

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİMDALI**

**ENDOMETRİYUM TİP I VE TİP II KARSİNOMLARININ
METASTATİK ÖZELLİĞİNİN BELİRLENMESİNDE
TENASCİN-C, CD44 VE NM23'ÜN DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Günay YAŞAR**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İ.Hanifi ÖZERCAN**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İ. Hanifi ÖZERCAN
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. İ. Hanifi ÖZERCAN _____
Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

Furkan ve Tuğhan'a...

TEŐEKKÖR

Patololoji eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği ve desteği olan saygıdeğer hocalarım Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İ. Hanifi ÖZERCAN ve Prof. Dr. M. Reőat ÖZERCAN'a, tezimin hazırlanmasında yardımda bulunan Uzm. Dr. Pervin KARABULUT'a, asistanlığım süresince her zaman yanımda olduklarını bildiğim Anabilim Dalımız çalıőanlarından arkadaşlarım Fatma ÖZ'e, Burcu İNCİ'ye ve diğer tüm patoloji ailesine, asistanlık eğitimim boyunca sabır ve teőviklerini esirgemeyen sevgili eőime teşekkür ederim.

ÖZET

Endometriyal karsinomlar kadın genital sistemin en sık görülen malign tümörleridir. Tip I ve tip II olarak ikiye ayrılan bu tümörlerde klinik evreleme hastalığın tedavisi ve yaşam süresi açısından önemlidir. Tümörün lenf düğümü ve organ metastazı varlığı evreyi belirgin olarak yükseltmektedir. Çalışmamızda endometriyumun tip I (endometrioid) ve tip II (seröz) karsinomlarında immünohistokimyasal olarak tenascin-C, CD44 ve Nm23'ün boyanma özelliklerinin metastatazın belirlenmesindeki önemini araştırdık.

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji laboratuvarına ait 15 adet metastazsız endometrioid adenokarsinom, 15 adet metastazlı endometrioid adenokarsinom, 15 adet metastazsız seröz adenokarsinom ve 15 adet metastazlı seröz adenokarsinom olmak üzere toplam 60 olgu çalışmaya alındı. İmmünohistokimyasal olarak tenascin-C (stromal, epitelyal), Nm23 ve CD44 uygulanarak boyanma özellikleri değerlendirildi.

Endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinomlarının metastazsız ve metastazlı grupları arasında tenascin-C (stromal/epitelyal), Nm23 ve CD44 ile boyanmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$).

Sonuç olarak; endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinomlarının metastaz potansiyelini tahmin etmede tenascin-C (epitelyal/stromal), Nm23 ve CD44'ün yararlı olamayacağı öngörüldü.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum, adenokarsinom, metastaz, immünohistokimya

ABSTRACT

THE DIAGNOSTIC VALUE OF TENASCIN-C, CD44 AND NM23 IN DETERMINING THE METASTATIC FEATURES OF TYPE I AND TYPE II ENDOMETRIAL CARCINOMAS

Endometrial carcinoma is the most common malignant tumor of the female genital tract. It has been divided into two main groups, type I and type II of which clinical stage is important for the treatment and survey of the disease. Lymph node involvement and organ metastases increase the stage markedly. We searched the importance of immunohistochemically staining features of tenascin-C, Nm23 and CD44 to determining the metastases.

Overall 60 cases were included to this study. 15 non-metastatic endometrioid adenocarcinoma samples, 15 metastatic endometrioid adenocarcinoma samples, 15 non-metastatic serous adenocarcinoma samples and 15 metastatic serous adenocarcinoma samples that belong to pathology laboratory of Firat University Hospital. The staining features of tenascin-C (stromal, epithelial), Nm23 and CD44 were evaluated by immunohistochemically.

Staining with tenascin-C (epithelial/stromal), Nm23 and CD44; there were no statistically significant differences between metastatic and non-metastatic groups of both endometrioid and serous endometrial adenocarcinomas ($p>0.05$).

As a result; we predict that Tn-C (epithelial/stromal), Nm23 and CD44 may not be useful to estimate the metastatic behaviours of both endometrioid and serous adenocarcinomas of endometrium.

Key words: Endometrium, adenocarcinoma, metastasis, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Uterusun Normal Yapısı ve Gelişimi	3
1.1.1. Embriyoloji	3
1.1.2. Anatomi	4
1.1.3. Histoloji	5
1.1.4. Menstrual Siklus Histolojisi Ve Hormonal Değişiklikler	6
1.2. Endometriyumun Epitelyal Tümörleri Ve İlişkili Lezyonlar	6
1.2.1. Endometriyal Karsinom	6
1.2.1.1. Endometrioid Adenokarsinom	17
1.2.1.1.1. Klinik Özellikler	17
1.2.1.1.2. Makroskobik Bulgular	18
1.2.1.1.3. Histopatoloji	18
1.2.1.1.4. Myometriyuma İnvazyon	19
1.2.1.1.5. Prognoz ve Prediktif Faktörler	20
1.2.1.1.6. Ayırıcı Tanı	20
1.2.1.1.7. İmmünohistokimyasal Bulgular	21
1.2.1.1.8. Davranış ve Tedavi	22
1.2.1.1.9. Endometrioid Adenokarsinomun Varyantları	22
1.2.1.2. Müsinöz Adenokarsinom	23
1.2.1.3. Seröz Adenokarsinom	24
1.2.1.3.1. Klinik Özellikler	24

1.2.1.3.2. Histopatoloji	24
1.2.1.3.3. Klinik Özellikler	24
1.2.1.3.4. Makroskopik Bulgular	25
1.2.1.3.5. Ayrıcı Tanı	25
1.2.1.3.6. İmmünohistokimyasal Bulgular	26
1.2.1.3.7. Davranış ve Tedavi	26
1.2.1.3.8. Prekürsör Lezyonlar	27
1.2.1.3.9. Endometriyal İntreepitelyal Karsinom	27
1.2.1.4. Berrak Hücreli Adenokarsinom	28
1.2.1.5. Mikst Adenokarsinom	28
1.2.1.6. Skuamöz Hücreli Karsinom	28
1.2.1.7. Transizyonel Hücreli Karsinom	29
1.2.1.8. Küçük Hücreli Karsinom	29
1.2.1.9. İndiferansiye Karsinom	29
1.2.1.10. Endometriyal Karsinomun Nadir Tipleri	29
1.2.2. Endometriyal Karsinomun Prekürsör Lezyonları	29
1.2.2.1. Endometriyal Hiperplaziler	30
1.2.2.2. Endometriyal Polip	30
1.2.2.3. Tamoksifen İlişkili Lezyonlar	31
1.2.2.4. Endometriyal İntreepitelyal Neoplazi	31
1.2.2.5. Endometriyal Hücresel Değişiklikler	32
1.3. Uterusun Mezenkimal Tümörleri	32
1.3.1. Endometriyal Stromal Tümörler	32
1.3.2. Düz Kas Tümörleri	33
1.3.2.1. Leiomyosarkom	33
1.3.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörleri	33
1.3.2.3. Leiomyomlar	34
1.4. Mikst Epitelyal Ve Mezenkimal Tümörler	34
1.4.1. Karsinosarkom (Malign Mülleryan Mikst Tümör)	34
1.4.2. Adenosarkom	34
1.4.3. Karsinofibrom	35
1.4.4. Adenofibrom	35

1.4.5. Adenomyom	35
1.5. Çeşitli Epitelyal Tümörler	35
1.5.1. Glassy Hücreli Karsinom	35
1.5.2. Yolk Sac Tümörü	35
1.5.3. Dev Hücreli Karsinom	36
1.5.4. Koryokarsinom	36
1.6. Endometriyuma Metastaz Yapan Tümörler	36
1.7. Tenascin-C	37
1.8. NM23	38
1.9. CD44	40
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	41
2.1. İmmünohistokimyasal İnceleme	41
2.2. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi	41
2.3. İstatistiksel İnceleme	42
3. BULGULAR	43
4. TARTIŞMA	65
5. KAYNAKLAR	76
6. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Endometriyal Karsinomun Patogenetik Tipleri	8
Tablo 2. Uterus Tümörlerinin TNM ve FIGO Sınıflandırılması	16
Tablo 3. Endometriyal Karsinom FIGO Sınıflandırması	17
Tablo 4. Endometriyal Karsinomun Yapısal Derecelendirmesi	19
Tablo 5. Endometriyal Hiperplazi Sınıflaması	30
Tablo 6. Endometriyal Hücresel Değişikliklerin Sınıflandırılması	32
Tablo 7. Endometrioid Adenokarsinomda Epitelyal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu	53
Tablo 8. Seröz Adenokarsinomda Epitelyal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu	53
Tablo 9. Endometrioid Adenokarsinomda Stromal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu	54
Tablo 10. Seröz Adenokarsinomda Stromal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu	54
Tablo 11. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 Boyanma Yoğunluğu	56
Tablo 12. Seröz Adenokarsinomda Nm23 Boyanma Yoğunluğu	56
Tablo 13. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 Boyanma Yoğunluğu	61
Tablo 14. Seröz Adenokarsinomda CD44 Boyanma Yoğunluğu	61

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Gruplara Göre Olguların Yaş Dağılımı	43
Şekil 2. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1	45
Şekil 3. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1	45
Şekil 4. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1	46
Şekil 5. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 2	46
Şekil 6. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 2	47
Şekil 7. Endometrioid Adenokarsinom, Serviks Tutulumu	47
Şekil 8. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3	48
Şekil 9. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3	48
Şekil 10. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3	49
Şekil 11. Endometrioid Adenokarsinom, Lenf düğümü metastazı	49
Şekil 12. Seröz Adenokarsinom	50
Şekil 13. Seröz Adenokarsinom	50
Şekil 14. Seröz Adenokarsinom	51
Şekil 15. Seröz Adenokarsinom	51
Şekil 16. Seröz Adenokarsinom	52
Şekil 17. Seröz Adenokarsinom, Omentum metastazı	52
Şekil 18. Endometrioid Adenokarsinomda Tenascin-C ile epitelyal ve stromal 1 (+) Boyanma	55
Şekil 19. Seröz Adenokarsinomda Tenascin-C ile stromal 2 (+) Boyanma	55
Şekil 20. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma	57
Şekil 21. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma	57
Şekil 22. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma	58
Şekil 23. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma	58
Şekil 24. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 3 (+) Boyanma	59
Şekil 25. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma	59
Şekil 26. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma	60
Şekil 27. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 3 (+) Boyanma	60
Şekil 28. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma	62
Şekil 29. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 ile 3 (+) Boyanma	62
Şekil 30. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 1 (+) Boyanma	63
Şekil 31. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma	63
Şekil 32. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma	64

KISALTMALAR LİSTESİ

AFP	: Alfa Fetoprotein
CEA	: Karsinoembriyojenik Antijen
CIS	: Karsinoma İnsitu
CK	: Sitokeratin
EAK(M-)	: Metastazsız Endometrioid Adenokarsinom
EAK(M+)	: Metastazlı Endometrioid Adenokarsinom
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EIC	: Endometriyal İntraepitelyal Karsinom
EIN	: Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi
EMA	: Epitelyal Membran Antijen
ER	: Östrojen
FGFR2	: Fibroblast Büyüme Faktör Reseptörü 2
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GOG	: Jinekolojik Onkoloji Gurubunun
GTP	: Guanozin Trifosfat
GTPaz	: Guanozin Trifosfataz
HA	: Hyalüronik Asit
hCG	: Human Koryonik Gonodotropin
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom
NDPK	: Nükleozid Difosfat Kinaz
Ort	: Ortalama
PAS	: Periyodik Asit Schiff
PCNA	: Prolifere Hücre Nükleer Antijen
PIP3	: Fosfotidil İnositol-3, 4, 5- trifosfat
PR	: Progesteron
RCC	: Renal hücreli karsinom
SAK(M-)	: Metastazsız Seröz Adenokarsinom
SAK(M+)	: Metastazlı Seröz Adenokarsinom
SD	: Standart Sapma
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
TGF	: Transforming Büyüme Faktörü

- Tn-C** : Tenascin-C
TNM : Tümör, Node, Metastaz
VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
WHO : Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Endometriyal karsinom kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür (1-3). Kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir (3).

Endometriyal karsinomun klinikopatolojik ve moleküler genetik özelliklerine göre tip I (endometrioid tip) ve tip II (non-endometrioid tip) olarak tanımlanan iki farklı tipi bulunur (3, 4). Bu tümör tiplerinin histolojik tanımlanması klinik seyir ve doğru tedavinin uygulanmasında oldukça önemlidir (4).

Şişmanlık, egzojen hormon kullanımı, endometriyal hiperplazinin varlığı gibi karşılanmamış östrojenik uyarılar ile ilişkili faktörler endometriyal karsinomun en yaygın tipi olan endometrioid adenokarsinomun gelişimi ile ilişkilidir. Endometriyal karsinomların %80-85'i tip I'dir. Bu tümörler iyi ve orta derecede diferansiye olup çoğunlukla düşük dereceli ve endometrioid tiptedirler. Buna karşılık, Tip II karsinomlar östrojenik uyarıdan bağımsızdırlar ve endometriyal karsinomların %10-15'ini oluşturan daha yaşlı postmenopozal kadınlarda görülürler (1, 2, 5). Bu tümörler yüksek dereceli olup seröz veya berrak hücreli tümörler gibi histolojik alt tiplerden ibarettirler. Egzojen veya endojen hiperöstrojenizm veya endometriyal hiperplaziden bağımsızdırlar. Agresif davranış gösterirler ve sıklıkla atrofi zemininde gelişirler (2, 3).

Tenascinler ekstrasellüler matriks (ECM) ailesinin bir üyesidir (6-8). Embriyogenez yara iyileşmesi ve tümör progresyonunda oldukça önemlidir. Tenascin-X, tenascin-R, tenascin-W ve tenascin-C olmak üzere 4 üyesi vardır (6, 7). Tüm tenascinler hücre adhezyonunu direkt veya fibronektin etkileşimiyle değiştirme potansiyeline sahiptir ve hücre-tenascin etkileşimleri tipik olarak hücre hareketini artırır (6, 8).

Tenascin-C (Tn-C), tenascin ailesinin büyük hegzamerik yapıda bir üyesidir (7, 9). Embriyonik gelişimde özellikle iskelet kas sistemi, bağ dokusu, damarlanma ve epitelyal mezenkimal geçiş morfogenezi süresince yoğun miktarda salgınır. Normal erişkin dokusunda Tn-C salgınımı çoğunlukla kemik iliği, timus, dalak ve lenf düğümlerinin T lenfosit bölgelerine sınırlıdır. Kronik inflamasyonlu dokularda, anjiogenezis bölgelerinde ve meme karsinomu, gliom, melanom, endometriyal karsinom, over karsinomu ve Hodgkin lenfoma gibi malign tümörlerin stromasında Tn-C salgınımında artış olur (6, 7).

Tn-C'nin birçok fonksiyonu arasında en önemlisi hücre adhezyonu, göçü ve proliferasyonda baskılanma ya da artıştır. Bu fonksiyonlar Tn-C domainlerinin ECM proteinleriyle veya hücre yüzey molekülleriyle etkileşimi aracılığıyla oluşur (7).

Birçok çalışmada doku kompartmanları arasında değişen paternlerde Tn-C'nin organ spesifik değişik ek varyantları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca osteojenik-kondrojenik farklılaşmanın gösterilmesiyle Tn-C'nin ek varyantlarının hücre tipine spesifik olduğu bildirilmiştir (9).

Tn-C'nin stromal ürünü olan stromal Tn-C'nin birçok kanser hastalarında iyi prognozla korele olduğu düşünülmekteyken, tümör epitelinde derive olan epitelyal Tn-C ise kötü prognoz belirleyicisidir. Bunun sebebinin özel ek varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

Nm23 tüm dokularda bulunan, kromozom 17q21'de lokalize metastaz baskılayıcı bir gen dir (10). 17kD ağırlığında olup Nm23-H1 ve Nm23-H2 olmak üzere iki izoformu vardır. Her iki izoform da hücrelere nükleozid trifosfat sağlayan nükleozid difosfat kinazı (NDPK) kodlar (10, 11). NDPK insan eritrositlerinden elde edilen bir antikordur. Ayrıca tümör metastaz potansiyelini düzenleyen guanozin trifosfata (GTP) G proteini sağlayarak veya serin artıklarını fosforilleyerek sinyal iletimine katkıda bulunur (11).

Nm23 proteininin diğer fonksiyonu ise hücre çoğalması ve gelişmesinde immün hücre farklılaşmasını etkileyen integrin bağlayıcı sitokin benzeri bir aktivite göstermesidir (11).

Lenf düğümü metastazı, hızlanmış metastatik süreç ve kısa yaşam süresi meme kansinomu, melanom ve hepatosellüler kansinom Nm23 salınımının kaybı ile, over kansinomları ve çocukluk çağı nöroblastomu, egzokrin pankreatik kansinomlar, kolon kansinomu, prostatik kansinom ve skuamöz hücreli akciğer kansinomları ise Nm23 salınımının artışı ile ilişkilendirilmiştir (10-12). Bu nedenle Nm23 salınımı ile metastatik potansiyel ve yaşam süresi arasındaki ilişki tümör yayılımı ve doku tipi ile ilişkilidir (11).

Tümörün metastatik sürecinde Nm23'ün fonksiyonel rolü tanımlanmamıştır. Ancak Nm23 fonksiyonundaki bir değişimin tümör ilerlemesini etkileyen transforming büyüme faktörü (TGF) bağımlı metastaz baskılanmasını durdurabildiği bildirilmiştir (11).

Srivasta ve ark.'larına (11) göre endometriyal karsinomlu çoğu hastada erken ya da geç evre, histolojik alt tip ve ploidi durumuna bakılmaksızın Nm23 proteininin güçlü upregülasyonun olduğu gösterilmiştir (11).

Tümör parenkimi ile stroması arasındaki etkileşim tümör ilerlemesi ve metastazda önemlidir (13). CD44 hücre-hücre, hücre-matriks etkileşiminde rol oynayan hücre yüzeyi adhezyon molekülüdür. Hücre-hücre, hücre-matriks etkileşimleri, hücre alışverişi, lenf düğümünün farklı bölgelerine lenfositlerin göçü, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin hücrelere sunulması ve büyüme sinyallerinin geçişi gibi birçok biyolojik olayda rol alır. Hematopoez aracılı sinyal iletimi ve apoptozise iştirak eder (14). Bu yetenekleri kronik inflamasyon ve karsinomlarda oldukça önemlidir. Tümör hücrelerinin ECM ve bazal membrana bağlanmasını düzenleyen hücre adhezyon mekanizması tümör invazyonunda önemli rol oynar. Bazal membranın parçalanması ve tümör hücresinin ECM'e doğru göçü CD44'ün hyalüronik asit (HA) ile etkileşimiyle artar (15).

Birçok tümör hücresinin CD44 izoformlarını salgıladığı gösterilmiştir (16). Gliomalar gibi bazı tümörler sadece standart CD44 salınımı yaparken gastrointestinal, mesane, serviks, endometriyum, over ve meme karsinomları ile Hodgkin lenfoma gibi tümörler diğer CD44 varyantlarını da salarlar. Bu yüzden CD44, özellikle de varyantları en azından bazı malign hastalıklarda tanıyı, prognozu ve metastatik potansiyeli belirleyici olarak kullanılabilir (14, 15). Kanserden salınan CD44 varyantlarının tanımlanmasıyla anti-CD44 reaktanlarının neoplastik büyümeyi kısıtlayacağı umut edilmektedir (14).

Bu çalışmanın amacı endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinom vakalarında boyanma özellikleri (tenascin-C, CD44 ve Nm23) ile metastaz arasındaki ilişkinin incelenmesidir.

1.1. Uterusun Normal Yapısı ve Gelişimi

1.1.1. Embriyoloji

Memeli embriyolarında cinsel farklılaşmanın ilk belirtisi fertilizasyonun 2. ve 3. haftalarında primordial germ hücrelerinin ortaya çıkmasıyla kendini gösterir (17). Primordial germ hücreleri daha sonra arka barsak duvarında yer alır ve ardından dorsal mezenter boyunca gonad çıkıntılarına doğru göç ederler (17, 18).

Gonad taslakları 4 haftalık insan embriyosunda orta çizginin iki yanında olmak üzere mezonefroza dorsal mezenter arasında ve mezonefrozun oldukça yakınında yer alan bir çift çıkıntı olarak ortaya çıkarlar (17, 18).

Beşinci haftada bu çıkıntıların yüzeyinde oldukça kalın bir sölom epiteli tabakası fark edilir. Bu tabakanın altındaki mezenkim içerisinde primitif seks kordonları olarak adlandırılan hücre yoğunlaşmaları vardır. Sölom epiteli altında ve seks kordonları arasında birçok primordial germ hücresi bulunur. Gelişimin bu döneminden 8. haftaya kadar erkek ve dişi gonadlar birbirlerinden ayrılmadıklarından “farklılaşmamış gonad” adını alırlar (17, 18).

Altıncı haftada hem erkek hem dişi embriyolarında iki çift genital kanal oluşur. Bunlardan mezonefroza kloakaya doğru uzananı mezonefrik kanal ya da Wolff kanalı, sölom epitelinin ürogenital ön-dış yan yüzeyi üzerinde ve Wolff kanalına paralel uzanan diğeri paramezonefrik kanal ya da Müller kanalı adını alır (17).

Tuba uterinalar, uterus ve vajinanın üst bölümü, sağ ve sol broad ligament, rektouterin kese ve vezikouterin kese Müller kanalından oluşurlar (19). Endometriyal stroma ve myometriyum splanknik mezenkimden gelişirler (17, 19).

Serviks müköz membranının ürogenital sinüsten geliştiği iddia edilse de serviks genel olarak müller kanal orjinli kabul edilmektedir. Gestasyonun 20. haftasına kadar endometriyum, tek katlı kolumnar epitel içerir ve altta kalın bir fibröz stroma ile desteklenir. 20. haftadan sonra yüzey epiteli stromaya invajinasyon göstererek myometriyuma doğru yayılan glandüler yapıları oluşturur, gelişim 24. haftada tamamlanır (17, 18).

1.1.2. Anatomi

Uterus pelviste mesane ile rektum arasında yerleşen, kalın müküler duvarlı, lümeni müköz membranla örtülü, boşluk içeren armut biçimli bir organdır (17, 20, 21). Pelvik peritonla sarılmış yuvarlak bağlar ve utero-ovaryan bağlarla desteklenir (17).

Yapı ve fonksiyon bakımından korpus ve serviks diye iki kısma ayrılır. İkisi arasındaki daralmış kısma isthmus denir (1, 21, 22). Genişlemiş üst bölümü olan korpusa tuba orifislerinin üzerinde kalan kısım fundus adını alır (17, 20, 21). Organın en dar ve en alt bölümü olan serviks, eksternal os ile vajinaya açılır (20).

Fibromusküler bir bileşke olan internal os, uterusun müsküler yapıdaki korpusunu fibröz yapıdaki serviksten ayırır (17, 21).

Yenidoğanda uterus yaklaşık 4 cm uzunluktadır ve bunun büyük kısmını serviks oluşturur. Üretkenlik çağında normal bir uterusun boyutları ve ağırlığı (gebeliğe göre) oldukça değişkenlik gösterir. Hiç doğum yapmamış kadınlarda uterusun uzunluğu yaklaşık olarak 8 cm, fundusta genişliği 5 cm, kalınlığı 2.5 cm olup yaklaşık 40-100 gr ağırlığındadır. Çok doğum yapanlarda uterus büyür, boyutu ve ağırlığı artar (17).

Uterin arterler her iki tarafta internal iliak arterin anterior dallarından köken alırlar, korposervikal bileşke bölgesinde uterusu ulaşırlar ve parametriumda uterus fundusuna doğru seyrederek. Uterin arterler serozanın hemen altında myometriyum içerisine doğru uterusu çepeçevre kuşatan 6-10 adet arkuat artere dallanarak kan desteği sağırlar. Arkuat arterlerden ayrılan radyal arterler, myometriyumun i kas tabakasının içine girerek bazal arterler ve spiral arterler olarak bilinen iki ayrı arter grubunu oluştururlar. Kısa ve düz olan bazal arterler bazal endometriyumu beslerken, fonksiyonel tabakayı spiral arterler beslerler (20, 22).

Uterusun lenfatikleri subserozal uterin pleksustan pelvik ve para-aortik lenf düğümlerine drene olurlar (1, 17, 22).

1.1.3. Histoloji

Uterus duvarı  tabakadan oluşur. Perimetriyum, uterusu kaplayan dış seröz tabaka ya da visseral peritondur. Mezotel ve ince gevşek bir bağ dokusu tabakasından oluşur. Perimetriyum uterusun arka yüzeyini tamamen kaplarken n yüzün yalnızca bir kısmını kaplar, geri kalan kısım bağ dokusu veya adventisyadan oluşur (23).

Ortadaki ve en kalın tabaka olan myometriyum, birbirine bağlı düz kas demetlerinden oluşmuştur. Düz kas demetleri uterusun işlevi ile ilişkili olarak sınırları tam ayırt edilemeyen  tabaka şeklinde düzenlenmiştir. İ ve dış tabakadaki hücreler genellikle longitudinal, orta tabakadakiler ise oblik ve sirküler seyirlidir. Uterus kontraksiyonu süresince myometriyumun 3 düz kas tabakası lümen içeriğini atmak için dar orifisin dışına doğru birlikte çalışır (20). Myometriyumu endometriyumdan ayıran submukoza bulunmaz (23).

Uterusun en iç tabakası olan endometriyum basit silindirik epitelle örtülü özelleşmiş bir mukozadır ve menstrual siklus sırasında siklik değişikliklere uğrar. Endometriyum basit tübüler yapıdaki uterus bezleri ile hücreden son derece zengin stroma ya da lamina propriyadan oluşur. Endometriyum her ay fertilize bir ovumun implantasyonu ve beslenmesi için hazırlanır (20).

Üretkenlik döneminde endometriyumun fonksiyonel tabaka olarak adlandırılan üst 2/3 kısmı siklik morfolojik değişikliklere uğrar. Bazal tabaka olarak adlandırılan alt 1/3 kısmında ise değişiklikler minimaldir (17). Menstrurasyonda dökülmeden kalarak yüzeysel tabakanın rejenerasyonuna yardım eder (1, 20).

Postmenopozal kadınlarda ise endometriyal morfoloji prepubertal yaşlardakine benzer (17).

1.1.4. Menstrual Siklus Histolojisi Ve Hormonal Değişiklikler

Menstrual siklus üretkenlik çağı kadınlarda gebelik olmadığı durumda her 28 günde bir tekrarlayan bir dizi morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerdir. Hipofiz, over follikülleri ve korpus luteum tarafından salınan hormonların karşılıklı etkileşimleri sonucu endometriyum ve overler siklik değişikliklere uğrarlar (17, 20). Bu siklus genel olarak proliferatif (preovulatuvar) faz ve sekretuar (postovulatuvar veya luteal) faz olarak ikiye ayrılır. Ancak menstrual faz ve ara faz da eklenebilir. Uyarıcı hormonlardan proliferatif fazda östrojen (ER) baskın iken, sekretuar fazda progesteron (PR) hakimiyeti vardır (1, 21).

1.2. Endometriyumun Epitelyal Tümörleri Ve İlişkili Lezyonlar

1.2.1. Endometriyal Karsinom

Endometriyal karsinom endometriyumdan kaynaklanan, myometriyuma invazyon ve uzak organlara yayılma potansiyeline sahip, sıklıkla glandüler farklılaşma gösteren primer malign epitelyal bir tümördür (1, 2).

Epidemiyoloji

Endometriyal karsinom kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörüdür (1-3). Kadınlarda görülen en sık 5. kanserdir. İnsidansı dünya genelinde farklılık göstermektedir (3).

Klinikopatolojik ve moleküler genetik özelliklere göre tip I (endometrioid tip) ve tip II (non-endometrioid tip) olarak tanımlanan iki farklı tipi vardır (3, 4). Alt tiplerin histolojik tanımlanması klinik seyir ve doğru tedavinin uygulanmasında

oldukça önemlidir (4). Şişmanlık, egzogen hormon kullanımı, endometriyal hiperplazinin varlığı gibi karşılanmamış östrojenik uyarılar ile ilişkili faktörler endometriyal karsinomun en yaygın tipi olan endometrioid adenokarsinomun gelişimi ile ilişkilidir. Endometriyal karsinomların %80-85'i tip I olup, prototiptir. ER bağımlı tümörler iyi ve orta derecede diferansiye olup çoğunlukla düşük dereceli ve endometrioid tiptir (1, 2, 5).

Endometrioid adenokarsinomlu hastalar sıklıkla şişman, diyabetik, hiç doğum yapmamış, hipertansif veya geç menopozal kadınlardır. Şişmanlık bağımsız bir risk faktörüdür ve batı Avrupa'da endometriyal karsinomun %40'ından fazlasıyla ilişkilendirilmiştir. Diğer yandan çok sayıda doğum yapmışlarda, ilk doğumu ileri yaşlarda olanlarda ve doğum yapmamış kısa premenopozal periyotlu kadınlarda postmenopozal endometriyal karsinom riski azalır. Bu durum hormonal zeminde PR'nin koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir (2).

Buna karşılık daha yaşlı postmenopozal kadınlarda görülen tip II karsinomlar östrojenik uyarıdan bağımsız olup endometriyal karsinomların %10-15'ini oluştururlar (1, 2, 5). Seröz veya berrak hücreli tümörler gibi histolojik alt tiplerden ibaret yüksek dereceli tümörlerdir. Endometriyumun tip II karsinomu egzogen veya endojen hiperöstrojenizm veya endometriyal hiperplaziden bağımsız olup agresif davranış gösterirler (2).

Patogenez

Endometriyal karsinomlar biyolojik ve histolojik olarak farklı patogenezlere sahip neoplazmlardır. ER bağımlı tümörler (tip I) düşük derecelidirler ve sıklıkla endometriyal hiperplazilerle özellikle de atipili hiperplazilerle ilişkilidirler. Karşılanmamış ER bu tümörlerin oluşumuna yol açan bir faktördür. Polikistik over sendromlu genç kadınlarda ya da menopoz sırasında oluşan anovulatuvar siklus sonucu gelişebilirler. Yaşlı kadınlarda hormon replasman tedavisi gibi karşılanmamış östrojenin iatrojenik kullanılması da endometriyal karsinom için predispozan bir faktördür. Tip II endometriyal karsinomunun ER stimülasyonu ile ilişkisi daha azdır (2).

Tablo 1. Endometriyal Karsinomun Patogenetik Tipleri (3)

Özellik	Tip I	Tip II
Karşılanmamış östrojen	Var	Yok
Menopozal durum	Pre-perimenopozal	Postmenopozal
Prekürsör lezyon	Atipili hiperplazi	EIC*
Tümör derecesi	Düşük	Yüksek
Myometriyal invazyon	Değişken, sıklıkla minimal	Değişken, sıklıkla derin
Histolojik alt tip	Endometrioid	Seröz ve berrak hücreli
Davranış	Sakin	Agresif
Genetik değişiklikler	P-TEN mutasyonu Mikrosatellit instabilite K-ras mutasyonu	P53 mutasyonu

EIC* : Endometriyal İntraepitelyal Karsinom

Etyoloji:

* **Hormonal uyarı:** Endometriyal karsinom riski menopozal duruma bağlı olarak yüksek karşılanmamış ER düzeyleri ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda yüksek östron ve albümine bağlı östradiol düzeylerinin artmış risk ile ilişkisi belirlenmiştir. Dolaşımdaki yüksek androstenedion düzeylerinin ise hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Hormon replasman rejimlerine progestinlerin eklenmesi, oral kontraseptif kullanımı ve sigara içimi gibi endometriyumun karşılanmamış östrojene maruziyetini azaltan faktörler endometriyal karsinom riskini azaltır (3).

Tamoksifenin üreme çağındaki kadınlarda antiöstrojenik etkisi varken, postmenopozal (hipoöstrojenik) kadınlarda zayıf östrojenik etkisi bulunmaktadır. Endometriyal karsinom riskinin ilacın dozuna ve kullanım süresine bağlı olduğu bildirilmiştir (3).

* **Yapısal faktörler:** Şişmanlık ve ER replasman tedavisi endometriyal karsinom için tanımlanmış kesin risk faktörleridir. Endometriod adenokarsinomlar şişman kadınlarda yağ dokusunda androjenlerin östrojene aromatisasyonu sonucu periferik ER düzeylerinin artması ve seks hormonu bağlayıcı globülinlerin

(SHBG) düşük konsantrasyonlarının endometriyal karsinoma neden olduğu kabul edilir (3, 24). Erken menarş, geç menopoz ve hiç doğum yapmamış olmak artmış endometriyal karsinom riskini arttıran diğer faktörlerdir (2, 3).

* **Diyet:** Endometriyal karsinom riski total kalori alımı total protein alımı ve et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağ tüketim sıklığı ile ilişkilidir. Bu diyetel faktörlere ilaveten hareketsiz yaşam tarzı ile enerji tüketiminde ve fiziksel egzersizlerde azalma kabul edilen diğer risk faktörleridir (3).

* **Moleküler Genetik:** Tip I karsinomlar genellikle endometrioid özelliktedirler ve hiperplazi zemininden gelişirler. Ancak tip II karsinomlar çoğunlukla seröz histolojidedirler ve endometriyal atrofi zemininde gelişirler. Bu histolojik ayırım endometriyal karsinomun moleküler düzeyde anlaşılmasında önemlidir (2, 3).

Endometrioid adenokarsinomda en sık değişikliğe uğrayan gen bir tümör süpresör gen olan P-TEN'dir. P-TEN 10q23.3 kromozomunda lokalizedir ve çift özgülüklü fosfatazi kodlar. Birinci hedef hücre uyarımını ve apoptozisi düzenleyen ve sinyal iletim yolunda görevli olan fosfatidilinositol-3, 4, 5-trifosfattır (PIP3). P-TEN'deki inaktive edici mutasyonlar PIP3 düzeylerinin artmasına, bu da AKT fosforilasyonunu içeren downstream moleküllerinin aktivasyonuna yol açar. AKT kanser gelişiminde değişiklik gösteren hücre proliferasyonu, hücre büyümesi ve apoptozisdeki çeşitli yollarda santral düzenleyici bir rol oynar. Ayrıca AKT'nin atipili ve atipisiz hiperplazilerde %20-48 oranında mutasyona uğradığı görülmüştür. Bu bulgular bu genin inaktivasyonunun endometriyal karsinom patogenezinde önemli olduğunu göstermektedir. Özetle P-TEN mutasyonları hiperplazi gelişiminde ana rol oynayabilir ancak karsinoma dönüşümde bir rolü yoktur (3, 4).

Günümüzdeki araştırmacılar endometrioid adenokarsinomda PI3K'nın katalitik alt birimi olan PIK3CA onkogenindeki mutasyonları tanımlamışlardır. Bu çalışmalar P-TEN inaktivasyonu ve PIK3CA aktivasyonunun endometrioid adenokarsinom gelişiminde farklı rollerinin olduğunu bildirmektedir. P-TEN hiperplazi gelişiminde önemli iken, PIK3CA'daki mutasyonlar kompleks atipili hiperplazinin karsinoma ilerlemesinde rol oynayabilir (3).

P53 tümör süpresör geni hücre siklusu kontrolünde ve apoptoziste rolü olan bir DNA bağlayıcı fosfoproteini kodlar. P53'teki mutasyonlar tüm endometrioid

adenokarsinomların yaklaşık %10'unda görülürler. Genel olarak p53 mutasyonları derece 3 tümörlerin yaklaşık %50'sinde görülmüş olup, derece 1 tümörler ile endometriyal hiperplazilerde tanımlanmamışlardır (3).

Endometrioid adenokarsinomda dikkati çeken diğer bir moleküler değişiklik ise mikrosatellit insitabilite olarak adlandırılan moleküler fenotiptir. Bu moleküler fenotip DNA replikasyonu sırasında meydana gelebilecek değişiklikleri önleyen bir mekanizma olan DNA yanlış eşleşme tamir sisteminin sağlam olduğu durumlar dışındaki tümörlerde saptanır. DNA yanlış eşleşme tamir sisteminin inaktivasyonu sonucu olarak tümörögenезise açıkça katkıda bulunan mutasyonların artmasına neden olur. Mikrosatellit insitabilite herediter nonpolipozis kolorektal karsinom (HNPCC) hastalarındaki tümörlerde saptanmıştır (3, 4). Bu sendromda en sık görülen nonkolorektal kanser türü endometriyal karsinomdur. Mikrosatellit insitabilite aynı zamanda sporadik endometriyal karsinomlu hastaların yaklaşık %20'sinde ve insitabilite gösteren karsinomlarla ilişkili kompleks atipili hiperplazilerde saptanmıştır (3).

K-ras protoonkogenindeki mutasyonlara endometriyal karsinomların %10-30'unda rastlanmıştır olup, mutasyonlar endometrioid adenokarsinomun tüm derecelerinde ve kompleks atipili lezyonlarda da bildirilmiştir. Bu da K-ras mutasyonunun bu tümör tipindeki erken rolünü göstermektedir (3).

Son zamanlarda fibroblast büyüme faktör reseptörü2 (FGFR2) endometrioid adenokarsinomların %16'sında gösterilmiştir. Ek olarak β -katenin proteinini kodlayan CTNNB1 genindeki mutasyonlar endometrioid adenokarsinomların yaklaşık %15-20'sinde saptanmış olup esasen skuamöz metaplazi gösterenlerle ilişkilidir (3).

Aşırı salınımı ve yüksek düzeyleri saptanan diğer onkogenler EGFR, CMCY, HER-2/neu, BCL-2 ve CFMS'dir (3).

Seröz adenokarsinom daha az sıklıkla görüldüğünden moleküler değişiklikleri hakkında daha az bilgi mevcuttur (3). Vakaların %90'ında sadece p53 mutasyonu görülmüştür (3, 4). Seröz adenokarsinomlarda p53 mutasyonlarının erken dönemde geliştiği ve bu tümör tipinin gelişiminde santral rol oynadığı ileri sürülmektedir. Dolayısıyla P53 mutasyonu seröz adenokarsinomların erken patogeneğinde önemli bir faktördür ve saldırgan davranışa sebep olur (3).

K-ras ve P-TEN mutasyonları seröz adenokarsinomda yaygın olarak görülmemektedir ve mikrosatellit insitabilite kesin olarak saptanmamıştır (3).

Bu tartışmalardan da anlaşıldığı gibi, çalışmalar endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinomlarının iki farklı biyolojik antite olduğunu göstermektedir (3).

*** Herediter Sendromlar:**

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (Lynch Sendromu): Lynch sendromu ailesel endometriyal karsinomun en yaygın nedenidir. Bu durum defektif DNA yanlış eşleşme tamir genlerinin germ dizisi taşımasına bağlıdır. Otozomal dominant kalıtım göstermektedir (3).

Cowden Sendromu: P-TEN mutasyonunun neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır. Bu hastalıkta birçok benign olayın yanısıra meme, tiroid ve endometriyum malignitelerinde artmış risk bulunmaktadır (3).

Klinik özellikler:

Endometriyal karsinom ve ilişkili lezyonlar genellikle anormal uterin kanama ile kendini belli eder (2–4). Çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görüldüğünden en sık ortak bulgu postmenopozal kanamadır. Endometriyal karsinomun en sık tipi olan endometrioid adenokarsinom şişman, infertil, geç menopo ve endometriyal hiperplazi gibi egzojen ER veya endojen hiperöstrojenizm ile daha sık ilişkilidir (2).

Makroskopi:

Endometriyal karsinom sıklıkla korpusta arka duvarda gelişir fakat bazen uterus alt segmentinden köken alır. Son çalışmalar uterus alt segmentinden kaynaklanan vakaların farklı klinik ve histolojik özelliklere sahip olabileceğini ileri sürmektedir. Histolojik tip ne olursa olsun tümör genellikle uterusunda büyük, tek bir kitledir (2).

Tipik karsinom ekzofitik, sıklıkla ülser yüzeyli, yumuşak veya sert, beyaz renkli olup myometriyuma doğru yayılım gösterebilirler. İlerlemiş vakalarda tümör serozayı delmiş veya servikse yayılmış olabilir. Nadiren bazı vakalarda tümör makroskobik olarak görülemeyip, yalnızca mikroskopik incelemelerde belirlenebilir (2, 3).

Endometriyal Karsinomun Prognostik Faktörleri:

Jinekolojik onkoloji gurubunun (GOG) geniş çaplı yayınlarına dayanarak endometriyal karsinomların rekürrensleri için risk faktörleri, uterusla ilgili ve uterus dışı olmak üzere iki ana kategoriye ayrılmıştır (3).

***Uterusla ilgili faktörler:**

- 1) Histolojik tip,
- 2) Nükleer derece,
- 3) Myometriyal invazyonun derinliği,
- 4) Servikal yayılım,
- 5) Lenfovasküler invazyon,
- 6) Atipili endometriyal hiperplazinin varlığı,
- 7) Hormon reseptörü durumu,
- 8) DNA ploidi ve S faz fraksiyonu.

***Uterus dışı faktörler:**

- (1) Adnekslere yayılım,
- (2) Peritona metastaz,
- (3) Periton sıvısında tümör hücresi varlığı,
- (4) Pelvik ve paraaortik lenf düğümlerine metastaz.

Uterus dışı hastalığın kanıtının olmadığı, servikal yayılım ve vasküler invazyonun bulunmadığı hastalarda tekrarlama riski azdır. Bu hastalarda histolojik derece ve myometriyal invazyonun derinliği önemli prognostik faktörlerdir. Bu düşük riskli gurubun aksine uterus dışı hastalık servikal yayılım veya vasküler invazyonun olduğu kadınlar yüksek riskli gurubu oluşturur. Bu üç faktörden birinin pozitif olduğu durumlarda rekürrens riski %20, iki faktörün pozitif olduğu durumlarda %43 ve üç faktörün pozitifliğinde %63'tür (3).

Endometriyal hiperplazi ve metaplazi: Non-tümöral risk faktörleri içerisinde atipili endometriyal hiperplazi ve özellikle silyalı hücreli ve eozinofilik değişiklik gibi çeşitli metaplaziler iyi prognoz lehinedir. Atipili hiperplazi ve metaplazinin varlığı tümörün düşük dereceli olması ve myometriyal invazyon göstermemesi ile ilişkilidir. Yüksek dereceli tümörler ise genellikle atrofik endometriyum ile ilişkilidir (3).

Ploidi: Endometriyal adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisi diploid hücrelerden oluşurlar. Diğer birçok prognostik faktör gibi diploid tümörler daha az agresif hücre tipi, yüzeysel invazyon ve daha iyi hücrel diferansiasyon ile birlikte ve yaşama süresi daha fazladır. DNA içeriği endometriyum adenokarsinomları için prognostik bir belirteçdir (3).

Steroid Reseptörleri: Endometrioid karsinomlar sıklıkla ER ve PR salınımı gösterirken, seröz karsinomlar ve berrak hücreli karsinomlarda ikisi de negatiftir. Birçok çalışmada steroid reseptörlerinin varlığı ve miktarı histolojik diferansiasyon, FIGO evresi ve hastalığın seyri ile korelasyon göstermektedir (3).

BCL-2 ve Apoptozis Belirteçleri: BCL-2 programlı hücre ölümünü inhibe eden bir protoonkogendir ve salınımı menstrual siklusta değişiklikler göstermektedir. Proliferatif fazda yüksek, sekresyon fazında düşüktür. Genel izlenimler BCL-2 salınımının basit hiperplazilerde yüksek düzeyde olduğunu, atipili hiperplazilerde bu düzeylerin hafiflediğini ve invaziv endometrioid karsinomlarda diferansiasyonu azalttığını yansıtmaktadır. Apoptotik hücreler ve cisimcikler iyi diferansiye endometrioid karsinoma oranla kötü diferansiye endometrioid karsinomlarda, berrak hücreli karsinomlarda ve seröz karsinomlarda azalmıştır. BCL-2 salınım kaybı invazyonun derinliği, negatif PR durumu, artan FIGO evresi ve agresif hücre tipi gibi kötü prognostik faktörler yanısıra lenf düğümü metastazı ve rekürrens ile ilişki içerisindedir (3).

Proliferasyon Belirteçleri: Günümüzde doku kesitlerinde ve hücre süspansiyonlarında proliferasyonu değerlendirmek için birçok modalite bulunmaktadır. Bu metodlar; S faz fraksiyonu, proliferasyon hücre nükleer antijen (PCNA) ve immünohistokimyasal Ki-67, Ki-s5 veya MIB-1 pozitif hücre popülasyonlarının değerlendirilmesidir. Her biri hücre siklusunun farklı evrelerindeki hücre sayısı ve tipi hakkında farklı bilgiler sunmaktadır (3).

Tümör Süpresör Genler ve Onkogenler: Endometrioid adenokarsinomlarda en sık rastlanan genetik değişiklik PTEN tümör süpresör gen mutasyonudur (3).

Bir tümör süpresör gen ürünü olan P53 proteinin aşırı salınımı da sıklıkla yüksek FIGO evresi, agresif hücre tipleri (bilhassa seröz adenokarsinom), artmış histolojik derece ve myometriyal invazyonun derinliği ile ilişki halindedir (3).

Bir proto-onkogen olan HER2/neu normalde siklik endometriyumda düşük düzeylerde salınır. HER2/neu proteinin aşırı salınımı ileri evre, azalmış diferansiasyon, agresif hücre tipleri (özellikle berrak hücreli tip) ve artmış myometriyal invazyon ile ilişkilidir (3).

Nokta mutasyonları veya gen amplifikasyonlarından kaynaklanan RAS proto-onkogen aktivasyonu çeşitli malign tümörlerde tanımlanmıştır. Düşük düzeyli DNA metilizasyonun erken evre endometriyal karsinomlarda hastaliksız yaşam süresini kısalttığı görülmüştür (3).

Anjiyogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü: Anjiyogenezis tümör büyümesi için gereklidir ve neovaskularizasyon potansiyel olarak tümör hücrelerinden, tümörden etkilenen konak hücrelerden veya matriksten salınan çeşitli faktörler ile uyarılması sonucu oluşur. Bu faktörlerden olan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) neoplastik hücrelerde yüksek düzeylerde bulunurken, atrofik endometriyal bez hücrelerinde saptanmaz. VEGF tümör vaskülaritesi, artmış derece, azalmış diferansiasyon ve lenfatik invazyon ile ilişkilidir. Mikrodamar yoğunluğu önemli bir prognostik belirteç olarak kabul edilmektedir (3).

Cerrahi-Patolojik Evrelendirme:

Evre hastalığın tanı anındaki yaygınlığını yansıtır. Prognozu saptamada ve tedaviyi yönlendirmede faydalıdır. Komplet evrelendirme histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile beraber pelvik ve paraaortik lenf düğümü değerlendirmesini gerektirmektedir. Patolojik değerlendirme tümörün derecesini, myometriyal invazyonun derinliğini ve endoservikal stromal yayılımının saptanmasını içermeli ve raporda tüm bu özellikler belirtilmelidir (Tablo 2,3),(3).

Myometriyal invazyon: Korpusa sınırlı olan endometriyal karsinom evre I'dir. Endometriyuma sınırlı veya myometriyumun iç yarısından azına yayılmış olanlar evre IA, uterusun duvar kalınlığının iç yarısından fazlasına yayılanlar ise evre IB'dir. Endometriyuma sınırlı tümörü olan hastalar ile yüzeysel invazyonu olan hastaların yaşam süreleri arasında hemen hiçbir farklılık bulunmamaktadır. Tümörün serozaya olan uzaklığı da prognostik önem taşır (3).

Myometriyal invazyon tümör derecesinden bağımsız olarak prognozun önemli bir göstergesidir. Lenf düğümüne metastaz sıklığı da myometriyal invazyonun derinliği ile ilişkilidir (3).

Serviks tutulumu: Uterusa sınırlı ancak serviks stromasını tutan tümörler evre II' dir. Serviks stroması tutulumu karsinomun yüzey epiteli veya bezler ile sınırlı kalmaması ve tipik bir stromal yanıt oluşturması ile karakterizedir. Serviks tutulumu bir dereceye kadar artmış rekürrens riski yanısıra çoğunlukla histolojik derece, invazyon derinliği ve tümör kitlesinin artışı ile ilişkilidir (3).

Periton sıvısı sitolojisi: Periton sıvısında tümör hücrelerinin varlığı adneks, lenf düğümü veya omentuma yayılması ile ilişkilidir. Periton sıvısı sitolojisinin pozitifliği yüksek derece, derin myometriyal invazyon ve uterus dışı yayılım gibi diğer risk faktörleri ile ilişkili olup, rekürrensler ile bağlantısı bu yollar ile gerçekleşir. Peritoneal yıkamadaki malign hücrelerin varlığı prognozun kötüleştiğini desteklemektedir (3).

Vasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı: Venöz veya lenfatik invazyon neoplastik hücrelerin endotelial hücreler ile döşeli kanallarda görülmesi şeklinde tanımlanır. Neoplastik hücre yığınları etrafındaki stromanın yapısal retraksiyonu vasküler invazyonu taklit edebilir. Vasküler invazyon güvenilir bir şekilde myometriyumda tümör kitlesinin periferinde değerlendirilebilir. Bazen de tümör hücrelerinin lenfatik boşluklardaki paterni intravasküler histiyositlere benzeyebilir. Bununla birlikte myometriyumda perivasküler lenfositik infiltrasyonun varlığı sıklıkla invazyon ile ilişkilidir ve vasküler invazyonun faydalı bir belirteçidir. Vasküler invazyon endometriyal adenokarsinomlarda sık görülen bir bulgu değildir. Ancak invazyonun derin olduğu, saldırgan hücrelerin bulunduğu ve histolojik diferansiasyonun azaldığı durumlarda sıklığı artar (3).

Evre I, derece 1 endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyona ek olarak myometriyal invazyon derinliği, mitotik indeks artışı ve PR reseptör yokluğu tümörün saldırgan davranışını gösteren önemli faktörlerdir. Başka bir çalışma evre I endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyonun prognozu göstermede tümörün derecesi ve myometriyal invazyonun derinliğinden daha önemli olduğunu göstermiştir (3).

Uterus dışı risk faktörleri arasında en önemli prognoz belirleyici özellik paraaortik lenf düğümü tutulumudur. Pozitif paraaortik lenf düğümü ile en büyük korelasyon pelvik lenf düğümleridir. Artmış lenf düğümü tutulumu gösteren metastatik karsinomda yaşama süresi de kısalmıştır (3).

Tablo 2. Uterus Tümörlerinin TNM ve FIGO Sınıflandırılması, WHO 2002 (2)

T- Primer Tümör		
TNM kategorisi	FIGO evresi	
TX		Primer tümör değerlendirilemedi.
T0		Primer tümör kanıtı yok.
Tis	0	Karsinoma İn situ (preinvaziv karsinom).
T1	I	Tümör uterus korpusuna sınırlı.
T1a	IA	Tümör endometriyuma sınırlı.
T1b	IB	Tümör myometriyumun iç yarısından azına invaze.
T1c	IC	Tümör myometriyumun iç yarısı ya da fazlasına invaze.
T2	II	Tümör serviksi tutmuş fakat uterus dışına yayılmamış.
T2a	IIA	Yalnızca endoservikal bez tutulumu.
T2b	IIB	Serviks stromasına invazyon.
T3 ve/ veya N1	III	Lokal veya bölgesel yayılım.
T3a	IIIA	Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş, peritoneal yıkama veya asit sıvısında kanser hücreleri varlığı.
T3b	IIIB	Vajen tutulumu.
N1	IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf düğümü metastazı.
T4	IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu.
M1	IVB	Uzak metastaz.
N- Bölgesel Lenf Düğümleri		
NX		Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemedi.
N0		Bölgesel lenf düğümü metastazı yok.
N1		Bölgesel lenf düğümü metastazı.
M- Uzak metastaz		
MX		Uzak metastaz değerlendirilemedi.
M0		Uzak metastaz yok.
M1		Uzak metastaz.

Tablo 3. Endometriyal Karsinom FIGO Sınıflandırması, 2009 (3)

IA	G123	Tümör myometriyumun iç yarısından azına sınırlıdır.
IB	G123	Tümör invazyonu myometriyumun iç yarısından fazladır.
II	G123	Tümör servikal stromayı ¹ tutmuştur.
IIIA	G123	Tümör seroza ve/veya adneksleri ² tutmuştur.
IIIB	G123	Vajinal ve/veya parametrial tutulum.
IIIC1	G123	Pelvik lenf düğümü metastazı.
IIIC2	G123	Paraaortik lenf düğümü metastazı.
IVA	G123	Mesane ve/veya bağırsağa tümör invazyonu.
IVB	G123	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf düğümlerini içeren uzak metastaz.

G1: %5'ten az nonskuamöz ve nonmorular solid büyüme paterni, G2: %6-50 nonskuamöz ve nonmorular solid büyüme paterni, G3: %50'den fazla nonskuamöz ve nonmorular solid büyüme paterni,¹ : Endoservikal bez tutulumu evre I kabul edilmelidir,²: Pozitif peritoneal sıvı sitolojisi ayrı rapor edilmelidir fakat evreyi etkilemez.

1.2.1.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinom tüm endometriyal karsinomların dörtte üçünü oluşturan en yaygın tiptir. Proliferatif fazdaki endometriyuma benzediğinden bu tümörler endometrioid olarak adlandırılır. Bu kategorideki tümörler %10'dan fazla seröz, müsinoz veya berrak hücreli alanlar içermeyen tümörler olarak tarif edilirler (3, 4).

1.2.1.1.1. Klinik Özellikler

Endometrioid adenokarsinomlu hastaların çoğu postmenopozal olup, ortalama yaş 59'dur. Genç kadınlarda bu hastalık nadir olup, sadece %1-8'i 40 yaş altı kadınlarda görülür. Genç kadınlarda tümör genellikle düşük dereceli ve minimal invazidir. Polikistik over hastalığının kanıtları olan düzensiz menstruasyon, infertilite, obezite ve hirsutizm etkendir. Nadir olarak endometrioid adenokarsinom gebelik esnasında oluşabilir. Gebe kadınlarda endometrioid adenokarsinomlar hemen her zaman düşük dereceli, yüzeysel invazyonlu veya non-invazivdir ve mükemmel bir prognoza sahiptir (3).

Endometrioid adenokarsinomun ilk bulgusu genellikle anormal vajinal kanamadır. Nadiren hastalar asemptomatik olup tanı tesadüfen konur (3).

1.2.1.1.2. Makroskopik Bulgular

Endometrioid adenokarsinomda endometriyal yüzey tüysü, parlak sarımsı kahve renkli ve fokal hemorajik olabilir. Endometrioid adenokarsinom derin invazyon yaptığında hemen her zaman ekzofitiktir. Tümör fokal veya diffüz olabilir, bazen de ayrı bir polipoid yapıdan gelişir. Nekroz ancak kötü diferansiye tümörlerde bulunabilir. Karsinomun myometriyal invazyonu uterusun genişlemesine neden olabilir ancak küçük atrofik bir endometriyumda da myometriyum diffüz tutulabilir. Myometriyal invazyon genellikle iyi sınırlı, sıkı, ekzofitik doku altında çizgisel uzanan gri-beyaz renkte bir doku veya uterus duvarı boyunca yerleşmiş sarı renkli nekroz alanları içeren nodüller şeklindedir. İyi diferansiye karsinomlu vakalarda nadiren gözle görülebilen invaziv komponent olmadan da geniş myometriyal invazyon bulunabileceği bilinmektedir. Alt uterin segmentlere yayılım siktir ancak serviks yayılım vakaların yaklaşık %20'sinde oluşur (3).

1.2.1.1.3. Histopatoloji

Endometriyal karsinomların birkaçı hariç tümü adenokarsinomdur ve bunların çoğu endometrioid tiptir. Endometrioid adenokarsinomlar atipik kompleks hiperplaziden ayrımı güç olan çok iyi diferansiye karsinomdan, yalnızca indiferansiye karsinomlarla değil çeşitli sarkomlarla dahi karıştırılabilen minimal diferansiye tümörlere kadar farklı histolojik yelpazede görülürler (2).

Endometrioid adenokarsinomun en önemli karakteristik özelliği basitten yalancı çok katlı kolumnara kadar değişen hücrelerle döşenmiş glandüler veya psödoglandüler yapıların varlığıdır. Hücreler polarize, uzun eksenleri bazal membrana dikey sıralanmış ve uzamış nükleuslara sahiptir (2).

Endometrioid adenokarsinomun derecesi tümörün yapısal patern, nükleer özellikler veya ikisine birden dayanır. Yapısal derece iyi sınırlı bezler ile kıyaslandığında, solid tümör hücre yığınlarının uzunluğuna dayanır. Nükleer derece ise nükleer büyüklük ve şekil değişikliklerine, kromatin dağılımına ve nükleol belirginliğine göre saptanır (3).

Derece 1 nükleuslar oval, hafifçe genişlemiş ve eşit dağılmış kromatine sahip, derece 3 nükleuslar belirgin bir şekilde genişlemiş ve pleomorfik, düzensiz kaba kromatinli ve eozinofilik nükleol belirginliği gösterirler. Derece 2 nükleuslar derece

1 ve derece 3 arasında özelliklere sahiptir. Mitotik aktivite nükleer derece arttıkça genellikle artış gösterir ve çoğunlukla anormal mitotik figürler oluşur (3).

Derecelendirmede dikkat edilecek özellikler (2, 3, 25).

- 1) Derecelendirmede yalnızca glandüler tip hücreler değerlendirilir. Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlar ise glandüler komponentin nükleer derecesine göre derecelendirilirler.
- 2) Bizar nükleer atipi varlığı dereceyi 1 sayı yükseltir (örneğin: 1'den 2'ye, 2'den 3'e).
- 3) Belirgin bir glandüler tümörde bile oluşan bizar nükleusun varlığı, seröz veya berrak hücreli olabileceğini akla getirmelidir (2).

Tablo 4. Endometriyal Karsinomun Yapısal Derecelendirmesi (3)

Derece 1	Tümördeki solid alanlar %5'ten fazla değil.
Derece 2	Tümördeki solid alanlar %6-50 oranında.
Derece 3	Tümörün %50'sinden fazlasını solid alanlar oluşturmakta.

1.2.1.1.4. Myometriyuma İnvazyon

Endometrioid adenokarsinom farklı myometriyal invazyon şekilleri gösterebilir. Ön yüzde geniş bir uzanım gösterebilir ya da myometriyum doku adacıkları, kordlar veya hücre kümeleri halinde diffüz infiltrate olabilir. Myometriyumun diffüz tutulumunda neoplastik bezleri çevreleyen kronik iltihap hücrelerinin eşlik ettiği fibröz doku kaybı gösteren stromal yanıt görülür. İyi diferansiye karsinomlar nadiren derin invazyon yaparlar. Buradaki bezler stromal yanıt olmaksızın çevre myometriyum ile direkt ilişki içerisindedir (diffüz infiltratif veya invazyonun adenomalignum paterni). Diffüz infiltratif patern gösteren endometrioid adenokarsinomlar geleneksel myometriyal invazyon gösterenlere oranla klinik olarak daha agresif davranışlar gösterirler (3).

Myometriyal invazyonu karsinomun adenomyozis içerisine doğru yayılımından ayırt etmek önemlidir. Çünkü karsinomun adenomyozis içindeki varlığı gerçek tümör invazyonunun maksimum derinliğinden fazla olsa bile prognozu kötüleştirmez (3).

Yüzeysel myometriyal invazyonun tanısı özellikle yaşlı kadınların uterusunda normal endometriyal bileşkenin düzensizliğine bağlı olarak problemlidir. Düzensiz endometriyal bileşkede karsinomun yuvarlak odaklarının derinliği veya periferi

boyunca uzanan non-neoplastik stroma ve bezlerin varlığı bu odakların hala endometriyal tabakada olduğunu ve süperfisiyal invazyon içermediğini göstermektedir (3).

1.2.1.1.5. Prognoz ve Prediktif Faktörler

Tümörün tipi, derecesi, diğer histolojik ve non-histolojik özellikler endometrioidlano karsinomların prognozunu etkiler. Bunlardan en önemli olanı cerrahi evredir. Cerrahi evrelemede sınırların belirlenmesi kısmen hastanın sağlık durumuna, kısmen de preoperatif veya intraoperatif tip, evre, myometriyal invazyon derinliği ve servikse yayılım gibi tümör risk faktörlerinin varlığına dayanır. Bu nedenle myometriyal invazyon hem kendi başına bir prognostik faktör olarak hem de histerektomi ile tedavi edilmiş vakalarda bir sonraki terapi için evrelemenin belirteci olması açısından önemli bir özelliktir (2).

Bazı onkologlar tedavi kararını myometriyal invazyonu 3'lü (iç-orta-dış) veya serozal yüzeye mm olarak uzaklığına dayandırır. Bu yüzden patologlar en iyi bu bilgiler doğrultusunda, tümör invazyonunun endometriyal bileşkenen maksimum derinliğini ve o noktadan myometriyum kalınlığını raporlamalıdır. Uterus serozasına tümör yayılımı evreyi 3A'ya taşır (2).

Vasküler ve lenfatik boşluk invazyonu kötü bir prognostik faktör olduğundan raporda belirtilmelidir. Perivasküler lenfatik tutulumlar vasküler invazyonun ilk ipucu olabilir ve dolayısıyla şüpheli blokların derin kesitleri ve/veya histolojik örnek için daha fazla doku kesitleri sağlanmalıdır (2).

Servikse yayılım evreyi II'ye taşıyacağından histerektomi materyalinde servikal tutulumun değerlendirilmesi de önemlidir. Evre 2A ve 2B ayrımı ise yayılımın endoservikal yüzeye ve/veya yalnızca altındaki bezlerin tutulumuna veya servikal stroma tutulumuna göre yapılır (2, 3).

Histolojik olmayan faktörler de endometrioid adenokarsinom prognozunda rol oynayabilir. Bunlar ploidi, hormon reseptör durumu, tümör süpresör genler, onkogenler, proliferasyon belirteçleri ve morfometri gibi faktörlerdir (2, 3).

1.2.1.1.6. Ayırıcı Tanı

Çok iyi diferansiye endometrioid adenokarsinom ile atipili kompleks endometriyal hiperplazi ayrımı en iyi olarak bitişmiş glandlar arasında stroma kaybı (örn: konfluent, kribriform veya villoglandüler patern) göz önünde tutularak yapılır.

Stromal desmoplastik cevap ve/veya tümör nekrozları diğer yardımcı olabilecek özelliklerdir. Stromal köpük hücreleri adenokarsinom veya onun prokürsörleri ile ilişkili olabilir (2).

Düşük dereceli endometrioid adenokarsinomlar ayırıcı tanıda atipili hiperplazi, atipili polipoid adenomyom, çeşitli tiplerde sitoplazmik değişiklikler (metaplazi) içeren hiperplaziler, Arias-Stella reaksiyonu ve menstrual endometriyumdan ayırt edilmelidir (3).

Endometriyal endometrioid adenokarsinomu endoservikal adenokarsinomdan ayırt etmek de hem zor hem de oldukça önemlidir. Çünkü benzer morfolojik özellikleri (endometrioid ve müsinöz diferansiasyon) paylaşan bu tümörlerin cerrahi tedavisi farklılık göstermektedir (3).

Endometriyal endometrioid adenokarsinomu ekstrauterin alanlardan gelen metastatik karsinomlardan da ayırt etmek gerekmektedir. Yüksek dereceli bir endometrioid karsinomu bazı zamanlarda malign mikst mezodermal tümörlerden ayırt etmek zor olabilir (3).

1.2.1.1.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

Endometrioid adenokarsinom pansitokeratin, epitelyal membran antijen (EMA), CA125, Ber EP4 ve B72.3 salınımı gösterir. Nadir olan karsinoembriyojenik antijen (CEA) salınımı her zaman apikal membranlara sınırlıdır. Ancak geniş diferansiasyon gösteren tümörler bu antijeni daha diffüz olarak salgırlar. Hemen tüm endometrioid adenokarsinomlar sitokeratin7 (CK7) pozitif, sitokeratin20 (CK20) negatiftir. Nadiren müsinöz tipler CDX2 salgırlar. Diğer birçok adenokarsinomların aksine, endometrioid adenokarsinomlar sıklıkla yoğun vimentin pozitifliği gösterirler (3).

FIGO derece 1 ve 2 endometrioid adenokarsinomların çoğunluğu ER ve PR salınımı gösterir. Seröz, berrak hücreli ve indiferansiye özellik göstermeyen derece 3 endometrioid adenokarsinomların yaklaşık yarısı da ER/PR pozitifdir. P53 aşırı salınımı FIGO derecesi ile paralel artış gösterir (3).

Endometriyal endometrioid adenokarsinomları endoservikal adenokarsinomlardan ayırt etmede ER, PR ve p16'dan oluşan immünohistokimyasal bir panelin faydalı olabileceği gösterilmiştir. Endometrioid adenokarsinomlar p16 fokal (+), ER (+), PR (+) iken; endoservikal adenokarsinomlar p16 diffüz (+), ER (-),

PR (-)'tir. PR endoservikal adenokarsinomları endometrioid adenokarsinomlardan ayırt etmede daha sensitiftir (3).

1.2.1.1.8. Davranış ve Tedavi

Endometrioid adenokarsinomlar lenfatik ve vasküler olarak, bitişik organlara direk uzanım ile ve transperitoneal ve/veya transtubal ekim yoluyla yayılırlar. Lenfatik metastaz hematojen yayılımdan daha sıktır. Ancak mediastinal lenf düğümü tutulumu olmadan akciğer tutulumu, hematojen yayılımın bu hastalığın erken evresinde oluşabileceğini düşündürmektedir. Endometrioid karsinom paraaortik lenf düğümlerinden önce pelvik lenf düğümlerine yayılma eğilimi göstermektedir (3).

Endometrioid adenokarsinomun standart tedavisi histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomidir (3).

Postoperatif olarak hastalar patolojik evrelemeye göre düşük, orta veya yüksek riskli olarak sınıflandırılırlar. Derece 1 veya 2 tümörlü hastalar düşük riskli olup ileri bir tedavi gerektirmez. Pelvik veya paraaortik lenf düğümü metastazı veya adneksiyal ya da intraperitoneal alanlara yayılım gösteren hastalar yüksek risklidirler ve bunlara postoperatif radyoterapi uygulanır. Cerrahi ve radyoterapiye rağmen evre III tümörlerin %50'sinde rekürrens izlenir (3).

1.2.1.1.9. Endometrioid Adenokarsinomun Varyantları

Endometriyal proliferasyonlar skuamöz/morular, müsinöz, silyalı, berrak veya eozinofilik gibi farklı epitelyal hücreler ve papiller oluşumlar gibi yapısal değişiklikler gösterebilir. Bu hücre tipleri sıklıkla metaplaziler olarak adlandırılırlar ve benign, premalign, malign epitelde görülebilirler. Bunlar karsinomda belirginse "özel varyant karsinom" olarak adlandırılırlar (2, 3).

Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant:

Endometrioid adenokarsinomların %20-50 kadarı skuamöz diferansiyasyon gösteren neoplastik epitel içerir. Skuamöz diferansiyasyon varlığı klinik olarak önemli değildir. Fakat skuamöz veya morular elementler endometrioid adenokarsinom derecesini yükselten solid komponentin bir parçası olarak değerlendirilmeyeceğinden, skuamöz diferansiyasyonun tanınması önemlidir (2, 3).

Villoglandüler varyant:

Endometrioid adenokarsinomların ikinci en sık görülen varyantıdır. Genellikle ortalama yaş 61'dir. Sıklıkla tümörün bir kısmında düşük dereceli

endometrioid adenokarsinom bulunur. Bu paternde santral korları ince, çok sayıda villöz parmaklı çıkıntılar görülür. Villusları döşeyen kolumnar hücrelerin nükleusları oval ve hafif-orta derecede atipi içerir. Mitotik aktivite değişkendir ve anormal mitotik figürler nadirdir. Myometriyal invazyon genellikle yüzeyledir (2, 3).

Villoglandüler karsinomlar genellikle tipik endometrioid adenokarsinomlardan daha iyi diferansiyedir. Ancak myometriyal invazyonun derinliği ve lenf düğümü metastazı açısından önemli farklılıklar göstermez (3).

Sekretuar varyant:

Sekretuar karsinom erken sekretuar endometriyumu taklit eden subnükleer veya supranükleer vakuolizasyon gösteren hücreler ile karakterize nadir bir varyanttır. Bu tümörler minimal nükleer atipi gösterirler ve yalnızca konfluent, kribriiform veya glandüler paterne dayanarak tanınabilirler. Ortalama yaş 55-58'dir. Sekretuar karsinom genellikle düşük derecelidir ve iyi prognoza sahiptir (2, 3).

Silyalı hücreli varyant:

Silyalı hücreli varyant tanısı malign bezlerin çoğunu yalnızca silyalı hücreler döşemişse konulur. Nadir bir varyanttır (3).

1.2.1.2. Müsinöz Adenokarsinom

Endometriyal karsinomların nispeten nadir bir tipi olup çoğu tümör hücrelerinin belirgin intrasitoplazmik müsin içerdiği primer bir tümördür (8). Yaş aralığı 47-89'dur (3).

Bir tümörü müsinöz karsinom olarak adlandırabilmek için hücrelerin yarısından fazlasının periyodik asit schiff (PAS) pozitif, diastaza dirençli intrasitoplazmik müsin içermesi gerekmektedir (3). Endometrioid ve berrak hücreli adenokarsinomlar bol miktarda intraluminal müsinine sahip olabilirler fakat yalnız müsinöz adenokarsinomlar sitoplazmalarında müsin içerirler (2). Müsin ile dolu kistik dilate bezler ve nötrofil içeren ekstraselüler müsin gölcükleri ile çevrili papiller yapılar tipiktir. Bezleri ve papiller yapıları döşeyen hücreler minimal tabakalaşma gösteren uniform kolumnar hücrelerdir. Nükleer atipi hafif-orta derecededir ve mitotik aktivite dikkat çekici düzeyde değildir. Komşu endometriyumda hiperplazi ve müsinöz metaplazi bazen bulunur. %50'den az müsinöz komponent içeren tipik endometrioid adenokarsinomlar müsinöz diferansiyasyon gösteren endometrioid adenokarsinom şeklinde adlandırılmalıdır (3).

Pratikte müsinöz karsinomların hemen tümü derece 1'dir. Prognozu düşük dereceli diğer endometriyal adenokarsinomlara benzer (2).

1.2.1.3. Seröz Adenokarsinom

Seröz adenokarsinom hücrel tomurcuklanmalar içeren kompleks papiller bir paternle karakterize endometriyumun primer bir adenokarsinomudur. Psammom cisimcikler sık değildir (2).

1.2.1.3.1. Klinik Özellikler

Seröz adenokarsinom tip II endometriyal karsinom olarak sınıflandırılır. Tip I endometriyal karsinomdan endometriyal hiperplazi, egzijen veya endojen hiperöstrojenizmle ilişkisiz olması ve agresif davranış göstermesiyle ayrılır (2).

1.2.1.3.2. Histopatoloji

Seröz adenokarsinom sıklıkla geniş fibrovasküler kor içeren papiller yapıyla karakterizedir. Sekonder ve tersiyer papiller süreç ve belirgin hücre tomurcuklanmasına sahiptir. Bu tomurcuklar çoğunlukla koparak papiller yapı arasındaki boşluklarda ve bez lümenlerinde serbestçe yüzerler. Hücre ve nükleuslar genellikle yuvarlaktırlar ve bazal membrana dik yerleşim göstermezler. Nükleuslar sıklıkla apikalde yerleşmiş olup, tipik olarak kötü diferansiyedir. Yoğun granüler eozinofilik ve berrak sitoplazmalı kolumnar hücelere sıklıkla rastlanır ancak en sık görülen hücreler hobnail hücelerdir. Birçok hücre nükleer hiperkromazi ve makronükleol gibi belirgin sitolojik atipi gösterme eğilimindedirler. Sıklıkla bizar atipik mitozlar, multinükleer hüceler, solid hücre adaları, nekroz odakları bulunur. Vakaların %30 kadarında psammom cisimcikleri vardır ve çok sayıda olabilirler. Tümör glandüler paternde gelişirse glandlar genellikle karmaşıktır. Seröz adenokarsinomlar yüksek dereceli kabul edilirler ve derecelendirilmezler (2, 3, 25).

Neoplazmin invaziv komponenti papiller yapılar veya solid yığınlar veya bezler şeklinde devamlılık gösterebilir (3).

1.2.1.3.3. Klinik Özellikler

Seröz adenokarsinomun prevalansının %10 olduğu bildirilmiştir. Seröz adenokarsinomlu hastalar tipik olarak postmenopozal olup (ortalama yaş 60), endometrioid adenokarsinomlulara göre daha yaşlıdırlar. Bu karsinomlu kadınlarda obezite daha düşük orandadır (3).

1.2.1.3.4. Makroskopik Bulgular

Seröz adenokarsinomlu hastalarda uterus sıklıkla küçük ve atrofiktir. Tümör genellikle egzofitik ve papiller görünümündedir. Makroskopik olarak invazyonun derinliğini belirlemek zordur. Sıklıkla bir polibin içerisinde geliştiklerinden histerektomi örneklerinde benign görünümlü bir polibin görülmesi nadir bir durum değildir (3).

1.2.1.3.5. Ayırıcı Tanı

Seröz adenokarsinom papiller yapı içeren villoglandüler karsinomdan ayırt edilmelidir. Villoglandüler karsinom seröz adenokarsinomun aksine uzun ince papiller yapılar içerir ve papiller kümelenmeler göstermez. Ayrıca endometrioid adenokarsinoma benzer şekilde hücreler kolumnardır ve yüksek dereceli atipi göstermez (3).

Çıkıntılı glandüler patern içeren ancak göze çarpan papiller özellikler göstermeyen seröz adenokarsinomlar endometrioid adenokarsinom ile karıştırılabilir. Bu durumda nükleer morfoloji ayırt etmede faydalıdır. Endometrioid adenokarsinomdaki bezlerin düzgün lüminal sınırları vardır ve derece 1 veya 2 nükleus içeren kolumnar hücreler ile döşelidir. Derece 3 nükleus içeren endometrioid adenokarsinomlar her zaman soliddirler. Aksine, seröz adenokarsinomdaki bezler yüksek dereceli nükleuslar içeren hücreler ile döşelidir, bir kısmı bezlerin sınırına çentikli şekil veren hobnail hücrelerdir. İmmünohistokimyasal analizler ayırıcı tanıda faydalı olabilir. Seröz adenokarsinomlar çoğunlukla diffüz/yoğun p53 pozitifken, düşük dereceli endometrioid adenokarsinomlar negatiftir. Endometrioid adenokarsinomlar (özellikle derece 1 ve 2) sıklıkla hormon reseptörü salınımı gösterir; seröz adenokarsinomda buna rastlanmaz ve Ki-67 proliferasyon indeksi endometrioid adenokarsinomdan oldukça yüksektir (3).

Bazen yaşlı kadınların az miktardaki küretaj örneklerinde rastlanan papiller sinsityal eozinofilik değişikliği seröz adenokarsinomdan ayırt etmek zor olabilir. Eozinofilik değişiklikteki papiller yapılar fibrovasküler destek içermez ve bu yapıları oluşturan hücreler küçük olup, belirgin nükleer atipi veya mitotik aktivite göstermezler. Tipik olarak sinsityal kümelerde nötrofil içeren küçük mikrokistik boşluklar bulunur (3).

Endometriyal seröz adenokarsinomu ovaryan kaynaklı tümörün metastazından ayırt etmek gerekebilir. Myometriyal invazyonun gösterilemediği durumlarda bile birçok vakada endometriyum primer alandır. Bu vakalarda ovaryan tutulum sıklıkla bilateraldir ve over yüzeyinde küçük bir alan veya parankimde bir nodül ile karakterizedir. Ayrıca hiler vasküler boşluklarda tümör hücre kümeleri görülür (3).

1.2.1.3.6. İmmünohistokimyasal Bulgular

Seröz adenokarsinomların yaklaşık %75'i p53 aşırı salınımı gösterir. Yoğun boyanma tümör hücre nükleuslarının %50-75'inden fazlasındadır. Ki-67 proliferasyon indeksi oldukça yüksek olup, tipik seröz adenokarsinom ER ve PR salınımı göstermez (3).

Diffüz/yoğun p16 seröz adenokarsinomun karakteristiğidir. Endoservikal karsinomun aksine HPV enfeksiyonu içermez (3).

Endometrioid adenokarsinomun aksine β -katenin salınımı ve P-TEN, MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'nin kaybı hiçbir zaman görülmez (3).

Seröz adenokarsinom da endometrioid adenokarsinom gibi genellikle pansitokeratinler, EMA, CA125, Ber EP4, B72.3, CK7 ve vimentin pozitif, CK20 negatif olup yoğun ancak diffüz olmayan sitoplazmik CEA salınımı bulunmaktadır (3).

Endometriyal seröz karsinomda düşük salınımına sahip olan WT1 ovaryan, tubal ve primer peritoneal karsinomlarda yaygın, diffüz salınım gösterir (3).

1.2.1.3.7. Davranış ve Tedavi

Seröz karsinom myometriyal ve lenfatik invazyon gösterme eğilimindedir. Histerektomi spesmenlerinde tümörün myometriyum, serviks, broad ligament, fallop tüpleri ve ovaryan hiluslarda yaygın bir şekilde lenfatiklerde olduğu görülür. Pelviste ve abdomende peritoneal yüzeylere yayılım hastalığın erken evresinde oluşur. Ayrıca seröz adenokarsinom karaciğer, beyin ve deriye metastaz yapabilir (3).

Seröz adenokarsinomda 60 yaş üzeri, vasküler invazyon ve %50'den fazla myometriyal invazyon varlığı kötü prognostik faktörlerdir (3).

Güncel tedavi yaklaşımı histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile omentektomi, dikkatli cerrahi evreleme, peritoneal sitoloji ve pelvik-paraaortik lenf düğümü diseksiyonudur. Agresif davranışlarından dolayı minimal uterin seröz

adenokarsinomu olarak adlandırılan tümör dışındaki tüm tümörler için adjuvan tedavi düşünülmelidir (3).

1.2.1.3.8. Prekürsör Lezyonlar

Seröz EIC seröz adenokarsinomun prekürsörü olup “endometriyal karsinoma insitu veya yüzeysel seröz karsinom” olarak adlandırılabilir (2).

Bu lezyon non-invaziv benign, çoğu sıklıkla atrofik endometriyal yüzey ve glandüler epitelin invaziv seröz adenokarsinomdakilere benzer şekilde malign hücrelerle yer değiştirmesiyle karakterizedir. İnvaziv seröz ve bazen berrak hücreli adenokarsinom ile birlikteliği vardır. Klinik olarak seröz EIC invaziv seröz adenokarsinoma oldukça benzer bir öneme sahiptir (3).

1.2.1.3.9. Endometriyal İntraepitelyal Karsinom

Seröz adenokarsinom sıklıkla EIC olarak adlandırılan prekürsör bir lezyon ile ilişkilidir. Bu lezyon aynı zamanda karsinoma insitu (CIS) ve uterin yüzey karsinomu şeklinde de adlandırılmıştır. EIC metastaz yapabilir ancak CIS metastaz potansiyeli olmayan bir lezyondur. EIC ile seröz adenokarsinom ilişkisi göz önüne alındığında seröz EIC terimini kullanmak daha doğru olabilir. EIC atrofik endometriyumdaki bezlerde belirgin atipik nükleusların varlığı ile karakterizedir. Bu lezyon çok küçük ve fokal olabilir ve sıklıkla bir polibin yüzeyinde bulunur. Çoğunlukla hafif papiller kontura sahiptir. Bazı hücreler hobnail morfolojisine benzerdir ve lekeli hiperkromatik nükleus içerir. Nükleus büyüktür ve sıklıkla iri, eozinofilik nükleol içerir. Bazıları atipik çok sayıda mitotik figür mevcuttur (5).

Ayırıcı Tanı: Geniş EIC'nin erken seröz adenokarsinomdan ayırımı net bir şekilde tanımlanmamıştır. Proliferasyonda birleşen glandüler paternin olmadığı, stromal desmoplaziye (stromal invazyon) ait bir kanıtın bulunmadığı ve en büyük çapın 1 cm'nin altında olduğu durumlarda, polipte veya endometriyumda EIC ile dōşeli kalabalıklaşmış bezler “geniş EIC” olarak adlandırılır (5).

Glandüler kalabalıklaşma veya stromal invazyon mevcudiyetinde proliferasyonun 1 cm'den daha büyük olduğu durumlarda lezyon “seröz adenokarsinomlar” olarak tanımlanır (5).

Glandüler kalabalıklaşma veya stromal invazyonun olduğu ancak tümör boyutunun 1 cm'nin altında olduğu durumlarda lezyon “minimal uterin seröz adenokarsinom” olarak tanımlanır (5).

EIC endometriyal stromal invazyon yapmadan metastaz kapasitesine sahiptir (5).

1.2.1.4. Berrak Hücreli Adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom esas olarak berrak veya hobnail hücrelerin solid, tubülokistik veya papiller paternlerde dizilimiyle veya bu paternlerin kombinasyonu ile oluşmuş bir adenokarsinomdur (2, 3).

Endometriyumun diğer majör tip II karsinomudur. Seröz adenokarsinomlar endometriyal karsinomların %5-10'u kadarken, berrak hücreli adenokarsinomlar %1-5'ini oluştururlar. Özellikle yaşlı hastalarda (ortalama 60 yaş) görülür (2, 3).

Tubal, papiller, tubülokistik veya solid ve daha sıklıkla bu paternlerin iki veya daha fazlasının karışımından oluşan patern gösterebilirler. Kistik boşluklar sıklıkla yassılaştırmış hücreler ile döşelidir. Psammom cisimcikler berrak hücreli adenokarsinomda nadiren görülürler. Hücreler geniş, pleomorfik, sıklıkla bizar ve multinükleer nükleus içerirler. Bazen tümör hücreleri daha karakteristik olarak berrak sitoplazma yerine granüler, eozinofilik (onkositik) sitoplazmaya sahiptir. Tümör tümüyle bu hücre tipinden oluşabilir ve tümörün berrak hücreli adenokarsinom olarak tanınmasını zorlaştırabilir. Mitotik aktivite yüksektir ve atipik mitozlar kolayca görülür. Berrak hücreli adenokarsinomların yaklaşık üçte ikisinde PAS pozitif, diastaz negatif intraselüler ve ekstraselüler hyalin cisimciklere rastlanır. Endometriyal berrak hücreli adenokarsinomlar derecelendirilmezler (2, 3).

Berrak hücreli adenokarsinomlu hastalar sıklıkla ileri evrelerde tanınırlar ve bu yüzden kötü prognozludurlar. Nitekim korpusa sınırlı berrak hücreli adenokarsinom aynı evredeki seröz adenokarsinomdan daha iyi prognoza sahiptir (2, 3).

1.2.1.5. Mikst Adenokarsinom

Mikst adenokarsinom tip I ve tip II karsinomdan oluşmaktadır. Minör tip total tümörün en az %10'u kadar olmalıdır ve minör komponent yüzdesi raporda belirtilmelidir. Tip II tümörün %25 ve daha fazla oranda bulunması kötü prognozu gösterir (2, 3).

1.2.1.6. Skuamöz Hücreli Karsinom

Skuamöz hücreli karsinom skuamöz hücrelerin farklı derecelerde diferansiasyonundan oluşan endometriyumun primer bir tümörüdür.

Endometriyumun skuamöz hücreli karsinomu sık değildir. Yalnızca yaklaşık 70 vaka bildirilmiştir (2).

1.2.1.7. Transizyonel Hücreli Karsinom

Transizyonel hücreli karsinom %90 veya daha fazlasının ürotelyal transizyonel hücrelere benzer hücrelerden oluşan bir karsinomdur. Daha az miktarda transizyonel hücre diferansiasyonu varlığı, tümörü transizyonel “hücre diferansiasyonu gösteren mikst karsinom” olarak nitelendirir (2).

Endometriyal karsinomlarda transizyonel hücre diferansiasyonu 15 vakadan daha az bildirilmiş olup oldukça nadirdir. Ortalama yaş 61’dir (2, 3).

1.2.1.8. Küçük Hücreli Karsinom

Akciğerin küçük hücreli karsinomuna benzeyen bir endometriyal karsinomdur. Nöroendokrin tip küçük hücreli karsinom endometriyumun nadir bir tümürüdür ve tüm karsinomların %1’den azını oluşturur (2).

1.2.1.9. İndiferansiye Karsinom

WHO indiferansiye endometriyal karsinomu herhangi bir diferansiasyon göstermeyen tümörler olarak tanımlar. İndiferansiye karsinomun ayırıcı tanısında en büyük sorun oluşturan tümör, derece 3 endometrioid adenokarsinomdur ki, bu tümörün tanısı da ancak tümörün endometrioid karakterde olması ile koyulabilir (3).

1.2.1.10. Endometriyal Karsinomun Nadir Tipleri

Karsinomların hemen tüm tiplerinin en azından tek bir vaka da olsa endometriyumda primer olarak bulunduğu bildirilmiştir. Bu tümörler histolojik olarak daha sık görüldüğü diğer organlardaki eşlerine benzerler. Bunlar adenoid kistik karsinom, camsı hücreli karsinom ve mezonefrik karsinomları içerirler. Onkositik/oksifilik karsinom bazıları tarafından berrak hücreli karsinomun bir varyantı olarak düşünülmüşse de, diğerleri farklı bir tümör olduğunu kabul ederler (2).

1.2.2. Endometriyal Karsinomun Prekürsör Lezyonları

Geçen üç dekattaki klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometriyal karsinogenezin dualistik modelinin gelişimi hakkında bilgiler sağlamıştır. Bu modelde prekürsör lezyonların iki tipi, endometriyal karsinomun en yaygın iki tipinde öne çıkmaktadır. Atipili hiperplazi

endometrioid adenokarsinomun, EIC ise seröz adenokarsinomun prekürsörü kabul edilmektedir (5, 25).

1.2.2.1. Endometriyal Hiperplaziler

Endometriyal hiperplaziler bezler ve stromanın ER bağımlı benign proliferasyonlarından, bezlerin genetik olarak değişmiş monoklonal anormal gelişimlerine kadar değişen durumları içerirler (2). Proliferatif endometriyum ile kıyaslandığında bez/stroma oranı artmış olup, bezler değişik büyüklüğe ve düzensiz görünüme sahiptirler. Bu olay genellikle diffüzdür ama fokal de olabilir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan WHO sınıflamasında, sitolojik ve yapısal anormalliklere göre dördümlü sınıflama sistemi kullanılmaktadır. Hiperplazinin ana karakteristiği olan atipinin varlığı progresyon riskini belirlemektedir. Artmış glandüler karışıklık ve kalabalıklaşma da karsinoma ilerleme olasılığını artırmaktadır (2, 5).

Tablo 5. Endometriyal Hiperplazi Sınıflaması, WHO 2002 (2)

Atipisiz hiperplazi

Atipisiz basit hiperplazi

Atipisiz kompleks (adenomatöz) hiperplazi

Atipili hiperplazi

Basit atipili hiperplazi

Kompleks (adenomatöz) atipili hiperplazi

1.2.2.2. Endometriyal Polip

Endometriyal polip endometriyal bezler ve stromadan oluşan endometriyal yüzeyde belirgin nodüler bir çıkıntıdır. Tipik olarak en azından odaksal, fibröz ve kalın duvarlı damarlar içerir (2).

Histolojik olarak sapsız veya sapsız lezyonlardır. Fibröz bir stroma içerisinde kalın duvarlı, kıvrımlı, genişlemiş kan damarları varlığı karakteristiktir. Glandüler komponenti yama tarzında dağılım gösteren gevşek, bazen atrofik bir epitel ile döşeli kalabalıklaşmış bezlerden oluşur. Nadiren siklik aktivite bile gözlenebilir (2).

Polipler farklı stromal ve vasküler özelliklerinden dolayı polipod hiperplazilerden ayırt edilebilirler. Polip zemininden gelişen atipik hiperplaziler ve malign tümörler bulunabilir (2).

1.2.2.3. Tamoksifen İlişkili Lezyonlar

Uzun süre tamoksifen tedavisi gören hastaların endometriyumunda gelişen lezyonlardır. Hastaların uterusları çoğunlukla büyümüş olup, sıklıkla endometriyal kistlere ve %25 oranında endometriyal poliplere sahiptir. Vakaların %3'ünde en sık endometroid adenokarsinom olmak üzere malign dönüşüm meydana gelir (2).

1.2.2.4. Endometriyal İntraepitelyal Neoplazi

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EIN) moleküler genetik, histomorfolojik ve klinik gidiş verilerine dayanarak premalign endometriyal hastalıkların histolojik temsilcisi olarak tanımlanır (2).

Yakın zamanda endometriyal proliferasyonların klonalite özelliğine göre iki ana kategoriye ayrılacağı öne sürülmüştür. Poliklonal olan proliferasyonlar, egzojen ER alımı veya anovuluar sikluslarla ilişkili karşılanmamış ER gibi anormal hormonal duruma bir cevap olarak kabul edilirler ve hiperplazi olarak tanımlanırlar. Monoklonal lezyonlar ise karsinoma ilerleme riski bulunan ve EIN olarak adlandırılan lezyonlardır (5).

EIN şeması endometriyal proliferasyonu farklı tedavi gruplarına böler. Bu tanısal kategoriler şunları içerir (2).

- Karşılanmamış östrojenin benign yapısal değişiklikleri (endometriyal hiperplaziler),
- EIN,
- İyi diferansiye adenokarsinom.

EIN tanısı glandüler kalabalıklaşma oranının %55'den yüksek olması durumunda öngörülebilir (2, 5, 26). Son zamanlarda yapılan bir vaka kontrol çalışmasında EIN veya atipili hiperplazi tanısı sonrası karsinoma ilerleme riskinin benzer olduğu görülmüştür. Dört kategorinin ikiye (hiperplazi ve atipili hiperplazi) indirildiği WHO sınıflandırmasının yalınlaştırılmış versiyonu ile kıyaslandığında EIN sisteminin kullanımının görünür faydası olmadığı belirlenmiştir. Gelecekte bu lezyonların sınıflandırmasında şüphesiz moleküler genetik bilgiler rol oynayacaktır. Ancak günümüzde WHO sınıflama sistemin iyi anlaşılır ve geniş kullanım yelpazesi olması nedeniyle öngörülen hiperplazi-EIN sınıflama sistemi klinik uygulamada önerilmemektedir (2, 5).

1.2.2.5. Endometriyal Hücresel Değişiklikler

Metaplazi, Hücresel Diferansiasyon: Östrojenik uyarıma proliferatif bir cevap olan hiperplazinin aksine metaplazi, sitoplazmik diferansiasyon gösterir. Bu sitoplazmik değişiklikler (metaplaziler); eozinofilik, silyalı/tubal, skuamöz, sekretuar/berrak ve müsinöz diferansiasyonlardır. Metaplaziler çoğunlukla östrojenik ve progesteronojenik uyarılara cevap olarak gelişirken, birçok uyarana bağlı olarak da ortaya çıkabilirler. Metaplaziler hiperplazinin olmadığı durumlarda tipik olarak fokaldır ancak hiperplazi varlığında diffüz olabilir. Çeşitli metaplazileri ve hiperplazileri ayırt eden sınıflandırmalara rağmen bu iki lezyon genellikle birbirleri ile ilişki içindedirler. Hiperplazi ve sitoplazmik değişikliklerin bir arada olmaları durumunda sitoplazmik değişikliklerin prognostik etkisi olmadığından hiperplazi tanısı verilmelidir (1, 5, 27).

WHO sınıflaması endometriyal metaplazileri şu şekilde alt gruplara ayırır; skuamöz, müsinöz, silier, hobnail, berrak hücreli, eozinofilik, yüzey sinsityal, papiller proliferasyon ve Arias-Stella etkisi (1, 5).

Tablo 6. Endometriyal Hücresel Değişikliklerin Sınıflandırılması (5)

Eozinofilik (sinsityal değişiklik içeren)

Skuamöz (skuamöz metaplazi)

Silyalı hücre (tubal metaplazi)

Sekretuar ve berrak hücreli

Müsinöz

1.3. Uterusun Mezenkimal Tümörleri

Uterusun mezenkimal tümörleri endometriyal stroma, düz kas ve kan damarlarını içeren korpus mezenkiminden köken alır. Uterus korpusunun en sık malign mezenkimal tümörleri leiomyosarkom ve endometriyal stromal tümörlerdir (2).

1.3.1. Endometriyal Stromal Tümörler

Endometriyal stromal tümörlerin iyi diferansiye formları proliferatif fazda endometriyumun stromasına benzer hücrelerden oluşurlar. Karakteristik olarak çok sayıda ince duvarlı, küçük arteryoller tip pleksiform görünümde damarlar bulunur. Endometriyal stromal sarkomlar mitoz sayısına göre düşük ve yüksek dereceye ayrılırlar. Yüksek dereceli olanlar endometriyal stromaya histolojik olarak benzerlik

göstermediğinden “indiferansiye endometriyal veya uterin sarkom” olarak tanımlanır. Bu sınıflandırmada düşük dereceli endometriyal stromal sarkom ile indiferansiye endometriyal sarkom ayrımı mitoz sayısına göre değil; nükleer pleomorfizm ve nekroz özelliğine göre yapılır (2, 28).

- Endometriyal stromal nodül,
- Endometriyal stromal sarkom, düşük dereceli,
- İndiferansiye endometriyal sarkom.

Endometriyal stromal nodül infiltratif özellikte olmayan benign bir tümördür. İnfiltratif sınıra sahip olanlar ise stromal sarkomlar olarak sınıflandırılıp “düşük dereceli endometriyal stromal sarkom ve indiferansiye endometriyal sarkom” olarak tanımlanırlar (2).

İndiferansiye endometriyal sarkom ve düşük dereceli endometriyal stromal sarkom ayrımının prognoza önemli etkisi vardır. Düşük dereceli endometriyal stromal sarkomlar yavaş seyirli tümörlerdir ve sıklıkla histerektomiden çok yıllar sonra lokal rekürrens eğilimleri vardır. Uzak metastaz daha az siktir. Tersine indiferansiye endometriyal sarkomlar oldukça agresif tümörlerdir. Hastaların çoğunun tanı sırasında uterus dışında hastalığı vardır ve tanı sonrası 2 yıl içinde ölürlar (2).

1.3.2. Düz Kas Tümörleri

Düz kas tümörleri, düz kas diferansiasyonu gösteren hücrelerden oluşan benign veya malign neoplazmlardır (2).

1.3.2.1. Leiomyosarkom

Leiomyosarkomlar doğrudan myometriyumdan veya düz kas yönünde farklılaşan endometriyum stromasından gelişen malign neoplazmalardır. Uterusun en sık sarkomu olup tüm uterus malignitelerinin %1’den biraz fazlasını oluştururlar. Hemen sadece erişkinlerde, ortalama yaşı 50-55 yaşlarda görürlürler (2, 29).

Çıkarılmalarını takiben önemli ölçüde tekrarlama eğilimleri vardır. Olguların yarısından fazlası kan yoluyla akciğerler, kemik ve beyin gibi uzak organlara metastaz yaparlar (25).

1.3.2.2. Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörleri

Genel kriterlerin uygulanmasıyla malign veya benign olarak güvenli şekilde tanımlanamayan düz kas tümörleridir (2).

1.3.2.3. Leiomyomlar

Uterusun en sık tümörlerinden olan leiomyomlar, değişik miktarlarda fibröz stroma içeren düz kas hücrelerinden oluşmuş, keskin sınırlı fakat gerçek kapsülü olmayan benign neoplazmlardır (2).

Tek, çoğunlukla da birden fazla sayıda gelişirler. Tipik olarak multipl, sferik ve sıkıdır. Kesit yüzeyi ten-beyaz renkte, sarmal trabeküler yapıya sahiptir. Çevre myometriyumdan dışa doğru şişlik yaparlar. Submukozal leiomyomlar endometriyumu düzensizleştirirler ve büyüdükçe endometriyal kaviteye doğru çıkıntı yaparak kanamaya sebep olurlar. Subseroz leiomyomlar saplı hale gelebilirler ve sapın nekrozla birlikte torsiyonu uterusla bağlantısını kaybettirebilir. Oldukça nadir olarak başka bir pelvik yapıya tutunanlar “parazitik leiomyomlar” olarak adlandırılırlar. Leiomyomların maligniteye dönüşme potansiyellerinin olmadığı kabul edilmektedir (2).

1.4. Mikst Epitelyal Ve Mezenkimal Tümörler

Epitelyal ve mezenkimal komponent içeren uterin korpus tümörleridir (2).

1.4.1. Karsinosarkom (Malign Mülleryan Mikst Tümör)

Malign epitelyal ve mezenkimal komponentlerin bir arada bulunduğu tümörlerdir (2, 30).

Malign epitelyal komponent genellikle glandülerdir ve daha az oranda skuamöz ya da indiferansiye karsinomdan oluşur. Sarkomatöz komponent ise homolog veya heterolog olup, genellikle indiferansiye sarkom, leiomyosarkom, endometriyal stromal sarkom veya kondrosarkom içerir (2, 30).

Malign mikst mülleryan tümörlerde en önemli prognostik faktör cerrahi evrelemedir. İleri evre hastalığı olan hastaların 5 yıllık yaşam şansı sadece % 15-30'dur (30).

1.4.2. Adenosarkom

Adenosarkom benign epitelyal komponent ve sarkomatöz mezenkimal komponent içeren bifazik bir neoplazmdır (2).

Adenokarsinomun mezenkimal komponenti genellikle düşük dereceli bir homolog stromal sarkomdur. Epitel benignedir ve fokal metaplastik değişiklikler gösterebilir (2).

Düşük dereceli bir neoplazm olarak kabul edilse de vakaların %25-40'ında tipik olarak pelvis ve vajende tekrarlar. Vakaların %5'inde uzak metastaz bildirilmiştir. Metastazlar hemen daima yalnızca sarkomatöz elementten oluşur. Tanıdan 5 yıl sonra tümörlülerin çoğunda ölüm gerçekleşir (2).

1.4.3. Karsinofibrom

Karsinofibrom malign epitelyal element ve benign mezenkimal komponentten oluşur. Oldukça nadir neoplazmlardır. Sadece birkaç vaka rapor edilmiştir (2).

1.4.4. Adenofibrom

Adenofibrom benign epitelyal ve mezenkimal komponentten oluşan bifazik uterin neoplazmdır. Nadir görülürler ve polipoid lezyonlar olarak gelişirler. Polipektomi sonrası tekrarlayabilseler de benign lezyonlardır (2).

1.4.5. Adenomyom

Adenomyom genellikle endometriyal glandlar içeren benign epitelyal ve myofibromatöz mezenkimal komponent içerir. Atipik polipoid adenomyom, adenomyomun sitolojik atipili veya atipisiz yapısal kompleksite gösteren bir varyantıdır. Atipik polipoid adenomyom genellikle alt uterin segment ya da üst endoservikste görülür. Genellikle polipoid submukozal lezyonlardır (2).

Adenomyomlar genellikle basit polipektomi ile tedavi edilirken, atipik polipoid adenomyomlar tam olmayan çıkarımlarda tekrarlayabilirler (2).

1.5. Çeşitli Epitelyal Tümörler

Endometriyumda gelişen sık görülmeyen neoplazmların birkaç nadir örneği bildirilmiştir. Bilgiler geniş olgu sunumlarına dayanmadığından ayrıntılı bir klinikopatolojik analiz yapılamamıştır (3).

1.5.1. Glassy Hücreli Karsinom

Glassy hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinomun bir varyantı olarak kabul edilir ve nadiren endometriyumda oluşur. İlk olarak servikste tanımlanan bu tümör, glandüler veya skuamöz diferansiasyon bulundurmayan veya çok az bulunduran kötü diferansiye bir karsinomdur ve tümörün davranışı oldukça agresiftir (3).

1.5.2. Yolk Sac Tümörü

Endometriyumda primer olarak dört adet yolk sac tümör bildirilmiştir. Üç hasta 20'li yaşlarda iken, biri 42 yaşında bildirilmiştir. Işık mikroskobu,

immünohistokimyasal çalışmalar ve yapısal çalışmalar overin yolk sac tümörü ile benzerlik taşıdığını göstermiştir. Alfa fetoprotein (AFP) düzeyleri preoperatif olarak yüksektir ve tümör hücre sitoplazmasına lokalizedir. Dört hastanın tümü histerektomi ve çok ajanlı kemoterapi ile tedavi edilmiştir (3).

1.5.3. Dev Hücreli Karsinom

Dev hücreli tümör endometriyumda primer olarak nadir rastlanır. Akciğer, tiroid, pankreas ve safra kesesi gibi diğer organlarda görülen dev hücreli tümörlere benzer şekilde multinükleer dev hücreler içermektedir. İmmünohistokimyasal çalışmalar dev hücre komponentinde sitokeratin ve EMA pozitifliğini göstermiştir. Vimentin, desmin ve düz kas aktini negatiftir. Osteoklast benzeri dev hücrelerden oluşan tümörler de endometriyumda görülmüştür (3).

1.5.4. Koryokarsinom

Koryokarsinom, germ hücreleri veya trofoblastik hücrelerden ziyade somatik hücrelerden kaynaklanan bir karsinomun diferansiasyonu olarak karşımıza çıkar. Postmenopozal kadınlarda nadiren endometriyumun primer koryokarsinomu gelişebilir. Altı hastanın yaş aralığının 48-78 olduğu bildirilmiştir. Çoğu hastada artmış serum human koryonik gonodotropin (hCG) düzeyleri vardır ve/veya tümörde sinsityotrofoblastik elemanlar bulunur. Bu tümörler agresif davranış gösterirler (3).

1.6. Endometriyuma Metastaz Yapan Tümörler

* **Ovaryan Karsinom:** Endometriyum ve overde aynı anda gelişen karsinom olabilir (3).

- Endometriyumun overe metastazı,
- Overin endometriyuma metastazı,
- Bağımsız primer tümörler.

Tedavi ve prognozları farklılık gösterdiğinden ayrımları önemlidir. Endometriyal karsinomun küçük ve minimal invaze olduğu durumlarda iki tümörün birbirinden bağımsız olarak geliştiklerinin düşünülmesi gerektiği ileri sürülmüştür. Bir çalışmada, iki karsinomun da paterni endometrioid ise iki tümörün muhtemelen birbirinden bağımsız ve prognozun iyi olduğu bildirilmiştir. Seröz veya berrak hücreli adenokarsinom saptandığında prognoz kötüdür ve metastaz daha olasıdır. Primer neoplazm daha büyük çapa ve evreye sahiptir (3).

* Ekstragenital Alanlardan Kaynaklanan Karsinomlar

Ekstragenital bir tümörün uterusu metastaz yapması aşikar yayılımın bir bulgusudur. Uterusa metastaz yapan en sık ekstragenital tümör metastatik meme karsinomudur. Bunu mide, kutanöz melanom, akciğer, kolon, pankreas ve böbrek tümörleri izler (3).

Endometriyuma metastaz yapan tümörler bezlere dokunmaksızın myometriyumu diffüz olarak tutarlar. Büyük çoğunluğu kötü diferansiyedir ve primer endometriyal karsinomun aksine skuamöz diferansiyasyon göstermezler. Myometriyumda metastatik nodüller bulunabilir (3).

1.7. Tenascin-C

Tenasciner ekstrasellüler matriks ailesinin bir üyesidir. Embriyogenez, yara iyileşmesi ve tümör progresyonunda oldukça önemlidir. Tenascin-X, tenascin-R, tenascin-W ve tenascin-C olmak üzere 4 üyesi vardır. Tenascin-X tip I kollajen ile ilişkili olup yokluğunda Ehlers-Danlos Sendromu oluşabilir. Tenascin-R ise perinöral ağda toplanmıştır. Tn-C ve tenascin-W salınımı gelişimsel olarak düzenlenmiştir. Her ikisi de hastalık süresince salınır, kanser stroması ve tümör kan damarları ile ilişkilidirler. Tüm tenasciner hücre adhezyonunu direkt veya fibronektin etkileşimiyle değiştirme potansiyeline sahiptir ve hücre tenascin etkileşimleri tipik olarak hücre hareketini artırır (6-8).

Tn-C, tenascin ailesinin büyük hegzamerik yapıda bir üyesidir. Embriyonik gelişimde özellikle iskelet kas sistemi, bağ dokusu, damarlanma ve epitelyal mezenkimal geçiş morfogenezi süresince yoğun salınır. Ayrıca gelişen santral sinir sisteminde glial hücrelerce ve periferik sinir sisteminin schwann hücrelerce salınır. Normal erişkin dokusunda Tn-C salınımı çoğunlukla kemik iliği, timus, dalak ve lenf düğümlerinin T lenfosit bölgelerine sınırlıdır (7, 9). Kronik inflamasyonlu dokularda, anjiogenezis bölgelerinde ve meme karsinomu, gliom, melanom, endometriyal karsinom, over karsinomu ve Hodgkin lenfoma gibi malign tümör stromasında Tn-C salınımında artış oluşur (6, 7). Tüm bu bulgular malign tümörlerde Tn-C salınımı düzenlenmesinin şu 3 önemli özelliğini düşündürmektedir (9):

- a) Tn-C normal erişkin dokularında önemli miktarda salınmaktadır.
- b) Tn-C yalnızca epitelyal tümörlerde stromal doku kompartmanı olarak salınır.

c) Stromal hücreler tarafından Tn-C salınımı parakrin epitelyum-mezenkim etkileşimine gereksinim duyar.

Tn-C meme, endometriyum ve prostat gibi glandüler organları içeren erişkin dokularında bulunmaktadır. Örneğin endometriyumda proliferasyon fazı stromasında düşük bir Tn-C immünreaktivitesi vardır ve sekresyon fazında bulunmaz (9, 31). Endometriyal adenokarsinom ve uterin sarkomlarda stromada daha fazla Tn-C immünreaktivitesi vardır ve bu malign endometriyumun Tn-C salınımını indüklediğini ortaya koyar (9).

Tn-C'nin birçok fonksiyonu arasında en önemlisi hücre adhezyonu, göçü ve proliferasyonunda baskılanması ya da artışıdır. Bu fonksiyonları Tn-C domainlerinin ECM proteinleriyle veya hücre yüzey molekülleriyle etkileşimi aracılığıyla oluşur (7).

Birçok çalışmada doku kompartmanları arasında değişen paternlerde Tn-C'nin organ spesifik değişik ek varyantları olduğu gösterilmiştir. Ayrıca osteojenik-kondrojenik farklılaşmanın gösterilmesiyle Tn-C'nin ek varyantlarının hücre tipine spesifik olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak normal meme dokusu ve benign lezyonlarında küçük 6 kB'lik Tn-C mRNA varlığı net olarak ortaya koyulmuştur (9).

Tn-C'nin stromal ürünü birçok kanser hastalarında iyi prognozla korele olduğu düşünülmektedir, tümör epitelinden derive olan Tn-C kötü prognoz belirleyicisidir. Bunun sebebinin özel ek varyantlardan kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

1.8. NM23

Nm23 tüm dokularda bulunan, kromozom 17q21'de lokalize metastaz baskılayıcı bir genidir (10). 17kD ağırlığında olup Nm23-H1 ve Nm23-H2 olmak üzere iki izoformu vardır. Her iki izoform da hücrelere nükleozid trifosfat sağlayan NDPK'yı kodlar (10, 11). NDPK insan eritrositlerinden elde edilen bir antikordur. Ayrıca tümör metastaz potansiyelini düzenleyen GTP'ye G proteini sağlayarak veya serin artıklarını fosforilleyerek sinyal iletimine katkıda bulunur (11).

Nm23 proteininin diğer fonksiyonu ise hücre çoğalması ve gelişmesinde immün hücre farklılaşmasını etkileyen integrin bağlayıcı sitokin benzeri bir aktivite göstermesidir (11).

Nm23 ilk olarak kemiricilerin melanom hücrelerinde metastaz baskılayıcı gen olarak tanımlanmasına rağmen, insan tümörlerinde Nm23 salınımının önemi metastatik süreçte açık değildir. Lenf düğümü metastazı, hızlanmış metastatik süreç ve kısa yaşam süresi meme karsinomu, melanom ve hepatosellüler karsinomda Nm23 salınımının kaybı ile ilişkilendirilmesine rağmen, over karsinomlarında ve çocukluk çağı nöroblastomlarında, egzokrin pankreatik karsinomlarda, kolon karsinomunda, prostatik karsinomda ve skuamöz hücreli akciğer karsinomlarında Nm23 salınımının artması ile ilişkilendirilmiştir (10-12). Nm23 salınımı ile metastatik potansiyel ve yaşam süresi arasındaki ilişki tümör yayılımı ve doku tipi ile ilişkilidir (11).

Tümörün metastatik sürecinde Nm23'ün fonksiyonel rolü tanımlanmamıştır. Ancak tümör metastatik potansiyelinin baskılanması ile Nm23'ün serin fosforilasyonu ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu fosforilasyon aktif olarak düzenlenir ve sinyal transdüksiyonu ile ilgili olabilir. Bu nedenle Nm23 birçok hücre tipinin büyümesini önleyen TGF gibi sitokinlerle tümör metastazının düzenlenmesinde bir sinyal yolağı olarak davranabilir. Ayrıca NDPK aktivitesinin kanser gelişimini etkileyen mikrotübül bağlanması-çözülmesinde ve G proteinleri yoluyla sinyal iletiminde rolü olabilir. Böylece Nm23 fonksiyonunda bir değişim, tümör ilerlemesini etkileyen TGF bağımlı metastaz baskılanmasını durdurabilir (11).

Watanabe ve ark.'nın (32) endometriyal karsinomlu 28 hastada yaptıkları Nm23-H1 ve Nm23-H2 protein düzeylerinin salınımını inceleyen bir çalışmada; evre, metastaz, tümör boyutu, myometriyal invazyon, steroid reseptör durumu veya menopoza ile ilişkinin olmadığı gösterilmiştir (32). Nm23-H2 c-myc onkogen için bir transkripsiyon faktördür ve bu tümörlerde Nm23 upregülasyonu c-myc onkogen aşırı salınımını düşündürmektedir. Karsinogenez multifaktöryel bir süreçtir ve endometriyal karsinomlarda Nm23'ün HER-2/neu içeren diğer onkogenlerle etkileşiminin aşırı salınımına yol açmasının mümkün olduğu düşünülmüştür (11, 32).

Sonuçta endometriyal karsinomlu çoğu hastada erken ya da geç evre, histolojik alt tip ve ploidi durumuna bakılmaksızın Nm23/NDPK-A proteininin güçlü upregülasyonu mevcuttur (11).

1.9. CD44

Tümör parenkimi ile stroması arasındaki etkileşim tümör ilerlemesi ve metastazda önemlidir. Bu olaylar stromal ekstrasellüler matriks molekülleri olan birkaç transmembran reseptörle gerçekleşir. Bu reseptörlerden biri de HA'yı bağlayan CD44'tür (13). CD44 hücre-hücre, hücre-matriks etkileşiminde rol oynayan çoklu yapısal ve fonksiyonel özelliği olan hücre yüzeyi adhezyon molekülüdür. Bu molekülün genomik yapısında ağırlıkları 85-230 kDa arası değişen 20 exon bulunur (14). CD44 izoformlarının selektif salınımları tümör gelişimi ve metastazı süresince tümör hücre düzenlenmesinde esas rol alabilir (16).

CD44 multifonksiyonel bir reseptördür. Hücre-hücre, hücre-matrix etkileşimleri, hücre alışverişi, lenf düğümünün farklı bölgelerine lenfositlerin göçü, kemokinlerin ve büyüme faktörlerinin hücrelere sunulması ve büyüme sinyallerinin geçişi gibi birçok biyolojik olayda rol alır. CD44 ayrıca hematopoez aracılı sinyal iletimi ve apoptozise iştirak eder (14, 15). Bu yetenekleri kronik inflamasyon ve kanserde oldukça önemlidir. Tümör hücrelerinin ECM ve bazal membrana bağlanmasını düzenleyen hücre adhezyon mekanizması tümör invazyonunda önemli rol oynar. Bazal membranın parçalanması ve tümör hücresinin ECM'e doğru göçü CD44'ün HA ile etkileşimiyle artar (15).

Birçok tümör hücresinin CD44 izoformlarının salınımını yaptığı gösterilmiştir. Gliomalar gibi bazı tümörler sadece standart CD44 salınımı yaparken gastrointestinal, mesane, serviks, endometriyum, over, meme karsinomları ve Hodgkin lenfoma gibi tümörler diğer CD44 varyantlarını da salarlar. Bu yüzden CD44 özellikle de varyantları en azından bazı malign hastalıklarda tanıyı, prognozu ve metastatik potansiyeli belirleyici olarak kullanılabilir (14-16). Nitekim, anti-CD44 reaktanların hayvanlarda tümör büyümesini ve metastatik yayılımını durdurduğu gösterilmiştir. Bu bulgular CD44'ün bazı neoplastik hücrelerde bir büyüme avantajı sağladığını böylece kanser tedavisinde bir yol gösterici olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur. Kanserden salınan CD44 varyantlarının tanımlanmasıyla anti-CD44 reaktanlarının neoplastik büyümeyi kısıtlayacağı umut edilmektedir (14).

2. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarına 1995-2012 yılları arasında gönderilmiş 30 endometrioid adenokarsinom, 30 seröz adenokarsinom tanısı alan toplam 60 olguya ait boyalı preparatlar ve parafin bloklar çalışmaya alındı. Olgulara ait arşiv preparatları ışık mikroskobu ile yeniden incelenerek tanıları doğrulandıktan sonra immünohistokimyasal uygulama için parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı.

Olgulara ait arşiv raporları gözden geçirilerek endometrioid ve seröz adenokarsinomlu olguların hem klinik hem de patolojik özelliklerine ait bilgiler yeniden değerlendirildi. Buna göre tümörün histolojik derecesi, myometriyal invazyon derinliği, tümörün çapı, lenfovasküler tutulum ve lenf düğümü tutulumu, periton ve uzak organ metastazlarının bulunup bulunmadığı belirlendi. Ayrıca endometrioid adenokarsinomda 3'lü histolojik dereceleme sistemi kullanılarak derecelendirmeleri her olgu için yeniden yapıldı.

2.1. İmmünohistokimyasal İnceleme

Altmış olguya ait örneklerde tümör içeren bloklardan 4 mikron kalınlığında elde edilen kesitler poly-l-lysine kaplı lamalar üzerine alındı. İlk olarak 37°C'de 15 dakika etüvde bekletilen lamalar daha sonra CD44 (H-CAM Monoclonal Antibody, 1 ml, clone DF1485, 1/50, Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle upon Tyne UK), Nm23 (NM301: sc-465, Mouse Monoclonal Antibody, 0.1ml, 1/25, SantaCruzBiotechnology, Santa Cruz, CA) ve Tenascin-C (E-9: sc-25328, Mouse Monoclonal Antibody, 0.1 ml, 1/25, SantaCruzBiotechnology, Santa Cruz, CA) boyamaları için otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System, SN: 712299, REF: 750-700, Arizona, USA) işleme alındı. Primer antikor ile işlemden sonra lamalar musluk suyunda yıkanarak Ultramount ile kapatıldı. Kontrol olarak CD44 için tonsil dokusu, Nm23 için prostat karsinom dokusu, Tenascin-C için plasentaya ait doku örnekleri kullanıldı.

2.2. İmmünreaktivitenin Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal yöntemle Tenascin-C, Nm23 ve CD44 boyalı lamalar Olympus marka BX51 ışık mikroskobunda değerlendirildi. Tenascin-C için sitoplazmik boyanma, Nm23 için sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma, CD44 için ise hücre membranı boyanması pozitif olarak kabul edildi. Tenascin-C için

endometriyal tümör epitel hücrelerinde sitoplazmik boyanma varlığı epitelyal ve stromal hücrelerde ayrı ayrı değerlendirildi. Çalışmamızda Hong ve ark.'nın (33) yöntemi esas alınarak tümör hücrelerinin boyanma yoğunluğuna göre 3 (+) kuvvetli boyanma, 2 (+) orta derece boyanma, 1 (+) zayıf boyanma ve 0 (-) boyanmanın hiç görülmemesi şeklinde değerlendirildi.

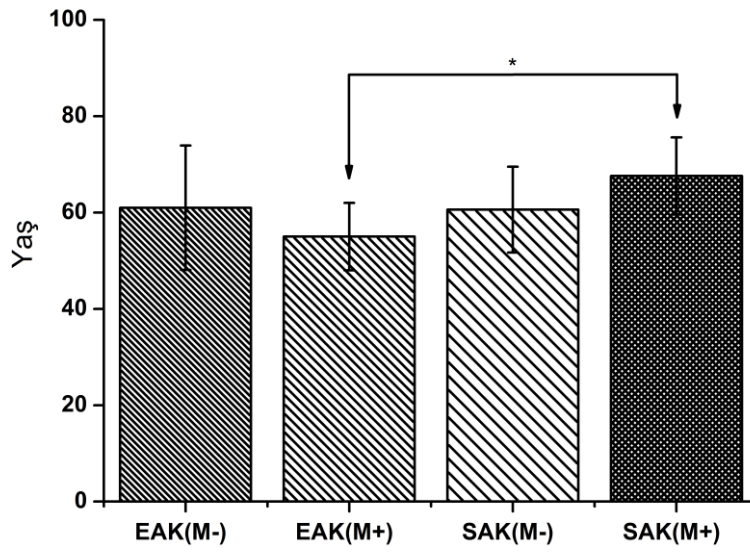
2.3. İstatistiksel İnceleme

Olgulara ait yaş karşılaştırmasında Kruskal Wallis testi, ikili karşılaştırmada Mann Whitney-U testi kullanıldı. Çalışmadaki boyanma yoğunluklarının gruplara göre değerlendirilmesinde Ki-kare testi ve Fisher kesin ki-kare testi kullanıldı. En düşük anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi (34).

3. BULGULAR

Çalışmamıza endometriyal karsinomun histolojik alt tiplerinden oluşan Tip I'e (endometrioid adenokarsinom) ait 30, Tip II'ye (seröz adenokarsinom) ait 30 olmak üzere toplam 60 olgu alındı. Histolojik tipler ise kendi aralarında 15'i metastazlı, 15'i metastazsız özellikteki olgulardan seçilerek çalışıldı.

Gruplara göre olguların yaş dağılımları karşılaştırıldığında metastazlı endometrioid adenokarsinom ile metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık görüldü ($p<0.05$).



Şekil 1. Gruplara Göre Olguların Yaş Dağılımı (Ort. \pm SD) gösterimi,

* $p=0.01$ EAK(M+) ve SAK (M+) grupları karşılaştırıldığında (Kruskal Wallis testi, Mann Whitney-U testi)

Endometrioid adenokarsinomda histolojik derece, 3'lü derecelendirme sistemi kullanılarak belirlendi (2). Buna göre 30 endometrioid adenokarsinomlu olgudan 18 olgu histolojik derece 1, 9 olgu histolojik derece 2 ve 3 olgu histolojik derece 3 tümörlerdi. Seröz adenokarsinom ise kötü diferansiye kabul edildiğinden, bu grupta derecelendirme yapılmadı.

Olgularda myometriyal invazyon derinliği ise uterus tümörlerinin WHO sınıflandırması TNM kategorisi esas alınarak değerlendirildi (2). Buna göre; endometrioid adenokarsinom olgularından 17'sinde tümör myometriyumun iç yarısından azına invazyon gösterirken, olguların 9'unda myometriyumun iç yarısından fazlasında invazyon göstermekteydi. 3 olguda tümör endometriyuma sınırlıydı.

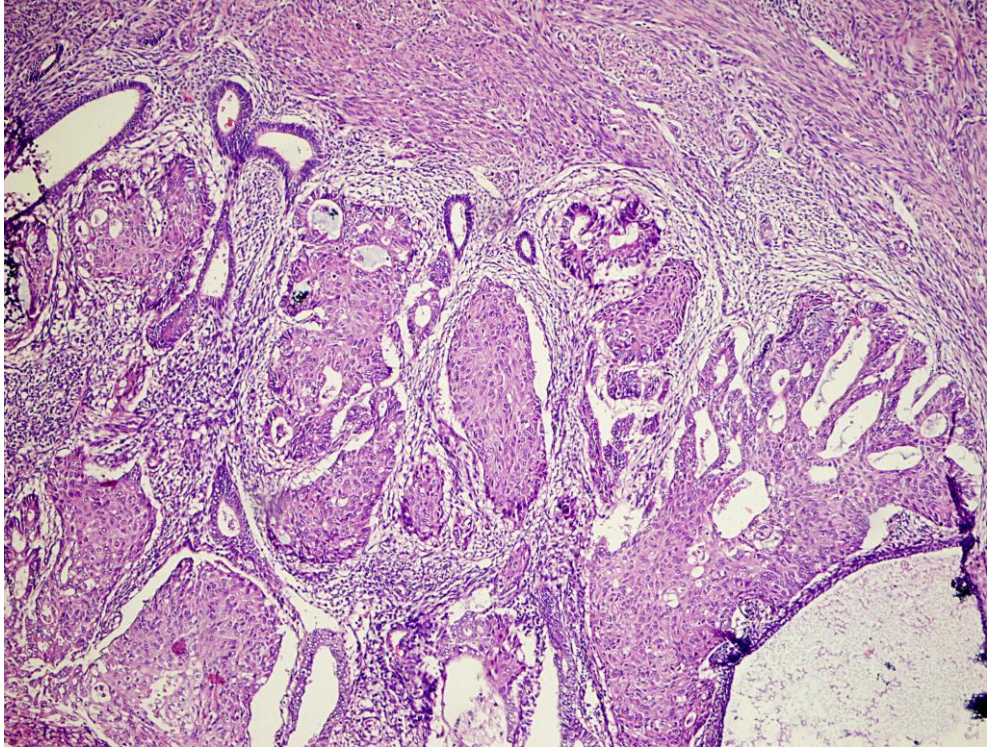
Seröz adenokarsinomlu 12 olguda tümör myometriyumun iç yarısından azına invazeyken, 15 olguda tümör myometriyumun iç yarısından fazlasına invazyon gösteriyordu; ancak 3 olguda tümör endometriyuma sınırlıydı.

Çalışmaya aldığımız olgularda tümörlerde en büyük çap 9.5 cm, en küçük çap ise 0.4 cm'di. Olguların hiçbirinde vasküler ve nöral invazyona rastlanmadı ancak tüm gruplar değerlendirildiğinde 60 olgunun 38'inde lenfatik invazyon mevcuttu.

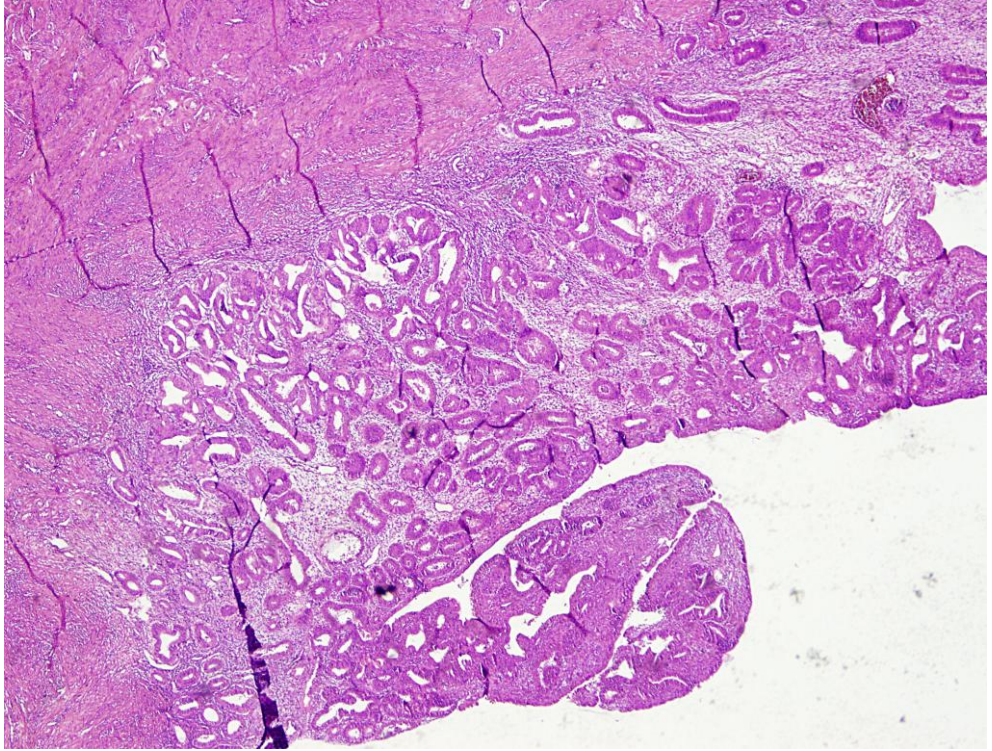
Olguların tümünden radikal cerrahi operasyon ile sağ ve sol pelvik, paraaortik lenf düğümleri, omentektomi ile çeşitli bölgelerden örnekler alınmıştı. Endometrioid ve seröz adenokarsinoma ait metastazlı olguların tümünde lenf düğümü metastazı mevcuttu. Metastazlı endometrioid adenokarsinom grubunda olguların 1'inde serviks tutulumu, 1'inde tek taraflı over, 1'inde ise bilateral over tutulumu, 1'inde omentum tutulumu da birlikte görüldü. Metastazlı seröz adenokarsinom grubunda ise 3 olguda over tutulumu, 3 olguda da omentum tutulumu bulunuyordu.

Histopatolojik olarak endometrioid adenokarsinom olgularında bazıları atipili kompleks hiperplaziye benzer özellikte çok iyi diferansiye karsinom alanları, bazıları ise minimal diferansiye tümörlere kadar farklı histolojik özellikler sergiliyordu. Tek ya da yalancı çok katlı kolumnar hücrelerle döşenmiş bazı glandüler ya da psödoglandüler yapılar mevcuttu. Bu hücreler bazal membrana dik sıralanmış, polarize dizilimliydi ve elonge nükleuslara sahipti. Bazı hücrelerde nükleoller oldukça belirgindi.

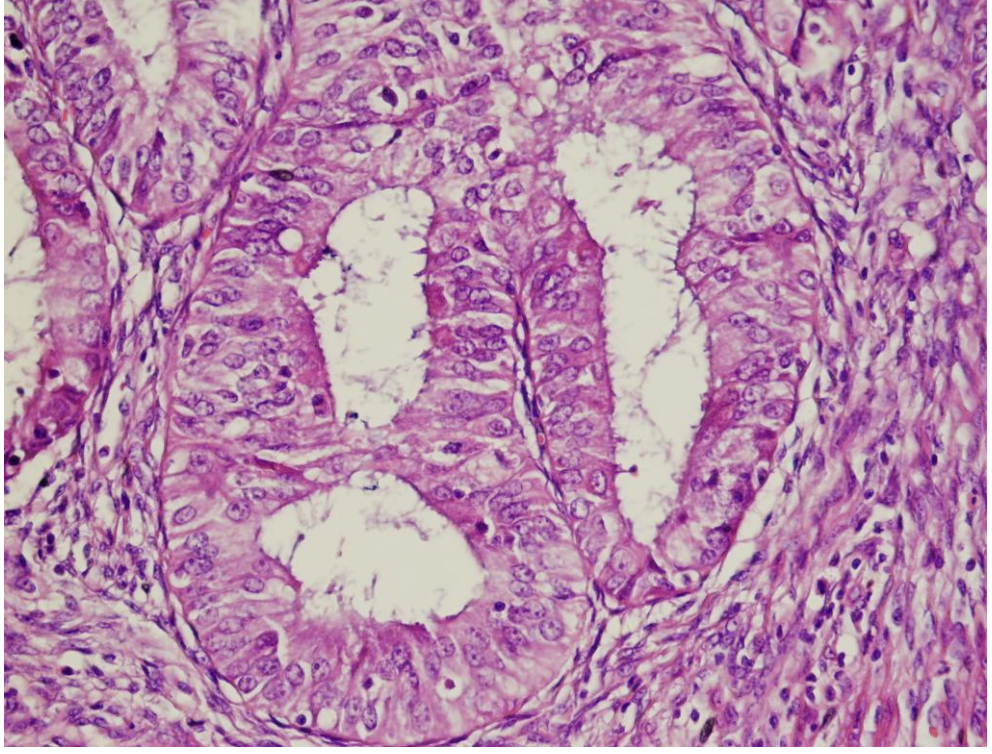
Seröz adenokarsinomda ise çoğu olguda geniş fibrovasküler kor içeren papiller oluşumlar belirgindi. Hücreler ve nükleuslar yuvarlak görünümde olup, eozinofilik nükleollere sahipti. Hücrelerin polaritesi kaybolmuştu ve nükleuslar tipik olarak kötü görünümdeydi. Atipik mitozlar belirgin olarak dikkati çekiyordu. Bunların yanı sıra yer yer multinükleer hücreler, solid hücre adaları ve nekroz odakları bulunmaktaydı.



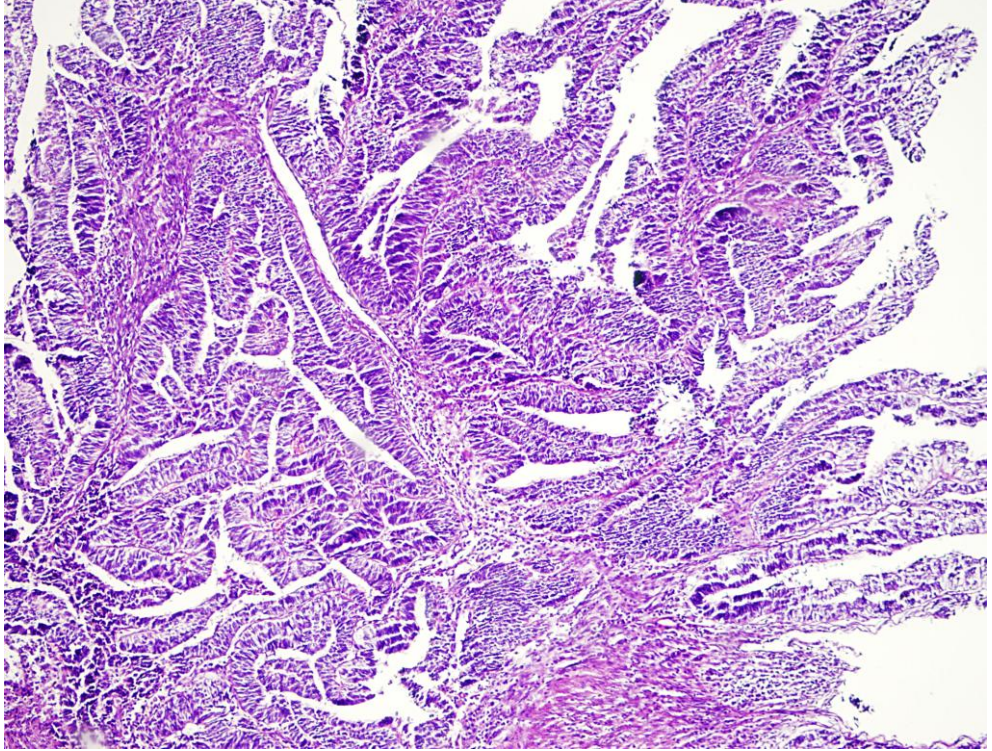
Şekil 2. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1 (H&E X100)



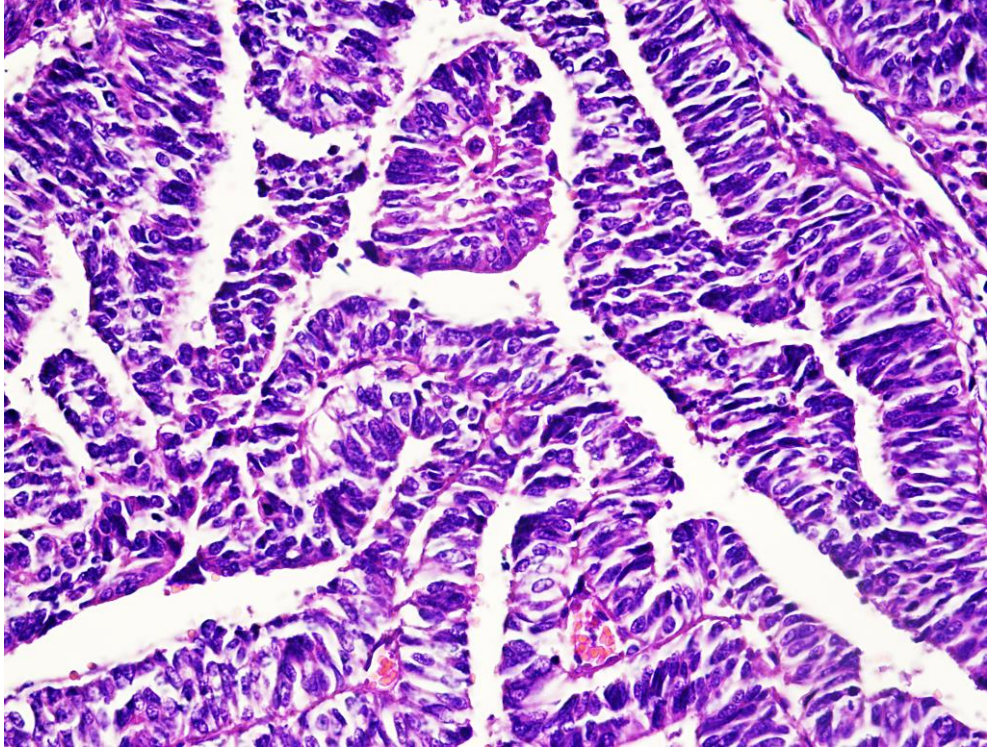
Şekil 3. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1 (H&E X40)



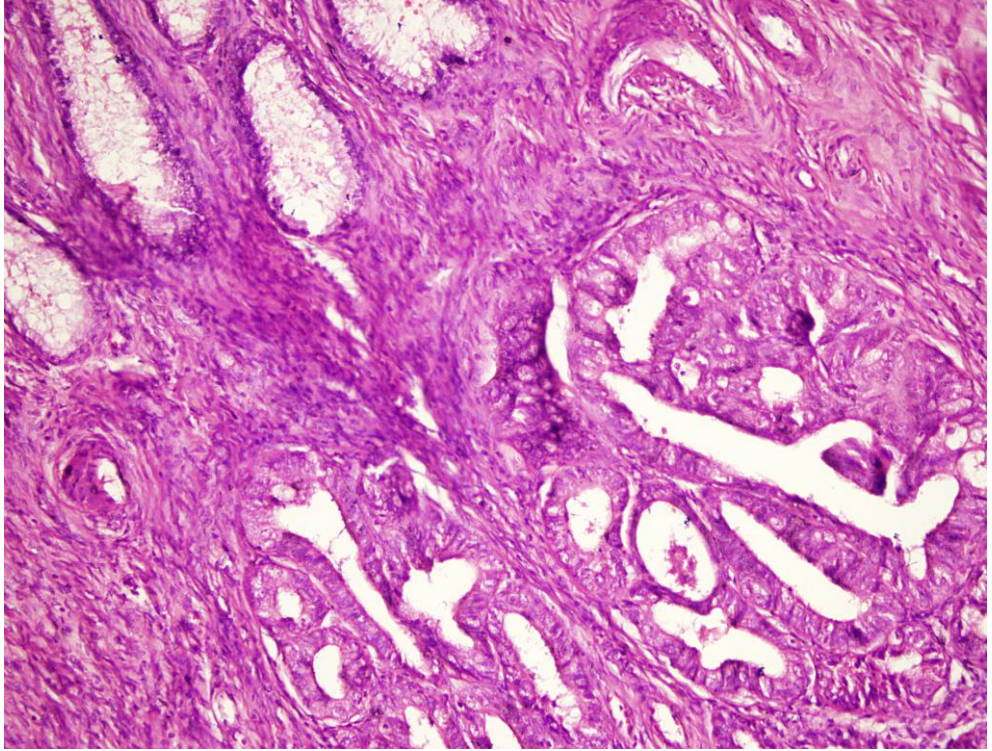
Şekil 4. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 1 (H&E X400)



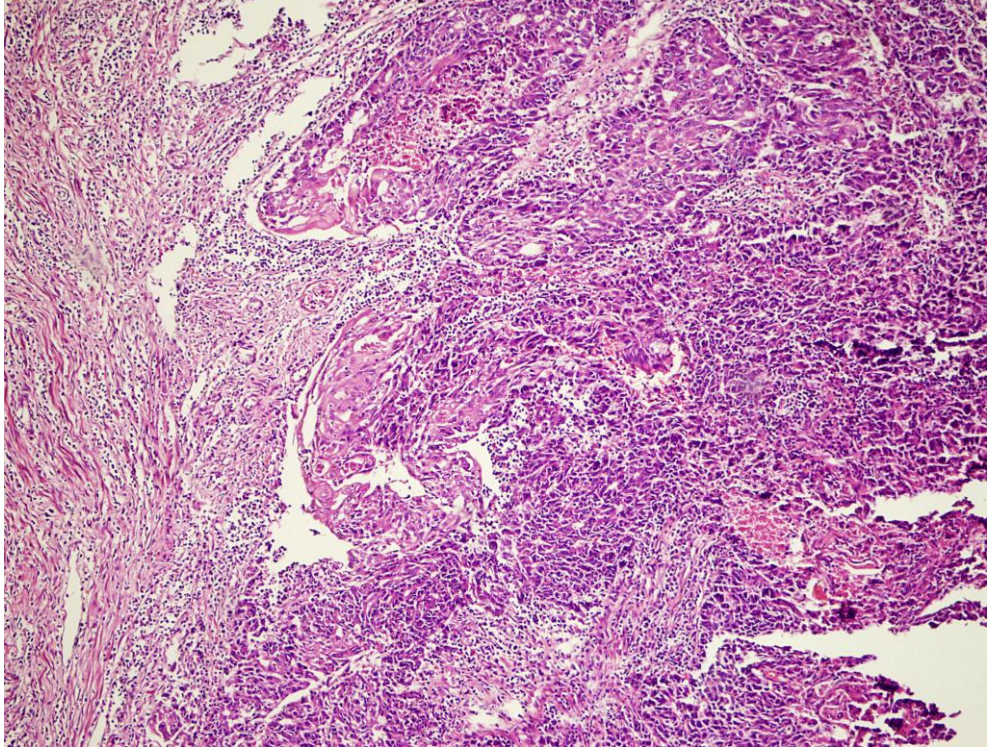
Şekil 5. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 2 (H&E X100)



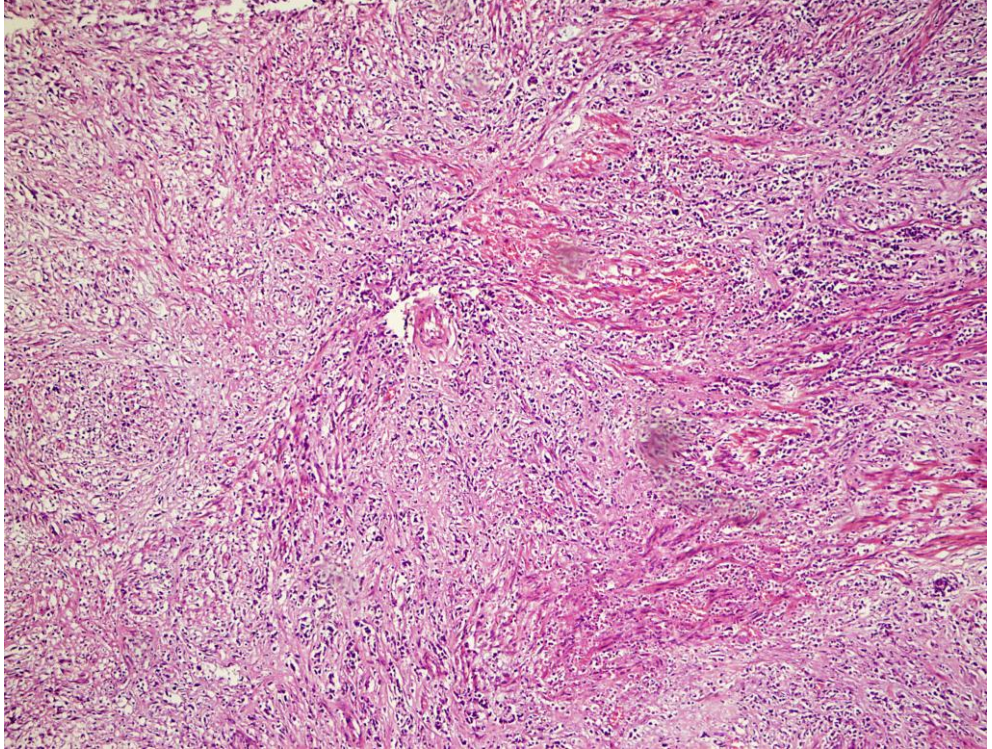
Şekil 6. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 2 (H&E X400)



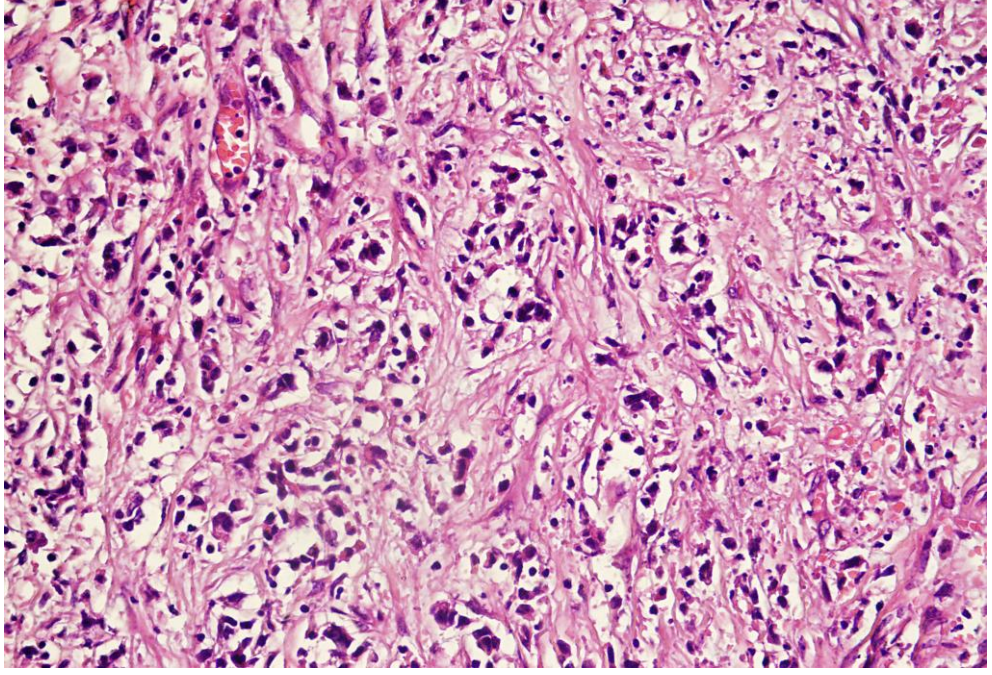
Şekil 7. Endometrioid Adenokarsinom, Serviks Tutulumu (H&E X200)



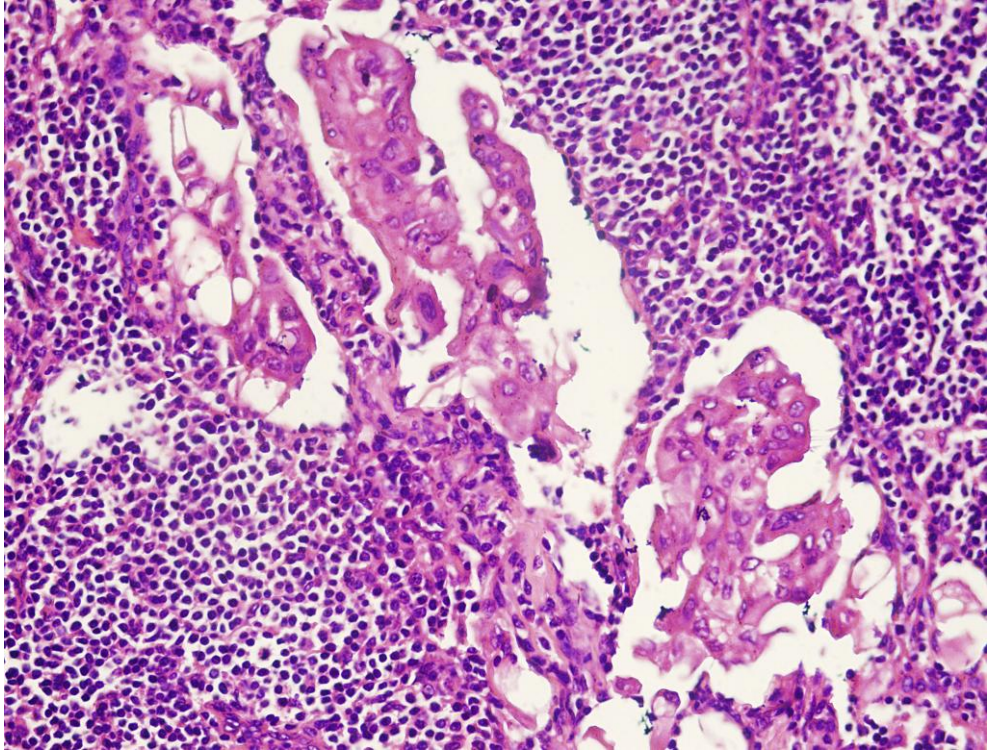
Şekil 8. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3 (H&E X100)



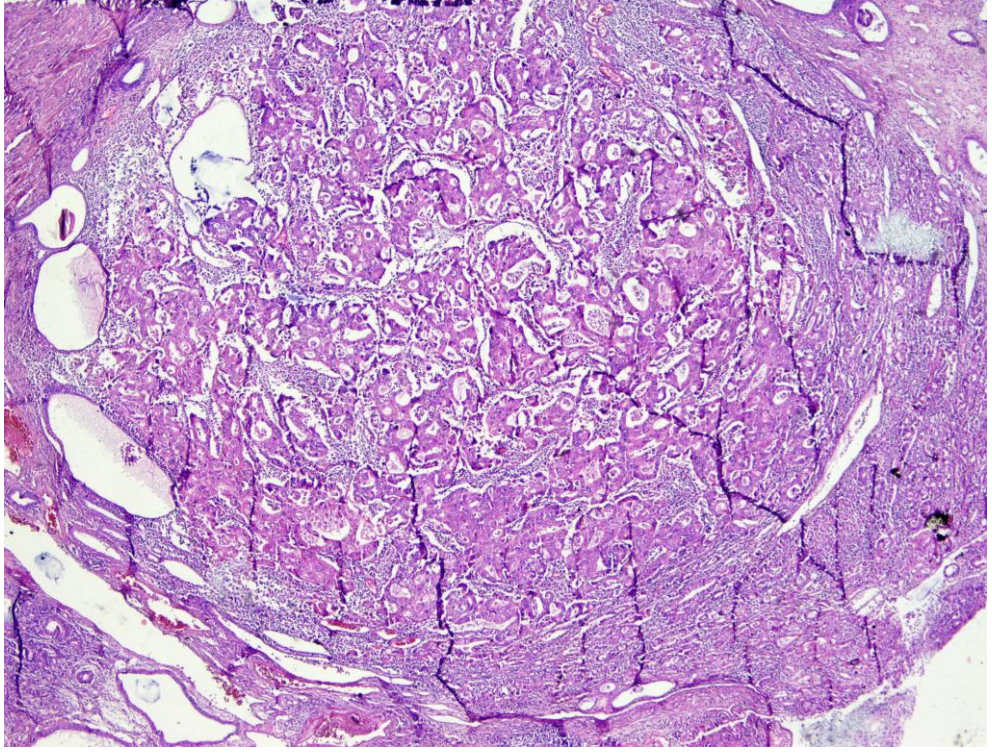
Şekil 9. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3 (H&E X100)



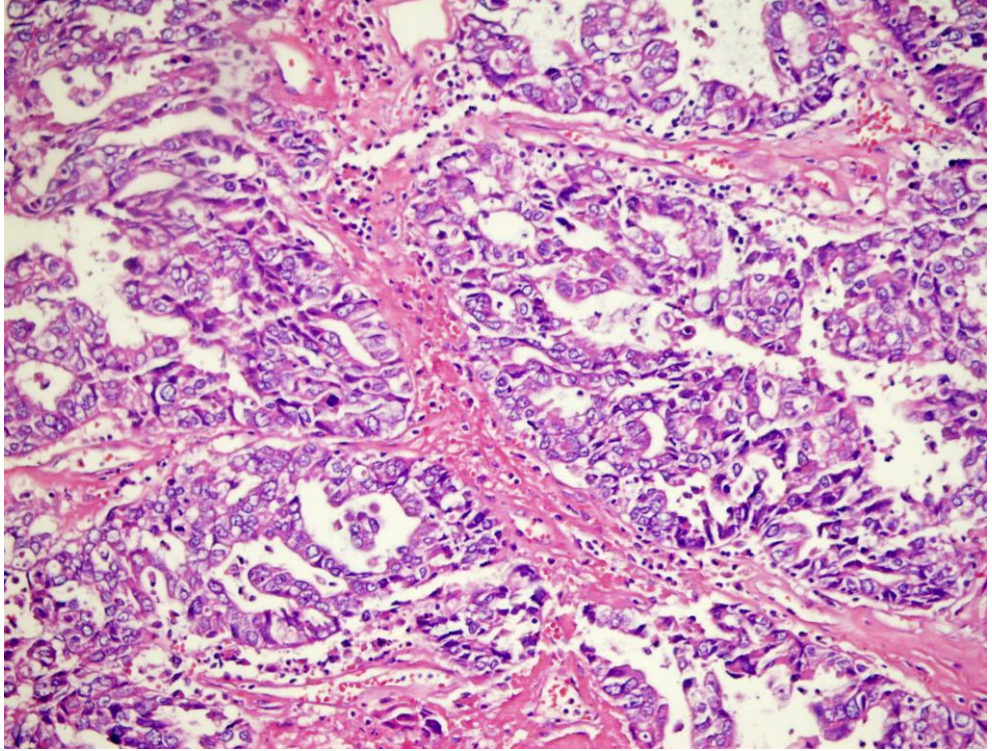
Şekil 10. Endometrioid Adenokarsinom, Histolojik Derece 3 (H&E X400)



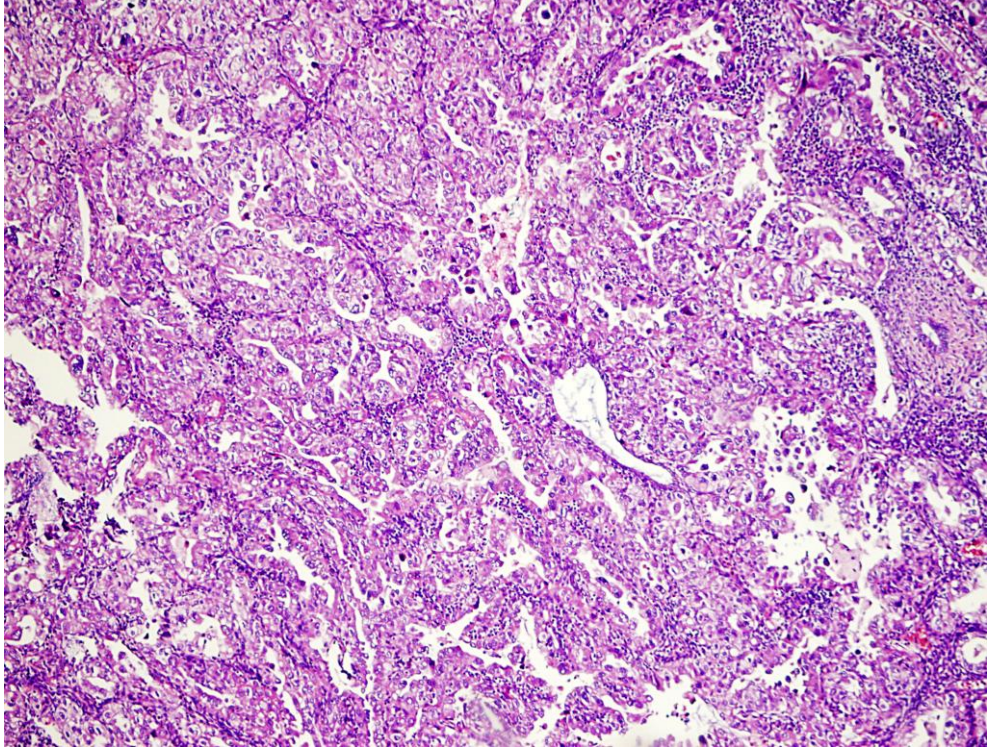
Şekil 11. Endometrioid Adenokarsinom, Lenf düğümü metastazı (H&E X400)



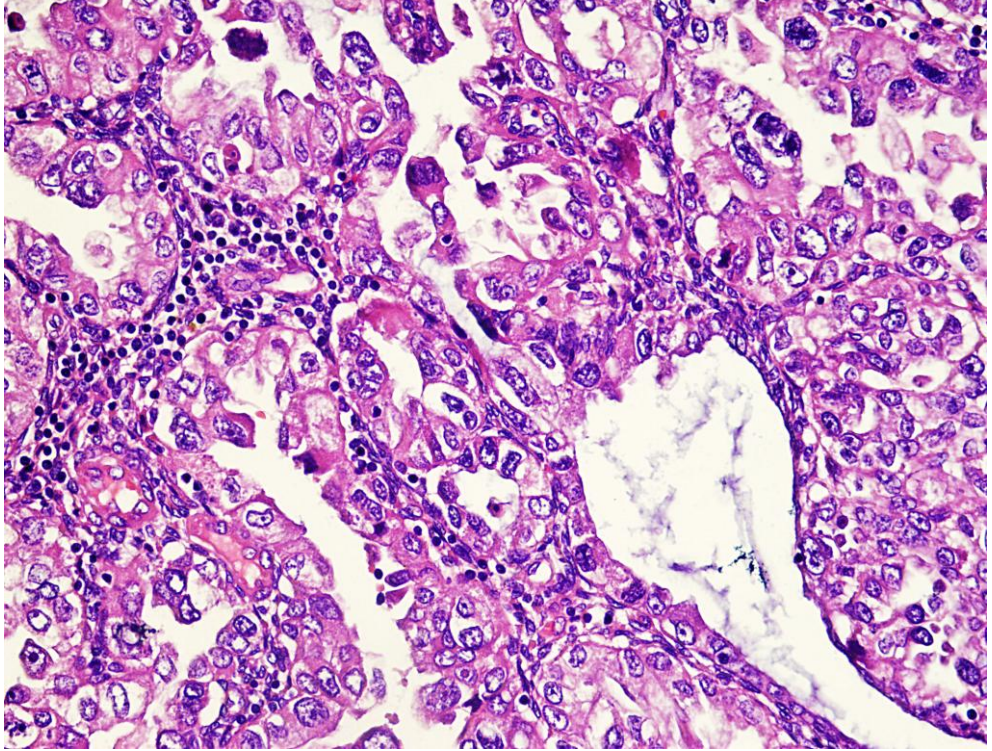
Şekil 12. Seröz Adenokarsinom (H&E X40)



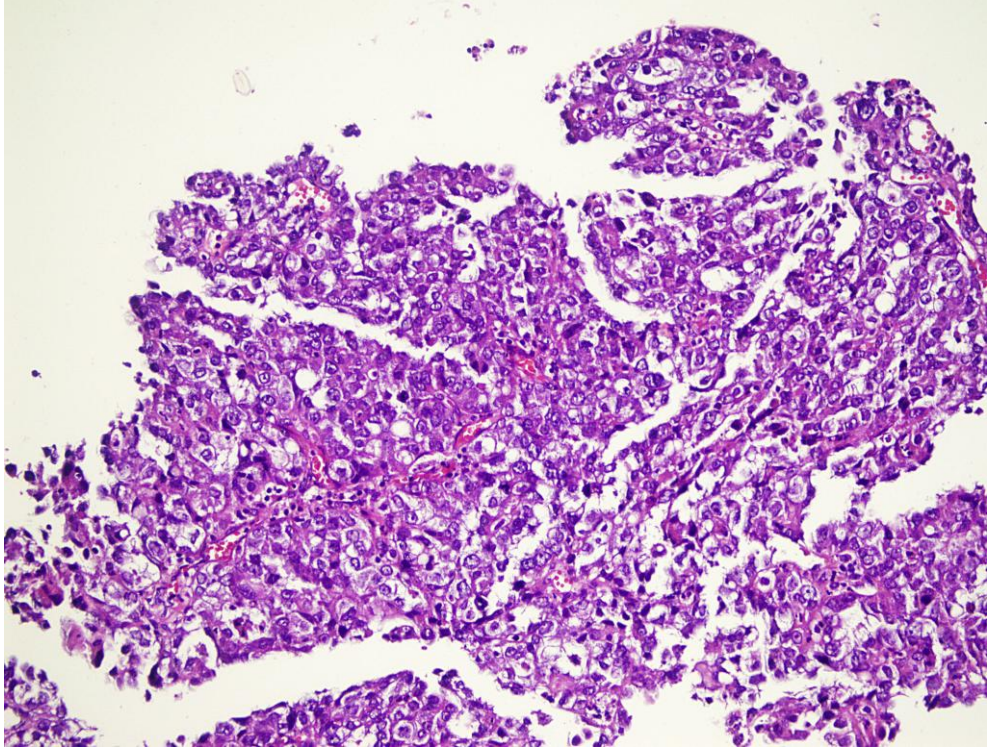
Şekil 13. Seröz Adenokarsinom (H&E X100)



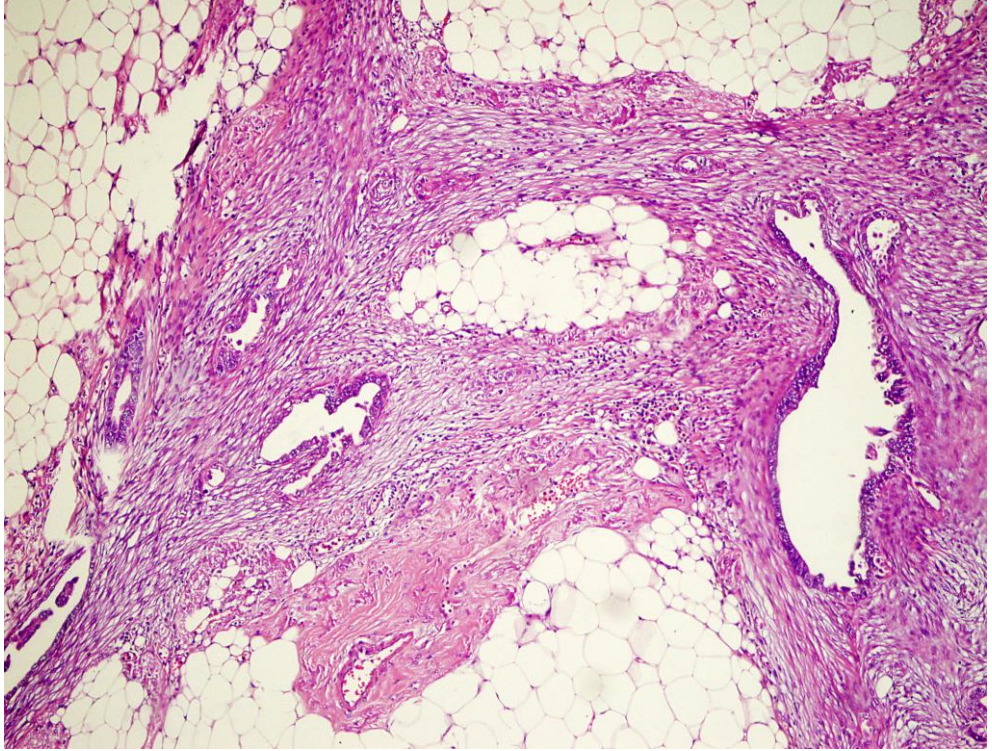
Şekil 14. Seröz Adenokarsinom (H&E X100)



Şekil 15. Seröz Adenokarsinom (H&E X400)



Şekil 16. Seröz Adenokarsinom (H&E X100)



Şekil 17. Seröz Adenokarsinom, Omentum metastazı (H&E X100)

İmmünohistokimyasal olarak Tn-C epitelyal ve stromal boyanmalarına göre ayrı ayrı değerlendirildi ve Tn-C pozitif boyanan hücrelerin yoğunluğu esas alındı.

Epitelyal Tn-C ile metastazsız endometrioid adenokarsinoma ait 15 olgunun 9'unda boyanma mevcutken, 6'sında boyanma görülmedi. Metastazlı endometrioid adenokarsinoma ait 15 olgunun ise 7'sinde boyanma mevcutken, 8'inde boyanma görülmedi (Tablo 7).

Epitelyal Tn-C boyanma yoğunluğu açısından metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($\chi^2=0.52$, $p>0.05$).

Tablo 7. Endometrioid Adenokarsinomda Epitelyal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu.

Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	TOPLAM
EAK(M-)*	6	9	0	15
EAK(M+)*	8	7	0	15
Toplam	14	16	0	30

Metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.52$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

EAK(M-)*: Metastazsız Endometrioid Adenokarsinom, EAK(M+)*: Metastazlı Endometrioid Adenokarsinom.

Epitelyal Tn-C ile metastazsız seröz adenokarsinoma ait 15 olgunun 6'sında boyanma mevcutken, 9'unda boyanma görülmedi. Metastazlı seröz adenokarsinoma ait 15 olgudan ise 2'sinde boyanma mevcutken, 13'ünde boyanma görülmedi (Tablo 8).

Epitelyal Tn-C boyanma yoğunluğu açısından metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.72$, $p>0.05$).

Tablo 8. Seröz Adenokarsinomda Epitelyal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu.

Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	TOPLAM
SAK(M-)*	9	6	0	15
SAK(M+)*	13	2	0	15
Toplam	22	8	0	30

Metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.72$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

SAK(M-)*: Metastazsız Seröz Adenokarsinom, SAK(M+)*: Metastazlı Seröz Adenokarsinom.

Stromal Tn-C ile metastazsız endometrioid adenokarsinoma ait 15 olgunun 6'sında boyanma gözlenirken, 9'unda boyanma görülmedi. Metastazlı endometrioid adenokarsinomlu olgularda stromal Tn-C ile boyanma izlenmedi (Tablo 9).

Stromal Tn-C boyanma yoğunluğu açısından metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=3.00$, $p>0.05$).

Tablo 9. Endometrioid Adenokarsinomda Stromal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu.

Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	TOPLAM
EAK(M-)*	9	6	0	15
EAK(M+)*	15	0	0	15
Toplam	24	6	0	30

Metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=3.00$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

EAK(M-)*: Metastazsız Endometrioid Adenokarsinom, EAK(M+)*: Metastazlı Endometrioid Adenokarsinom.

Stromal Tn-C ile boyanma metastazsız seröz adenokarsinoma ait 15 olgudan 3'ünde mevcutken, 12 olguda boyanma gözlenmedi. Metastazlı seröz adenokarsinoma ait 15 olgunun ise 2'sinde boyanma mevcutken, 13'ünde boyanmaya rastlanmadı (Tablo 10).

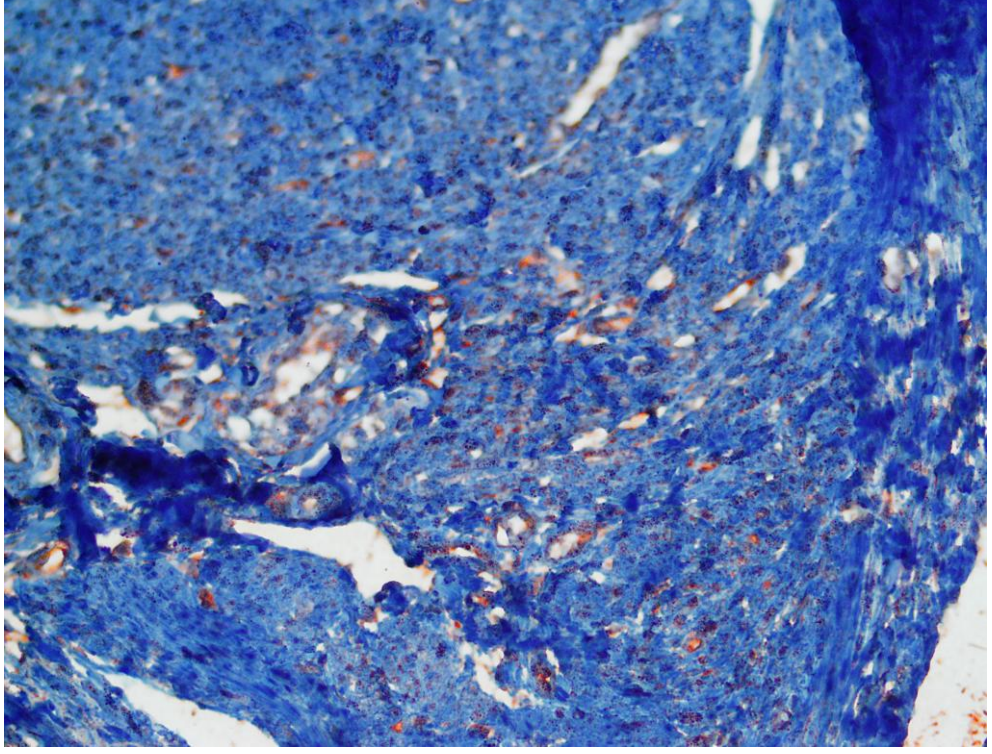
Seröz adenokarsinomun metastazsız ve metastazlı grupları arasında stromal Tn-C boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.16$, $p>0.05$).

Tablo 10. Seröz Adenokarsinomda Stromal Tenascin-C Boyanma Yoğunluğu.

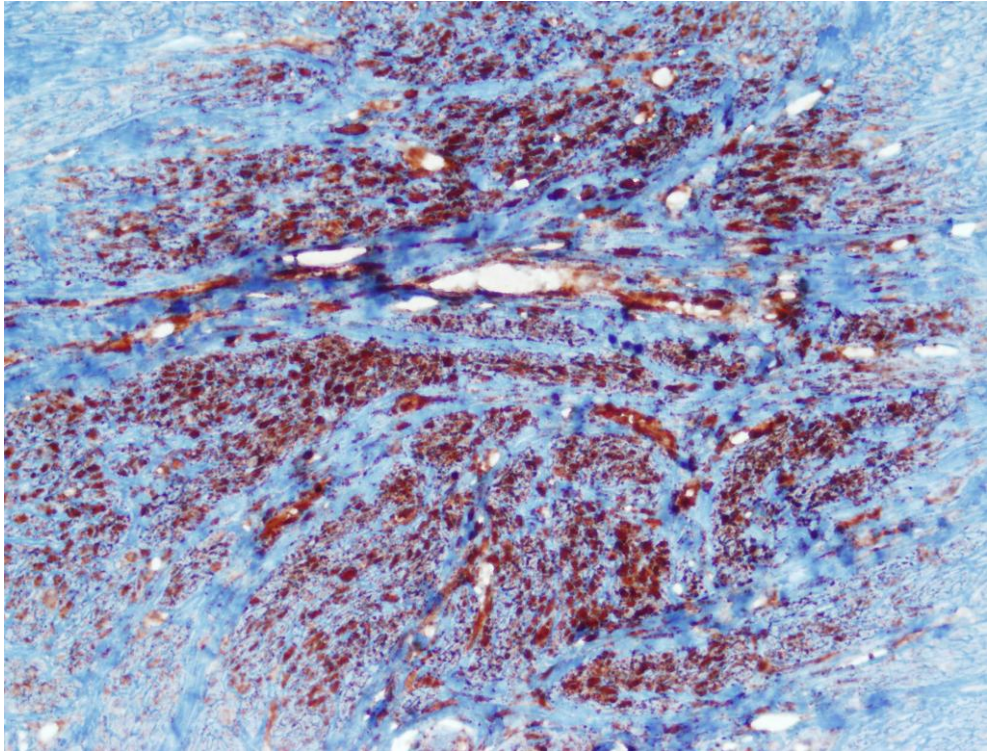
Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	TOPLAM
SAK(M-)*	12	1	2	15
SAK(M+)*	13	2	0	15
Toplam	25	3	2	30

Metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.16$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

SAK(M-)*: Metastazsız Seröz Adenokarsinom, SAK(M+)*: Metastazlı Seröz Adenokarsinom.



Şekil 18. Endometrioid Adenokarsinomda Tenascin-C ile epitelyal ve stromal 1 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X 200)



Şekil 19. Seröz Adenokarsinomda Tenascin-C ile stromal 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X 100)

Nm23, olgularda immünohistokimyasal olarak değerlendirilirken sitoplazmik ve/veya nükleer boyanma pozitif olarak kabul edildi. Nm23 ile pozitif boyanan hücrelerin yoğunluğu esas alınarak tüm olgularda boyanma oranları değerlendirildi.

Nm23 ile metastazsız endometrioid adenokarsinomlu olguların tümünde, metastazlı endometrioid adenokarsinomda ise 13 olguda boyanma görülürken, 2 olguda boyanma görülmedi (Tablo 11).

Nm23 boyanma yoğunluğu açısından metastazsız endometrioid adenokarsinom ile metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.14$, $p>0.05$).

Tablo 11. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 Boyanma Yoğunluğu.

Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	3(+)	TOPLAM
EAK(M-)*	0	0	6	9	15
EAK(M+)*	2	3	6	4	15
Toplam	2	3	12	13	30

Metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.14$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

EAK(M-)*: Metastazsız Endometrioid Adenokarsinom, EAK(M+)*: Metastazlı Endometrioid Adenokarsinom.

Nm23 ile metastazsız seröz adenokarsinomlu 12 olguda boyanma gözlenirken, 3 olguda boyanma görülmedi. Metastazlı seröz adenokarsinomda ise boyanma 8 olguda mevcutken, 7'sinde boyanma görülmedi (Tablo 12).

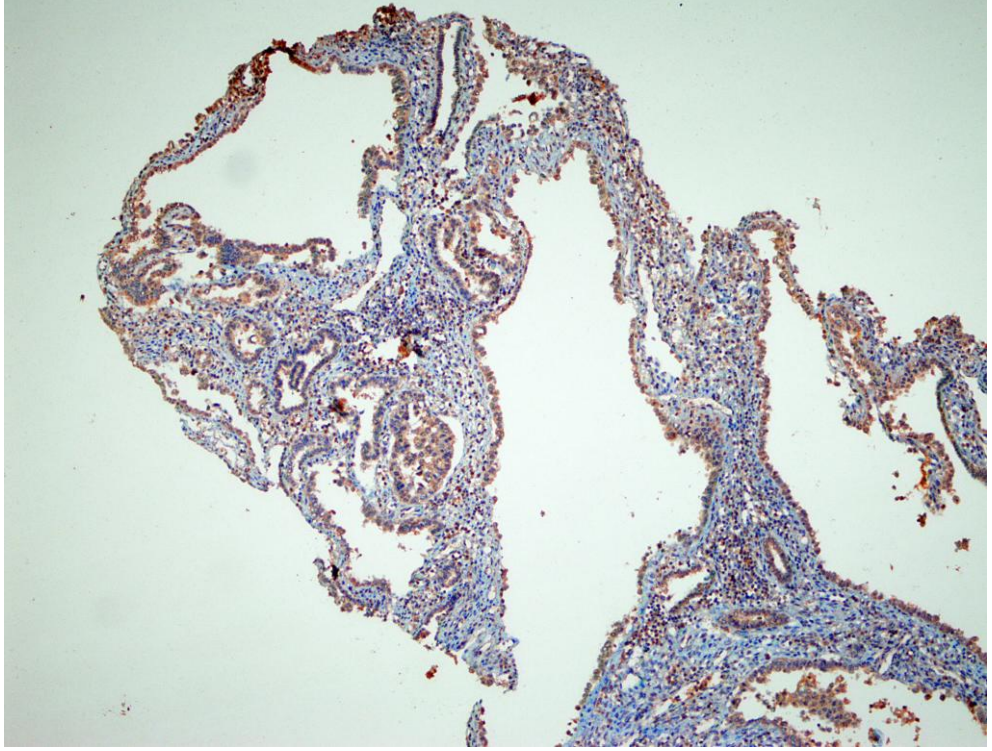
Nm23 boyanma açısından metastazsız seröz adenokarsinom ile metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.40$, $p>0.05$).

Tablo 12. Seröz Adenokarsinomda Nm23 Boyanma Yoğunluğu.

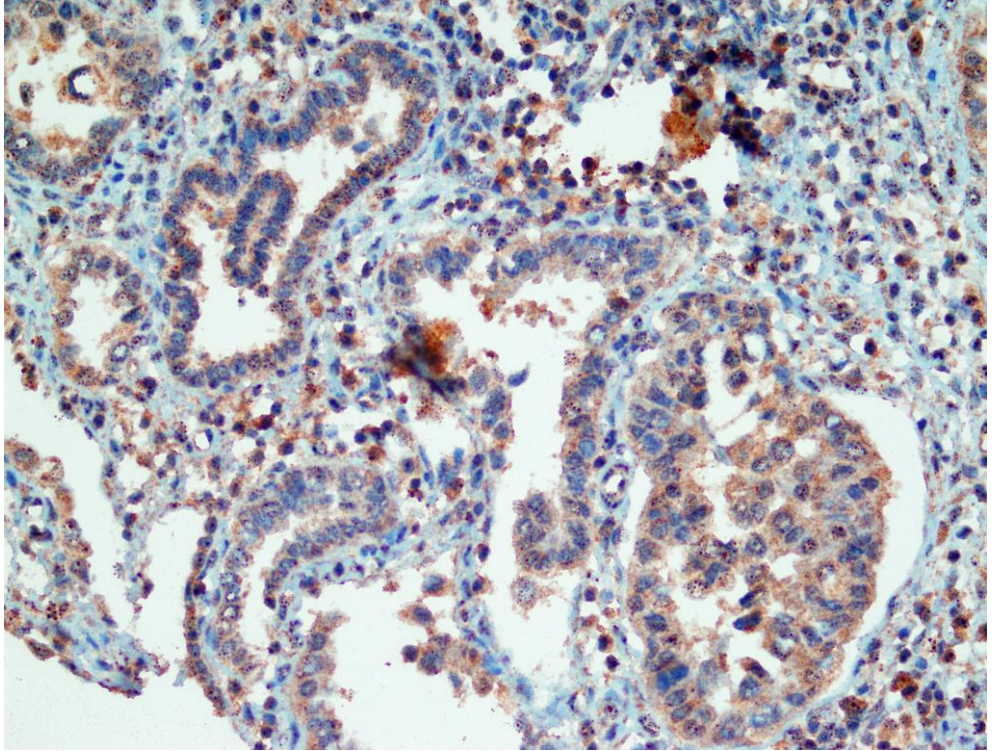
Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	3(+)	TOPLAM
SAK(M-)*	3	5	6	1	15
SAK(M+)*	7	6	2	0	15
Toplam	10	11	8	1	30

Metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.40$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

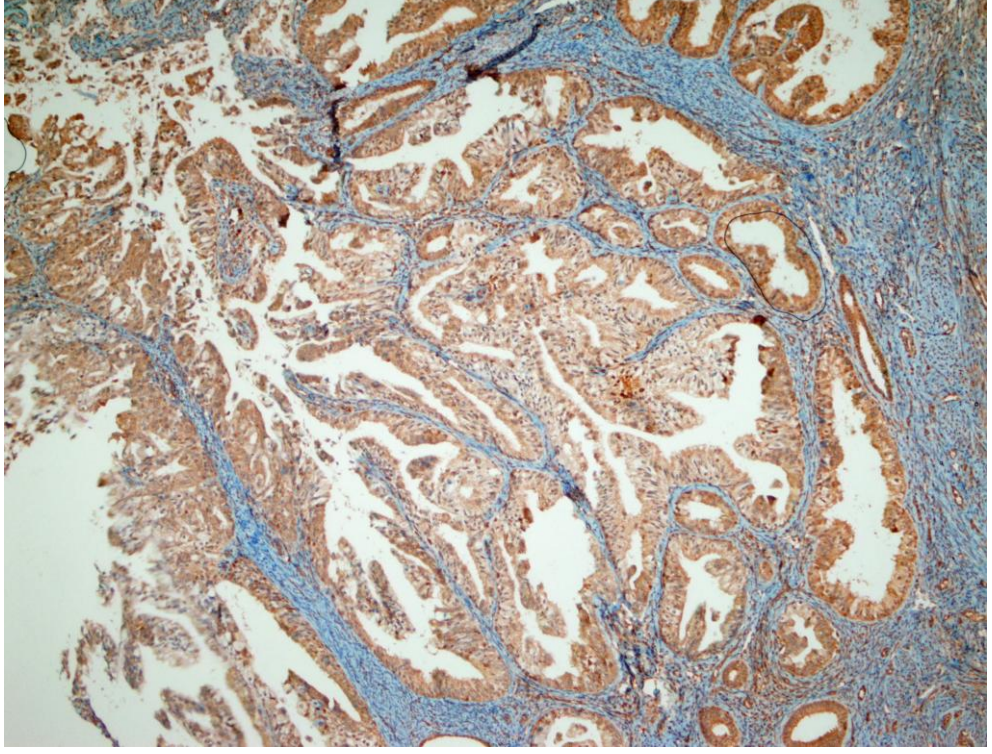
SAK(M-)*: Metastazsız Seröz Adenokarsinom, SAK(M+)*: Metastazlı Seröz Adenokarsinom.



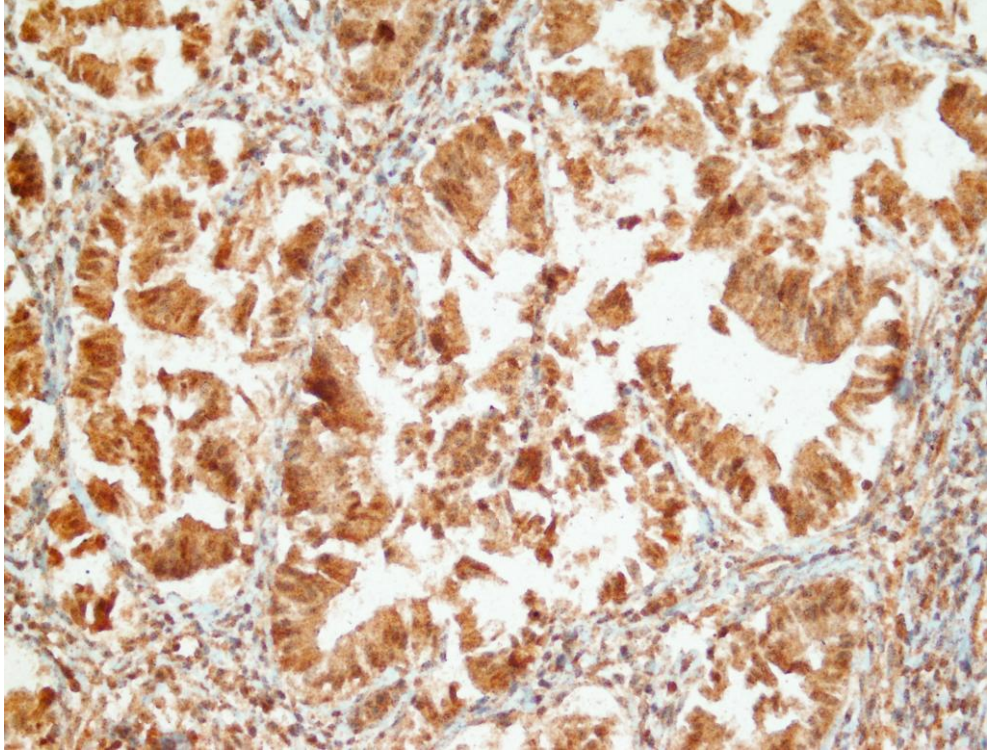
Şekil 20. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X40)



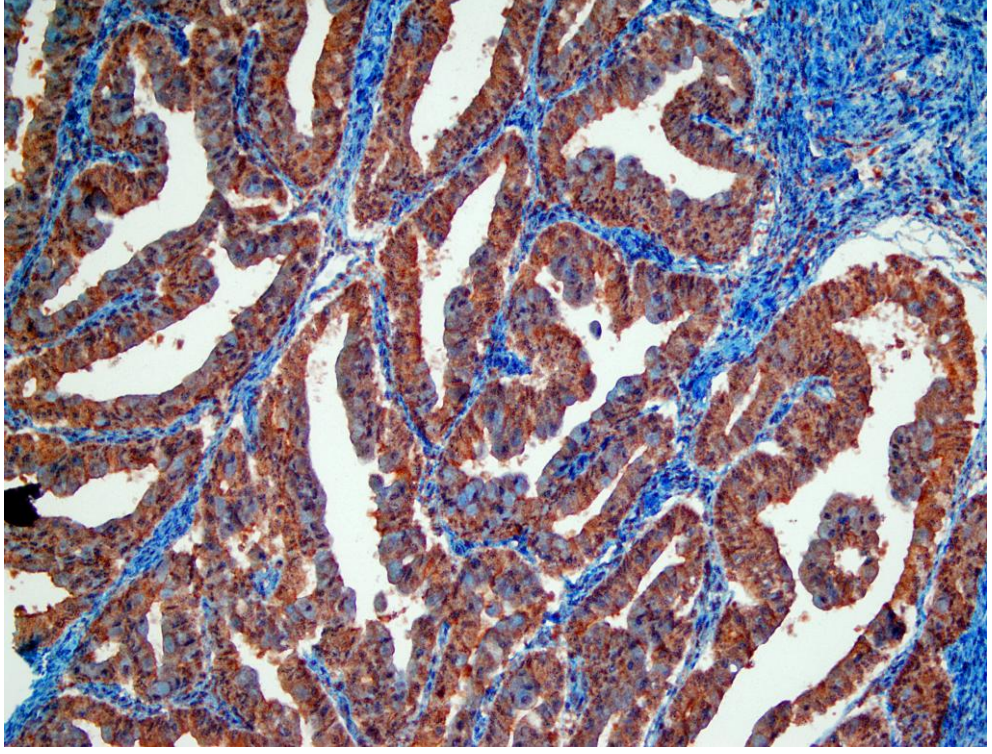
Şekil 21. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X400)



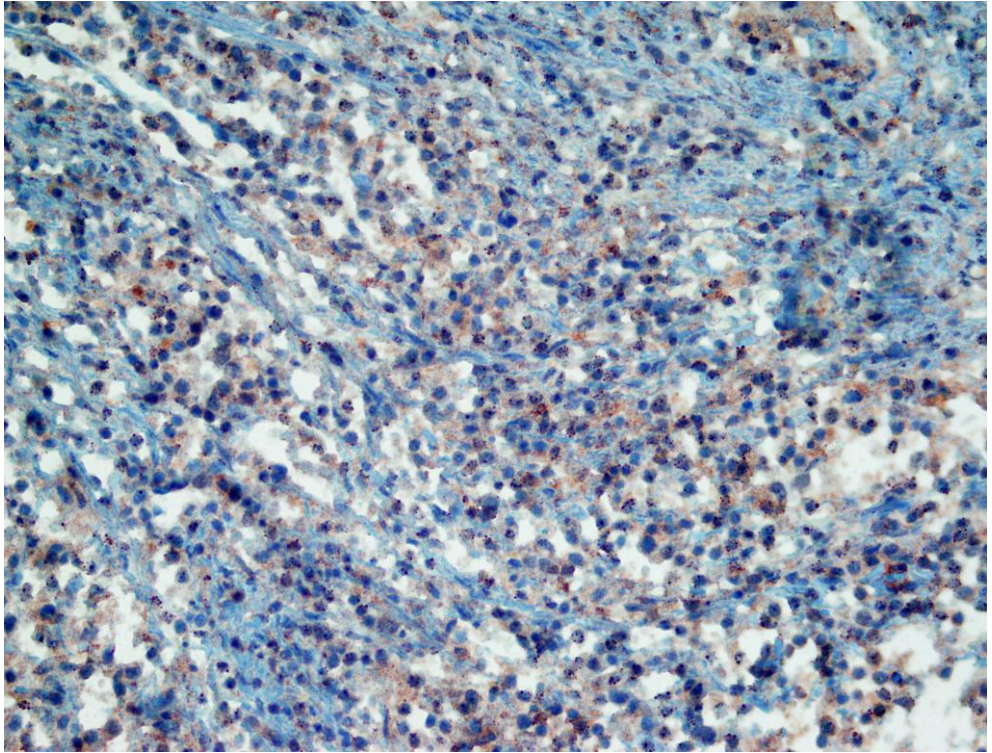
Şekil 22. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X100)



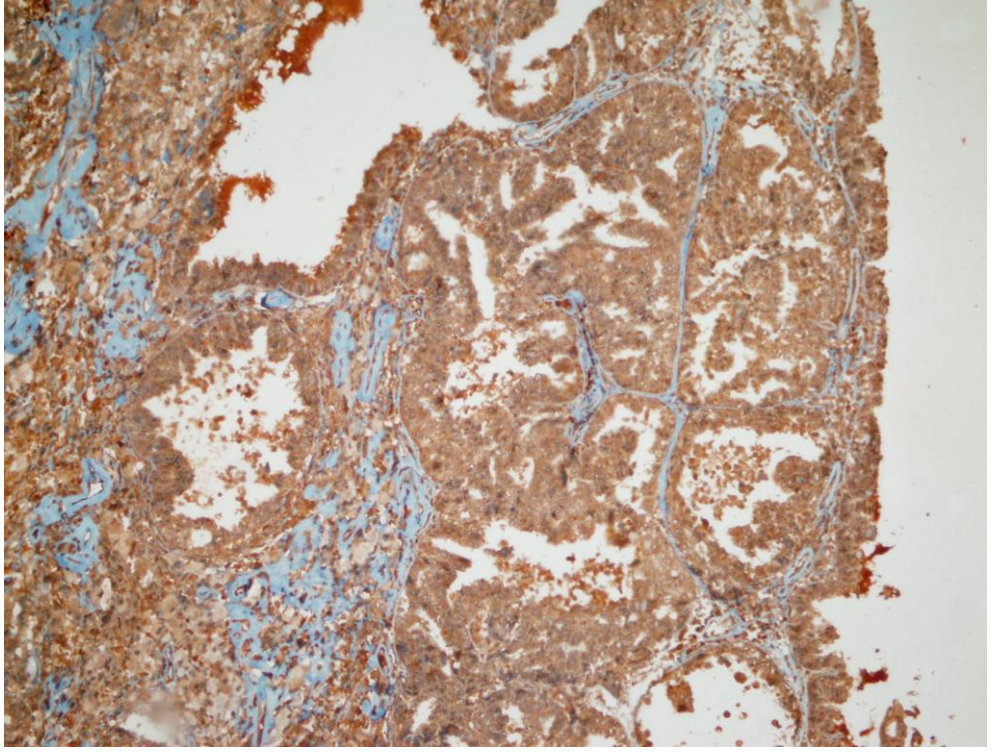
Şekil 23. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X400)



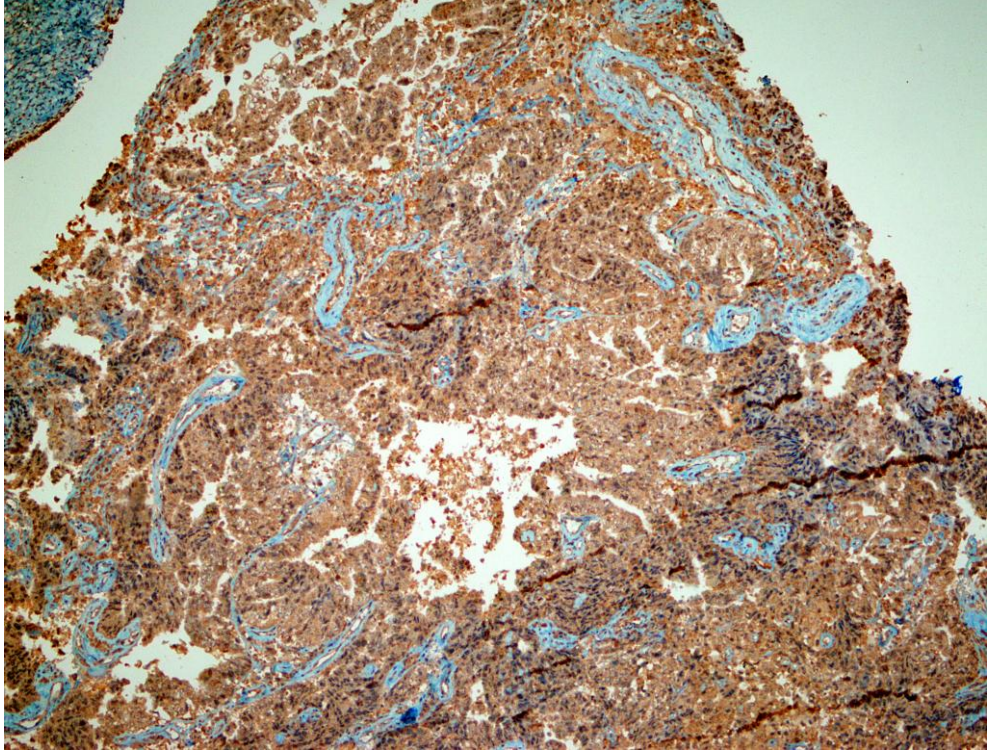
Şekil 24. Endometrioid Adenokarsinomda Nm23 ile 3 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X200)



Şekil 25. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 1 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X200)



Şekil 26. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X100)



Şekil 27. Seröz Adenokarsinomda Nm23 ile 3 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X40)

CD44 ile boyanma değerlendirildiğinde metastazsız endometrioid adenokarsinoma ait 12 olgu pozitif boyanırken, 3 olgu boyanma göstermedi. Metastazlı endometrioid adenokarsinomda ise 8 olgu boyanma gösterirken, 7 olguda boyanma göstermedi (Tablo 13).

Metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında CD44 ile boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2,40$, $p>0.05$).

Tablo 13. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 Boyanma Yoğunluğu.

Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	3(+)	TOPLAM
EAK(M-)*	3	5	3	4	15
EAK(M+)*	7	0	5	3	15
Toplam	10	5	8	7	30

Metastazsız ve metastazlı endometrioid adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=2.40$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

EAK(M-)*: Metastazsız Endometrioid Adenokarsinom, EAK(M+)*: Metastazlı Endometrioid Adenokarsinom.

CD44 ile metastazsız seröz adenokarsinomda 6 olguda boyanma mevcutken, 9 olguda boyanma izlenmedi. Metastazlı seröz adenokarsinomda 6 olgu pozitif boyanırken, olguların 9'unda boyanma görülmedi (Tablo 14).

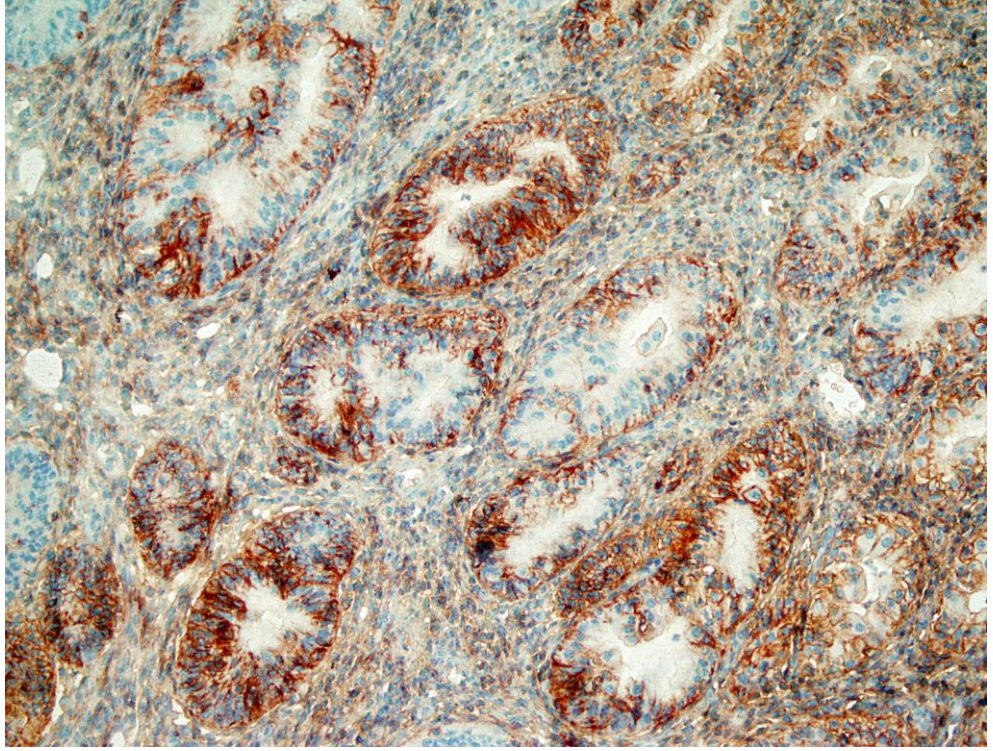
CD44 ile boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom olguları arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.53$, $p>0.05$).

Tablo 14. Seröz Adenokarsinomda CD44 Boyanma Yoğunluğu.

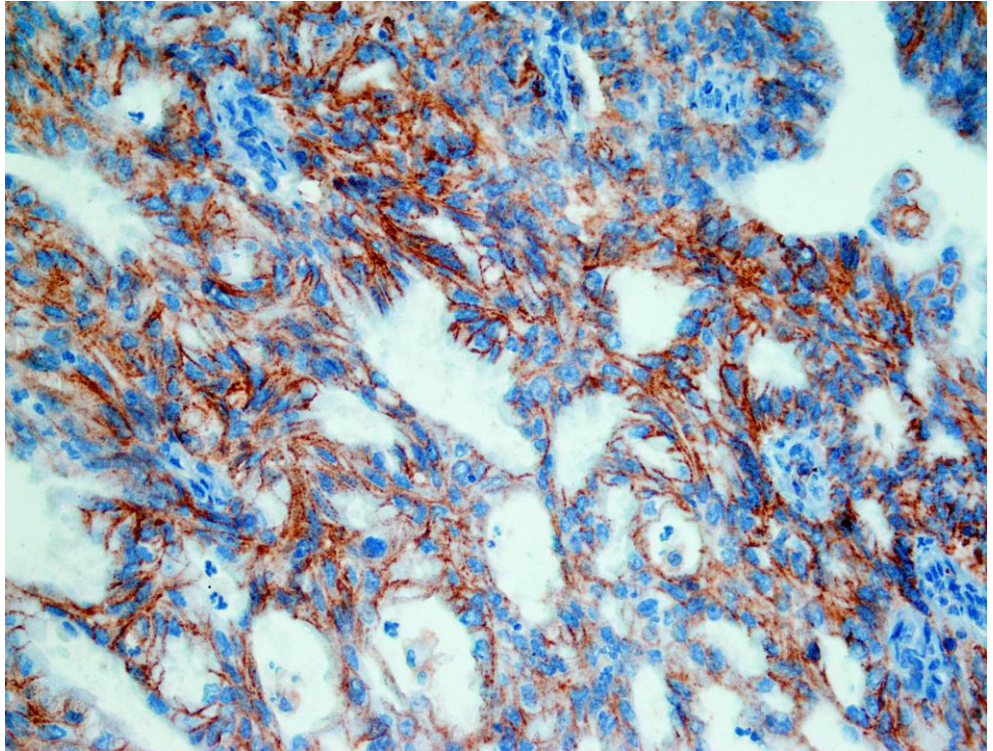
Tanı	0 (-)	1 (+)	2 (+)	3(+)	TOPLAM
SAK(M-)*	7	3	5	0	15
SAK(M+)*	9	5	1	0	15
Toplam	16	8	6	0	30

Metastazsız ve metastazlı seröz adenokarsinom grupları arasında fark anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.53$, $p>0.05$), Ki-kare testi, Fisher kesin ki-kare testi.

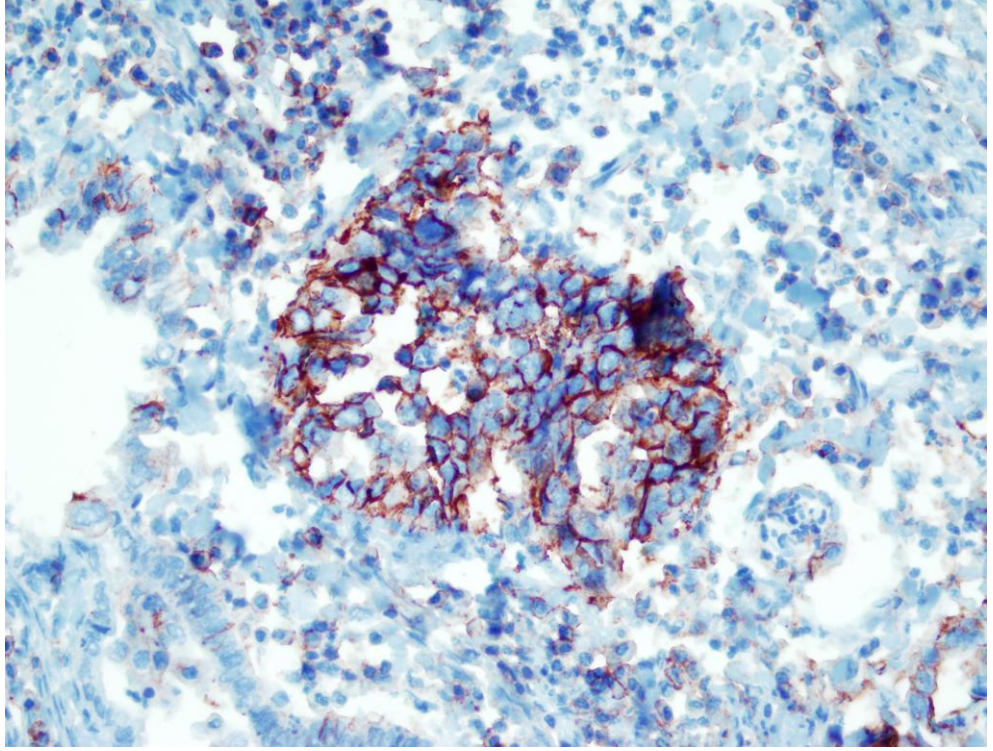
SAK(M-)*: Metastazsız Seröz Adenokarsinom, SAK(M+)*: Metastazlı Seröz Adenokarsinom.



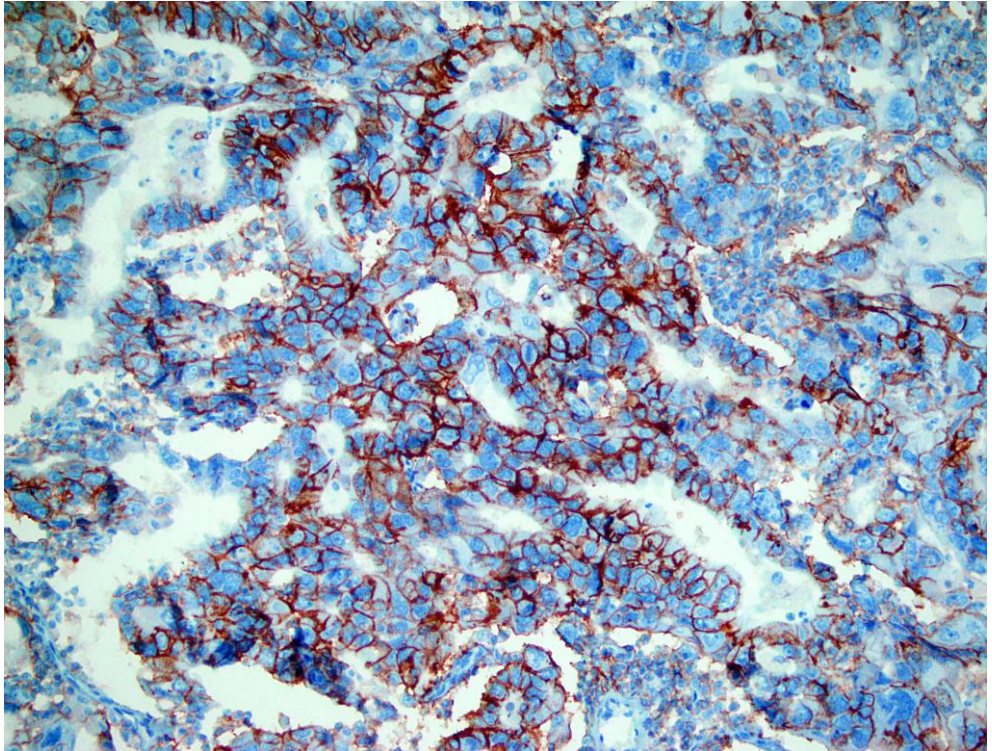
Şekil 28. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X200)



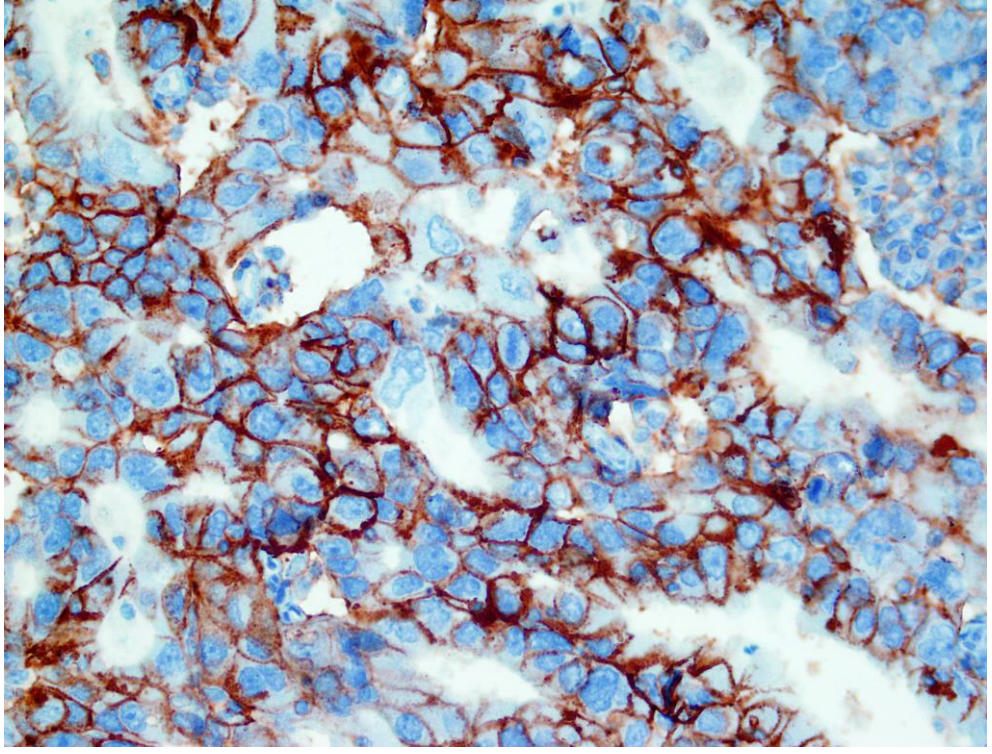
Şekil 29. Endometrioid Adenokarsinomda CD44 ile 3 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X200)



Şekil 30. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 1 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X400)



Şekil 31. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X100)



Şekil 32. Seröz Adenokarsinomda CD44 ile 2 (+) Boyanma (İmmünperoksidaz X400)

4. TARTIŞMA

Metastaz tümörlerin malignite özelliklerini belirleyen en önemli faktör olup aynı zamanda malign tümörlerde en önemli prognoz belirleyicisidir. Bir tümörün metastazının olup olmadığının belirlenmesi kritik önem taşır. Günümüzde tümörlerin birçoğunda uzak metastazların belirlenmesi ancak radikal rezeksiyonlarla mümkün olabilmektedir. Bu nedenle birçok tümörün uzak metastazlarını radikal rezeksiyona gerek kalmadan kesin olarak belirlemek hem hasta hem de hastayı tedavi eden hekim için oldukça önemlidir.

Biz de bu çalışmada endometriyum karsinomlarının iki ana tipinin metastazlarının radikal rezeksiyona gerek kalmadan immünohistokimyasal uygulamalarla belirlenip belirlenemeyeceğini araştırmaya çalıştık. Bu amaçla, bu çalışmada tip I endometriyal karsinomlardan endometrioid adenokarsinom ile tip II endometriyal karsinomlardan seröz adenokarsinomların metastazı belirlenmiş olanlar ve metastaz yapmamış olarak kabul edilen olguların bazı immünohistokimyasal özellikleri değerlendirilerek birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışma konusunun endometriyal karsinomlar olmasının nedeni bu karsinomların sık görülmesidir. Nitekim endometriyal karsinom, kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir (35–40). Her yıl 10–20/100.000 sıklığında görülür (35). Endometrioid adenokarsinomda 5 yıllık yaşam oranı %85-90 iken, seröz adenokarsinomda bu oran %30-70 arasında değişkenlik gösterir (36–39). Endometrioid adenokarsinom tipik olarak daha çok menopoz öncesi kadınlarda görülürken, seröz adenokarsinomlar menopoz sonrasında da görülmektedir (41).

Endometriyal karsinomlarda tanı sırasında ortalama yaş 60'dır (17). Tüm olgularımızın yaş ortalaması 61.10 olup, gruplar arasında istatistiksel olarak fark anlamlı bulundu ($p=0.01$). Buna göre çalışmamız endometriyal karsinomun daha çok ileri yaşlarda görüldüğünü belirten literatür bilgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi (17, 42-44).

Seröz adenokarsinomlar endometrioid adenokarsinoma göre daha agresif seyirli olup, lenf düğümü ve uzak organ metastazı daha yaygındır (36, 39). Histolojik tip (Tip II), tümör derecesi, evresi, derin myometriyal invazyon, lenfovasküler invazyon varlığı, serviks, seroza veya adnekslerin tutulumu, lenf düğümü metastazlarının varlığı, pozitif peritoneal sitoloji kötü prognoz belirteçleridir (11, 35,

36, 45-48). Çalışmamızda metastazlı endometrioid adenokarsinomlu 15 olgunun tümünde lenf düğümü metastazı ile birlikte 1 olguda serviks, 1 olguda omentum ve 2 olguda over tutulumu aynı zamanda görüldü. Yine metastazlı seröz adenokarsinomlu 15 olgunun tümünde lenf düğümü metastazına ek olarak 3 olguda over, 3 olguda da omentum tutulumuna rastlandı. Bu bulgularla çalışmamızda literatürle uyumlu şekilde seröz adenokarsinomlar endometrioid adenokarsinoma göre daha fazla metastatik ve agresif özellik göstermekteydi (43, 49).

Endometrioid adenokarsinomlar daha çok hiperöstrojenizm zemininde menopoz öncesi kadınlarda gelişirler. Sıklıkla EIN eşlik eder. Tipik olarak derin myometriyal invazyon göstermeyen düşük dereceli tümörlerdir. Bu tümörlerde mikrosatellit instabilite, P-TEN ve K-ras mutasyonları, nükleer β -katenin depolanması en sık eşlik eden karakteristik moleküler değişikliklerdir (35, 36, 39). Seröz adenokarsinomlar ise daha agresiftirler. ER stimülasyonu ile ilişkileri yoktur ve menopoz sonrası daha yaşlı kadınlarda görülürler. Yüksek dereceli tümörlerdir ve derin myometriyal invazyon yaparlar. EIN ile ilişkisizdirler. Moleküler değişiklikler; p53 anomalileri, birçok gen lokusunda heterozigosite kaybı ve hücre bölünmesi regülasyonunda görevli genlerdeki değişiklikleri kapsar (35, 36, 46, 50). Myometriyal invazyon açısından yapılan çalışmalarda seröz adenokarsinomlarda daha fazla oranda myometriyumun iç yarısından fazlasını aşan invazyon görüldüğü bildirilmiştir (36, 45, 51). Çalışmamızda ise 30 endometrioid adenokarsinom olgusunun 9'unda, 30 seröz adenokarsinom olgusunun ise 15'inde %50'yi aşan myometriyal invazyon tespit edilmiş olup, bu bulgu literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir (36, 45, 51).

Karsinom, epitel hücrelerin malign transformasyonundan önce tümör mikro çevresinin bir ürünü olarak oluşur (52). Tenascin tümör spesifik mikro çevrenin transforme olmuş epitel hücreleri ve stromal hücrelerince salgılan bir ECM proteindir (9, 52, 53). Tüm tenascinler hücre adhezyonunu direkt veya fibronektin etkileşimiyle değiştirme potansiyeline sahiptir ve hücre tenascin etkileşimleri tipik olarak hücre hareketini artırır (6).

Normal erişkin dokusunda Tn-C salınımı çoğunlukla kemik iliği, timus, dalak ve T lenfosit bağımlı bölgeleri içeren lenf düğümlerine sınırlıdır. Kronik inflamasyonlu dokularda, angiogenesis bölgelerinde ve meme karsinomu, gliom,

melanom, endometriyal adenokarsinom, over karsinomu ve Hodgkin lenfoma gibi malign tümör stromasında da Tn-C salınımında artış gözlemlenmektedir (7).

Tn-C'nin epitelyal malignitelerin stromal bir belirleyicisi olarak tanımlanmış olması, tenascin'in epitelyal tümörlerde stromal doku kompartmanı olarak salındığını ve bunun için de parakrin epitel-mezenkim etkileşimine gereksinimi olduğunu düşündürür (9). Kanser dokusunda tenascin'in yüksek ve yoğun salınımı, tümör stromasında tümörögenезisin başlayışının ve metastaza ilerleyişinin belirleyici bir anahtarı olduğunu gösterebilir (52).

Lundin ve ark.'nın (54) kolorektal karsinomlu 231 hastada yaptığı bir çalışmada Tn-C ile nadir ve zayıf boyanan olgularda 5 yıllık yaşam oranları benzerken, yoğun boyanan olgularda 5 yıllık yaşam oranı daha düşük belirlenmiştir. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Buna göre bu çalışmada Tn-C salınımının kolorektal kanserlerde prognostik önemi olmadığı bildirilmiştir (54).

Sakkura ve ark.'nın (55) karsinom gelişiminde tenascini inceledikleri bir çalışmada ise yoğun tenascin salınımına sahip meme ve kolon karsinomlu olgularda prognozun daha iyi olduğu ve lenf düğümü metastazının olmadığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada ilerlemiş malignitelerde stromal tenascin'in daha yoğun olduğu bulunmuştur. Stromal tenascin tümör kümelerini kavrayarak malign hücre invazyonunu durdurabilirken, epitelyal tenascin'in bu hücrelerin aşırı büyümesini desteklediği öne sürülmüştür (55). Kressner ve ark. (56) yaptığı bir çalışmada ise bunlara zıt olarak stromal Tn-C'nin diffüz fibriler boyama paterni varlığının kolorektal karsinomlarda kötü prognozu belirttiğini göstermişlerdir (56).

Ohno ve ark. (57) berrak hücreli RCC'de Tn-C'nin prognostik önemini değerlendirdikleri çalışmada RCC'de Tn-C salınımının önemli ölçüde ileri evre ve yüksek nükleer derece ile ilişkili olduğunu ancak Tn-C salınımı ile venöz tutulum arasında bir ilişki bulunmadığını göstermişlerdir. Sonuçta Tn-C salınımının evre, nükleer derece ve 5 yıllık metastazsız yaşam süresi oranı ile kuvvetli ilişkili olduğunu, buna göre de berrak hücreli RCC'nin metastatik potansiyeli için Tn-C salınımının olası bir belirleyici olabileceğini öngörmüşlerdir (57).

Lightner ve ark.'nın (58) yaptığı bir çalışmada normal meme dokusunda sadece periduktal matrikse sınırlı olarak bulunan tenascin'in malign ve

fibroadenomatöz proliferasyonlarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (58). Yoshida ve ark.'nın (59) meme karsinomunda tenascinini incelediği bir çalışmada ise karsinom hücreleri yoğun tenascin pozitif boyanan hastalarda cerrahi sonrası 5 yıllık yaşam süresinin belirgin olarak azaldığı bulunmuştur. Buna göre karsinom hücrelerinde tenascin salınımının kötü prognoz belirteci olduğu belirlenmiştir (59).

Vollmer ve ark. (9) yaptıkları bir çalışmada endometriyum adenokarsinomunda stromal hücrelerin yanısıra, epitel hücrelerinden de Tn-C salınımını göstermişlerdir. Stromal Tn-C salınımı iyi prognozla ilişkiliyken, epitelyal Tn-C ise kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu durumun özel ek varyantların varlığından kaynaklandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada endometriyumun proliferasyon fazında hafif Tn-C immün reaktivitesi varken, endometriyal karsinom ve uterin sarkomlarda yüksek miktarda Tn-C immün reaktivitesi izlenmiştir. Buna göre endometriyal adenokarsinom ve uterin sarkomlarda stromada aşırı miktarda Tn-C immünreaktivitesi varlığı nedeniyle malign endometriyumun Tn-C salınımını indüklediği gösterilmiştir (9).

Sedele ve ark.'nın (60) çalışmasında neoplastik endometriyumda tenascin salınımını inceledikleri bir çalışmada ise endometriyal adenokarsinomlarda tenascin boyanmasının hastaların yaşı, menopoz durumu, evre, derece, myometriyal invazyon ve vasküler invazyon ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Proliferatif, hiperplastik ve neoplastik endometriyumda vasküler, glandüler, bazal membran, stromal hücrelerin pozitif boyandığı görülmüştür (60).

Sasano ve ark.'nın (53) 84 olguda normal, hiperplastik ve neoplastik endometriyumda tenascin salınımını değerlendirdiği bir çalışmada ise proliferatif fazda zayıf, sekretuar fazda hiç boyanma görülmezken, endometriyal hiperplazili vakalarda hücre atipi derecesiyle ilişkili olmayan zayıf boyanma görülmüştür. Ancak endometriyal karsinomda ise tümör diferansiasyon derecesi ile ilişkili olmayan yoğun tenascin boyanması izlenmiştir. Buna göre tenascinin tümör gelişiminde neoplastik epitel ve stroma arasındaki etkileşimin bir sonucu olarak oluştuğu, ayrıca tenascinin yoğun ve yaygın boyanmasının da endometriyal malignitelerin invazyonunu belirlemede stromal bir belirleyici olabileceği düşünülmüştür (53).

Vollmer ve ark.'nın (61) siklik endometriyum ile endometriyal adenokarsinomlarda tenascin boyanmasını incelediği benzer bir çalışmada da

proliferatif fazda endometriyal bezler çevresinde belirgin boyanma varken, sekretuar fazda arterioller çevresi dışında hiç boyanma olmadığı, hiperplazide ise atipi ile paralel artan stromal boyanma yoğunluğu olduğu izlenmiştir. Ancak endometriyal karsinomda tümör diferansiasyonu ile ilişkisiz olarak hemen tüm ekstrasellüler alanda boyanma görülmesine rağmen neoplastik hücrelerde boyanma hiç görülmemiştir. Buna göre endometriyal malignitelerde tenascin'in stromal bir belirleyici olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (61).

Çalışmamızda endometrioid ve seröz adenokarsinomun metastazsız ve metastazlı olguları arasında Tn-C ile epitelyal boyanma açısından fark görülmedi. Buna göre hem endometrioid hem de seröz adenokarsinom olgularının metastazlarının belirlenmesinde epitelyal Tn-C'nin yararlı bir belirteç olarak kullanılmayacağı düşünüldü. Ayrıca bulgularımız az sayıda literatürde belirtilen epitelyal Tn-C'nin metastazlı olgularda daha yoğun boyanma özellikleri ile uyumlu bulunmadı (9, 53, 61).

Genel olarak stromal Tn-C ile en fazla boyanma metastazsız endometrioid adenokarsinom olgularında, ikinci sıklıkla ise metastazsız seröz adenokarsinom olgularında izlendi. Endometrioid ve seröz karsinomların metastazlı ve metastazsız grupları arasında stromal Tn-C ile boyanmada anlamlı fark bulunmadı. Buna göre endometrioid ve seröz adenokarsinomda metastaz özelliğini belirlemede stromal Tn-C'nin önemi olmadığı görüldü. Bu konuyla ilgili literatürde çok az sayıda çalışma mevcuttur. Grupların boyanma sayısı değerlendirildiğinde, bulgularımızın stromal Tn-C boyanmasını iyi prognozla ilişkilendiren Volmer ve ark.'nın (9) bulguları ile uyumlu olduğu söylenebilir. Ek olarak çalışmamız, patolojide kullanılan bazı immünohistokimyasal belirteçlerin, tümörün diferansiasyonunun azalması ile boyanmanın azaldığı veya kaybolduğu genel görüşünü destekler niteliktedir.

Tümör progresyonunda biyolojik belirleyicilerin metastatik hastalıkta klinik progresyon ile paralellik gösterebileceği umut edilmekte olup bu amaçla kullanılan pek çok immünohistokimyasal belirleyicilerden biri olan Nm23, anti-metastatik bir gen olup, farklı pek çok tümörlerde çalışılmıştır. Nm23'ün tümör süpresif etkisi NDPK aktivitesiyle, GTPaz aktive edici proteinlerle ilişkili olarak Nm23 proteini salınımıyla, protein-protein dimerizasyonu ve fosforillenmiş Nm23 formlarının heterojenitesine bağlanabilir. Tümör metastatik potansiyelinin baskılanması ve

Nm23'ün serin fosforilasyonu arasında ilişki gösterilmiştir. Bu fosforilasyon aktif olarak düzenlenir ve sinyal transdüksiyonu ile ilgili olabilir. Bu nedenle Nm23 tümör metastazında; birçok hücre tipinin büyümesini önleyen TGF gibi sitokinlerle düzenlenmesinde bir sinyal yolağı olarak davranabilir. Nm23 proteininin NDPK aktivitesinin kanser gelişimini etkileyen 2 majör fonksiyonda rolü olabileceği bildirilmiştir. Bunlardan ilki mikrotübül bağlanması ve çözülmesi, diğeri de G proteinleri yoluyla sinyal iletimidir. Böylece Nm23 fonksiyonunda bir değişim tümör ilerlemesini etkileyen TGF bağımlı metastaz baskılanmasını durdurabilir (10, 11).

Metastatik davranış veya yaşam süresi ile Nm23 salınımının tümör tipiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (11). Hızlanmış metastatik gelişim ve azalmış yaşam süresi meme karsinomu, melanom ve hepatosellüler karsinomda Nm23 salınımının kaybı ile ilişkilendirilmesine rağmen, over karsinomlarında hastalığın ilerlemesi ve çocukluk çağı nöroblastomlarında, egzokrin pankreatik karsinomlarda, prostatik karsinomda ve skuamöz hücreli akciğer karsinomlarında Nm23 salınımının artması ile ilişkilendirilmiştir (45). Karsinogenez multifaktöryel bir süreçtir ve Nm23'ün HER-2/neu'yu da içeren diğerk onkogenlerle etkileşimi ve aşırı salınımının endometriyal karsinomlarda da mümkün olduğu belirlenmiştir (10, 11, 62).

Bal ve ark.'nın (10) memenin benign, preinvaziv, invaziv ve metastatik lezyonlarında Nm23 salınımını değerlendirdikleri bir çalışmada, nonproliferatif meme lezyonlarında ve fibroadenomda Nm23 epitelyal, stromal ve myoepitelyal hücrelerde yoğun boyanma göstermiştir. Proliferatif meme lezyonlarında ise boyanma karsinoma insitu, invaziv karsinom ve lenf düğümü metastazlarında oldukça değişkenlik göstermiştir. Karsinoma insituda salınım invaziv karsinom ve metastatik karsinomdan daha yüksek bulunmuştur. Fakat komedo ve nonkomedo tip arasında boyanma yoğunluğu açısından fark görülmemiştir. İnvaziv meme karsinomunda ise tümör hücrelerinde Nm23 salınımında azalma görülmüş olup, lenf düğümü metastazında metastatik tümör hücrelerinde ya hiç boyanma olmamış ya da oldukça zayıf boyanma elde edilmiştir. Buna göre çalışmada meme kanseri prognoz veya metastazı ile Nm23 salınımı arasında zıt bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Böylece memede Nm23 salınımının azlığının erken lezyonlarda invaziv karsinoma ilerleyişin bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (10).

Özkal ve ark.'larının (12) over yüzey epitel tümörlerinde Nm23 salınımını incelediği bir çalışmada, borderline ve malign tümörlerde Nm23 salınımı benign tümörlere göre yüksek bulunmuştur. Ancak tümör evresi ve derecesi ile Nm 23 salınımı arasında ilişki görülmemiştir. Aynı şekilde lenf düğümü metastazı olan ve olmayan olgular karşılaştırıldığında Nm23 salınımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilememiştir. Böylece bu çalışma Nm23 salınımının, overde karsinom gelişimi ve progresyonla ilişkili olduğunu desteklemektedir (12).

Watanable ve ark.'nın (32) endometriyal karsinomlu 28 hastada Nm23 salınımını gösterdiği çalışmalarında iyi diferansiye adenokarsinomlarda orta derecede diferansiye tümörlere kıyasla daha belirgin bir boyanma elde edilmiştir. Yine aynı çalışmada kötü diferansiye adenokarsinomlarda az sayıda olsa da boyanma elde edilmiştir. Sonuçta endometriyal karsinomlu çoğu hastada erken ya da geç evre, histolojik alt tip ve ploidi durumuna bakılmaksızın Nm23/NDPK-A proteininin yoğun upregülasyonu gösterilmiştir. Çalışmada Nm23- H1 ve H2 salınımının evre, metastaz, tümör boyutu, myometriyal invazyon, ER reseptör, PR reseptör veya menopoz durumu ile ilişkili olmadığı ancak Nm23-H1 ve H2'nin yüksek salınımlarının ise histolojik diferansiasyonla pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (32).

Marone ve ark. (62) ise çalışmada Nm23-H1 ve H2 seviyelerinin (Western ve Northern blot yöntemi ile değerlendirilip) farklı iki seride servikal ve endometriyal karsinom örnekleri ile klinikopatolojik parametreler arasındaki olası ilişki incelenmiştir. Servikal ve endometriyal karsinomlarda Nm23 boyama paternleri epitelyal alanlarda oldukça belirgin iken, stromal komponentte boyanma izlenmemiştir. Servikal karsinomlarda lenf düğümü tutulumu ile Nm23-H1 ve H2 seviyeleri arasında ve endometriyal karsinomlarda myometriyal invazyon derecesi ile Nm23-H salınımı düzeyi arasında zıt ilişki bulunmuştur. Buradaki verilerle Nm23 salınımının uterin tümörlerde de önemli olabileceği desteklenmiştir. Meme ve over karsinomlarında bildirilmiş olduğu üzere, Nm23 salınımının yüksek olduğu endometriyal karsinomlu hastalarda lenf düğümü tutulumu insidansı daha düşük olup, yüksek Nm23 salınımında myometriyal invazyon derecesi de daha düşük bulunmuştur. Buna göre Nm23 uterin tümörlü hastalarda tedavinin planlanmasında ve prognozun belirlenmesinde yeni bir belirleyici olarak değerlendirilebilir (62).

Yalçınkaya ve ark.'larının (63) yaptığı bir çalışmada lenf düğümü negatif ve pozitif endometriyal karsinomlu olgularda Nm23 salınımı ile evre, histolojik derece, derin myometriyal invazyon, lenf düğümü metastazı ve lenfovasküler invazyon arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Buna göre evre, histolojik derece, derin myometriyal invazyon ve lenfovasküler invazyon arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak artmış Nm23 salınımı ile lenf düğümü metastazı olasılığının azlığı arasında anlamlı ilişkili bulunmuştur. Ayrıca Nm23 salınımı ve yaşam süresi arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki belirlenmiştir. Böylece artmış Nm23 salınımı olan endometriyal karsinomlu olgularda daha uzun yaşam süresi olabileceği bildirilmiştir (63).

Çalışmamızda Nm23 ile endometrioid ve seröz adenokarsinomların metastazsız olgularının metastazlı olgularına göre daha fazla sayıda ve daha yoğun boyandığı görüldü. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ancak literatürdeki birkaç çalışmayla uyumlu şekilde daha iyi prognoza sahip endometrioid adenokarsinomlarda Nm23 salınımının iyi diferansiye tümörlerde daha belirgin olduğu, daha agresif seyreden seröz adenokarsinomlarda ve metastazların varlığında Nm23 salınımında azalma olduğu belirlendi (32, 62, 63). Buna göre bulgularımız endometriyal karsinomlarda tümörün metastaz yeteneğini ve agresifliğini belirlemede Nm23'ün bir belirleyici olarak kullanılabilmesi için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Tümör hücrelerinin ECM ve bazal membrana bağlanmasını düzenleyen hücre adhezyon mekanizması tümör invazyonunda önemli rol oynar. Bir adhezyon molekülü olan CD44, transmembran glikoproteinidir ve farklı varyantları bulunmaktadır (14, 16, 64, 65). Bazal membranın dağılması ve hücrelerin ECM'e doğru göçü CD44'ün HA ile etkileşimiyle artar (64). CD44 geninin 21 exonundan 11'i CD44 varyant izoformları olarak bilinir ve bu proteinler hücre adhezyonu, hücre substratı, hücre-hücre etkileşimleri, lenf düğümlerinde lenfositlerin farklı yerlere geçmesi, hücre göçü ve metastaz gibi birçok biyolojik olaylarda rol alırlar. Bu yetenekleri kronik inflamasyon ve karsinomda oldukça önemlidir. Karsinomda adhezyon mekanizmasının ortadan kalkması tümör hücrelerinin metastaz yeteneğini arttırır. Bu durumun HA ve CD44 arasındaki ilişki ile açıklanabileceği görülmektedir. Normal hücrelerden salınan CD44 izoformlarına ek olarak meme,

serviks, endometriyum ve over karsinomları hücrelerinden de yoğun salınan bazı CD44 izoformları bulunmaktadır. CD44'ün bu aşırı salınımının tümör hücrelerinin metastatik potansiyeli ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (15).

Ouhtit ve ark.'nın (64) yaptıkları bir çalışmada, CD44 salınımının meme tümörü invazyonu ve metastazında önemli rol oynadığını belirlediklerini, CD44'ün meme karsinomunun karaciğere agresif yayılımını arttırdığını bildirmişlerdir. Birçok seride ve bu çalışmada elde edilen veriler primer tümörde CD44 upregülasyonun hücrelerin adhezyon, migrasyon ve invazyon yeteneğini arttırdığını kanıtlamıştır (64).

Durst ve ark.'nın (66) yaptıkları bir çalışmada CD44'ün farklı izoformlarının insanlarda çok sayıda karsinom tipinde prognozla farklı ilişkisi olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmalarında ER pozitif meme ve endometriyal karsinom hücrelerinde ER negatiflere kıyasla yüksek oranda CD44 salınımı gözlemlendiğini bildirmişlerdir (66).

Jinekolojik malignitelerde CD44v6 salınımının prognostik değerini incelemek amacıyla yapılan bir kaç çalışmada CD44 varyantlarının (CD44v6) serviksin skuamöz karsinomlarının erken dönemlerinde ve endometriyal karsinomlarda stromal invazyonu gösterebileceği ve ayrıca endometriyal karsinomların erken tanısında yararlı olabileceği bulunmuştur. Bu çalışmalarda servikal karsinomlarda stromal invazyon 5 mm'den fazla olduğunda CD44 immünreaktivitesinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca proliferatif endometriyumda boyanma hiç görülmezken, endometriyal hiperplazide çok az, endometriyal karsinomda ise oldukça yüksek boyanma izlenmiştir. Fakat derece 2 ve 3 endometriyal karsinomlarda derece 1'e kıyasla immünreaktivitenin daha az olduğu belirlenmiştir (13, 25, 67).

Afify ve ark.'nın (13) yaptığı bir çalışmada benign, hiperplastik, atipik ve malign endometriyal epitelde ECM proteinlerinden HA, CD44 ve CD44v6'nın önemi değerlendirilmiş olup, normal menstrual siklusta stromada HA ve CD44 ile en çok boyanma bulunurken, sekretuar bezlerde ise CD44v6 ile en fazla boyanma elde edilmiştir. Tümöre yakın stromada HA'in oldukça yoğun boyandığı görülmüş olup, tümör hücreleri ve stromal HA arasındaki bu ilişkinin tümörögenesis ile alakalı olduğu belirlenmiştir. Buna göre; hiperplaziden adenokarsinoma geçişin stromal HA, glandüler CD44v6 ve hem stromal hem de glandüler CD44s seviyelerinin artışı ile

ilişkili olduğu bulunmuş; HA ve CD44'ün endometriyal karsinom gelişimi ve progresyonu ile alakalı olduğu düşünülmüştür (13).

Normal, hiperplastik ve neoplastik endometriyumda CD44 salınımının değerlendirildiği bir başka çalışmada karsinomlarda CD44 salınımının epitelyal hücrelere kıyasla stromal hücrelerde daha yoğun olduğu bulunmuş. En yüksek CD44 salınımının sekretuar fazda olduğu belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak CD44 pozitifliğinin tümör derecesi veya damar invazyonuyla ilişkisi gösterilememiştir. FIGO evre I'e kıyasla evre II tümörlerde CD44 salınımı daha düşük olup, CD44 salınımı ile PR reseptör durumu arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki bulunmuştur (67).

Lebnanc ve ark.'nın (68) yaptığı çalışmada normal endometriyuma kıyasla endometriyal adenokarsinomlarda CD44 izoformlarının aşırı salınımı görülmüştür. Ayrıca CD44 aşırı salınımı ile lenfatik tutulum ve myometriyal invazyon arasında da ilişki bulunmuştur. CD44 salınımının endometriyal karsinomlarda prognostik değeri olabileceği gösterilmiş, CD44 salınımındaki değişiklikler lokal invazyon ile ilişkilendirilmiştir (68).

Hosford ve ark.'larının (69) yaptığı bir çalışmada ise evre, myometriyal invazyon, nodal tutulum veya intraperitoneal yayılım gibi prognostik özelliklerle CD44 salınımı arasında ilişki bulunamamıştır. Papiller seröz endometriyal karsinomlarda CD44 salınımının oldukça az olduğu ve vakaların %81'inde CD44 salınımının olmadığı belirlenmiştir. Buna göre bu tümör tipinin biyolojik agresifliğinin kısmen CD44 salınımı yokluğuna bağlı olabileceği öngörülmüştür (69).

Ayhan ve ark.'nın (70) yaptıkları çalışmada CD44v6'nın endometriyal karsinomlarda salınımını değerlendirmişlerdir. CD44v6 salınımı ile alt segment tutulumu, nükleer ve yapısal derece, myometriyal invazyon, serozal tutulum, lenfovasküler invazyon ve adneksiyal metastaz gibi kötü prognostik faktörlerle zıt bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir (70).

Çalışmamızda endometrioid adenokarsinomda CD44 ile boyanan olgu sayısının metastazsız grupta belirgin olarak azaldığı, yüksek dereceli ve oldukça agresif olan seröz adenokarsinomun ise metastazsız ve metastazlı olgularında ise CD44 ile boyanmayan olguların belirgin olarak arttığı izlendi. Bulgularımız literatürdeki benzer çalışmalarda belirtilen CD44 salınımının tümör agresifliği ve

kötü prognozla zıt ilişkili olduğu görüşünü destekler niteliktedir (13, 25, 67-70). Ancak endometrioid ve seröz adenokarsinomun metastazsız ve metastazlı olguları arasında CD44 ile boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Buna göre CD44'ün metastaz potansiyelini belirlemede yararlı bir belirteç olarak kullanılamayacağı görüldü.

Sonuç olarak;

Endometriyal karsinomlarının iki ana tipinin metastazlarının radikal rezeksiyon öncesinde belirlenip belirlenemeyeceğini amaçladığımız bu çalışmada, elde edilen bulgulara göre aşağıdaki değerlendirmeler yapılabilir:

1. Endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinomlarından metastaz bulunanlarda kullandığımız her üç belirteç ile boyanan olgu sayısı daha azdır.
2. Endometriyumun endometrioid ve seröz adenokarsinomlarının metastaz potansiyelini tahmin etmede tenascin-C (epitelyal/stromal), Nm23 ve CD44'ün yararlı olamayacağı öngörüldü.

Ancak endometriyumun adenokarsinomlarında kullandığımız her üç belirteçle yapılan çalışma sayısı oldukça sınırlı olduğundan rutin kullanım için bu konuda yapılacak daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Rosai J. Female Reproductive System, Uterus: corpus. Rosai J MD (editor): Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol 2, 10th edition. Edinburgh, London, New York, Oxford, Mosby, Elsevier, 2011; 19: 1477-1540.
2. Silverberg SG, Kurman RJ, Nogales F, Mutter GL, Kubik-Huch RA, Tavassoli FA. Tumours of the uterine corpus. Tavassoli FA, Devilee P (editors): Tumours of the Breast and Female Genital Organs. In World Health Organization Classification of Tumours. IARC press, 2003; 4: 217-258.
3. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (editors): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition, New York. Springer, 2011; 9: 393-452.
4. Mutter GL, Matias-Guiu X, Lax SF. Endometrial Adenocarcinoma. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract. 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 16: 393-426.
5. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (editors): Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition, New York. Springer, 2011; 8: 359-392.
6. Brellier F, Tucker RP, Chiquet-Ehrismann R. Tenascins and their implications in diseases and tissue mechanics. Scand J Med Sci Sports. 2009 Aug;19(4):511-9.
7. Puente Navazo MD, Valmori D, Rüegg C. The alternatively spliced domain TnFnIII A1A2 of the extracellular matrix protein tenascin-C suppresses activation-induced T lymphocyte proliferation and cytokine production. J Immunol. 2001; 167(11) : 6431-40.
8. Rüegg CR, Chiquet-Ehrismann R, Alkan SS. Tenascin, an extracellular matrix protein, exerts immunomodulatory activities. Proc Natl Acad Sci U S A. 1989; 86(19): 7437-41.
9. Vollmer G, Tan MI, Wünsche W, Frank K. Expression of tenascin-C by human endometrial adenocarcinoma and stroma cells: heterogeneity of splice variants and induction by TGF-beta. Biochem Cell Biol. 1997; 75(6): 759-69.
10. Bal A, Joshi K, Logasundaram R, Radotra BD, Singh R. Expression of nm23 in the spectrum of pre-invasive, invasive and metastatic breast lesions. Diagn Pathol. 2008; 3: 23-28.
11. Srivatsa PJ, Cliby WA, Keeney GL, Suman VJ, Harmsen WS, Ziesmer SC, et al. Expression of nm23/Nucleoside Diphosphate Kinase-A Protein in Endometrial Carcinoma. Gynecol Oncol. 1997; 66(2): 238-45.

12. Özkal S, Tuna B, Koyuncuoğlu M, Şengiz S, Özen E, Uslu T. The relationship between ovarian surface epithelial tumors and the expression of nm 23, c-erbB-2 and bcl-2 protein. *Cerrahpaşa J Med* 2002; 33: 79-85.
13. Afify AM, Craig S, Paulino AF, Stern R. Expression of hyaluronic acid and its receptors, CD44s and CD44v6, in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Ann Diagn Pathol*. 2005; 9(6): 312-8.
14. Naor D, Sionov RV, Ish-Shalom D. CD44: structure, function, and association with the malignant process. *Adv Cancer Res*. 1997; 71: 241-319.
15. Makrydimas G, Zagorianakou N, Zagorianakou P, Agnantis NJ. CD44 family and gynaecological cancer. *In Vivo*. 2003; 17(6): 633-40.
16. Bourrguignon LY, Iida N, Welsh CF, Zhu D, Krongrad A, Pasquale D. Involvement of CD44 and its variant isoforms in membrane-cytoskeleton interaction, cell adhesion and tumor metastasis. *J Neurooncol*. 1995; 26(3): 201-8.
17. McCluggage WG. Benign Diseases of the Endometrium. Kurman RJ, Ellenson MR, Ronnett BM (editors): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th edition, New York. Springer, 2011; 7: 305-358.
18. Jaubert F, Robboy SJ, Mutter GL, Fellous M. Embryology. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 1: 1-22.
19. Moore KL, Persaud TVN. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. Seçkin İ, Güzeloğuz E. (Çeviren), s: 173-189, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.
20. Ovale WK, Nahirney PC. Netter Temel Histoloji. Noyan S (Çeviren), s: 412-418, Ankara, Güneş Tıp Kitabevleri, 2009.
21. Bentley RC, JF, Mutter GL, Robboy SJ. The Normal Endometrium. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract*. 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 12: 297-324.
22. Dere F. *Anatomi Ders Kitabı*. 3. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1994: 688-701.
23. Ross MH, Pawlina W (editors). *Histology A text and atlas with correlated cell and molecular biology*, 5th edition, Philadelphia, USA, Lippincott Williams&Wilkins. 2006; 23: 790-796.

24. Amalinei C, Cianga C, Balan R, Cianga P, Giusca S, Caruntu ID. Immunohistochemical analysis of steroid receptors, proliferation markers, apoptosis related molecules, and gelatinases in non-neoplastic and neoplastic endometrium. *Ann Anat.* 2011; 193(1): 43-55.
25. Ellenson LH, Pirog EC. *The Female Genital Tract.* Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC (editors). *Pathologic Basis of Disease.* 8th edition, Philadelphia, Pennsylvania. Elsevier Saunders, 2010; 22: 1005-1064.
26. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ. Benign Endometrial Hyperplasia and EIN. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 15: 367-392.
27. Mutter GL, Nucci MR, Robboy SJ. Endometritis, Metaplasias, Polyps and Miscellaneous Changes. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 14: 343-366.
28. McCluggage WG, Robboy SJ. Mesenchymal Uterine Tumors, Other Than Pure Smooth Muscle Neoplasms and Adenomyosis. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 17: 427-456.
29. Quade BJ, Robboy SJ. Uterine Smooth Muscle Tumors. Robboy SJ, Mutter GL, Prat J, Bentley RC, Russel P, Anderson MC (editors): *Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract.* 2.nd edition, China. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 18: 457-484.
30. Zaloudek CJ, Hendrickson MR, Soslow RA. Mesenchymal Tumors of Uterus. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM (editors): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract,* 6th edition, New York. Springer, 2011; 10: 453-528.
31. Vollmer G. Expression of tenascin during carcinogenesis and involution of hormone-dependent tissues. *Biochem Cell Biol.* 1994; 72(11-12): 505-14.
32. Watanabe J, Sato Y, Kuramoto H, Kameya T. Expression of nm23-H1 and nm23-H2 protein in endometrial carcinoma. *Br J Cancer.* 1995; 72(6): 1469-73.
33. Hong SC, Song JY, Lee JK, Lee NW, Kim SH, Yeom BW, Lee KW. Significance of CD44v6 expression in gynecologic malignancies. *J Obstet Gynaecol Res.* 2006; 32(4): 379-86.
34. Özdamar K. *SPSS ile Biyoistatistik.* 5. Baskı, Eskişehir Kaan Kitabevi, 2003.

35. Matias-Guiu X. Endometrial Neoplasia. Goldblum J. R. (editor). *Gynecologic Pathology A Volume in the Series Foundations in Diagnostic Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2009; 7: 235-260.
36. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004; 35(6): 649-62.
37. Kodama J, Kusumoto T, Seki N, Matsuo T, Ojima Y, Nakamura K, et al. Prognostic significance of stromal versican expression in human endometrial cancer. *Ann Oncol*. 2007; 18(2): 269-74.
38. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(4): 297-311.
39. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS, Lee NC, Richardson LC. Endometrial cancer risk among younger, overweight women. *Obstet Gynecol*. 2009; 114(1): 22-7.
40. Dagli AF, Aydin S, Kocdor H, Gurates B, Sahin I, Catak Z, et al. Ghrelin expression of endometrium hyperplasia and endometrioid carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27(3): 199-204.
41. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*. 2010; 206(2): 141-57.
42. 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.
43. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1): 10-7.
44. Turan T, Hızlı D, Yılmaz SS, Gundogdu B, Boran N, Tulunay G, et al. What is the impact of cervical invasion on lymph node metastasis in patients with stage IIIC endometrial cancer? *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285(4): 1119-24.
45. Uharcsek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008; 34(5): 776-83.
46. Kelly MG, O'malley DM, Hui P, McAlpine J, Yu H, Rutherford TJ, et al. Improved survival in surgical stage I patients with uterine papillary serous carcinoma (UPSC) treated with adjuvant platinum-based chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2005; 98(3): 353-9.
47. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol*. 2010; 206(2): 141-57.

48. De Góis NM, Martins NV, Abrão FS, De Lima GR, Alves AC. Peritumorous lymphovascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. *Rev Paul Med.* 1993; 111(3): 385-90.
49. Cusidó M, Fargas F, Rodríguez I, Alsina A, Baulies S, Tresserra F, et al. Role of lymphadenectomy in endometrioid endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011; 32(1): 49-53.
50. Prat J, Oliva E, Lerma E, Vaquero M, Matías-Guiu X. Uterine papillary serous adenocarcinoma. A 10-case study of p53 and c-erbB-2 expression and DNA content. *Cancer.* 1994; 74(6): 1778-83.
51. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. Concomitant PI3K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol.* 2009; 22(4): 522-9.
52. Orend G, Chiquet-Ehrismann R. Tenascin-C induced signaling in cancer. *Cancer Lett.* 2006; 244(2): 143-63.
53. Sasano H, Nagura H, Watanabe K, Ito K, Tsuiki A, Sato S, et al. Tenascin expression in normal and abnormal human endometrium. *Mod Pathol.* 1993; 6(3): 323-6.
54. Lundin M, Nordling S, Lundin J, Haglund C. Tenascin-C expression and its prognostic significance in colorectal cancer. *Oncology.* 2007; 72(5-6): 403-9.
55. Sakakura T, Kusakabe M. Can tenascin be redundant in cancer development? *Perspect Dev Neurobiol.* 1994; 2(1): 111-16.
56. Kressner U, Lindmark G, Tomasini-Johansson B, Bergström R, Gerdin B, Pählman L, Glimelius B. Stromal tenascin distribution as a prognostic marker in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1997; 76(4): 526-30.
57. Ohno Y, Izumi M, Yoshioka K, Ohori M, Yonou H, Tachibana M. Prognostic significance of tenascin-C expression in clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2008; 20(3): 511-6.
58. Lightner VA, Marks JR, McCachren SS. Epithelial cells are an important source of tenascin in normal and malignant human breast tissue. *Exp Cell Res.* 1994; 210(2): 177-84.
59. Yoshida T, Ishihara A, Hirokawa Y, Kusakabe M, Sakakura T. Tenascin in breast cancer development--is epithelial tenascin a marker for poor prognosis? *Cancer Lett.* 1995; 90(1): 65-73.
60. Sedele M, Karaveli S, Peştereli HE, Simşek T, Elpek G, Uner M, Sargin CF. Tenascin expression in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol.* 2002; 21(2): 161-6.

61. Vollmer G, Siegal GP, Chiquet-Ehrismann R, Lightner VA, Arnholdt H, Knuppen R. Tenascin expression in the human endometrium and in endometrial adenocarcinomas. *Lab Invest.* 1990; 62(6): 725-30.
62. Marone M, Scambia G, Ferrandina G, Giannitelli C, Benedetti-Panici P, Iacovella S, et al. Nm23 expression in endometrial and cervical cancer: inverse correlation with lymph node involvement and myometrial invasion. *Br J Cancer.* 1996; 74(7): 1063-8.
63. Yalçinkaya U, Ozuysal S, Bilgin T, Ercan I, Saraydaroglu O, Demir D. Nm23 expression in node-positive and node-negative endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006; 95(1): 35-9.
64. Ouhtit A, Abd Elmageed ZY, Abdraboh ME, Lioe TF, Raj MH. In vivo evidence for the role of CD44s in promoting breast cancer metastasis to the liver. *Am J Pathol.* 2007; 171(6): 2033-9.
65. Goodison S, Urquidi V, Tarin D. CD44 cell adhesion molecules. *Mol Pathol.* 1999;52(4): 189-96.
66. Durst B, Sorg RV, Röder G, Betz B, Beckmann MW, Niederacher D, et al. The influence of hormones on CD44 expression in endometrial and breast carcinomas. *Oncol Rep.* 2001; 8(5): 987-93.
67. Zagorianakou N, Ioachim E, Mitselou A, Kitsou E, Zagorianakou P, Stefanaki S, et al. Glycoprotein CD44 expression in normal, hyperplasic and neoplastic endometrium. An immunohistochemical study including correlations with p53, steroid receptor status and proliferative indices (CNA, MIB1). *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24(6): 500-4.
68. Leblanc M, Poncelet C, Soriano D, Walker-Combrouze F, Madelenat P, Scoazec JY, Darai E. Alteration of CD44 and cadherins expression: possible association with augmented aggressiveness and invasiveness of endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2001; 438(1): 78-85.
69. Hosford S, Elliott J, Ma ZW, Majeste R, Dubeshter B. CD44 expression in papillary serous endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2003; 13(4): 480-4.
70. Ayhan A, Tok EC, Bildirici I, Ayhan A. Overexpression of CD44 variant 6 in human endometrial cancer and its prognostic significance. *Gynecol Oncol.* 2001; 80(3): 355-8.

6. ÖZGEÇMİŞ

1978 yılında Adana/Ceyhan'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Adana'da tamamladım. 1996 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 2002 yılında mezun oldum. Pratisyen hekim olarak Muş Devlet Hastanesinde ve Elazığ Gazi Huzurevi'nde görev yaptım. 2007 yılı Aralık ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitime devam etmekteyim. Evli ve 2 çocuk annesiyim.