak sunulmuştur. (18-20 Mayıs 2000 Kayseri)

özelliği ile menopozda östrojenin sapmalarını ve kanser oluşumunda fazla miktarın ortadan kaldırılmasını düzenleyeceği görüşünü destekler niteliktedir (6,7).

Bu çalışmada progesteron reseptörünün endometrial adenokarsinomlarda rolünü ve diğer parametrelerle ilişki-kisini araştırmak amaçlanmıştır.

Materyel ve Metod

Bu çalışma Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji bölümünde tanı alan 42 endometrial adenokarsinomlu hasta ile yapıldı. Rutin takip işlemlerinden geçirilip arşivlenmiş parafin bloklar ve lamalar yeniden gözden geçirildi. Olgulara ait preparatların değerlendirilmesinde FIGO grade ve stage'leme sistemi esas alındı. Aynı olguların parafin bloklarına yeni kesitler yapılarak immühistokimyasal yöntemle PAP tekniği kullanılarak progesteron reseptör (PgR) (p88) primer antikor, monoklonal mouse, süpersensitive, ready to use, biogenex) uygulandı. Streptavidin-biotin, peroksidazla konjuge kromojen, AEC tabkik edildi. Pozitif kontrol için boyanma paterni belli meme karsinomu olguları kullanıldı.

İmmün boyanmada artefaktsız alanda 100 hücre sayılarak boyanan her 5-15 hücre negatif kabul edildi. 15-25 hücre için (+), 25-50 hücre için (++), 50-75 hücre için (+++), 75 hücre ve daha üzeri boyanmalar için "diffüz boyanma" şeklinde değerlendirilme yapıldı.

Olguların istatistiksel analizi için "Tek yönlü Anova" ve "Ki Kare" testleri kullanıldı. $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubumuzda yer alan olguların en genci 56, en yaşlısı 73 yaşındadır. Ortalama yaş 65,6'dır. Olgulara ait bilgiler değerlendirildiğinde 42 olgunun 4 tanesi undiferansiye malign tümör olarak tanı almıştı, grade verilemedi. 18'i grade I (%42,9), 15'i grade II (%35,7), 5'i grade III (%11,9) olarak derecelendirildi.

Olguların 30'u stage I (%71,4), 5'i stage II (%11,9), 5'i stage III (%11,9), 2'si stage IV (%4,9) idi. 42 olgunun 32'sine (%76) lenf nodu diseksiyonu yapılmazken 10 tanesinde PPLN diseksiyonu yapılmıştı, bu 10 olgunun 4'ü grade I (%40), 1'i grade II (%10), 5'i grade III (%50) idi. Hastaların 5 yıllık klinik takipleri incelendiğinde 5 hasta ilk 5 yıl içerisinde kaybedilmişti (%11,9), 8 hastada rekürrens vardı (%19,4), 32 hastada remisyon söz konusuydu (%76,19).

25 hastada progesteron reseptörü ile pozitif boyanma vardı. (%59,5), 17 hastada progesteron reseptörü ile negatif boyanma vardı (Şekil 1,2).

Literatürde %38-68 oranında pozitif boyanma yüzde-leri bulunmuştu. Bizim tarafımızdan bulunan oran liter-

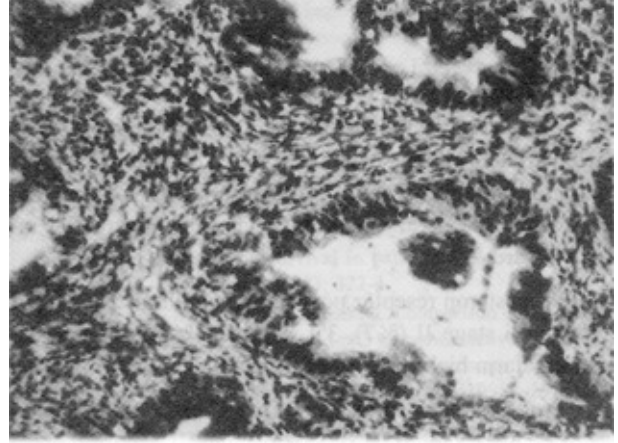
atürle uyumluydu.

Pozitif boyanan olguların (25 hasta) 15'i grade I (%60), 8'i grade II (%32), 2'si grade III (%8) idi. Undiferansiye 4 olguda pozitif boyanma gözlenmedi.

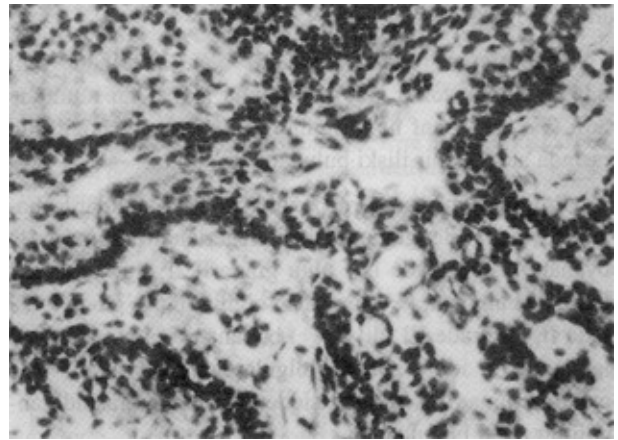
Olgularımızda artan grade ile anlamlı azalan pozitif boyanma yüzdesi mevcuttu ("Ki Kare" testi $p < 0,05$) (Şekil 1,2).

Negatif boyanan olguların 3'ü grade I (%17,6), 7'si grade II (%41,2), 3'ü grade III (%17,6) idi (Tablo 1).

Progesteron reseptörü pozitif olan olguların 18'inde (%72) myometrial invazyon izlenmemişti. 7 olguda (%28) myometrial yüzeyel invazyon mevcuttu. Progesteron reseptör pozitif boyanma oranı ile yüzeyel myometrial invazyon arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ("tek yönlü Anova"



Şekil 1. Progesteron reseptör pozitif bir olgumuz (immün boyanmaX200).



Şekil 2. Progesteron reseptör pozitif boyanan diğer bir olgumuz (immün boyanmaX200).

Tablo 1. Olguların progesteron reseptörle boyanma oranları

Grade	PgR(+)	%	PgR(-)	%
Grade I	15	60	3	17.6
Grade II	8	32	7	41.2
Grade III	2	8	3	17.6
Undiferansiye			4	23.6

Tablo 2. Olgularda progesteron reseptörü ile pozitif boyanma ve stage arasındaki ilişki

Stage	PgR (+)	%
I	21	84
II	2	7
III	3	9

p<0,01).

Progesteron reseptörü negatif olan 17 olgunun 8'inde myometrial invazyon izlenmedi (%47,1), 9 olguda myometrial invazyon mevcuttu. (invazyon olanların 7'sinde derin myometrial invazyon, 2'sinde yüzeysel myometrial invazyon vardı).

Progesteron reseptör pozitif olan olguların 21'i stage I (%84), 2'si stage II (%7), 3'ü stage III (%9) idi. stage IV olan olguların hiçbirinde pozitif boyanma yoktu (Tablo 2).

Progesteron reseptör negatif hastaların 9 tanesi stage I (%52,9), 3'ü stage II (%17,6), 3'ü stage III (%17,6), stage IV 2 olgu negatif boyanmıştı (%11,8). Artan stage ile pozitif boyanma oranı arasında anlamlı azalan ilişki mevcuttu ("Ki Kare" testi p<0,01).

Progesteron reseptörü pozitif olan olguların 23'ünde lenf nodu tutulumu yoktu (%92). 2 olguda lenf nodu tutulumu vardı (%8).

Progesteron reseptörü negatif olan 11 olguda lenf nodu tutulumu yoktu (%6), 6 olguda lenf nodu tutulumu vardı (%31,3). Lenf nodu tutulumu ile reseptör pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Progesteron reseptörü pozitif boyanan olgularda boyanma şiddeti ile grade ilişkisi değerlendirildiğinde (+) boyanan 4 olgu grade I, 1 olgu grade II, 1 olgu grade III olarak tanı almıştır. (++) boyanan olguların 6'sı grade I, 3'ü grade II, 1'i grade III idi. (+++) boyanan 5 olgu grade I, 4 olgu grade II idi. Grade III olgulardan hiçbirinde (+++) boyanma olmadı. Boyanma şiddeti ile grade arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Boyanma şiddeti ve diğer parametreler değerlendirildiğinde de aralarında anlamlı bir ilişki gözlenmedi.

Tartışma

Endometrial adenokarsinomların tedavi ve prognozunda östrojen ve progesteron hormonlarının rolü kesindir. Etiyoloji de önemli bir faktör olan östrojenin fazlasının gerek reseptör düzeyinde tutulması gerekse kanser gelişen olgularda tedavi amacıyla progesteronun verilmesi tümörün kontrolünde ve prognozun belirlenmesinde önemlidir (8,9). Uterus hormonal etkiyi menstrüel siklusta 2 ayrı dönemde yaşamaktadır. Östrojen proliferatif ve ovulasyona hazırlayıcı etkisi ve progesteronun döllenmeye hazırlayıcı etkisi, hormonal uyarıların aylık periyotlar halinde düzenli işleyişi reseptör konsantrasyonları ve reseptörler arası etkileşime bağlıdır. Menstrüel siklusta reseptör konsepti sadece glandüler hücreleri ilgilendirirken, neoplastik değişimlerde reseptörün sayısı, yerleşimi, myometrial ve endometrial bölgeler arasındaki dağılımı önem kazanmaktadır (7,10).

Östrojen reseptör pozitif olgularda, tümör daha iyi seyirlidir. Progesteron reseptör pozitif olgularda myometrial invazyon yoksa ve lenf nodu tutulumu yoksa verilecek progesterinle neoplastik olayı baskılayabiliriz (11).

Hormon bağımlı diğer organlarda (prostat, meme gibi) progesteron, östrojen ve androjen hormon seviyelerinin tümör gelişimindeki rolleri ve baskılanmasındaki kontrolleri için var olan protokoller endometrial karsinomlarda da geçerlidir (12).

Endometrial kanserli hastalarda yüksek östrojen reseptör yoğunluğunun, daha iyi prognoza işaret ettiğini düşünenler yanısıra, progesteron reseptörünün daha önemli olduğunu düşünenler daha fazladır (14,15).

Creasman (16) ve arkadaşları her iki reseptöründe prognozda önemli olduğunu göstermiştir. Creasman ve grubu yine aynı çalışmalarında östrojen reseptörünün survive oranından bağımsız bir prognostik marker olduğunu, klinik takip için progesteronun daha önemli olduğunu da vurgulamışlardır.

Martin ve arkadaşları da (17) çalışmalarında östrojen reseptör pozitif olguların iyi seyirli olabileceğini ve bunlarda progesteron reseptöründe pozitif olması halinde tedavinin başarılı olduğunu göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda progesteron reseptörü oranının lite-ratürle karşılaştırdığımızda (%58,9) uyumlu olarak bulduk. Literatürde bu oran %38-68 arasında değişmektedir. Çalışmamızda pozitif boyanma yüzdesini en fazla grade I (%60) olgularda en az pozitif boyanma yüzdesini grade III olgularda (%8) gözledik. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde artan grade ile boyanma yüzdesi arasında anlamlı azalan bir ilişki vardır.

Bizim bulgularımız, Creasman ve Martinin yaptıkları çalışmalarla uyumlu sonuçlar vermektedir.

Myometrial invazyon da diğer faktörler gibi endomet-

rial adenokarsinomlarda prognostik önemi olan faktörler arasındadır (8,18). Çalışmamızdaki progesteron reseptörü pozitif olan 25 olgunun 18'inde (%72) myometrial invazyon yoktu, 7 olguda (%28) myometrial yüzeysel invazyon vardı. Progesteron reseptör pozitif olan olgularda daha az oranda myometrial invazyon izlendi. Bu anlamlı bir ilişkidir.

Stage diğer önemli bir prognostik faktördür. Literatürdeki çalışmalarda stage arttıkça pozitif boyanma azalmaktadır (18,19). Bizim çalışmamızda progesteron reseptör pozitif olan olguların 21'i stage I iken (%84), 3 olgu stage III (%9) idi. Artan stage ile reseptör pozitifliği arasında anlamlı ters bir ilişki vardır.

Steroid reseptör pozitif olgularda lenf nodu tutulumunun daha az olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (20,21). Çalışmamızda progesteron reseptör pozitif olguların 23'ünde lenf nodu tutulumu yoktu (%92), 2 olguda lenf nodu tutulumu vardı (%8). Bu bulgular lenf nodu tutulumu olmayan olguların progesteron reseptörle daha çok pozitif boyandığını göstermektedir.

Endometrial adenokanserlerde östrojen reseptör varlığının önemini gösteren diğer bir çalışmada Özdemir ve arkadaşları da steroid reseptörlerle prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi araştırırken benzer sonuçlar bulmuşlardır (22).

Endometrial adenokanserlerde progesteron reseptör pozitif olguların, reseptör negatif olgulara oranla daha iyi prognoz gösterdiğini söylemekle beraber, aynı olgularda östrojen reseptör pozitifliğinin de önemli olabileceğini düşünüyor ve bu konunun yeni çalışmalarımız için ön çalışma olabileceğini savunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. Detre S, et al. Immunohistochemical and biochemical analysis of the estrogen regulated protein Ps², and its relations with estrogen receptor and progesterone receptor in breast cancer. *J Clin Pathol* 1988; 42: 240-4.
2. Clup, DA, Leoning SA. *Genitourinary Oncology*. Philadelphia, 1985: 14-15.
3. Morrow PC, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II, carcinoma of the endometrium. *A Gynecologic Gynecol Oncol* 1991; 40: 55-65.
4. Ghoundour FA, et al. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor in primary adenocarcinoma of cervix. *Histopathology* 1944; 24: 49-55.
5. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology* 7th ed. The CV Mosby Co St Louis, 1988: 931-41.
6. Uchara V. et al. Peroxidase-Antiperoxidase staining for Estrogen and Progesterone receptor in scirrhous type of gastric cancer. *Jap J Surg* 1986; 16(4): 245-9.
7. Perrot AM, et al. Immunohistochemical study to mammalian progesterone receptor using monoklonal antibodies. *Endocrinology*. 1985; 116: 1473-84.
8. Press MF, Greene GL. Localization of progesterone receptor with monoclonal antibodies to human progesterone receptor. *Endocrinology* 1988; 122: 1165-75.
9. Zaino JR, et al. Heterogeneity of progesterone receptor distribution in human endometrial adenocarcinoma. *Cancer Res* 1988; 48: 1889-95.
10. Bonte J. Medroxyprogesterone in the management of primary and recurrent or metastatic uterine adenocarcinoma. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl.)* 1972; 19: 21-4.
11. Morris et al. Steroid hormone receptor content and Lymph node Status in Endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 1995; 56: 406-11.
12. Soper JT et al. Estrogen and progesterone receptor content of endometrial carcinoma: Comparison of total tissue versus cancer. Component analysis. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 363-8.
13. Mutch DG et al. Endometrial adenocarcinoma estrogen receptor content: Association of clinicopathologic features with immunohistochemical analysis compared with standard biochemical methods. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 924-931.
14. Palmer DC, et al. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988; 388-93.
15. Kleine W, Maier T, Geyer H, Pfeindener A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic prevalence. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 59-65.
16. Creasman WT, Mc Carty KS, Barton TK. Clinical correlates of estrogen and progesterone-binding proteins in human endometrial adenocarcinoma. *Obstet Gynecol* 1980; 55:363-70.
17. Martin JD, Hahnel R, Mc Cartney AJ, Woidings TL. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 322-4.
18. Lax SF, Pizer ES, Ronnet BM, Kurman RJ. Comparison of estrogen and progesterone receptor Ki-67 and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory and ciliated cell differentiation. *Hum Pathol* 1998; 29:924-934 1980; 55: 363-70.
19. Gehring PA, Van Le L, Olatiyode B, Geradts J. Estrogen receptor status, determined by immunohistochemistry, as a predictor of the recurrence of stage I endometrial carcinoma. *Cancer* 1999; 86:2083-9.
20. Fakuda K, Mori M, Uchiyama M, Iwai K, Iwasaka T, Sugimori H. Prognostic significance of progesterone receptor immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998; 69:220-5.
21. Brozjani G, Twiggs LB, Leung BS, Prem KA, Adcock LL, Carson LF. Prognostic significance of steroid receptors measured in primary metastatic and recurrent endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1253-7.
22. Özdemir HB, Zergeroğlu S, Gökmen O. Evre I endometrial karsinomlarda proliferatif aktivite ve östrojen aktivasyonunun prognostik önemi. *Jinekolojik Onkoloji*. 2000; 3(3): 106-10.