

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

**HİPERPLASTİK ENDOMETRİYUMDA, ENDOMETRİYUMUN
ENDOMETRİYOİD VE SERÖZ KARSİNOMLARINDA, SİKLİN D1, P53 VE
PAX8 EKSPRESYONUNUN TANISAL ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUFAN YILMAZ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. METİN AKBULUT**

DENİZLİ - 2015

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

**HİPERPLASTİK ENDOMETRİYUMDA, ENDOMETRİYUMUN
ENDOMETRİYOİD VE SERÖZ KARSİNOMLARINDA SİKLİN D1, P53
VE PAX8 EKSPRESYONUNUN TANISAL ÖNEMİ**

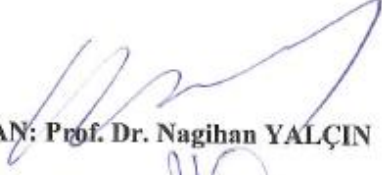
**UZMANLIK TEZİ
DR. TUFAN YILMAZ**

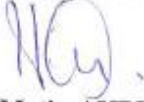
**DANIŞMAN
PROF. DR. METİN AKBULUT**

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 2014TPF032 nolu kararı ile
desteklenmiştir.

DENİZLİ - 2015

Prof. Dr. Metin AKBULUT danışmanlığında Dr. Tufan YILMAZ tarafından yapılan “Hiperplastik Endometriyumda, Endometriyumun Endometriyoid ve Seröz Karsinomlarında Siklin D1, P53 ve PAX8 Ekspresyonunun Tanısal Önemi” başlıklı tez çalışması 01/07/2015 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Patoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN: Prof. Dr. Nagihan YALÇIN


ÜYE: Prof. Dr. Metin AKBULUT


ÜYE: Prof. Dr. Nil ÇULHACI

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
01.09.2015


Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı
Prof. Dr. Günfer TURGUT
Dekan V.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. NeŐe allı Demirkan, Prof. Dr. Nagihan Yalçın, Prof. Dr. Metin Akbulut, Prof. Dr. Ferda Bir, Doç. Dr. Nilay Ően Türk'e; birlikte çalıŐmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma; teknisyen, laboratuvar personeli ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimi hazırlama sürecinde, bana rehberlik eden, bilimsel, teknik, insani her konuda destek olan tez danıŐmanım Prof. Dr. Metin Akbulut'a teşekkür ederim.

Tezimin istatistiklerinin yapılması ve değerlendirmesinde yardımları için Prof. Dr. Beyza Akdağ ve Hande Őenol'a teşekkür ederim.

Beni büyük fedakrlıklarla yetiŐtiren, bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim sevgili annem, babam ve ablama teşekkür ederim.

Dr. Tufan YILMAZ

Denizli 2015

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
İÇİNDEKİLER	V
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ	X
ÖZET	XI
İNGİLİZCE ÖZET	XIV
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
UTERUS ANATOMİSİ.....	4
UTERUS HİSTOLOJİSİ.....	5
UTERUS EMBRİYOLOJİSİ.....	5
ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER.....	6
ENDOMETRİYAL KARSİNOMLAR.....	7
Epidemiyoloji ve İnsidans.....	7
Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	7
Makroskopik Özellikler.....	9
Histolojik Gradeleme.....	9
Morfolojik Tipler.....	10
Evreleme.....	14
Prognostik Faktörler.....	15
P53.....	17
SİKLİN D1.....	18
PAX8.....	19

GEREÇ VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA	40
SONUÇLAR	55
KAYNAKLAR	57

SİMGELER ve KISALTMALAR

CDK: Siklin Bağımlı Kinaz

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

DNA: Deoksiribonükleik asit

ER: Östrojen

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

H&E: Hematoksilen Eozin

MSI: Mikrosatellit İnstabilite

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PR: Progesteron

RB: Retinoblastom

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Seröz karsinom (H&E, x 200)	29
Şekil 2 Seröz Karsinomda P53 pozitifliği (P53, x 40)	29
Şekil 3 Kompleks atipik endometriyal hiperplazide Siklin D1 pozitifliği (Siklin D1, x 100)	30
Şekil 4 Endometriyoid karsinom (H&E, x 100)	31
Şekil 5 Endometriyoid karsinomda Siklin D1 pozitifliği (Siklin D1, x 100)	31
Şekil 6 Basit atipisiz endometriyal hiperplazide PAX8 pozitifliği (PAX8, x 40)	32
Şekil 7 Seröz karsinomda PAX8 pozitifliği (PAX8, x 100)	33
Şekil 8 Seröz karsinomda PAX8 pozitifliği (PAX8, x 200)	33

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1 Dünya Sağlık Örgütü'ne göre endometriyal hiperplazi sınıflaması	6
Tablo 2 FIGO histolojik gradeleme sistemi	9
Tablo 3 FIGO nükleer gradeleme sistemi	9
Tablo 4 Endometriyumun epiteliyal tümörlerinde WHO 2014 sınıflaması	10
Tablo 5 Endometriyumun tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 2010	14
Tablo 6 Kullanılan immün belirleyicilerin klon ve markaları	21
Tablo 7 Tanılara göre yaş dağılımı	23
Tablo 8 Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipe göre evre dağılımı	24
Tablo 9 Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipe göre klinikopatolojik özellikler	25
Tablo 10 Histopatolojik tanılara göre immünohistokimyasal bulgular	28
Tablo 11 Non-kanseröz endometriyumlar ile endometriyoid ve seröz karsinomlarda izlenen immünohistokimyasal bulgular	34
Tablo 12 Endometriyoid ve seröz karsinom PAX8 ilişkisi	35
Tablo 13 Hiperplastik endometriyum ve endometriyoid karsinom PAX8 ilişkisi	35
Tablo 14 Non-kanseröz endometriyum ile endometriyoid karsinom Siklin D1 ilişkisi	36
Tablo 15 Endometriyoid karsinom ve seröz karsinom Siklin D1 ilişkisi	37
Tablo 16 Endometriyoid karsinom ve seröz karsinom P53 ilişkisi	38
Tablo 17 Hiperplastik endometriyum ve endometriyoid karsinom P53 ilişkisi	38

ÖZET

Hiperplastik endometriyumda, endometriyumun endometriyoid ve seröz karsinomlarında PAX8, Siklin D1, P53 ekspresyonunun tanısal önemi

Dr. Tufan YILMAZ

Endometriyum kanserleri, kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir ve tüm kanserlerin %7'sini oluşturur. En önemli risk faktörleri, erken menarş, geç menapoz, bazı over tümörleri, polikistik over sendromu, nulliparite ve ekzojen östrojen kullanımındır. Endometriyum kanserleri, patogenez olarak östrojen bağımlı (Tip I) ve östrojen bağımsız (Tip II) olmak üzere ikiye ayrılır. Tip I endometriyum kanserinin prototipi endometriyoid karsinom, Tip II endometriyum kanserinin prototipi seröz karsinomdur. Endometriyoid karsinomlarda, hiperplastik endometriyumdan; seröz karsinomda ise seröz intraepitelial karsinomdan başlayan preneoplastik bir süreç mevcuttur.

Bu çalışmada, proliferatif endometriyumda, hiperplastik endometriyumda, endometriyumun endometriyoid ve seröz karsinomunda immünohistokimyasal olarak P53, Siklin D1 ve PAX8 ekspresyonunun tanısal önemi ve bazı prognostik faktörlerle ilişkisi incelendi. Çalışmaya 10 adet proliferatif endometriyum, 10 adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi, 10 adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi, 25 adet endometriyoid karsinom, 20 adet seröz karsinom vakası dahil edildi.

Siklin D1 ekspresyonu, endometriyoid karsinomlarda, non-kanseröz endometriyumlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinom arasında P53 ve PAX8 ekspresyonu açısından fark izlenmedi. P53 ekspresyonu histolojik tipinden bağımsız olarak ileri evre endometriyum kanserlerinde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bunun dışında immünohistokimyasal markerlar ile lenfatik ve vasküler emboli, myometriyal invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Seröz karsinomlarda P53 ve PAX8 ekspresyonu endometriyoid karsinomlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek ve birbirleriyle korele saptandı.

Anahtar kelimeler: Endometriyal hiperplazi, endometriyoid karsinom, seröz karsinom, P53, Siklin D1, PAX8

SUMMARY

Diagnostic importance of PAX8, Cyclin D1 and P53 expression in hyperplastic endometrium, endometrioid and serous carcinoma of endometrium

Dr. Tufan YILMAZ

Endometrial cancer is the most common cancer of female genital tract and accounted for %7 of all cancers. The most important risk factors are early menarche, late menopause, some ovarian tumors, polycystic ovary syndrome, nulliparity and the use of exogenous estrogen. Prototypes of type I and type II endometrial carcinomas are endometrioid carcinoma and serous carcinoma respectively. There is a preneoplastic process that starts from hyperplastic endometrium in endometrioid carcinoma and serous intraepithelial carcinoma in serous carcinoma.

In this study, diagnostic importance of P53, Cyclin D1 and PAX8 expression in proliferative endometrium, hyperplastic endometrium, endometrioid and serous carcinoma of endometrium were investigated with some prognostic factors immunohistochemically. The study included 10 cases of proliferative endometrium, 10 simple endometrial hyperplasia without atypia, 10 cases of complex atypical endometrial hyperplasia, 25 cases of endometrioid, and 20 cases of serous carcinoma.

Cyclin D1 expression in endometrioid carcinoma was statistically significant higher than non-cancerous endometrium. P53 and PAX8 expression had showed no difference in hyperplastic endometrium and endometrioid carcinoma. P53 expression was statistically higher than in advanced stage of endometrial cancer independent of histological type. Otherwise, no significant correlation was seen between the depth of myometrial invasion, lymphatic or vascular embolus and immunohistochemical markers. P53 and PAX8 expression in serous carcinomas were statistically significant higher than endometrioid carcinomas and correlated with each other.

Key words: Endometrial hyperplasia, endometrioid carcinoma, serous carcinoma, P53, Cyclin D1, PAX8

GİRİŞ

Endometriyum kanserleri, kadın genital sistemin en sık görülen kanseridir ve tüm kanserlerin %7'sini oluşturur. Dünyada her yıl yaklaşık 150.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde 39.000 yeni vaka bildirilmektedir (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2014 yılı istatistiklerine göre endometriyum kanserleri, kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal tümörlerden sonra dördüncü sıradadır (2). İki ve onuncu dekatlar arasında görülebilir, olguların çoğu postmenapozaldır, ortalama görülme yaşı 59'dur (3). Endometriyal karsinomların risk faktörleri arasında progesteron ile dengelenmemiş östrojen fazlalığı ve buna neden olan durumlar (erken menarş, geç menapoz, östrojen salgılayan over tümörleri, polikistik over sendromu, nulliparite, ekzojen östrojen kullanımı) önemli yer tutmaktadır. Bunlar dışında obezite, diyabet, hipertansiyon, aile öyküsü ve bazı herediter sendromlar (Herediter Non Polipozis Kolorektal Karsinom gibi) iyi bilinen risk faktörlerindedir (4,5). Klinik olarak asemptomatik olabileceği gibi en sıklıkla postmenapozal kanama ve menometroraji ile prezente olur (1).

Endometriyum kanserleri patogeneze bağlı olarak östrojen bağımlı (Tip I) ve östrojen bağımsız (Tip II) şeklinde iki gruba ayrılır. En sık saptanan endometriyal karsinom, tip I tümörlerin prototipi olan endometriyoid karsinomdur ve bu karsinom yapısal ve sitolojik olarak çeşitli derecelerde atipi gösteren öncül lezyonlardan başlayıp, invaziv tümör oluşumu ile devam eden bir süreç izlemektedir. Karşılanmamış östrojen bu süreçte en önemli rolü oynamaktadır. Tip II karsinomlar ise endojen ve ekzojen hiperöstrojenizm etkisinden yoksun olmaları, farklı öncül lezyon içermeleri, daha agresif davranışa sahip olmaları gibi yönlerle tip I karsinomlardan ayrılır (1,5).

PAX8 embriyonel dönemde organogenezde spesifik diferansiyasyonun sağlanması, hücre proliferasyonu, P53 inaktivasyonu yoluyla apoptoza direncin sağlanmasında görevli bir proteindir (6,7). Özellikle böbrek ve tiroid gelişimi

yanısıra kadın genital sisteminin kaynak aldığı müllerian sistemin embriyolojik farklılaşmasında transkripsiyon faktörü olarak görev yapar (8). PAX8 mutasyonları, hipotiroidizmden, foliküler adenom ve karsinoma kadar farklı tiroid hastalıklarında; renal hücreli karsinomlarda gösterilmiştir (9-11). Endometriyum karsinomlarındaki ekspresyonu ile ilgili literatürdeki az sayıda çalışmada PAX8 ekspresyonu ile P53 ekspresyonunun birbirleriyle ve kötü prognostik faktörlerle korele olduğu gösterilmiştir (12). Hiperplastik endometriyumda ekspresyonu ise araştırılmaya muhtaç durumdadır.

P53 geni 17. kromozomun kısa kolunda p13 gen bölgesinde bulunur. İnsan tümörlerinin yaklaşık % 50'sinde P53 mutasyonu vardır. P53 proteini nükleusta lokalizedir. Fizyolojik şartlarda yarı ömrü çok kısadır (20 dakika). P53'ün hücre siklusundaki temel rolü DNA hasarı bulunan hücrelerde, kontrol noktalarında ilerlemeyi yavaşlatmak ya da durdurmak ve DNA tamiri gerçekleşmezse hücreyi apoptoza yönlendirmektir. Bu nedenle genomun bekçisi olarak adlandırılır. P53 geninde mutasyon meydana geldiğinde yapısal değişikliğe uğrar, proteolizise rezistan özellik kazanır ve yarıömrü çok uzar (6 – 12 saat). Bu özellik immünohistokimyasal yöntemlerle gösterilebilmesini kolaylaştırır (1). Non-endometriyoid endometriyum kanserlerinde P53 mutasyonunun patogeneze yer aldığı bilinmektedir. Endometriyum kanserlerinde grade arttıkça P53 pozitifliğinin de arttığını gösteren çok sayıda çalışma vardır (13).

Hücre siklusu, siklinler, siklin bağımlı kinazlar (CDK) ve bunların inhibitörleri ile kontrol edilir (14). On beşten fazla siklin türü tanımlanmıştır. Siklinler hücre siklusu sırasında sentezlenirler. Hücre siklusunun G1 fazında Siklin D – CDK 4 kompleksi oluşur ve bu kompleks retinoblastom (RB) proteinini fosforile eder. Hücre çoğalmasını sağlar (1). Literatürde endometriyum kanserinde Siklin D ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (15).

Bu alışmada PAX8, Siklin D1 ve P53 ekspresyonunun proliferatif endometriyumda, hiperplastik endometriyumda; endometriyumun endometriyoid ve seröz karsinomlarında tanısal önemi; proliferatif endometriyum – hiperplastik endometriyum; hiperplastik endometriyum – endometriyoid karsinom ve seröz karsinom lezyonlarını ayırmadaki değeri ve birbirleriyle ilişkileri araştırılmıştır.

GENEL BİLGİLER

UTERUS ANATOMİSİ

Uterus, anatomik olarak önde mesane, arkada rektum komşuluğunda yer alan büyük kısmı kas dokudan oluşmuş armut şeklinde bir organdır (3). Boyutları yaş ve hormonal duruma göre değişkenlik gösterir. Yenidoğanda maternal ve plasental östrojen etkisine bağlı olarak uterus çocukluk dönemine göre daha büyük olup, uzunluğu yaklaşık 4 santimetre (cm)'dir. İlk aylarda 2,5 cm'ye geriler ve pubertede tekrar artış gösterir. Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında, 30 – 40 gram ağırlığındadır (16). Uterus, anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir. Fundus, uterusun en üst kısmı olup, tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup, tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 – 1,0 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasındaki bölümdür. Serviks ise vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığı ile periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığı ile de vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovezikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile kolon veya ileum ile komşuluk yapar. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve ureterler ile komşuluk gösterir. Uterusu yerinde tutan beş adet bağ vardır. Ligamentum latum uteri (broad ligament), uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur, uterusu pelvis yan duvarlarına bağlar. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri); uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusa tutunur. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı); serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır ve fibromuskuler dokudan zengindir. Ligamentum uterosakrale, serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanır. Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler. Uterus iki taraflı olarak internal iliak arterin dalları olan uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri overyan arter boyunca giderek

paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'ten gelir (17).

UTERUS EMBRİYOLOJİSİ

Embriyolojik dönemde mezotelin longitudinal invajinasyonu ve invajinasyon kenarlarının kaynaşmasıyla oluşan paramezonefrik duktus (müllerian duktus) kadın genital sistemi gelişiminde rol oynamaktadır. Fallop tüpleri paramezonefrik duktusların birleşmemiş kranial bölümlerinden gelişir. Duktusların kaudal birleşmiş kısımlarından ise uterovajinal primordium farklılanır, uterus ve vajinanın üst kısmı oluşur (18).

UTERUS HISTOLOJİSİ

Korpus uteri, histolojik olarak içten dışa endometriyum, myometriyum, seroza tabakaları olmak üzere üç tabakadan oluşur. Endometriyum stratum bazale ve stratum fonksiyonaleden oluşur. Stratum bazaledeki glandüler hücreler progesteron etkisine yanıt vermez ve sürekli proliferatif karakterdedir. Stratum fonksiyonaledeki glandüler hücreler hem östrojen hem de progesterona iyi yanıt verir. Myometriyum, düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Myometriyumun 1/3 iç tabakası olan subendometriyal tabaka, endometriyumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır. Seroza, korpus uteri ön ve arkadan, serviks uteri ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır. Serviks uteri histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve çok katlı keratinize olmayan, glikojen içeren skuamöz epitelle döşeli etkoserviks ve bunun dışında fibröz, muskuler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur (19,20).

ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLER

Endometriyal hiperplazi, proliferatif endometriyuma göre gland/stroma oranının artmasıyla birlikte çok sayıda kistik dilate, irregüler şekilli glandların proliferasyonudur. Atipisiz ve atipili olarak ikiye ayrılır. Bunlar da basit ve kompleks olarak iki alt tipe bölünür (Tablo 1) (5). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan bu sınıflamanın amacı, hiperplazi tiplerinin kansere ilerleme olasılığını belirlemektir. Basit atipisiz hiperplazilerde %1, kompleks atipisiz hiperplazilerde %3, basit atipik hiperplazilerde %8, kompleks atipik hiperplazilerde %29 oranında kansere progresyon görülmektedir. Glandların kompleks arşitektürde olması karsinoma progresyonu arttırsa da atipi kadar etkili değildir. Basit atipik hiperplaziler oldukça nadir olduğu için atipik hiperplazileri kompleks olarak kabul edebiliriz (21).

Tablo-1: Dünya Sağlık Örgütü'ne göre endometriyal hiperplazi sınıflaması

Tipik Hiperplaziler	Atipik Hiperplaziler
Basit hiperplazi atipi içermeyen	Basit atipik hiperplazi
Kompleks hiperplazi atipi içermeyen	Kompleks atipik hiperplazi

Histopatolojik olarak, atipi içermeyen basit hiperplazide, gland/stroma oranında gland lehine artış izlenir. Glandlar arasında şekil ve boyut farkı vardır. Glandların bir kısmı kistik genişlemiştir. 3-4 sıralı psödostratifiye epitelle döşelidir. Epitel hücreleri proliferasyon fazındaki gibi uzun, oval, düzenli sınırlı çekirdeklere, dar amfofilik sitoplazmalara sahiptir. Nüklusları bazal membrana diktir ve kromatin düzenli dağılımlıdır. Mitoz izlenebilir. Stroma hücreden zengin ve kompakt yapıdadır. Bu bulgulara ek olarak hücresel atipinin görülmesi, basit atipi içeren hiperplazi olarak tanımlanır (3,22,23).

Kompleks hiperplazide ise, glandlar hem stromaya hem lümene doğru, çıkıntılar göstererek daha kompleks görünüm kazanırlar. Glandlar, sırt sırta

vermiştir. Arada dar bir stroma mevcuttur. Ek olarak hücrel atipi varlığında kompleks atipik hiperplazi olarak tanımlanır.

Endometriyal hiperplazide tanımlanan atipide, hücreler morfolojik olarak, iri yuvarlak çekirdekli, kromatin paterni çekirdek membranı etrafında yoğunlaşan, nükleolusu seçilebilen, belirgin polarite kaybı ve gerçek sıralanma artışı olan hücrelerdir. Atipik hücrelerin sitoplazmaları geniştir ve eozinofiliktir. Atipi bulguları fokal de olabilir, hatta normal ve atipik hücreler aynı glandda görülebilir (3,22,24,25).

Küretaj materyallerinde ve küçük biyopsi örneklerinde atipik kompleks hiperplazi ile iyi diferansiye endometriyoid karsinomu ayırt etmek zordur. Glandların sırt sırta vererek arada stromanın kalmaması ve kribriform yapılanma, yaygın adenopapiller yapıların varlığı karsinom lehine olan bulgulardandır. Ayrıca karsinomlarda stroma normal endometriyal stromadan daha fibrotik ve eozinofilik görünümlü olup desmoplazi belirgindir (3,5,24,26–28).

ENDOMETRİYAL KARSİNOMLAR

Epidemiyoloji ve İnsidans

Endometriyum kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (1). Dünya çapında her yıl 150.000 yeni vaka ile gelişmiş ülkelerde kadınlarda görülen dördüncü en sık tümördür (29,30).

Tipik olarak yaşlılarda görülür, tanı anında hastaların %80'i postmenapozal dönemdedir. Bununla birlikte her yaş grubunda görülebilir. Çoğu endometriyal kanser sporadik iken %5 hastada aile öyküsü vardır (31). En sık klinik bulgu postmenapozal kanamadır (32).

Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Sporadik endometriyal karsinomlar için, moleküler bulgular, morfolojik özellikler ve klinik davranışla korele olan dual karsinogenez modeli mevcuttur. Bu modelde tip I ve tip II olmak üzere iki tip endometriyal karsinom vardır (33).

Östrojen bağımlı (Tip I) tümörler vakaların %80 – 85'ini, östrojen bağımsız (Tip II) tümörler ise vakaların %10- 15'ini oluşturur. Östrojen bağımlı tümörler daha düşük evreli olup genellikle endometriyoid tiptedir (5,32). Sıklıkla endometriyal hiperplazi zemininde gelişir. PTEN, β -katenin, k-ras mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi en sık görülen genetik değişikliklerdir (34).

Östrojen bağımsız (Tip II) tümörler ise daha yüksek evrelidir. Bu tip kanserlerin ekzojen ve endojen östrojen artışı ile ilişkisi yoktur. Sıklıkla P53 tümör supresör gen mutasyonu ve çeşitli kromozomlarda heterozigosite kaybı görülür (34,35).

Endometriyum kanserinde risk faktörleri östrojen replasman tedavisi, şişmanlık, diyabet, erken menarş, geç menapoz, nulliparitedir (35–44).

Ekzojen ya da endojen nedenlerle progesteronla dengelenmemiş östrojen artışı endometriyal karsinomların etyolojisindeki temel faktördür. Süre ve doz arttıkça kanser riski de artmaktadır. Kombine oral kontraseptif kullanımı bu nedenle riski azaltır (35,40).

Obezite iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür. Yağ dokuda androjenlerin periferal aromatzasyonu ile östrojene dönüşümü artar (40). Diyabet bağımsız risk faktörü olup riski 1,2 – 2,1 arasında arttırır. Diyabetiklerde serum östrojen düzeyleri de diyabetik olmayan bireylere göre yüksek bulunmuştur (43).

Menarş yaşı büyüdükçe kanser riski azalır (35,40). 52 yaşından sonra menapoza giren kadınların kanser riskinin; 45 yaşından önce menapoza giren kadınlara göre 1.5 – 2.5 kat yüksek olduğu saptanmıştır (40).

Yapılan çalışmalarda, doğum yapmamış kadınlarda endometriyum kanseri riskinin doğum yapmış olanlara göre yüksek olduğu saptanmıştır (41).

Sigara kullanımının etyolojideki yeri açık değildir. Bazı çalışmalar sigara içiminin endometriyum kanseri riskini düşürdüğünü göstermektedir (35,41).

Total kalori ve total protein alımı; et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağ tüketimi kanser riski ile ilişkilidir. Diyet yanı sıra enerji tüketiminin azalması hareketsiz yaşam da belirlenmiş risk faktörlerindedir (41,45).

Makroskopik Özellikler:

Endometriyal karsinomlar genellikle uterin korpus yerleşimlidir. Tipik karsinom, ekzofitik bazen polipoid, yüzeysel sıklıkla ülserli beyaz renklidir. Myometriyal invazyon ile uterusun büyümesine neden olabilir (5).

Gradeleme

Tip I endometriyal karsinomlarda gradeleme FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) sistemine göre arşitektürel (yapısal) ve nükleer özellikleri dikkate alınarak yapılmaktadır. Histolojik grade solid alanların oranına nükleer grade ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir (Tablo 2). Solid alan değerlendirilirken skuamöz komponent dikkate alınmamalıdır. Nükleer grade 1’de nükleuslar oval, hafif iri, kromatin dağınık görünümündedir. Grade 3’te nükleuslar belirgin iri ve pleomorfik, irregüler, kaba kromatinli, belirgin eozinofilik nükleollüdür. Grade 2 ise bu ikisi arasında özelliklere sahiptir (Tablo 3) (5).

Tablo-2: FIGO Histolojik Gradeleme Sistemi

Grade 1	%5’ten az solid alan
Grade 2	%5 – 50 solid alan
Grade 3	%50’den fazla solid alan

Tablo-3: FIGO Nükleer Gradeleme Sistemi

Grade 1	Nükleus oval, hafif büyük, ince dağınık kromatin
Grade 2	Grade 1 ve 3 arası özelliğe sahip
Grade 3	Nükleus belirgin büyük, pleomorfik, düzensiz kaba kromatin, belirgin eozinofilik nükleol

Morfolojik Tipler:

Endometriyum tümörlerinin sınıflaması Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en son 2014 yılında yapılmıştır (Tablo 4) (5).

Tablo-4: Endometriyumun epitelial tümörlerinde WHO 2014 Sınıflaması

1- Endometriyoid Karsinom
-Skvamöz diferansiyasyon gösteren varyant
-Villoglandüler varyant
-Sekretuar varyant
2- Müsinöz Karsinom
3- Seröz Endometriyal İntraepitelial Karsinom
4- Seröz Karsinom
5- Berrak Hücreli Karsinom
6- Nöroendokrin Tümörler
-Düşük dereceli nöroendokrin tümör
-Yüksek dereceli nöroendokrin tümör
7- Mikst Hücreli Karsinom
8- Adiferansiye Karsinom
9- Dediferansiye Karsinom

1-Endometriyoid Karsinom

Endometriyal karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların % 75'inden fazlasını oluşturur. Glandların görünümü endometriyumun proliferatif fazına benzediği için bu adı almıştır. Makroskopik olarak ekzofitik bazen polipoid gelişim gösterir. Hemorajik alanlar içerebilir, genellikle nekroz izlenmez. Gradeleme arşitektürel ve nükleer özelliklere göre yapılır (Bkz. Tablo 2 ve Tablo 3). Mikroskopik incelemede tümör küboidal veya alçak kolumnar epitelle döşeli

irregüler kompleks glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılabilir ya da tamamen sırt sırta olabilir (3).

Endometriyal karsinomun stroması genellikle desmoplastiktir. Köpüksü histiyositler görülebilir. Bu hücreler tümör nekrozu sonucu ortaya çıkar ve karsinom lehine bir bulgudur. Bununla birlikte bu hücreler hiperplastik endometriyumda ve proliferatif epitel değişikliklerinde de görülebilir. İmmünohistokimyasal özellikleri endometriyal stroma hücrelerinden çok histiyosite uyar. Bu hücrelerde benign endometriyal poliplerin stromasında görülen müsün içeren makrofajların aksine; yağ pozitif, müsün negatiftir (46).

Endometriyoid karsinomda uterusun non-neoplastik endometriyumu sıklıkla hiperplastiktir ve nadiren normal proliferatif veya sekretuar karakterdedir (47).

Endometrioid Karsinomun Histopatolojik Varyantları

a- Skuamöz diferansiyasyon gösteren karsinom

Çoğu endometrioid karsinomda skuamöz diferansiyasyon mevcuttur; ancak %10 ve daha fazla olduğu zaman 'skuamöz diferansiyasyon gösteren endometriyoid karsinom' olarak isimlendirilmektedir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren ya da göstermeyen endometriyal karsinomlar arasındaki fark klinik olarak önemsizdir. Histolojik grade belirlenirken skuamöz ya da morüler elementler (sitoplazmik sınırları belirgin olmayan, belirgin keratinizasyon göstermeyen hücrelerin sıklıkla yuvarlak konturlu tabaka benzeri proliferasyonu) solid komponentin parçası sayılıp derece yükseltilmemelidir (5,28).

İyi diferansiye tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümeninde yer alır. Hücreler oval-iğsi şekilli olup interselüler köprüleşmelere sahiptir. Mitoz nadirdir. Keratin yapıları sıktır. Yüksek dereceli tümörlerde ise skuamöz kısım daha atipiktir ve gland dışına uzanır (3).

b-Villoglandüler karsinom

En sık görülen endometriyoid karsinom varyantıdır. Hafif – orta derecede atipi gösteren oval nükleuslu stratifiye kolumnar hücrelerle döşeli, ince santral korları olan villöz yapılar ile karakterizedir. Mitotik aktivite değişkendir. Atipik mitoz çok nadirdir. Süperfisyal myometriyal invazyon yaparlar. Tedavisi ve prognozu endometriyoid karsinomla aynıdır (5).

c-Sekretuar karsinom

Nadir görülen bir varyantıdır. İyi diferansiye glandları döşeyen tek sıralı hücrelerde sekresyon fazındaki endometriyumla benzer şekilde subnükleer vakuolizasyon mevcuttur (5,48). Ayırıcı tanıda berrak hücreli karsinom düşünülmelidir. Berrak hücreli karsinom, sıklıkla papiller, solid ve kistik büyüme paterni gösterir. Belirgin nükleer atipi mevcut olup, karakteristik hobnail hücreleri görülür.

2- Müsinöz Karsinom

Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzeyen nadir bir varyantıdır. Endometriyal karsinomların çoğunda müsin görülür ancak müsinöz karsinom bol müsin içeren bazalde yerleşmiş nükleuslara sahip hücrelerden oluşur. Genelde düşük dereceli ve minimal invazivdir. Prognozu çok iyidir (3,5).

Ayırıcı tanıda endoserviksin primer müsinöz adenokarsinomu düşünülmelidir. Ayırıcıda immünohistokimya önemlidir. Endometriyal karsinomda östrojen reseptörü (ER) (+), vimentin (+), karsinoembriyonik antijen (CEA) (-) iken; endoservikal müsinöz adenokarsinomda tersi bulgular görülür (3,49).

3- Seröz Endometriyal İntraepiteliyal Karsinom

Seröz karsinomun öncül lezyonudur. Sıklıkla ileri yaşta atrofik endometriyumda ya da polip zemininde izlenir. Stromal invazyon olmaksızın, seröz karsinomla benzer sitolojik özellikler gösterir. Minimal invazyonlu seröz

karsinomdan ayırımı çok zor olduğundan ‘minimal uterin seröz karsinom’ terimi kullanılması tavsiye edilmektedir.

4- Seröz Karsinom

Tip II endometriyal karsinomdur. Genellikle postmenapozal kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriyumdan gelişir (19). Overin seröz karsinomuna benzeyen agresif davranışlı endometriyal karsinomdur. Kompleks papiller patern, belirgin sitolojik atipi, bazıları atipik morfolojide artmış sayıda mitoz, nekroz, psammom cisimciği, çoğunlukla derin myometriyal invazyon ile karakterlidir. Ekzojen ya da endojen hiperöstrojenizm ile ilişkisi yoktur (3,5).

5- Berrak Hücreli Karsinom

Hücre sınırları belirgin bol miktarda glikojen içeren geniş berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşur. Morfolojik olarak over, vaginal ve servikal berrak hücreli karsinoma benzer. Papiller yapı gösteren ‘hobnail’ hücreler içerir. Yüksek gradeli olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup, agresif gidişlidir (3,5,50).

6- Nöroendokrin Tümör

Oldukça nadirdir, %1 oranında görülür. Histolojik olarak diğer organların nöroendokrin tümörleri ile aynıdır. Küçük hücreli karsinom, küçük, dar, hiperkromatik nükleuslu, granüler sitoplazmalı, belirsiz nükleollü yapıya sahip hücrelerden oluşur. Büyük hücreli karsinomda ise nöroendokrin diferansiyasyon gösteren, sitolojik ve arşitektürel olarak küçük hücreli karsinom özelliği göstermeyen iri andiferansiye hücreler izlenir. Trabeküler, organoid gelişim paterni ve rozet yapıları izlenir. Ülserasyon, nekroz, bazıları atipik morfolojide mitozlar mevcuttur. Kötü prognozludur (51).

7- Mikst Hücreli Karsinom

Bir endometriyal karsinom iki veya daha fazla tipin kombinasyonundan oluşabilir. Mikst karsinom diyebilmek için bir komponentin tümörün en azından %5'ini oluşturması gereklidir (5). Mikst seröz ve endometriyoid karsinomlarda %25 kadar seröz komponent bulunuyorsa tümör saf seröz karsinom gibi davranmaktadır (52).

8- Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

Epiteliyal yapıda ancak glandüler ya da skuamöz diferansiyasyon göstermeyen, herhangi bir kategoriye sokulamayan tümörlerdir. %1–2 oranında görülür (5). Hücrelerin morfolojisine göre ayırıcı tanıya girebilecek yüksek dereceli sarkomlar, malign mikst müllerian tümörler ve nöroendokrin karsinomlar açısından geniş bir immünohistokimyasal panel yapılmalıdır (53).

Evreleme

Cerrahi evreleme tanı sırasında hastalığın yayılımını belirlemek için gereklidir. Prognozu öngörmeye ve tedavi şemasının oluşturulmasında yararlanır. Cerrahi evreleme için histerektomi materyali yanında, adneksler, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu, peritoneal sıvı sitolojisi gereklidir (3,5). Evreleme FIGO sınıflamasına göre yapılır (Tablo 5).

Tablo 5: Endometriyum Tümörlerinde Cerrahi Evreleme, FIGO, 2010

Evre I:	Tümör korpus uteri içinde sınırlı
IA:	Myometriyal invazyon yok ya da %50'den az
IB:	%50 ya da daha fazla myometriyal invazyon
Evre II:	Servikal stromal invazyon var ancak tümör uterus dışına çıkmamış
Evre III:	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
IIIA:	Seroza ve/veya adneks invazyonu
IIIB:	Vajinal ve/veya parametriyal tutulum
IIIC:	Pelvik/ paraaortik lenf nodu metastazı
IIIC1:	Pelvik lenf nodu metastazı
IIIC2:	Paraaortik lenf nodu metastazı
Evre IV:	Mesane ve/veya bağırsak invazyonu veya uzak metastaz
IVA:	Mesane ve/veya bağırsak mukoza invazyonu
IVB:	Uzak metastaz; intraabdominal metastaz ve inguinal lenf nodu metastazı dahil

Prognostik Faktörler

Evre: Tanı anında tümörün yaygınlığını gösteren en önemli prognostik faktördür (54). Myometriyal invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz durumu tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (3,5).

Histolojik Grade: Histolojik grade arttıkça beş yıllık sağkalım oranı düşmektedir (5). Evre I ve II endometriyoid karsinomlarda 5 yıllık sağkalım oranları grade I’de %94; grade II’de %84; grade III’te %72 tespit edilmiştir (3).

Histolojik Tip: Biyolojik davranışın ve prognozun öngörülmesinde önemlidir (54). Seröz ve şeffaf hücreli tip, endometriyoid tipe göre daha agresif gidişlidir (3,5). Prognoz açısından bakıldığında, 5 yıllık survey oranları tip I tümörler için % 80–90 iken, tip II tümörler için %10–30 oranındadır (55). Grade I endometriyoid karsinomda özellikle sekretuar tipte prognoz mükemmel yakındır (4).

Myometriyal İnvazyon Derinliği: Tümörün grade’inden bağımsız olarak prognoza etkilidir. FIGO’ya göre, evre I tümörler, myometriyumun üst ya da alt yarısını invaze etmelerine göre sırasıyla evre IA ve evre IB şeklinde sınıflandırılır. Evre IB tümörler, evre IA tümörlere göre daha kötü seyirlidir (3,54).

Myometriyal invazyon değerlendirilirken, adenomyozis odağı içine karsinom yayılımından ayrılmalıdır. Maksimum invazyon derinliğinden daha alt seviyedeki adenomyozis odağı içinde karsinom varlığı prognozu kötüleştirmez (56–58).

Servikal İnvazyon: Kötü prognoz ile ilişkilidir ve uterusu sınırlı, ama servikse uzanım gösteren tümörler evre II olarak sınıflandırılır (Bkz. Tablo 5). Servikal tutulum, yüksek grade, invazyon derinliği ve tümör hacmiyle birliktelik gösterir (3).

Lenfatik ve Vasküler İnvazyon: Endometriyoid karsinomda nadir olmakla birlikte sıklığı derin myometriyal invazyon, azalmış diferansiyasyonla birlikte artar (3,59).

Periton Sitolajisi: Periton sıvısı pozitifliğinin sıklıkla yüksek derece, derin myometriyal invazyon ve ekstrauterin yayılım gibi yüksek risk faktörleri ile birliktelik gösterdiği bilinmektedir. Uterus içine sınırlı evre I ve II tümörlerde tek başına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışmalıdır (3,60,61).

Atipik Endometriyal Hiperplazi Varlığı: Atipik hiperplazi ve metaplazinin (özellikle silyalı ve eozinofilik) varlığı, myometriyal invazyon olmaması ve düşük tümör grade'i ile ilişkilidir (3,62).

Steroid Reseptörler: Endometriyal karsinomların büyük kısmı östrojen (ER) ve progesteron (PR) reseptörü barındırır. Tümördeki steroid reseptör miktarı, histolojik grade, FIGO evresi ve survey süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens ve uzun sağkalım ile birliktelik gösterir (54).

Proliferasyon Markerları: Ki-67, hücre proliferasyonunu ölçmede kullanılan önemli bir belirleyicidir. Seröz ve şeffaf hücreli karsinomda, endometriyoid karsinoma göre daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir (63).

Ploidi: Diploid tümörler daha az agresif hücre tipleri, yüzeysel invazyon, düşük histolojik grade ile birlikte olma eğilimindedir. Sağkalım süreleri daha uzundur (54, 64).

P53 Overekspresyonu: Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkilidir (65). Endometriyal karsinomların daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak hücreli

tiplerinde P53 mutasyonu endometriyoid tipe göre daha yüksek oranda saptanmıştır (4,5,55).

HER – 2/neu Ekspresyonu: Tirozin kinaz aktiviteli transmembran büyüme faktörü reseptörünün ürünü bir protoonkogendir. Overekspresyonu, ileri evre, azalmış diferansiyasyon, agresif hücre tipi ve derin myometriyal invazyon ile ilişkilidir (66).

Mikrosatellit İnstabilite (MSI): Mikrosatellitler tekrarlayan deoksiribo nükleik asit (DNA) sekanslarıdır. Tekrarın sık olması sebebiyle replikasyon sırasında hasara açık bölgelerdir. DNA mismatch tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar mikrosatellit hasarının giderilememesi ile sonuçlanır. MSI, iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (67,68).

Anjiyogenez ve Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü: Tümörün büyümesi ve yayılımı, yeni damar oluşumuna (neovaskülarizasyona) bağlıdır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu, önemli bir kötü prognoz göstergesidir (54).

Yaş ve Irk: Genç kadınlarda tümör daha yüzeysel ve daha düşük derecede olma eğilimindedir. Beyaz kadınlarda prognoz daha iyidir (3).

P53

P53 geni, 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir. İnsan tümörlerinin yaklaşık %50'sinde P53 mutasyonu vardır. P53 proteini nükleusta lokalizedir. Fizyolojik şartlarda yarı ömrü çok kısadır (20 dakika). DNA zedelenmesi durumunda ekspresyonu artar ve DNA'ya bağlanarak pek çok genin transkripsiyonunu stimüle eder. Siklusun G1 fazından S fazına geçişini engeller. Bunu siklin bağımlı kinaz (SDK) inhibitörü olan p21 yapımını artırarak gerçekleştirir. Hücre siklusu durunca, DNA onarımına yardımcı proteinlerin ekspresyonunu artırır. Şayet hasar onarıldıysa MDM2 geni aktive olur bu gen de P53'ü inaktive eder. Ancak hasar onarılamadıysa

P53 hasarlı hücreyi apoptoz ile ortadan kaldırır. Bu nedenle genom bekçisi olarak isimlendirilir (1).

SİKLİN D1

Hücrelerin hücre siklusuna girişi ve ilerleyişi, siklinlerin seviyeleri ve aktivitelerindeki değişiklik ile kontrol edilir. Hücre siklusunun spesifik fazlarında çeşitli siklinlerin seviyeleri artış gösterir, daha sonra hızla düşer ve hücre, siklusun bir sonraki fazına girer. Siklinler, fonksiyonlarını siklin bağımlı kinazlarla (CDK) kompleks oluşturarak gerçekleştirirler. CDK'lar hücre siklusu sırasında inaktif formda yapılırlar. Siklinlerle bağlandıktan sonra fosforile olarak aktif forma dönüşürler. Siklinler ise hücre siklusunun spesifik fazlarında sentezlenirler, görevleri CDK'ları aktive etmektir. Her ne kadar hücre siklusundaki her basamak önemli ise de G1'den S fazına geçiş hücre siklusundaki çok önemli bir kontrol noktasıdır. Hücre büyüme sinyali aldığı anda D tipi siklinler sentezlenir. D tipi siklinler çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir (30 dakika) ve sentezleri büyüme faktörüne bağımlıdır. Bu durum D tipi siklinlerin büyüme faktörü sensörü gibi davrandığı fikrini doğurmuştur. Siklin D1, Siklin D2, Siklin D3 olmak üzere üç tip siklin D vardır. Bunlar CDK4 ve CDK6'ya bağlanırlar ve G1'in erken safhalarında stimüle olurlar. G1'in geç dönemlerinde ise SiklinE'lerin sentezi uyarılır. SiklinE'ler CDK2'ye bağlanırlar. Siklin D-CDK4, SiklinD-CDK6, SiklinE-CDK2 kompleksi retinoblastom proteinini fosforile eder. Bu noktadan sonra hücre S fazına girer ve DNA sentezi başlar. Siklin salınımını etkileyen bir mutasyon hücrenin kolayca S fazına girmesine neden olur (1,15).

PAX8

PAX korunmuş gen ailesi gelişimsel biyolojide ve bazı hastalıklarda önemli rol oynayan transkripsiyon faktörlerini kodlayan dokuz adet üyeden oluşur. Fetal gelişim süresince terminal diferansiyasyonda görev alır (69). Örneğin meyve sineğinde yapılan çalışmalarda, PAX6 mutasyonuna sahip heterozigot bireylerde aniridi ya da iris yokluğu gibi bazı göz anomalileri, homozigot bireylerde göz yapılarının tümüyle yokluğu gösterilmiştir (70). Bu ailenin bir üyesi olan PAX8 özellikle, tiroid, böbrek

ve kadın genital sisteminin gelişiminde düzenleyici role sahiptir. Organogenezdeki bu rolleri yanında P53 baskılaması yoluyla antiapoptotik etki gösterir. Hipotiroidizmden, tiroid adenom ve karsinomlarına kadar pek çok tiroid hastalığında; nefrojenik adenom, Wilms tümörü ve renal hücreli karsinomda rol oynuyor olması tanısal araç olarak kullanılmasını sağlamıştır (6, 8-11).

GEREÇ VE YÖNTEM

‘Hiperplastik endometriyumda, endometriyumun endometriyoid ve seröz karsinomlarında PAX8, Siklin D1, P53 ekspresyonunun tanısal önemi’ adlı tez çalışmamız için Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırma Projeleri komisyonu tarafından 09/07/2014 tarih ve 04 sayılı kurul kararı ile onay alınmıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı’nda 2005 – 2014 yılları arasında histerektomi materyallerinde tanı almış 25 adet endometriyoid karsinom, 20 adet seröz karsinom, 10 adet proliferatif endometriyum, 10 adet basit atipisiz hiperplazi gösteren endometriyum, 10 adet kompleks atipik hiperplazi gösteren endometriyum olmak üzere toplam 75 olgu retrospektif olarak incelendi. Olgulara ait hematoksilen–eozin (H&E) boyalı arşiv preparatları yeniden değerlendirildi. Tümörü en iyi temsil eden blok saptanarak immünohistokimyasal çalışma için yeni kesitler almak üzere seçildi. Hastalara ait standart nüfus bilgileri, tümöral olgularda serviks ve adneks tutulumu, lenfatik ve vasküler emboli, lenf nodu metastazı gibi bilgiler hastalara ait patoloji raporlarından elde edildi.

Olgulara ait cerrahi evreleme FIGO 2010 sınıflamasına göre tekrar değerlendirildi. Bu değerlendirme sırasında myometriyal invazyon, serviks ve adneksiyel tutulum durumu dikkate alındı. Histolojik tiplendirme ise WHO’ya göre yapıldı. Seçilen parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı pozitif yüklü lamlara immünohistokimya boyama yapmak üzere 5 mikron kalınlığında yan yana yeni kesitler alındı.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL İNCELEME

PAX8, P53 ve Siklin D1 boyanacak poly-L-lizinli pozitif yüklü lamlara alınan doku örnekleri avitin-biotin peroksidaz tekniği kullanılarak boyandı. Bir gece etüvde deparafinizasyon için 50 C’de bekletilen kesitler, ksilende berraklaştırılıp, alkol içerisinde rehidrate edildi. Antijeni açığa çıkarmak için, 10mM sitratlı tampon (pH6)

içerisinde mikrodalga fırında 20 dakika ısıtıldı. Aynı tampon içerisinde 30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3'lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 15 dakika bekletildi. Daha sonra kesitlerin immünohistokimyasal olarak boyanması tüm boyama basamaklarını sabit ısı ve koşullarda gerçekleştiren tam otomatik immünohistokimya cihazında (VENTANA, Benchmark/LT, Ventana Medical Systems, USA) gerçekleştirildi. Otomatik boyama yapılan kesitlere, primer antikor olarak, PAX8 fare monoklonal antikor (Klon MRQ-50, kullanıma hazır), P53 fare monoklonal antikor (Klon DO-7, kullanıma hazır), Siklin D1 tavşan monoklonal antikor (Klon SP4-R, kullanıma hazır) kullanılarak hedeflenen proteinler görünür hale getirildi (Tablo 6). Antikorlar ile inkübasyon süreleri 2 saat uygulandı. Sonra sırasıyla %70'lik alkolde 2 dakika, %80'lik alkolde 2 dakika, %95'lik alkolde 2 dakika ve absölu alkolde 2 dakika bekletildi. Havada kurutulduktan sonra ksilolde, 15 dakika bekletilen kesitler entellan ile kapatıldı.

Tablo 6: Kullanılan immün belirleyicilerin klon ve markaları

İmmünohistokimyasal marker	Klon	Marka
PAX8	MRQ-50	Ventana
SiklinD1	SP4-R	Ventana
P53	DO-7	Ventana

Siklin D1, P53, PAX8 için nükleer boyanmalar pozitif, bunun dışındaki boyanmalar (sitoplazmik, paranükleer) negatif kabul edilerek değerlendirildi. Siklin D1'in pozitif kontrolü normal tonsil dokusuydu. P53 için kolon adenokarsinomu, PAX8 için renal hücreli karsinom kullanıldı.

İmmünohistokimyasal boyanma değerlendirilirken her olguda her bir antikor için kesitin tamamı ışık mikroskopunun (Olympus Bx51) x4, x10, x20, x40 büyütmesinde tarandı. Boyanmanın en yoğun olduğu alanlarda mikroskopun x40'lık büyütmesinde, tümör dokusunda 1000 hücre sayılarak nükleer pozitif boyanan hücrelerin oranı hesaplandı. Her bir antikor için uygun skorlama yapıldı.

Siklin D1, P53, PAX8 için semikantitatif gradeleme sistemi kullanılarak, literatür bilgileri ışığında hücrelerin boyanma oranları beş kategoride incelendi:

-:boyanma yok

+:<%25 hücrede boyanma

++: %25 ile %50 arası hücrede boyanma

+++ : %50 ile %75 arası hücrede boyanma

++++: >%75 hücrede boyanma

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler SPSS 21.0 paket programıyla analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma ve kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız grup farklılıkların karşılaştırılması için Varyans Analizi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar için $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

KLİNİKOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya alınan 75 hastanın 10 tanesi proliferatif endometriyum, 10 tanesi basit atipisiz endometriyal hiperplazi, 10 tanesi kompleks atipik endometriyal hiperplazi, 25 tanesi endometriyoid karsinom, 20 tanesi seröz karsinom tanılıdır. Proliferatif endometriyum tanılı hastaların yaşları 45-52 arasında (ort:49.4±2,4); basit atipisiz endometriyal hiperplazi tanılı hastaların yaşı 26-70 arasında (ort:45.9±11.1); kompleks atipik endometriyal hiperplazi tanılı hastaların yaşı 35-67 arasında (ort:52.9±10.1); endometriyoid karsinom tanılı hastaların yaşı 41-68 arasında (ort:55.7±6.5); seröz karsinom tanılı hastaların yaşı 52-81 (ort:65.3±8.0) arasındadır (Tablo 7).

Tablo 7: Tanılara göre yaş dağılımları

Tanı	Sayı	Yaş, ort±SD
Proliferatif Endometriyum	10	49,4±2,4
Basit Atipisiz Endometriyal Hiperplazi	10	45,9±11,1
Kompleks Atipik Endometriyal Hiperplazi	10	52,9±10,1
Endometriyoid Karsinom	25	55,7±6,5
Seröz Karsinom	20	65,3±8,0

Yirmi beş endometrioid karsinom ve yirmi seröz karsinom vakasının tamamı total abdominal histerektomi ± pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu şeklindedir. Yirmi beş endometrioid karsinom ve yirmi seröz karsinom vakasında serviks tutulumu, adneks tutulumu, myometriyal invazyon derinliği, evre, lenfatik ve vasküler emboli varlığı değerlendirilmiştir. 25 endometrioid karsinom vakasının 7 tanesine, 20 seröz karsinom vakasının da 4 tanesinde lenf nodu diseksiyonu yapılmadığından lenf nodu durumu 18 endometrioid karsinom ve 16 seröz karsinom vakası arasında değerlendirilmiştir.

Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasının 15 tanesi (%60) FIGO ‘ya göre evre IA; 7 tanesi (%28) evre IB; 3 tanesi (%12) evre IIIA olarak değerlendirilmiştir. Yirmi seröz karsinom vakasının 9 tanesi (%45) FIGO’ya göre evre IA; 4 tanesi (%20) evre IB; 1 tanesi (%5) evre IIIA; 3 tanesi (%15) evre IIIC; 3 tanesi (%15) evre IVB olarak tespit edilmiştir. 22 endometriyoid karsinom vakası (%88) erken evre (Evre I); 3 endometriyoid karsinom vakası ileri evre (Evre II-III-IV) saptanmıştır. 20 seröz karsinom vakasından 13 tanesi (%65) erken evre (Evre I); 7 tanesi ileri evre (%35) (Evre II-III-IV) saptanmıştır. Endometriyoid karsinomlar ile seröz karsinomlar arasında tanı anındaki evre açısından (erken evre-ileri evre) istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05) (Tablo 8).

Tablo 8: Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipe göre evre dağılımı

Tanı	Sayı ve Yüzde	Evre
Endometriyoid karsinom	15 (%60)	IA
	7 (%28)	IB
	3 (%12)	IIIA
Seröz karsinom	9 (%45)	IA
	4 (%20)	IB
	1 (%5)	IIIA
	3 (%15)	IIIC
	3 (%15)	IVB

Yirmi beş endometriyoid ve yirmi seröz karsinom vakasının klinikopatolojik özellikleri tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9:Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipe göre klinikopatolojik özellikler

Patolojik Özellik	Endometriyoid n (%)	Seröz n (%)
Serviks Tutulumu		
Var	1 (%4)	2 (%10)
Yok	24 (%96)	18 (%90)
Adneks Tutulumu		
Var	3 (%12)	5 (%25)
Yok	22 (%88)	15 (%75)
Myometriyum İnvazyonu		
1/2 Üst	14 (%56)	12 (%60)
1/2 Alt	11 (%44)	8 (%40)
Lenfovasküler Emboli		
Var	9 (%36)	12 (%60)
Yok	16 (%64)	8 (%40)
Lenf Nodu		
Pozitif	0 (%0)	7 (%44)
Negatif	18 (%100)	9 (%56)
Lenf Nodu Diseksiyonu		
Yapılmış	18 (%72)	16 (%80)
Yapılmamış	7 (%28)	4 (%20)

Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasının 3 tanesinde (%12) adneks; 1 tanesinde (%4) hem adneks hem serviks tutulumu mevcuttur. 22 tanesinde (%88) tümör uterin korpusta sınırlıdır. Yirmi seröz karsinom vakasının 2 tanesinde (%10) serviks ve adneks tutulumu; 5 tanesinde (%25) adneks tutulumu mevcuttur. 15 tanesinde serviks ve/veya adneks tutulumu saptanmamıştır (Bkz. Tablo 9).

Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasının 14 tanesinde (%56) tümör üst 1/2 myometriyumda sınırlıdır. 11 vakada (%44) tümör alt 1/2 myometriyumu infiltre

etmiştir. Yirmi seröz karsinom vakasının 12 tanesi (%60) üst 1/2 myometriyumda sınırlıdır. 8 vakada (%40) tümör alt 1/2 myometriyumu infiltre etmiştir. Endometriyoid karsinomlar ile seröz karsinomlar arasında myometriyal invazyon derinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Bkz.tablo 9).

Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasının 9 tanesinde (%36); yirmi seröz karsinom vakasının 12 tanesinde (%60) lenfatik ve vasküler emboli görülmüştür. 16 endometriyoid karsinom (%64), 8 seröz karsinom vakasında (%40) lenfatik ve vasküler emboli izlenmemiştir. Endometriyoid karsinom ile seröz karsinomlar arasında lenfatik ve vasküler emboli varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Bkz.tablo 9).

Çalışmaya alınan 18 endometriyoid (%72) ve 16 seröz karsinom vakasında (%80) lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Endometriyoid karsinom vakalarının hiçbirinde lenf nodu tutulumu görülmemiştir. 16 seröz karsinom vakasının 7 tanesinde (%44) lenf nodu tutulumu mevcuttur. 9 adet seröz karsinom vakasında (%56) lenf nodu tutulumu görülmemiştir. Tümör tipi ile lenf nodu tutulumu ilişkisi lenf nodu pozitif vaka sayısı az olduğundan istatistiksel olarak değerlendirilememiştir; ancak 7 lenf nodu pozitif vakanın hepsinin (%100) seröz karsinom vakası olması dikkati çekmiştir.

İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR:

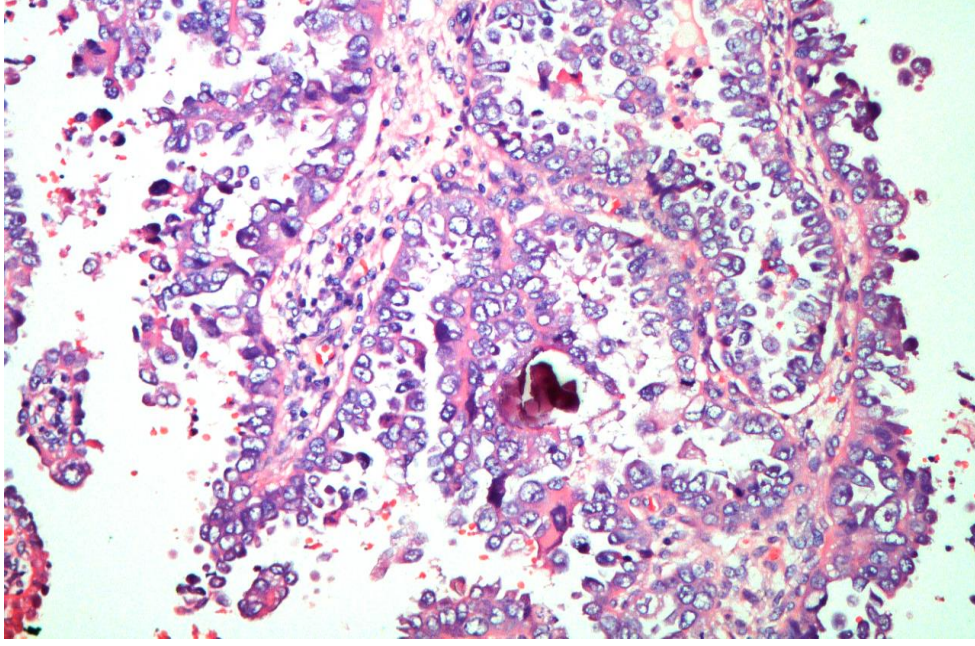
P53:

On adet proliferatif endometriyum vakasından 4 tanesi (%40) (+); 1 tanesi (%10) (++) saptanmıştır. 5 vakada (%50) boyanma görülmemiştir (-). Çalışmaya alınan hiçbir proliferatif endometriyum vakasında (+++) ya da (++++), boyanma görülmemiştir. On adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 4 tanesi (%40) (+); 5 tanesi (%50)(++) saptanmıştır. 1 vakada (%10) boyanma izlenmemiştir.

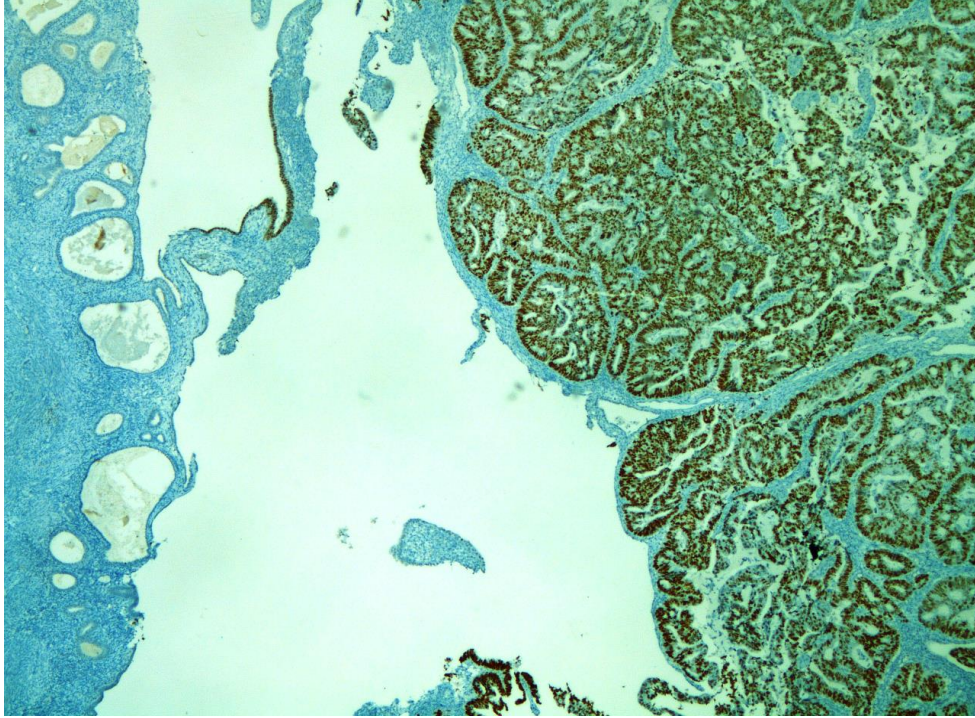
Basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarında (+++) ya da (++++) boyanma görülmemiştir. On adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasından 2 tanesinde (%20) (+); 5 tanesinde (%50) (++); 3 tanesinde (%30) (+++) boyanma saptanmıştır. Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasından 2 tanesi (%8) (+); 18 tanesi (%72) (++); 3 tanesi (%12) (+++); 2 tanesi (%8) (++++) saptanmıştır. Yirmi adet seröz karsinom vakasından 3 tanesi (%15) (+); 4 tanesi (%20) (++); 3 tanesi (%15) (+++); 10 tanesi (%50) (++++) saptanmıştır (Şekil 1 ve Şekil 2) (Tablo 10). Non-kanseröz vakaları (proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi) bir grup halinde incelediğimizde toplam 30 vakadan 10 tanesi (%34) (+); 11 tanesi (%36) (++); 3 tanesi (%10) (+++) saptanmıştır. 6 vakada (%20) boyanma izlenmemiştir.

Tablo 10:Histopatolojik tanılara göre immünohistokimyasal bulgular

İmmünohisto kimyasal boyanma	Proliferatif Endometriyum	Basit Atipisiz Hiperplazi	Kompleks Atipik Hiperplazi	Endometriyoid Karsinom	Seröz Karsinom
	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)
P53					
(-)	5 (%50)	1 (%10)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	4 (%40)	4 (%40)	2 (%20)	2 (%8)	3 (%15)
(++)	1 (%10)	5 (%50)	5 (%50)	18 (%72)	4 (%20)
(+++)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%30)	3 (%12)	3 (%15)
(++++)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	2 (%8)	10 (%50)
Siklin D1					
(-)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	2 (%20)	1 (%10)	0 (%0)	1 (%4)	2 (%10)
(++)	7 (%70)	6 (%60)	3 (%30)	6 (%24)	8 (%40)
(+++)	1 (%10)	3 (%30)	4 (%40)	9 (%36)	7 (%35)
(++++)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%30)	9 (%36)	3 (%15)
PAX8					
(-)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	6 (%60)	3 (%30)	4 (%40)	1 (%4)	1 (%5)
(++)	3 (%30)	4 (%40)	3 (%30)	11 (%44)	2 (%10)
(+++)	1 (%10)	3 (%30)	0 (%0)	9 (%36)	4 (%20)
(++++)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%30)	4 (%16)	13 (%65)



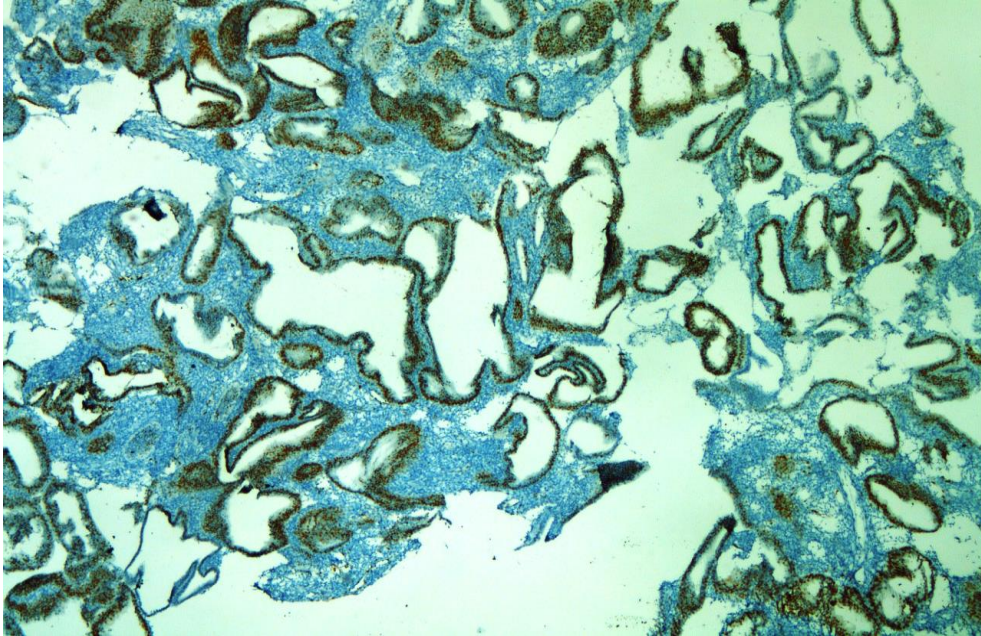
Şekil 1: Seröz Karsinom (H&E, x200).



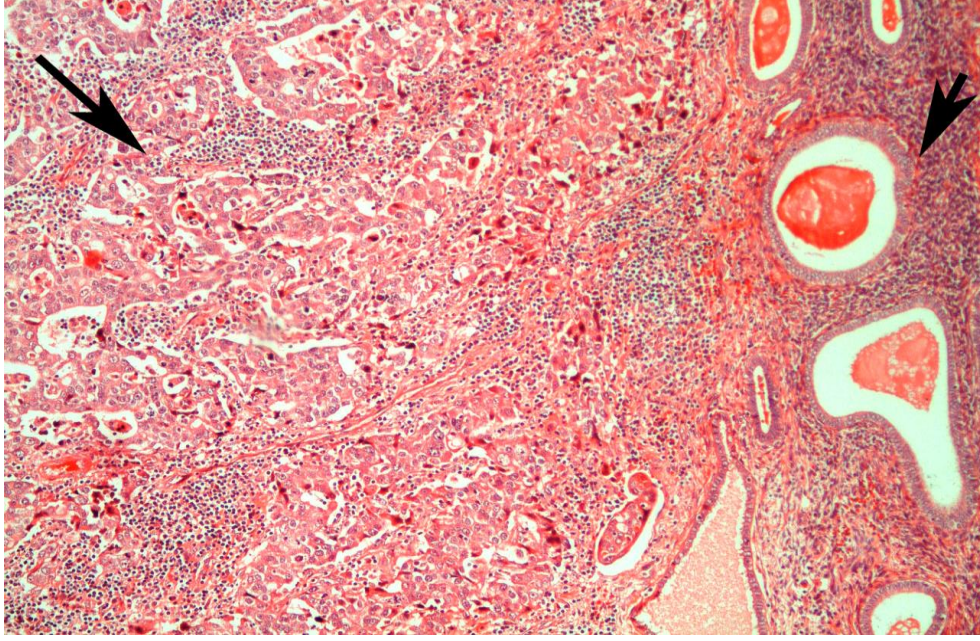
Şekil 2: Seröz karsinomda P53 pozitifliği (P53, x40).

Siklin D1:

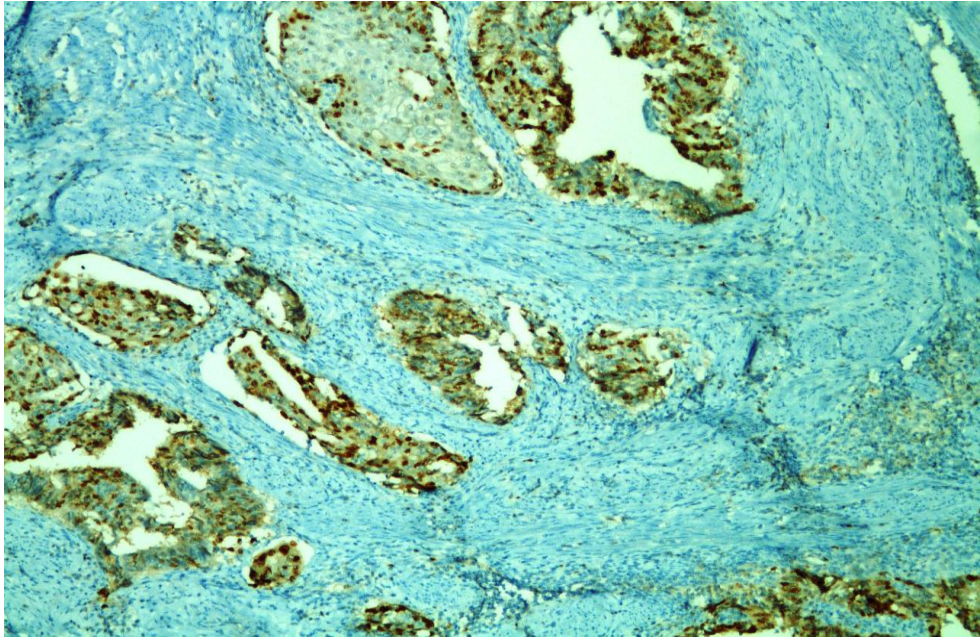
On adet proliferatif endometriyum vakasından 2 tanesi (%20) (+); 7 tanesi (%70) (++); 1 tanesi (%10) (+++) saptanmıştır. Çalışmaya alınan hiçbir proliferatif endometriyum vakasında (++++) boyanma görülmemiştir. On adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 1 tanesi (%10) (+); 6 tanesi (%60) (++); 3 tanesi (%30) (+++) saptanmıştır. Basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarında da (++++) boyanma görülmemiştir. On adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasının 3 tanesinde (%30) (++); 4 tanesinde (%40) (+++); 3 tanesinde (%30) (++++) boyanma saptanmıştır (Şekil 3). Yirmi beş endometriyoid karsinom vakasından 1 tanesi (%4) (+); 6 tanesi (%24) (++); 9 tanesi (%36) (+++); 9 tanesi (%36) (++++) saptanmıştır (Şekil 4, Şekil 5). Yirmi adet seröz karsinom vakasından 2 tanesi (%10) (+); 8 tanesi (%40) (++); 7 tanesi (%35) (+++); 3 tanesi (%30) (++++) saptanmıştır (Bkz. Tablo 10). Non-kanseröz vakaları (proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi) bir grup halinde incelediğimizde toplam 30 vakadan 3 tanesi (%10) (+); 16 tanesi (%53) (++); 8 tanesi (%27) (+++); 3 tanesi (%10) (++++) saptanmıştır.



Şekil 3: Kompleks atipik endometriyal hiperplazide Siklin D1 pozitifliği (Siklin D1, x40).



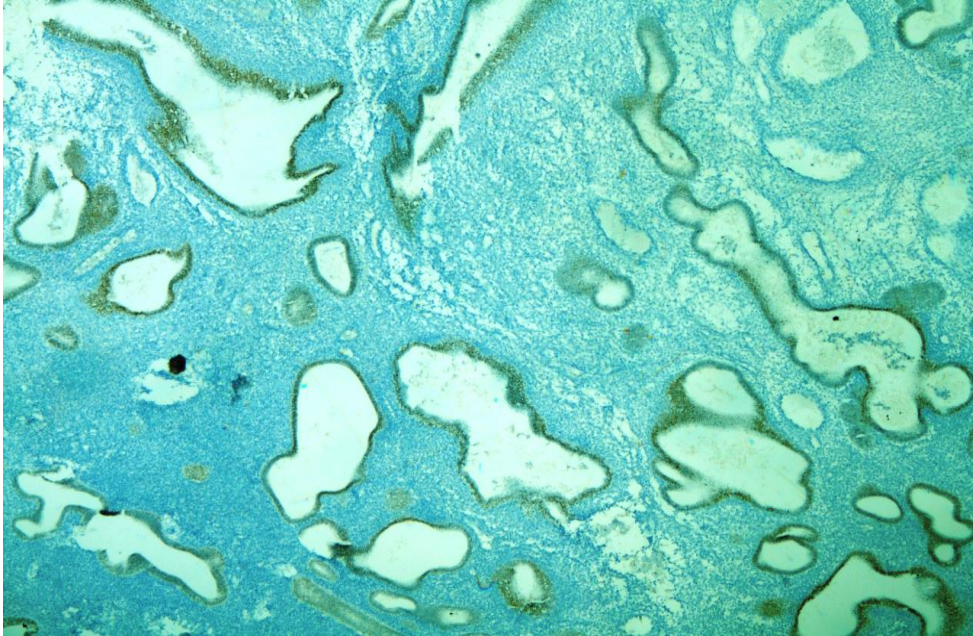
Şekil 4: Endometriyoid Karsinom (H&E, x100, küçük ok: normal gland, büyük ok: neoplastik gland).



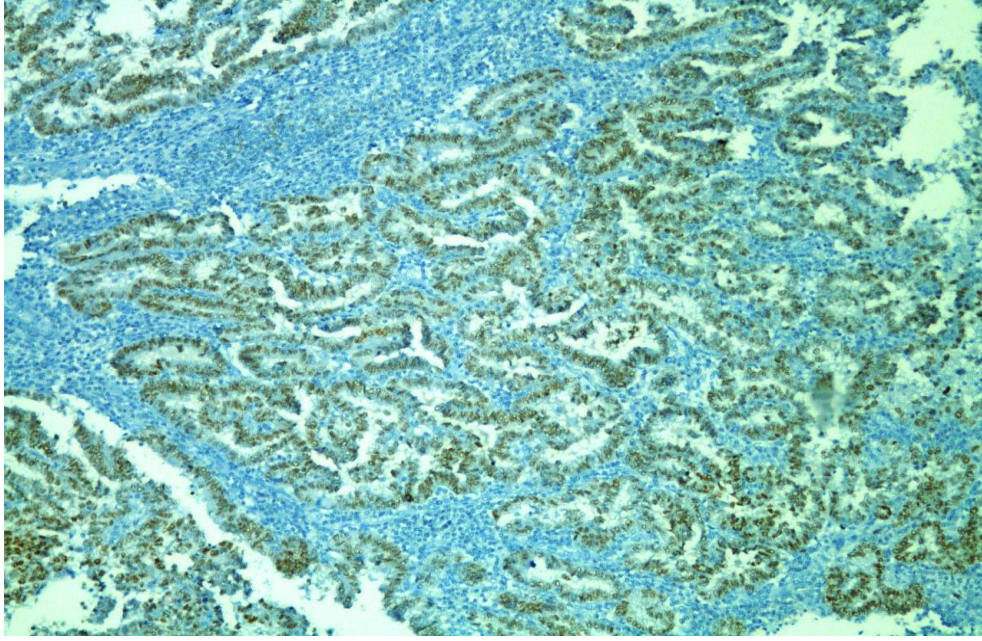
Şekil 5: Endometriyoid Karsinomda Siklin D1 pozitifliği (Siklin D1, x100).

PAX 8:

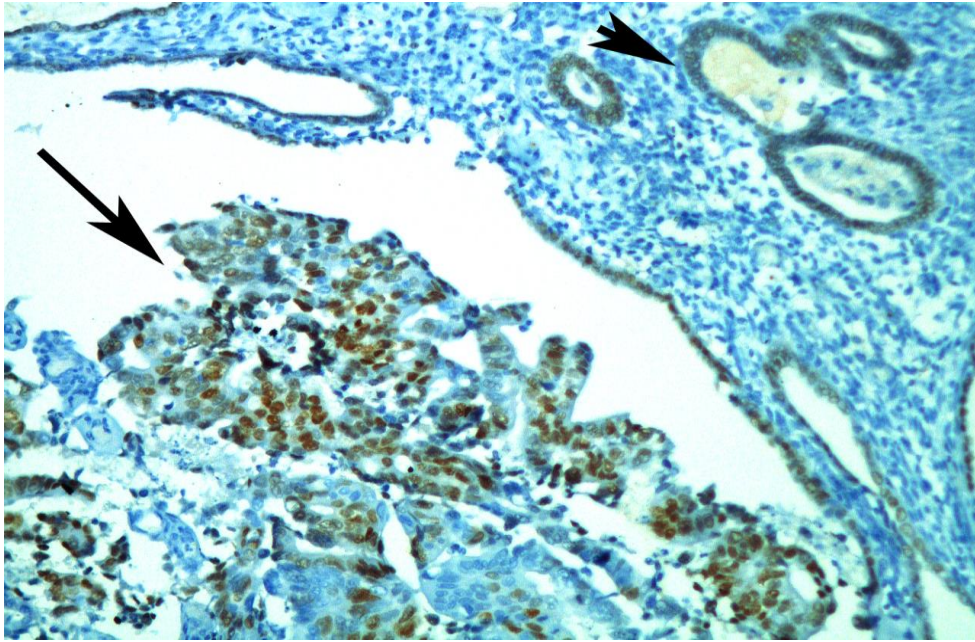
On adet proliferatif endometriyum vakasından 6 tanesi (%60) (+); 3 tanesi (%30) (++); 1 tanesi (%10) (+++) saptanmıştır. Çalışmaya alınan hiçbir proliferatif endometriyum vakasında (++++) boyanma görülmemiştir. On adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 3 tanesi (%30) (+); 4 tanesi (%40) (++); 3 tanesi (%30) (+++) saptanmıştır. Basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarında da (++++) boyanma görülmemiştir. On adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasının 4 tanesinde (%40) (+); 3 tanesinde (%30) (++); 3 tanesinde (%30) (++++) boyanma saptanmıştır. Yirmi beş endometrioid karsinom vakasından 1 tanesi (%4) (+); 11 tanesi (%44) (++); 9 tanesi (%36) (+++); 4 tanesi (%16) (++++) saptanmıştır. Yirmi adet seröz karsinom vakasından 1 tanesi (%5) (+); 2 tanesi (%10) (++); 4 tanesi (%20) (+++); 13 tanesi (%65) (++++) saptanmıştır. Non-kanseröz tanıları (proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi) bir grup halinde incelediğimizde toplam 30 vakadan 13 tanesi (%44) (+); 10 tanesi (%33) (++); 4 tanesi (%13) (+++); 3 tanesi (%10) (++++) saptanmıştır.



Şekil 6: Basit atipisiz endometriyal hiperplazide PAX8 pozitifliği (PAX8, x40).



Şekil 7: Seröz Karsinomda PAX8 pozitifliği (PAX8, x100).



Şekil 8: Seröz Karsinomda PAX8 pozitifliği (PAX8, x200).

Tanıllara göre ayrı ayrı saptanan immünohistokimyasal bulgular tablo 10’da, non-kanseröz tanılları biraraya getirilerek oluşturduğumuz grup ile endometriyoid karsinomlar ve seröz karsinomlarda saptadığımız immünohistokimyasal bulgular tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Non-kanseröz endometriyumlar ile endometriyoid ve seröz karsinomlarda izlenen immünohistokimyasal bulgular

İmmünohistokimyasal boyama	Non-kanseröz	Endometriyoid Karsinom	Seröz Karsinom
	Sayı (n)	Sayı (n)	Sayı (n)
P53			
(-)	6 (%20)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	10 (%33)	2 (%8)	3 (%15)
(++)	11 (%37)	18 (%72)	4 (%20)
(+++)	3 (%10)	3 (%12)	3 (%15)
(++++)	0 (%0)	2 (%8)	10 (%50)
Siklin D1			
(-)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	3 (%10)	1 (%4)	2 (%10)
(++)	16 (%53)	6 (%24)	8 (%40)
(+++)	8 (%27)	9 (%36)	7 (%35)
(++++)	3 (%10)	9 (%36)	3 (%15)
PAX 8			
(-)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
(+)	13 (%43)	1 (%4)	1 (%5)
(++)	10 (%33)	11 (%44)	2 (%10)
(+++)	4 (%14)	9 (%36)	4 (%20)
(++++)	3 (%10)	4 (%16)	13 (%65)

Tanıllara göre PAX8 ekspresyonu değerlendirildiğinde, PAX8 ekspresyonunun endometriyumun seröz karsinomlarında, endometriyoid karsinoma ve

non-kanseröz endometriyumlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 12). İmmünohistokimyasal değerlendirmenin yapılmasında sınır değer olarak %50 alındığında; 10 adet proliferatif endometriyum vakasından 1 tanesinde (%10); 10 adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 3 tanesinde (%30); 10 adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasından 3 tanesinde (%30); 25 endometriyoid karsinom vakasının 13 tanesinde (%52); 20 seröz karsinom vakasının 17 tanesinde (%85) %50'nin üzerinde boyanma tespit edilmiştir. Hiperplastik endometriyum (basit atipisiz endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi) tanıli olgular bir grup olarak değerlendirildiğinde ise 20 vakanın 14 tanesinde (%70) %50'nin altında boyanma, 6 tanesinde (%30) %50'nin üzerinde boyanma tespit edilmiştir. Seröz karsinomlardaki PAX8 ekspresyonunun ise endometriyoid karsinoma olduğu gibi hiperplastik endometriyumlara göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinom arasında PAX8 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 12: Endometriyoid ve seröz karsinom PAX 8 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Endometriyoid Karsinom	Seröz Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
PAX8			P<0.05
<%50	12 (%48)	3 (%15)	
>%50	13 (%52)	17 (%85)	

Tablo 13: Hiperplastik endometriyum ve endometriyoid karsinom PAX8 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Hiperplastik endometriyum	Endometriyoid Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
PAX8			P>0.05
<%50	14 (%70)	12 (%48)	
>%50	6 (%30)	13 (%52)	

Tanılara göre Siklin D1 ekspresyonu değerlendirildiğinde, Siklin D1 ekspresyonu açısından seröz karsinomlar, endometriyoid karsinomlar ve non-kanseröz endometriyumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.169). Ancak Siklin D1 boyanması için hücre sayısı açısından sınır değer olarak %50 alındığında endometriyoid karsinomlarda non-kanseröz endometriyumlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek boyanma tespit edilmiştir (p=0.032) (Tablo 14). İmmünohistokimyasal değerlendirmenin yapılmasında sınır değer olarak %50 alındığında; 10 adet proliferatif endometriyum vakasından 3 tanesinde (%30); 10 adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 3 tanesinde (%30); 10 adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasından 7 tanesinde (%70); 25 endometriyoid karsinom vakasının 18 tanesinde (%72); 20 seröz karsinom vakasının 10 tanesinde (%50) %50'nin üzerinde boyanma tespit edilmiştir. Hiperplastik endometriyum (basit atipisiz endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi) tanılı olgular bir grup olarak değerlendirildiğinde ise 20 vakanın 10 tanesinde (%50) %50'nin altında boyanma, 10 tanesinde (%50) %50'nin üzerinde boyanma tespit edilmiştir. Seröz karsinomlar ya da hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinomlar arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p>0.05) (Tablo 15).

Tablo 14: Non-kanseröz endometriyum ile endometriyoid karsinom Siklin D1 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Non-kanseröz endometriyum	Endometriyoid Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
Siklin D1			
<%50	19 (%63.3)	7 (%28)	P<0.05
>%50	11 (%36.7)	18 (%72)	

Tablo 15: Endometriyoid karsinom ve seröz karsinom Siklin D1 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Endometriyoid Karsinom	Seröz Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
Siklin D1			
<%50	7 (%28)	10 (%50)	P>0.05
>%50	18 (%72)	10 (%50)	

Tanımlara göre P53 ekspresyonu değerlendirildiğinde, P53 ekspresyonunun endometriyumun seröz karsinomlarında, endometriyoid karsinoma ve non-kanseröz endometriyumlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.05$) (Tablo 16). İmmünohistokimyasal değerlendirmenin yapılmasında sınır değer olarak %50 alındığında; 10 adet proliferatif endometriyum vakasından 10 tanesinde (%100); 10 adet basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakasından 10 tanesinde (%100); 10 adet kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakasından 7 tanesinde (%70); 25 endometriyoid karsinom vakasının 20 tanesinde (%80); 20 seröz karsinom vakasının 7 tanesinde (%35) %50'nin altında boyanma tespit edilmiştir. Hiperplastik endometriyum (basit atipisiz endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi) tanımlı olgular bir grup olarak değerlendirildiğinde ise 20 vakanın 17 tanesinde (%85) %50'nin altında boyanma, 3 tanesinde (%15) %50'nin üzerinde boyanma tespit edilmiştir. Seröz karsinomlardaki P53 ekspresyonunun ise endometriyoid karsinoma olduğu gibi hiperplastik endometriyumlara göre de istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür. Hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinomlar arasında P53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p>0.05$) (Tablo 17).

Tablo 16: Endometriyoid karsinom ve seröz karsinom P53 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Endometriyoid Karsinom	Seröz Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
P53 <%50 >%50	20 (%80) 5 (%20)	7 (%35) 13 (%65)	P<0.05

Tablo 17: Hiperplastik endometriyum ve endometriyoid karsinom P53 ilişkisi

İmmünohistokimyasal boyanma	Hiperplastik endometriyum	Endometriyoid Karsinom	P değeri
	Sayı (n)	Sayı (n)	
P53 <%50 >%50	17 (%85) 3 (%15)	20 (%80) 5 (%20)	P>0.05

Endometriyum kanseri tanılı olgular histopatolojik tipten bağımsız olarak immünohistokimyasal bulguların bazı klinikopatolojik faktörlerle ilişkisi yönünden de incelenmiştir. Bulgular şöyledir:

Lenfatik ve vasküler emboli izlenen 21 endometriyum kanseri vakasının 11 tanesinde (%52.4) %50'nin altında; 10 tanesinde (%47.6) %50'nin üzerinde P53 boyanması mevcuttur. 7 tanesinde (%33.3) %50'nin altında; 14 tanesinde(%66.7) %50'nin üzerinde Siklin D1 boyanması görülmüştür. 6 tane (%28.6) endometriyum kanseri vakasında %50'nin altında; 15 tane (%71.4) endometriyum kanseri vakasında %50'nin üzerinde PAX8 boyanması görülmüştür. Lenfovasküler emboli varlığı ile immünohistokimyasal parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p>0.05).

Lenf nodu pozitifliği olan 7 endometriyum kanseri vakasından 3 tanesinde (%42.9) %50'nin altında, 4 tanesinde (%57.1) %50'nin üzerinde P53 boyanması saptanmıştır. Benzer oranlar, 4 tanesi %50'nin altında, 3 tanesi %50'nin üzerinde olmak üzere Siklin D1 boyanması için de geçerlidir. 7 vakanın tamamında ise (%100) %50'nin üzerinde PAX8 boyanması görölmüştür.

Erken evre 33 endometriyum kanseri vakasının 23 tanesinde (%69.7) %50'nin altında, 10 tanesinde (%30.3) %50'nin üzerinde P53 boyanması saptanmıştır. 12 ileri evre vakanın 4 tanesinde (%33.3) %50'nin altında, 8 tanesinde (%66.7) %50'nin üzerinde P53 boyanması tespit edilmiştir. Evre ile P53 ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.05$). 33 erken evre vakanın 12 tanesinde (%36.4); 12 ileri evre vakanın 5 tanesinde (%41.7) %50'nin altında Siklin D1 boyanması izlenmiştir. 20 adet (%60.6) erken evre endometriyum kanseri vakasında, 10 adet ileri evre (%83.3) endometriyum kanseri vakasında %50'nin üzerinde PAX8 boyanması saptanmıştır. Evre ile Siklin D1 veya PAX8 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görölmemiştir ($p > 0.05$).

TARTIŞMA

Endometriyum kanserleri, tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malignitedir (1). Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığı 2014 yılı istatistiklerine göre endometriyum kanserleri, kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal tümörlerden sonra dördüncü sıradadır (2).

Endometriyum kanserlerinde, moleküler, morfolojik ve klinik davranışlarla korele dual karsinogenez modeli mevcuttur (33). Buna göre, östrojen bağımlı (Tip I) tümörler vakaların %85'ini oluştururlar ve endometriyal hiperplazi zemininde gelişirler. Prototipi endometriyoid karsinom olan bu tümörlerde PTEN, β -katenin, k-ras mutasyonları ve mikrosatellit instabilitesi en sık görülen genetik değişikliklerdir (34).

Östrojen bağımsız (Tip II) tümörler ise vakaların %15'ini oluşturur. Genellikle atrofik endometriyum zemininde gelişir. Bu grupta daha kötü prognozlu seröz ve berrak hücreli karsinom vardır. P53 mutasyonu sıklıkla görülür (34, 71).

Bizim çalışmamızda endometriyoid karsinomlar ve seröz karsinomlar evre, lenfatik ve vasküler emboli varlığı, myometriyal invazyon derinliği açısından incelenmiştir. Evre, lenfatik ve vasküler emboli, myometriyal invazyon derinliği gibi prognostik faktörler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Buna karşılık endometriyoid karsinomlarda hiçbir vakada kötü prognostik faktörlerden olan lenf nodu pozitifliği izlenmezken, lenf nodu diseksiyonu yapılan 16 seröz karsinom vakasından 7 tanesinde (%44) pozitif lenf nodu izlenmesi, literatür ile uyumludur. Benzer olarak, lenfatik ve vasküler emboli varlığı da oransal olarak seröz karsinomlarda (%60), endometriyoid karsinoma göre (%36) daha fazla saptandı. Klinik prognostik faktörlerden serviks tutulumu, adneks tutulumu, myometriyal invazyon derinliği ve bunlara bağlı olarak ileri evredeki vaka sayısı seröz karsinomda

endometriyoid karsinomlara göre daha yüksek olsa da vaka sayısının azlığı istatistiksel sonuçlar çıkarmayı engellemektedir.

Biz bu çalışmada, hiperplastik endometriyumda, endometriyumun endometriyoid ve seröz karsinomunda P53, Siklin D1 ve PAX8 ekspresyonunu tanısal değerleri açısından araştırdık.

P53, 17. kromozomun kısa kolunda yer alan TP53 tarafından kodlanan tümör supresör gen proteindir. Aralarında akciğer, meme ve kolonun da bulunduğu kanserlerin %50'sinde mutasyonu saptanmıştır (1,72). P53 ekspresyonu, endometriyum kanserlerinde de yaygın olarak çalışılmış ve pekçok çalışmada kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır (73). Literatürde farklı sonuçlar veren çalışmalara rastlanmakla birlikte sıklıkla ileri evre, ileri yaş, yüksek derece, lenfatik ve vasküler emboli varlığı ile ilişkili saptanmıştır (74,75). P53 boyanmasının değerlendirilmesinde literatürde sınır değer olarak %5, %10, %50 gibi değerlere rastlanmıştır. Alkushi ve arkadaşlarının P53 boyanmasının prognostik değerini maksimize etmek için sınır değeri saptama amaçlı yaptığı 200 vakalık çalışmada evre ve grade'e göre optimal sınır değer olarak %50 saptanmıştır (76). Biz de çalışmamızda grupları immünohistokimyasal belirteçler açısından istatistiksel olarak değerlendirirken aynı sınır değeri kullandık.

P53 boyanması ileri evre endometriyum kanserlerinde, erken evre endometriyum kanserlerine göre literatürle uyumlu şekilde yüksek bulunmuştur. Çalışmaya dahil edilen endometriyoid ve seröz karsinom vakalarının arasında evre açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın, böyle bir sonuç elde edilmesi P53 boyanmasının ileri evre ile ilişkili olduğunun bir kanıtı olarak değerlendirilmiştir.

Endometriyum kanserlerinde ileri evre göstergesi olan adneks tutulumu ile P53 ekspresyonu incelendiğinde histolojik tipinden bağımsız olarak adneks tutulumu olan

ve olmayan tümörler arasında, P53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Ancak adneks tutulumu olan 10 vakadan 6 tanesinde (%60) %50'nin üzerinde boyanma görülürken, adneks tutulumu olmayan 45 vakanın 12 tanesinde (%34.3) %50'nin üzerinde boyanma izlenmiştir. Evre ile ilişkili sonuçlara paralel olarak, oransal farklılığa rağmen, istatistiksel anlamlılığa ulaşamaması vaka sayısının azlığına bağlanmıştır.

Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipten bağımsız olarak P53 ekspresyonu ile myometriyal invazyon derinliği incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. %50'nin altında P53 boyanması gösteren 27 vakanın 18 tanesinin (%66.7) üst 1/2 myometriyumda sınırlı olması ise klinik olarak önemli bulunmuştur.

Başka bir kötü prognostik faktör olan lenfatik ve vasküler emboli ile P53 boyanması arasında ilişki görülmemiştir. Regni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da lenfatik ve vasküler emboli ile P53 boyanması arasında ilişki görülmemiştir (77). Bu çalışmada lenfatik ve vasküler emboli izlenen vakaların %61.6'sında; lenfatik ve vasküler emboli izlenmeyen vakaların %68.8'inde P53 pozitif izlenmiştir. Bizim çalışmamızdaki oranlar ise, sırasıyla %47.6 ve %44.4'tür. Oranlar arasındaki bu farklılığın pozitif değerlendirmesindeki sınır değerlerin farklılığından kaynaklandığını düşünüyoruz. Regni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak %5 değeri sınır kabul edilmiştir.

Çalışmamızda lenf nodu tutulumu gösteren 7 adet endometriyum kanseri vakasının 3 tanesinde (%42.9) %50'nin altında, 4 tanesinde (%57.1) %50'nin üzerinde P53 boyanması saptanmıştır. Gruplardaki vaka sayısı istatistik değerlendirme için çok küçük olmakla birlikte sayısal ve oransal olarak değerlerin birbirine çok yakın olduğunu gördük. Literatürde P53 pozitifliği gösteren vakaların daha sıklıkla lenf nodu metastazı yaptığını gösteren çalışmalar mevcuttur (78-80). Bizim çalışmamızda ise anlamlılıkla ilgili bir sonuç çıkarmak için lenf nodu

metastazı gösteren yeterli sayıda vaka yoktur. Ancak bu 7 vakanın P53 boyanması açısından heterojen dağılıma sahip olduğu söylenebilir.

Prototipi endometriyoid karsinom olan tip I endometriyum kanserleri ile prototipi seröz karsinom olan tip II endometriyum kanserlerinin karsinogenezleri birbirinden farklıdır (31,81). P53 mutasyonu, sıklıkla seröz karsinomlarda görülürken, endometriyoid karsinomun erken dönemlerinde ve preneoplastik hiperplazilerde pek görülmez (82-84). Bu özelliği nedeniyle bazı az diferansiye endometriyum tümörlerinde endometriyoid ve seröz alt tiplerin ayırımında oldukça yararlı olduğu bilinmektedir (85).

Appel ve ark. yaptıkları çalışmada, endometriyoid ve non-endometriyoid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye) endometriyum kanserinde P53 ekspresyonunu araştırmış, non-endometriyoid tümörlerin %58.3'ünde, endometriyoid tümörlerin %33.3'ünde P53 ekspresyonu saptamışlardır. Her ne kadar endometriyoid dışı endometriyum kanserlerinde endometriyoid karsinoma göre P53 ekspresyonu daha yüksek olsa da bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (86). Geisler ve ark. 103 endometriyoid karsinom vakasının %94.1'inde P53 ekspresyonu saptamıştır (75).

Kounelis ve ark. pozitiflik için sınır değer olarak %10'u kabul ettikleri bir çalışmada endometriyoid ve seröz karsinom arasında P53 boyanması yönünden farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur (87).

Zheng ve ark. yaş, evre ve grade yönünden birbirine denk endometriyoid ve seröz karsinom vakalarında P53 ekspresyonu araştırmıştır. Seröz karsinomlardaki P53 ekspresyonu, endometriyoid karsinoma göre anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (88).

Nofech-Mozes ve ark. kadın genital sistemindeki (over, endometriyum, fallop tüpleri, periton, serviks) seröz karsinomların kaynaklandıkları bölgeye göre

immünofenotiplerini inceledikleri çalışmalarında 34 uterin seröz karsinomun 28 tanesinde (%83.8) %50'nin üzerindeki hücrede P53 boyanması saptamışlardır (89). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak seröz karsinomlardaki P53 boyanması endometriyoid karsinoma göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Ozkara ve ark. yaptığı, %10 ve üzeri boyanan hücrelerin pozitif kabul edildiği çalışmada proliferatif, sekretuar, basit atipisiz ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakalarının hiçbirinde P53 pozitifliği saptamamışlardır (90).

Busmanis ve ark. yaptığı çalışmada, non-neoplastik endometriyal glandların tümünde P53'ü negatif olarak değerlendirmiştir. P53 için %5 ve üzeri boyanmanın pozitif kabul edildiği bu çalışmada 21 seröz karsinom vakasının 5 tanesi (%24) negatif saptanmıştır (91).

Ilie ve ark.da yaptıkları çalışmada proliferatif, sekretuar, basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarının tamamını P53 negatif saptamışlardır. Kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarının %30'unda; kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakalarının %60'ında P53 pozitif saptanmıştır (92).

Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak gerek non-neoplastik endometriyum ile hiperplastik endometriyum arasında; gerekse hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinom arasında P53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Endometriyoid karsinom karsinogenezinde daha az sıklıkla ve geç dönemde izlenen P53 mutasyonu bizim çalışmamızda proliferatif endometriyumda ve basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarında, daha önce yapılan çalışmalardan daha fazla sıklıkta saptanmıştır. Bu farklılıkların P53 mutasyonunun immünohistokimyasal yöntemle tespit edilmesinde yanlış negatif sonuçlar elde edilebilmesine bağlı olabileceği düşünülmüştür (93,94).

Stanescu ve ark. yaptığı çalışmada, grade I, grade II ve grade III endometriyoid karsinom vakasında, P53 ekspresyonu değerlendirmiş, grade III endometriyoid tümörlerde, diğerlerine göre daha yüksek P53 ekspresyonu saptamışlardır (95). Zannoni ve ark. yaptığı benzer çalışmada, düşük dereceli (grade I ve II) ve yüksek dereceli (grade III) endometriyoid karsinom vakalarını P53 ekspresyonu açısından değerlendirmiş, iki grup arasında fark saptamamışlardır (96).

Bizim çalışmamızda, 25 endometriyoid karsinom vakasından 3 tanesi (%12) yüksek dereceli (grade III), 22 tanesi düşük derecelidir (grade I ve II). Yüksek dereceli tümörlerin tümünde diğer düşük dereceli tümörlerle benzer özellikte boyanma görülmüştür.

Hücre döngüsünün düzenlenmesi ve kontrolü, normal hücrelerin büyüme ve diferansiyasyonu yanında neoplastik süreçlerde de önemlidir. Siklinler, döngünün belli aşamalarında ve birbirleri ile olan etkileşimleri yoluyla, pozitif ve/veya negatif düzenleyici etki göstererek, döngünün ilerlemesini ya da kısıtlanmasını sağlayan proteinlerdir. Siklinler bu fonksiyonlarını siklin bağımlı kinazlarla kompleks oluşturarak gerçekleştirirler. İnaktif formda yapılan CDKlar, fosforile olarak aktif forma dönüşürler. Siklin D, hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte görevlidir. Hücre büyüme sinyali aldığı anda D tipi siklinler sentezlenir. Düzenli olarak kontrol edilemeyen siklin aktivasyonu onkogen işlevi görerek hücreyi neoplastik sürece zorlar (1,97,98).

Literatürde Siklin D1'in tanısal değeri ile ilgili başta hematolenfoid olmak üzere çeşitli tümörlerde yapılmış çalışmalar mevcuttur. Bosch ve ark. yaptığı çalışmada, lenfoproliferatif hastalıklarda Siklin D1 ekspresyonunu inceledikleri geniş bir seride, Siklin D1 ekspresyonun mantle hücreli lenfomalar için oldukça sensitif ve spesifik olduğunu belirtmişlerdir (99).

Wang ve ark. yaptığı çalışmada, meme dokusunda papillom ve papiller karsinom vakalarında Siklin D1 ekspresyonunu göstermişlerdir (100). Hong A ve ark. yaptığı çalışmada Kazanılmış İmmün Yetmezlik Virüsü (AIDS) ile ilişkili olan ve klasik kaposi sarkomu vakalarını karşılaştırmışlar; Siklin D1 ekspresyonun kaposi sarkomunun klasik formunda ve ileri evre ile birlikte olduğunu saptamışlardır (101).

Meme karsinomunda iyi prognostik faktör olduğunu belirten yayınlar olduğu kadar, tam tersi sonuçlara varan çalışmalar da mevcuttur (102,103). Hepatoselüler karsinom, özefagus karsinomu, epiteloid sarkom ile baş-boyun, prostat, akciğer gibi çeşitli tümörlerde Siklin D1 ekspresyonunu araştıran çalışmalara rastlanmıştır (104-108).

Literatürde, Siklin D1 ekspresyonunun endometriyal karsinogenezdeki rolü ve prognostik önemine dair yapılmış çalışmalar da mevcuttur (109-116). Ozuysal ve ark. yaptıkları çalışmada, proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi, endometriyoid karsinom vakalarında, Siklin D1 ekspresyonunun tanısal, prognostik önemini ve klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini araştırmışlardır. Skorlamada %5'e kadar olan pozitifliği (+); %5-%50 pozitifliği (++); %50'den fazla pozitifliği (+++) kabul etmişlerdir. Endometriyoid karsinom ile proliferatif endometriyum ve basit atipisiz endometriyal hiperplazi arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından anlamlı fark bulmuşlardır. Siklin D1 ekspresyonu ile yaş, evre, myometriyal invazyon derinliği, grade, lenfatik ve vasküler emboli, metastatik lenf nodu gibi prognostik faktörler arasında ilişki bulunamamıştır (109).

Ruhul ve ark. yaptığı çalışmada proliferatif endometriyum, sekretuar endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi, endometriyoid karsinom vakalarını Siklin D1 ekspresyonu açısından incelemişlerdir. Bu çalışmada kompleks atipik hiperplazi ve karsinom vakaları bir grup; proliferatif endometriyum, sekretuar endometriyum ve basit atipisiz

endometriyal hiperplazi vakaları birlikte başka bir grup olarak incelendiğinde ikisi arasında anlamlı fark görülmüştür. Ancak kompleks endometriyal hiperplazi ile endometriyoid karsinom ya da basit atipisiz endometriyal hiperplazi ile proliferatif endometriyum ve sekretuar endometriyum arasında fark görülmemiştir (110).

Tsuda ve ark. yaptıkları çalışmada, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi, endometriyoid karsinom vakalarını Siklin D1 ekspresyonu açısından incelemiş ve hiçbir vakada %50'nin üzerinde boyanma saptamamıştır. Proliferatif endometriyum ve basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarının hiçbirinde boyanma görülmezken, 35 endometriyoid karsinom vakasının 11 tanesinde (%30.5) %50'nin altındaki hücrede boyanma görülmüştür. Proliferatif endometriyumdan endometriyoid karsinoma doğru artan oranda Siklin D1 ekspresyonu görülmesiyle endometriyoid karsinomun erken döneminde rol oynadığını belirtmişlerdir (111).

Milde–Langosch ve ark. yaptıkları çalışmada, endometriyoid, non-endometriyoid endometriyum tümörlerinde ve 9 adet non-neoplastik endometriyum dokusunda Siklin D1 ekspresyonunu incelemişler, tüm vakalarda endometriyum tümörlerinde daha fazla olmak üzere çeşitli yoğunluklarda Siklin D1 ekspresyonu saptamışlardır. Endometriyum tümörlerinde Siklin D1 ekspresyonu ile yaş, histolojik tip, grade, steroid hormon reseptör (ER, PR) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır (112).

Nishimura ve ark. yaptıkları çalışmada sekretuar, proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometrial hiperplazi, endometriyoid karsinom vakalarında Siklin D1 ekspresyonunun tanısal ve prognostik değerini araştırmışlardır. Proliferatif ve sekretuar endometriyumları birlikte, hiperplastik endometriyumları birlikte ayrı gruplar olarak endometriyoid karsinomlarla karşılaştırdıkları bu çalışmada, sekretuar endometriyumların hiçbirinde ekspresyon görülmezken, proliferatif

endometriyumlarda fokal ekspresyon izlenmiştir. Endometriyoid karsinomlarda Siklin D1 ekspresyonu hiperplastik endometriyumlara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Evre arttıkça Siklin D1 ekspresyonu artmıştır, ancak Siklin D1 ekspresyonu ile evre, myometriyal invazyon derinliği, lenfatik ve vasküler emboli, lenf nodu metastazı, ER-PR durumu gibi klinikopatolojik prognostik faktörlerle ilişki görülmemiştir (113).

Liang ve ark. yaptıkları çalışmada basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi, endometriyod karsinom, seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom vakalarında Siklin D1 ekspresyonunun tanısasal ve prognostik önemini araştırmışlardır. Gruplar arasında, Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca Siklin D1 ekspresyonu ile yaş, myometriyal invazyon derinliği arasında da ilişki görmemişlerdir, ancak metastatik hastalığı olanlarda olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek Siklin D1 ekspresyonu bulmuşlardır (114).

Shevra ve ark. yaptıkları çalışmada proliferatif endometriyum, basit atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri vakalarında Siklin D1 ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu çalışmada endometriyal kanser vakalarında proliferatif endometriyum ve basit atipisiz endometriyal hiperplazi vakalarına göre anlamlı şekilde yüksek Siklin D1 ekspresyonu saptamışlardır. Proliferatif endometriyumdan endometriyum kanserine doğru ortalama Siklin D1 ekspresyonunda doğrusal bir artış olmasına rağmen, (proliferatif endometriyumda %10, basit atipisiz endometriyal hiperplazi %20, kompleks atipik endometriyal hiperplazi %30, endometriyum kanseri %40) kompleks atipik endometriyal hiperplazi ile aralarında seröz karsinomların da bulunduğu endometriyum kanseri vakaları arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (115).

Bizim çalışmamızda da proliferatif endometriyumdan endometriyoid karsinoma doğru gidildikçe Siklin D1 ekspresyonu artmaktadır. Kompleks atipik endometriyal hiperplazi ile endometriyoid karsinom arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasına karşın, endometriyoid karsinomda proliferatif endometriyum ve basit atipisiz endometriyal hiperplaziye göre anlamlı şekilde yüksek Siklin D1 ekspresyonu saptadık. Benzer şekilde çalışmamızdaki non-kanseröz endometriyal lezyonları bir grup altında incelediğimizde, Siklin D1 ekspresyonu açısından anlamlı istatistiksel fark elde ettik. Seröz karsinom ile diğer vakalar arasında Siklin D1 ekspresyonu açısından fark izlemedik. Siklin D1 ekspresyonunun tanısal değerine yönelik sonuçlarımız literatürle uyumlu görünmektedir. Çalışmalardaki gruplar arasında izlenen oransal farklılıkların, vaka sayısı, skorlama sistemi gibi yöntem farklılıklarından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Literatürdeki çalışmaların çoğunda, endometriyum kanserlerinde prognostik faktörlerle Siklin D1 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Biz de çalışmamızda endometriyum kanserlerinde, histopatolojik tipten bağımsız olarak Siklin D1 ekspresyonu ile evre, lenfatik ve vasküler emboli, myometriyal invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptamadık. Çalışmamızdaki 7 adet lenf nodu metastazı gösteren vakadan 4 tanesinin (%57.1) %50'nin altında, 3 tanesinin (%42.9) %50'nin üzerinde boyanma göstermesi, benzer oranların lenf nodu metastazı göstermeyen vakalarda da görülmesi, Siklin D1 ekspresyonunun lenf nodu metastazını öngörmede faydasız olduğunu düşündürmüştür. Bizim çalışmalarımızın bulguları, literatür bilgileri ile birlikte değerlendirildiğinde Siklin D1 ekspresyonunun endometriyoid karsinom karsinogenezinin erken aşamalarında meydana geldiği hipotezini desteklemektedir.

Nikaido ve ark. ile Shih ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda Siklin D1 ekspresyonu ile grade ve evre arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir. (116,117). Alvarez ve ark. yaptıkları çalışmada, grade III endometriyoid

karsinomlarda Siklin D1 ekspresyonunu araştırmışlardır. Grade III endometriyoid karsinomların %31'inde Siklin D1 ekspresyonu saptamışlardır. Biz de çalışmamızda 3 adet Grade III endometriyum karsinom vakasının 2 tanesinde %75'in üzerinde, 1 tanesinde de %50-75 arasındaki hücrede Siklin D1 ekspresyonu saptadık. Çalışmamızdaki Grade III endometriyum karsinom vaka sayısı az olmakla birlikte bulgularımız Alvez ve ark. yaptıkları çalışma ile uyumludur (118).

PAX korunmuş gen ailesi gelişimsel biyolojide ve bazı hastalıklarda önemli rol oynayan transkripsiyon faktörlerini kodlayan dokuz adet üyeden oluşur (PAX1–RAX9) (70). Kadın genital sistemi, ürogenital sistem, tiroid, iç kulak, göz gibi pek çok organın embriyolojik gelişiminde önemli rollere sahiptir. PAX proteinlerinin karsinogenezdeki rolleri net olarak ortaya konmamış olmakla birlikte hücre büyümesi, transformasyonu ve apoptozda görevli genlerin promoter bölgelerini etkiledikleri düşünölmektedir (119,120).

Literatürde PAX ailesinden PAX2 ve PAX8 ile yapılmış neoplastik ve non-neoplastik pekçok lezyonla ilgili çalışmalar mevcuttur. Hipotiroidizmden, tiroid adenom ve karsinomlarına kadar pek çok tiroid hastalığında; nefrojenik adenom, Wilms tümörü ve renal hücreli karsinomda rol oynuyor olması tanısal araç olarak bu hastalıklarda kullanılmasını sağlamıştır (6, 8-11).

Literatürde, daha az sayıda kadın genital sistemi ile PAX ailesinden PAX2 ve PAX8 ilişkisini inceleyen çalışma mevcuttur.

Wu ve ark. endometriyal karsinogenezde PAX2 ekspresyonuna yönelik yaptıkları genetik temelli çalışmada normal endometriyum ve Tip I endometriyoid karsinom vakasını incelemişlerdir. Normal endometriyum dokusunda hipermetile durumdaki promoter bölgesinin, endometriyum kanseri vakalarının %75'inde hipometile olduğunu göstermişlerdir. PAX2 ve ER ekspresyonunu polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle incelemişler ve korele olduğunu göstermişlerdir. Bu

sonuçlarla PAX2'nin Tip I endometriyum kanserinde rol oynadığını ve ER'nin etki bölgesi olduğunu tespit etmişlerdir (121).

Zhang ve ark. yaptıkları çalışmada normal endometriyum ve endometriyum kanseri vakalarında PAX2 ekspresyonunu araştırmışlardır. Normal endometriyumda %14.2 olarak buldukları PAX2 ekspresyon oranını endometriyum kanserinde %60.5 bulmuşlardır. İstatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olan bu fark da Wu ve ark. yaptığı çalışma gibi, PAX2'nin endometriyal karsinogeneizde rol oynadığını göstermiştir (122).

Kahraman ve ark. yaptıkları çalışmada proliferatif endometriyum, atrofik endometriyum, kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi, kompleks atipik endometriyal hiperplazi, endometriyoid karsinom vakasında PAX2 ekspresyonunu araştırmışlardır. PAX2 frekansı, kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakalarında, proliferatif endometriyum ve kompleks atipisiz hiperplazi vakalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir. Benzer şekilde endometriyoid karsinom vakalarında PAX2 ekspresyonunu proliferatif endometriyum, kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakalarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Endometriyal karsinogeneizde rol oynadığı düşünölen PAX2 ekspresyonu ile evre, grade, lenf nodu tutulumu ve myometriyal invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır (123). Bu çalışmada ilginç olarak atrofik endometriyum vakalarında PAX2 ekspresyon frekansını %96.6 olarak karsinom vakaları dışındaki tüm vaka gruplarından yüksek bulmuşlardır. Bunun sebebi net olarak ortaya konmamış olmamakla birlikte üriner obstrüksiyon gösteren atrofik böbrek epitelinde artmış PAX2 ekspresyonuna benzer antiapoptotik etkisi nedeniyle olabileceği düşünölmüştür (124).

Ozcan ve ark. yaptıkları geniş çaplı çalışmada non-neoplastik dokularda, primer ve metastatik tümörlerde PAX8 ekspresyonunu araştırmışlardır. Renal hücreli

karsinom, tiroid foliküler hücreli neoplazi, nefrojenik adenom ve lenfoma vakalarının tamamı ya da tamamına yakınında PAX8 ekspresyonu saptamışlardır. Çeşitli histopatolojik tipteki karaciğer, akciğer, meme, prostat, larinks, timus, testis, tükürük bezi, adrenal tümörünün hiçbirinde PAX8 ekspresyonu saptamamışlardır. Bu çalışmadaki 77 endometriyum kanseri vakasının 72 tanesinde (%93) PAX8 ekspresyonunu göstermişlerdir. Kadın genital sisteminde overin seröz, müsinöz ve berrak hücreli tümörlerinde %40 ile %100 oranları arasında değişen boyanma tespit etmişlerdir (125).

Ozcan ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada, primer ve metastatik Müllerian epitel tümörlerinde PAX8 ve PAX2 ekspresyonunu araştırmışlardır. Bu çalışmada müllerian epitel tümörlerinde PAX8'in, PAX2'ye göre daha iyi bir immünohistokimyasal belirteç olduğunu göstermişlerdir (126).

Brunner ve ark. yaptıkları çalışmada, endometriyoid karsinom ve Tip II karsinom vakalarında klinikopatolojik parametrelerle birlikte PAX8 ekspresyonunu araştırmışlardır. Sınır değer olarak %5 değerini aldıkları bu çalışmada PAX8 ekspresyonu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamışlardır. Histolojik tipten bağımsız olarak endometriyum tümörlerinde PAX8 ekspresyonu ile ileri evre, lenfatik ve vasküler emboli, lenf nodu tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamamışlardır. Grade ile PAX8 ekspresyonu arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Aynı zamanda PAX8 ekspresyonu ile P53 ekspresyonunu korele bulmuşlardır (127).

Bizim çalışmamızda, seröz karsinomlarda PAX8 ekspresyonu endometriyoid karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Endometriyoid karsinomlar ile öncü lezyonları olan basit atipisiz endometriyal hiperplazi ve kompleks atipik endometriyal hiperplazi vakalarını da PAX8 ekspresyonu açısından incelediğimizde, endometriyoid karsinomlar ile hiperplastik endometriyum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Non-kanseröz

tanıları birlikte bir grup olarak incelediğimizde, endometriyoid karsinomlarda da seröz karsinomlarda da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek PAX8 ekspresyonu saptadık. Proliferatif endometriyumda, hiperplastik endometriyumda ve endometriyoid karsinomlarda %50'nin üzerinde PAX8 boyanması gösteren olgu oranları sırasıyla %10, %30 ve %52 saptanmıştır. PAX8, neoplastik bir belirteç olarak görünmekle birlikte, endometriyoid karsinomlarla kompleks atipik endometriyal hiperplazi veya basit atipisiz endometriyal hiperplazi ya da basit atipisiz endometriyal hiperplazi ile proliferatif endometriyum ayırıcı tanısında faydalı bulunmamıştır. PAX8, Brunner ve ark. yaptığı çalışmada gösterildiği gibi endometriyoid ve non-endometriyoid endometriyum kanserlerinin ayırıcı tanısında faydalı bulunmuştur. Bugularımız PAX8'in hem tip I hem de tip II endometriyum kanserlerinin patogenezinde rol oynuyor olabileceğini, ancak immünohistokimyasal yöntemlerle tanısal değeri olarak tip II endometriyum kanserlerinde önemli olduğunu düşündürmüştür.

Çalışmamızda PAX8 ekspresyonu ile histopatolojik tipten bağımsız olarak endometriyum kanserlerinde evre, lenfatik ve vasküler emboli varlığı, myometriyal invazyon derinliği gibi prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızdaki lenf nodu pozitifliği gösteren 7 adet vakanın 7 tanesinde (%100) %50'nin üzerinde PAX8 boyanması, bu immünohistokimyasal belirtecin lenf nodu metastazını öngörmeye rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Benzer şekilde 12 adet ileri evre endometriyum kanseri vakasının 10 tanesinde (%83.3) %50'nin üzerinde boyanma saptamamız prognostik faktörlerle ilgili daha geniş çalışmalar yapmamız gerektiğini göstermiştir. Bu önemli oransal farklılıklara rağmen istatistiksel anlamlılık tespit edememizi evre bazında az sayıda vakamız olmasına bağlıyoruz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Endometriyum kanserlerinde, proliferatif endometriyumda ve hiperplastik endometriyumda P53, Siklin D1 ve PAX8 ekspresyonunun tanısal değerini ve bazı klinikopatolojik faktörlerle ilişkisini incelediğimiz 75 olguluk çalışmamızda, özellikle PAX8 ekspresyonunun endometriyumun prekanseröz lezyonlarında ve tip I ile tip II endometriyum kanserlerindeki farklılıklarını inceledik. Rutin pratikte tanısal çalışmalara katkısı olacağına ve endometriyum karsinogenezi ile ilgili yeni yapılacak çalışmalara ışık tutacağına inandığımız aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1- Endometriyoid karsinom vakaları ile seröz karsinom vakaları arasında evre, myometriyal invazyon derinliği ve lenfovasküler emboli durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

2- Endometriyoid karsinomlarda Siklin D1 ekspresyonu non-kanseröz olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Seröz karsinomlar ya da hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinomlar arasında ise Siklin D1 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

3- Endometriyum kanserlerinde, Siklin D1 ekspresyonu ile evre, myometriyal invazyon derinliği ile lenfatik ve vasküler emboli durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

4- P53 ekspresyonunun endometriyumun seröz karsinomlarında, endometriyoid karsinoma ve non-kanseröz endometriyumlara göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. Hiperplastik endometriyum ile endometriyoid karsinomlar arasında P53 ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. İleri evre ile P53 boyanma miktarı ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

5- Endometriyum kanserlerinde histopatolojik tipten bağımsız olarak P53 ekspresyonu ile myometriyal invazyon derinliği arasında olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır; ancak %50'nin altında P53 boyanması gösteren 27 vakanın 18 tanesinin (%66.7) üst 1/2 myometriyumda sınırlı olması klinik olarak önemli bulunmuştur. Lenfatik ve vasküler emboli olan ve olmayan endometriyum kanserleri arasında P53 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

6- PAX8, neoplastik bir belirteç olarak görünmekle birlikte, endometriyoid karsinomlarla, kompleks atipik endometriyal hiperplazi veya basit atipisiz endometriyal hiperplazi ya da basit atipisiz endometriyal hiperplazi ile proliferatif endometriyum ayırıcı tanısında faydalı bulunmamıştır.

7- Seröz karsinomlarda PAX8 ekspresyonu endometriyoid karsinoma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

8- Çalışmamızda PAX8 ekspresyonu ile histopatolojik tipten bağımsız olarak endometriyum kanserlerinde evre, lenfatik ve vasküler emboli varlığı, myometriyal invazyon derinliği gibi prognostik faktörler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte çalışmamızdaki lenf nodu pozitifliği gösteren 7 adet vakanın 7 tanesinde (%100) %50'nin üzerinde PAX8 boyanması saptamamız önemlidir. Benzer şekilde 12 adet ileri evre endometriyum kanseri vakasının 10 tanesinde (%83.3) %50'nin üzerinde boyanma saptamamız prognostik faktörlerle ilgili daha geniş çalışmalar yapmamız gerektiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1-Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis and Disease. 9th. Ed, China: Elsevier, 2010:1059-1117.

2-www.sağlık.gov.tr erişim tarihi:10.07.2014.

3-Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma in: Kurman RJBlaustein's Pathology of the Female Genital Tract.5th.Ed. USA: Springer, 2002:501-56.

4-Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th Ed. St Louis: Mosby-Year Book, 2004:1569-1635.

5-Kurman JR, Carcanglu LM, Herrington SC, Young HR. Tumors of uterin corpus. Pathology and Genetics of Tumours of Female Genital Organs. Who Classification Of Tumours. Lyon: IARC Pres, 2014:125-47.

6- Stoykova A, Gruss P. Roles of PAX gene in developing and adult brain as suggested by expression patterns. J Neurosci 1994;14:1395-1412.

7- Stuart ET, Haffner R, Oren M, Gruss P.Loss of p53 function through PAX-mediated transcripational repression EMBO J 1995;14:5638-5645.

8- Poleev A, Fickenscher H, Mundlos S, Winterpacht A, Zabel B, Fidler A, et al. PAX 8, a human paired box gene; isolation and expression in developing thyroid, kidney and Wilms tumors. Development 1992;116:611-623.

- 9- Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, Magalhaes J, Roque L, Trovisco V, et al. PAX8 – PPAR gamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:213-220.
- 10- Gokden N, Gokden M, Phan DC, McKenney JK. The utility of PAX-2 in distinguishing metastatic clear cell carcinoma from its morphologic mimics: an immunohistochemical study with comparison to renal cell carcinoma marker. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1462-1467.
- 11- Sangoi AR, Fujivara M, West RB, Montgomery KD, Bonvente JV, Higgins JV et al. Immunohistochemical distinction of primary adrenal cortical lesions from metastatic clear cell carcinoma: A study of 248 cases. *Am J Surg Pathol* 2011;35:678-686.
- 12- Brunner HA, Riss P, Heinze G, Meltzow E, Brustman H. Immunoreexpression of PAX8 in endometrial cancer: relation to high grade carcinoma and P53. *Int j Gynecol Pathol* 2011;30:569-575.
- 13- Zergeroğlu S, Güngör T, Gökmen O. Endometrial adenokarsinomlarda P53 protein ekspresyonu ve grade ile ilişkisi. *Ankara Patoloji Bülteni* 1999;16(1)13-15.
- 14- Sangfelt O, Erickson S, Castro J, Heiden T, Gustafsson A, Einhorn S, Grandér D. Molecular mechanism underlying interferon alfa-induced G0/G1 arrest: CKI mediated regulation of G1-Cdk complexes and activation of pocket proteins. *Oncogene* 1999;18:2798-2810.
- 15- Nishimura Y, Watanabe J, Jobo T, Kato N, Fujisawa T, Kamata Y, Kuramoto H. Cyclin D1 expression in endometrioid-type endometrial adenocarcinoma is correlated with histologic grade and proliferative activity, but not with prognosis. *Anticancer Research* 2004;24:2185-2192.

16- Nussbaum AR, Sanders RC, Jones MD. Neonatal uterine morphology as seen onreal-time US. Radiology 1986;160(3):641-3.

17-Gray H. The Urogenital System. Goss CM, In: Anatomy of The Human Body, 29 th ed, 1973:1265-1339.

18- Moore KL, Persaud TVN. Ürogenital Sistem. Ed: Yıldırım M, Okar İ, Dalçık HN KlinikYönleri ile İnsan Embryolojisi. 1.baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002:305-345.

19- Buckley CH, Fox H. Endometrial Hyperplasia and Intra-endometrial Adenocarcinoma. Biopsy Pathology of the Endometrium. 2th Ed. New York: Oxford University Pres, 2002:130-145.

20- Eroschenko VP. Female Genital Tract In: Di Fiore's Atlas of Histology with Functional Correlations. 9th. Ed, Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, 2000:301-335.

21-Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'unterated' hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985;56:403-12.

22-Sтивен G, Sirverberg MD. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. Mod Pathol2000;13:309-327.

23- Tuzlalı S, Yavuz E. Endometrial küretaj materyallerinin degerlendirilmesi. XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu. Gaziantep, 2004:111-114.

- 24-Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, West MD, Kurman RJ. Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, and well differentiated carcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology* 1998;22:1012-1019.
- 25-Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Hum Pathol* 2001;32: 569-577.
- 26-Tavassoli F, Kraus FT. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1978;70:770-779.
- 27-Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer* 1982;49:2547-2559.
- 28-Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RL. Toward the development of morphologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1983;7:819-838.
- 29-Bray F, Loos AH, Oostinder M, Weiderpass E. Geographic and temporal variations in cancer of the corpus uteri: incidence and mortality in pre and postmenopausal women in Europe. *Int J Cancer* 2005;117:123-31.
- 30-Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5-26.
- 31-Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007:26-32.

32-Hacker NF. Uterine Cancer. In: Practical Gynecologic Oncology. Lippincott, William and Wilkins: Philadelphia, 2000;407-455.

33-Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol* 2007;297-311.

34- Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, Patsouris E. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer* 2007;697-704.

35- Sherman ME, Sturgeon S, Brinton LA, Postischman N, Kurman RJ, Berman ML, et al. Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol* 1997;10:963-968.

36- Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M. Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: A review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obst Gynecol* 1998;178:1087-1099.

37- Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *N Eng J Med* 1980;303:485- 489.

38- Postischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Nat Inst* 1996;88:1127-1135.

39- Sturgeon S, Sherman ME, Kurman RJ, Berman ML, Mortel R, Twiggs LB, et al. Analysis of histopathological features of endometrioid uterine carcinomas and epidemiologic risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:231-235.

- 40- Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E. The epidemiology of female genital tract cancers. *Int J Gynecol Cancer* 1997;7:169-181.
- 41- Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991;41:1-16.
- 42- Calle EE, Radrigues C, Wolker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 2003;348:1625-1638.
- 43- 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* 1992;167:1317-1325.
- 44- Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and incidence of endometrial cancer: a population-based study in Finland. *Int J Cancer* 2002;98:912-915.
- 45- Levi F, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Dietary factors and the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:3575-3581.
- 46- Silver SA, Sherman ME. Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:140-145.
- 47- Risberg B, Grontoft O, Westholm B. Origin of carcinoma in secretory endometrium, a study using a whole-organ sectioning technique. *Gynecol Oncol* 1983;15:32-41.

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

49-Yaziji H, Gown AM. Immunohistochemical analysis of gynecologic tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2001;20:64-78.

50-Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. In: Coukos G, Rubin SC. *Cancer of the Uterus*. USA: Marcel Dekker 2005;93-147.

51-Nguyen ML, Han L, Minors AM, Bentley-Hibbert S, Pradhan TS, Pua TL, Tedjarati SS. Rare large cell neuroendocrine tumor of the endometrium: A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2013;4(8):651-5.

52- 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* 1992:600-610.

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

54-Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al. Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991;40:55-65.

55- Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ et al. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological correlation. *Am J Surg Pathol* 2000;24(6):797-806.

56-Hall JB, Young RH, Nelson HJ. The prognostic significance of adenomyosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1984;32-40.

57- Hernandez E, Woodruff JD. Endometrial adenocarcinoma arising in adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;827-832.

58- Jacques SM, Lawrence WD. Endometrial adenocarcinoma with variable-level myometrial involvement limited to adenomyosis: a clinicopathologic study of 23 cases. *Gynecol Oncol* 1990;401-407.

59-Gal D, Recio FO, Zamurovic D, Tancer ML. Lymphovascular space involvement- a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1991;42:1421-45.

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

61- Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* 2001;82(3):470-473.

62-Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma: non-tumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985;4:131-145.

63-Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA. Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* 2004;44:472-479.

- 64-Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74:356-360.
- 65- Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC. Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2002;86(1):38-44.
- 66- Reinartz JJ, George E, Lindgen BR, Nichans GA. Expression of p53, transforming growth factor alfa, epidermal growth factor receptor, and c-erbB-2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum Pathol* 1994;25:1075-1083.
- 67-Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Path* 2004;35(6):649-662.
- 68-Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, et al. Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol* 2001;97:417-422.
- 69-Chi N, Epstein JA. Getting your PAX straight: PAX proteins in development and disease. *Trends Genet* 2002;18:41-7.
- 70- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson and Thompson Genetics in Medicine* 6th Ed. W.B Saunders Company 2001:336-46.
- 71- Konopka B, Paszko Z, Janiec-Jankowska A, Goluda M. Assessment of the quality and frequency of mutations occurrence in PTEN gene in endometrial carcinomas and hyperplasias. *Cancer Lett* 2002;178(1):43-51.

- 72-Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature* 1991;351(6326):453-6.
- 73- Soong R, Knowles S, Williams KE, Hammond IG, Wysocki SJ, Iacopetta BJ. Overexpression of p53 protein is an independent prognostic indicator in human endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 1996;74(4):562-7.
- 74- Kohler MF, Carney P, Dodge R, Soper JT, Clarke-Pearson DL, Marks JR, Berchuck A. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1246-52.
- 75- Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1999;74(3):468-71.
- 76- Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23(2):129-37.
- 77-Ragni N, Ferrero S, Prefumo F, Muschiato B, Gorlero F, Gualco M, Fulcheri E. The association between p53 expression, stage and histological features in endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;123(1):111-6.
- 78- Erdem O, Erdem M, Dursun A, Akyol G, Erdem A. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22(3):254-60.
- 79- Athanassiadou P, Petrakakou E, Liossi A, Nakopoulou L, Zerva C, Dimopoulos A, Athanassiades P. Prognostic significance of p53, bcl-2 and EGFR in carcinoma of the endometrium. *Acta Cytol* 1999;43(6):1039-44.

80-Ohkouchi T, Sakuragi N, Watari H, Nomura E, Todo Y, Yamada H, Fujimoto S. Prognostic significance of Bcl-2, p53 overexpression, and lymph node metastasis in surgically staged endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):353-9.

81-Fadare O, Zheng W. Insights into endometrial serous carcinogenesis and progression. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(5):411-32.

82-Zheng W, Xiang L, Fadare O, Kong B. A proposed model for endometrial serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2011;35(1):1-14.

83- Hayes MP, Ellenson LH. Molecular alterations in uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2010;116(2):286-9.

84- Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nagatsuka M, Morioka M, Hayashi M, Okai T. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int* 2010;2010:984013.

85- Darvishian F, Hummer AJ, Thaler HT, Bhargava R, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Serous endometrial cancers that mimic endometrioid adenocarcinomas: a clinicopathologic and immunohistochemical study of a group of problematic cases. *Am J Surg Pathol* 2004;28(12):1568-78.

86-Appel ML, Edelweiss MI, Fleck J, Rivero LF, Rivoire WA, Mônego HI, Dos Reis R. P53 and BCL-2 as prognostic markers in endometrial carcinoma. *Pathol Oncol Res.*2008;14(1):23-30.

87-Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. *Mod Pathol* 2000;13(4):379-88.

- 88-Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol* 1996;61(2):167-74.
- 89-Nofech-Mozes S, Khalifa MA, Ismiil N, Saad RS, Hanna WM, Covens A, Ghorab Z. Immunophenotyping of serous carcinoma of the female genital tract. *Mod Pathol* 2008;21(9):1147-55.
- 90- Ozkara SK, Corakci A. Significantly decreased P27 expression in endometrial carcinoma compared to complex hyperplasia with atypia (correlation with p53 expression). *Pathol Oncol Res* 2004;10(2):89-97.
- 91-Busmanis I, Ho TH, Tan SB, Khoo KS. p53 and bcl-2 expression in invasive and pre-invasive uterine papillary serous carcinoma and atrophic endometrium. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34(7):421-5.
- 92- Ilie D, Georgescu VC, Simionescu C, Braila DA, Braila M. Immunohistochemical aspects of endometrium hyperplasias in perimenopause. *Current Health Sciences Journal* 2011;37(2):85-91.
- 93- Shahin MS, Hughes JH, Sood AK, Buller RE. The prognostic significance of p53 tumor suppressor gene alterations in ovarian carcinoma. *Cancer* 2000;89(9):2006-17.
- 94- Nenutil R, Smardova J, Pavlova S, Hanzelkova Z, Muller P, Fabian P, Hrstka R, et al. Discriminating functional and non-functional p53 in human tumours by p53 and MDM2 immunohistochemistry. *J Pathol* 2005;207(3):251-9.
- 95- Stănescu AD, Nistor I, Potecă AG, Dițescu D, Comănescu M. Prognostic biomarkers in endometrial adenocarcinoma. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(4):1339-44.

- 96-Zannoni GF, Vellone VG, Arena V, Prisco MG, Scambia G, Carbone A, Gallo D. Does high-grade endometrioid carcinoma (grade 3 FIGO) belong to type I or type II endometrial cancer? A clinical-pathological and immunohistochemical study. *Virchows Arch* 2010;457(1):27-34.
- 97- Zieske JD. Expression of cyclin-dependent kinase inhibitors during corneal wound repair. *Prog Retin Eye Res* 2000;19(3):257-70.
- 98- Kim JK, Diehl JA. Nuclear cyclin D1: an oncogenic driver in human cancer. *J Cell Physiol* 2009;220(2):292-6.
- 99- Bosch F, Jares P, Campo E, Lopez-Guillermo A, Piris MA, Villamor N, et al. PRAD-1/cyclin D1 gene overexpression in chronic lymphoproliferative disorders: a highly specific marker of mantle cell lymphoma. *Blood* 1994;84(8):2726-32.
- 100- Wang Y, Zhu JF, Liu YY, Han GP. An analysis of cyclin D1, cytokeratin 5/6 and cytokeratin 8/18 expression in breast papillomas and papillary carcinomas. *Diagn Pathol* 2013;8:8.
- 101- Hong A, Davies S, Stevens G, Lee CS. Cyclin D1 overexpression in AIDS-related and classic Kaposi sarcoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12(1):26-30.
- 102- Bartkova J, Lukas J, Müller H, Lützhøft D, Strauss M, Bartek J. Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer* 1994;1;57(3):353-61.
- 103- Gillett C, Smith P, Gregory W, Richards M, Millis R, Peters G, Barnes D. Cyclin D1 and prognosis in human breast cancer. *Int J Cancer* 1996;69(2):92-9.

- 104- Zhang YJ, Jiang W, Chen CJ, Lee CS, Kahn SM, Santella RM, Weinstein IB. Amplification and overexpression of cyclin D1 in human hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196(2):1010-6.
- 105- Jiang W, Kahn SM, Tomita N, Zhang YJ, Lu SH, Weinstein IB. Amplification and expression of the human cyclin D gene in esophageal cancer. *Cancer Res* 1992;52(10):2980-3.
- 106-Lin L, Hicks D, Xu B, Sigel JE, Bergfeld WF, Montgomery E, Fisher, et al. Expression profile and molecular genetic regulation of cyclin D1 expression in epithelioid sarcoma. *Mod Pathol* 2005;18(5):705-9.
- 107- Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, Moch H, Bissig H, Nocito A, Mihatsch MJ, Kallioniemi OP, Sauter G. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. *Clin Cancer Res* 1999;5(8):1966-75.
- 108- Kaltz-Wittmer C, Klenk U, Glaessgen A, Aust DE, Diebold J, Löhns U, Baretton GB. FISH analysis of gene aberrations (MYC, CCND1, ERBB2, RB, and AR) in advanced prostatic carcinomas before and after androgen deprivation therapy. *Lab Invest* 2000;80(9):1455-64.
- 109- Ozuysal S, Oztürk H, Bilgin T, Filiz G. Expression of cyclin D1 in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium and its correlation with Ki-67 and clinicopathological variables. *Arch Gynecol Obstet* 2005;271(2):123-6.
- 110- Ruhul QM, Latkovich P, Castellani WJ, James SC, Steinhoff MM, Briggs RC, Miranda RN. Expression of cyclin D1 in normal, metaplastic, hyperplastic endometrium and endometrioid carcinoma suggests a role in endometrial carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126(4):459-63.

111- Tsuda H, Yamamoto K, Inoue T, Uchiyama I, Umesaki N. The role of p16-cyclin/CDK-pRb pathway in the tumorigenesis of endometrioid-type endometrial carcinoma. *Br J Cancer* 2000;82(3):675-82.

112-Milde-Langosch K, Bamberger AM, Goemann C, Rössing E, Rieck G, Kelp B, Löning T. Expression of cell-cycle regulatory proteins in endometrial carcinomas: correlations with hormone receptor status and clinicopathologic parameters. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001;127(9):537-44.

113-Nishimura Y, Watanabe J, Jobo T, Kato N, Fujisawa T, Kamata Y, Kuramoto H. Cyclin D1 expression in endometrioid-type endometrial adenocarcinoma is correlated with histological grade and proliferative activity, but not with prognosis. *Anticancer Res* 2004;24(4):2185-91.

114- Liang S, Mu K, Wang Y, Zhou Z, Zhang J, Sheng Y, Zhang T. CyclinD1, a prominent prognostic marker for endometrial diseases. *Diagn Pathol* 2013;8:138.

115-Shevra CR, Ghosh A, Kumar M. Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *J Postgrad Med* 2015;61(1):15-20.

116- Nikaido T, Li SF, Shiozawa T, Fujii S. Coabnormal expression of cyclin D1 and p53 protein in human uterine endometrial carcinomas. *Cancer* 1996;78(6):1248-53.

117-Shih HC, Shiozawa T, Kato K, Imai T, Miyamoto T, Uchikawa J, Nikaido T, Konishi I. Immunohistochemical expression of cyclins, cyclin-dependent kinases, tumor-suppressor gene products, Ki-67, and sex steroid receptors in endometrial carcinoma: positive staining for cyclin A as a poor prognostic indicator. *Hum Pathol* 2003;34(5):471-8.

118-Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *Am J Surg Pathol* 2012;36(5):753-61.

119-Robson EJ, He SJ, Eccles MR. A panorama of PAX genes in cancer and development. *Nat Rev Cancer* 2006;6(1):52-62.

120- Lang D, Powell SK, Plummer RS, Young KP, Ruggeri BA. PAX genes: roles in development, pathophysiology, and cancer. *Biochem Pharmacol* 2007;73(1):1-14.

121- Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, Wang D, Li R, Yi X, Zhang H, Sun L, Shang Y. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 2005;438(7070):981-7.

122- Zhang LP, Shi XY, Zhao CY, Liu YZ, Cheng P. RNA interference of pax2 inhibits growth of transplanted human endometrial cancer cells in nude mice. *Chin J Cancer* 2011;30(6):400-6.

123- Kahraman K, Kiremitci S, Taskin S, Kankaya D, Sertcelik A, Ortac F. Expression pattern of PAX2 in hyperplastic and malignant endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286(1):173-8.

124- Cohen T, Loutochin O, Amin M, Capolicchio JP, Goodyer P, Jednak R. PAX2 is reactivated in urinary tract obstruction and partially protects collecting duct cells from programmed cell death. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007;292(4):1267-73.

125- Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, Anjana K, Coffey D, Krishnan B, Truong LD. PAX8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2011;24(6):751-64.

126- Ozcan A, Liles N, Coffey D, Shen SS, Truong LD. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic müllerian epithelial tumors: a comprehensive comparison. *Am J Surg Pathol* 2011;35(12):1837-47.

127- Brunner AH, Riss P, Heinze G, Meltzow E, Brustmann H. Immunoexpression of PAX8 in endometrial cancer: relation to high-grade carcinoma and p53. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30(6):569-75.