



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

**ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM VE
HİPERPLAZİLERDE CTNNB1 MUTASYONU,
β-KATENİN VE E-KADERİN EKSPRESYONU,
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr.Naciye ÖZEREN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ**

ADANA 2009



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

**ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM VE
HİPERPLAZİLERDE CTNNB1 MUTASYONU,
β-KATENİN VE E-KADERİN EKSPRESYONU,
KLİNİK VE HİSTOPATOLOJİK PROGNOSTİK
FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Naciye ÖZEREN

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ**

ADANA 2009

Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir.
TF2007LTP15

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. İlhan TUNCER, Prof. Dr. Suzan ZORLUDEMİR, Prof. Dr. Canan ERSÖZ, Prof. Dr. Figen DORAN, Prof. Dr. Handan ZEREN, Prof. Dr. Gülfiliz GÖNLÜŞEN, Prof. Dr. Melek ERGİN, Doç. Dr. Aysun UĞUZ, Doç. Dr. Şeyda ERDOĞAN'a;

- Tez çalışmamın her aşamasında ve uzmanlık eğitimim süresince tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Derya GÜMÜRDÜLÜ'ye,
- Bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Biyoistatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Gülşah SEYDAOĞLU'na, yüksek lisans öğrencisi Çağla SARITÜRK'e,
- İmmünohistokimya ve PCR aşamalarında özverili çalışmaları için teknisyen Kezban BOSTANER ve Biyolog Demet ARAS'a,
- Patoloji laboratuvarında tezimin her aşamasında yardım eden patoloji teknik elemanlarına, rapor-bölüm sekreterlerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,
- Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma,
- Verdiği destek için eşime, bu günlere gelmemi sağlayan aileme ve neşe kaynağım çocuklarıma teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMA LİSTESİ.....	V
ÖZET VE ANAHTAR KELİMELEER.....	VI
ABSTRACT – KEYWORDS.....	VII
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Uterus Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi.....	3
2.2. Endometrial Hiperplaziler.....	5
2.3. Endometrial Karsinomlar.....	7
2.3.1. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri.....	7
2.3.2. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri.....	8
2.3.3. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme.....	11
2.3.3.1 Yapısal Derecelendirme.....	11
2.3.3.2.Nükleer Derecelendirme.....	12
2.3.4. Endometrial Karsinomlarda Evrelendirme.....	12
2.3.5. Endometrial Karsinomlarda Prognostik Faktörler.....	14
2.4. β -katenin.....	17
2.5. E-kaderin.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. İmmünohistokimya	21
3.2. PCR Yöntemi.....	22
3.3. Değerlendirme.....	25
4. BULGULAR.....	27
4.1. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları.....	28
4.2. PCR ile β -katenin Mutasyonu.....	32
4.3. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları.....	33
4.4. Sağkalım Sonuçları.....	36
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
KAYNAKLAR	49
EK-1 Çalışmaya alınan olguların listesi.....	56
ÖZGEÇMİŞ.....	58

TABLO LİSTESİ

Tablo no

Sayfa no

Tablo 1. Hiperplazilerin sınıflaması.....	5
Tablo 2. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1988.....	12
Tablo 3. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 2009.....	13
Tablo 4. EA olgularının klinik ve histopatolojik özellikleri.....	27
Tablo 5. İmmünohistokimya ve PCR sonuçları.....	28
Tablo 6. β -katenin'in klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi.....	29
Tablo 7. β -katenin mutasyonunun klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi.....	32
Tablo 8. E-kaderinin klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi.....	34
Tablo 9. Yaşam olasılığı sonuçları (Kaplan-Meier analizi).....	37
Tablo 10. Cox regresyon analiz sonuçları.....	40
Ek tablo 1. Çalışmaya alınan olguların , histopatolojik tanı, ihk boyanma ve PCR sonuçları.....	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no

Sayfa no

Şekil 1. Uterus anatomisi	5
Şekil 2. WNT sinyal yolu.....	18
Şekil 3. Figo grade 1 EA'da membranöz boyanma. β -kateninx200.....	30
Şekil 4. Figo grade 2 EA'da membranöz boyanma. β -kateninx400.....	30
Şekil 5. Figo grade 2 EA'da nükleer boyanma β -kateninx400.....	31
Şekil 6. : Figo grade 3 EA'da nükleer boyanma β -kateninx400.....	31
Şekil 7. Şekil 7. PCR ile β -katenin (CTNNB1) mutasyonu.....	33
Şekil 8. . Figo grade 2 EA'da membranöz 4(+), boyanma. E-kaderinx400.....	35
Şekil 9. Figo grade 3 EA' da negatiflik. E-kaderinx200.....	35
Şekil 10. Figo grade 3 membranöz 2(+), boyanma. E-kaderinx400.....	36
Şekil 11. β -katenin için kanser spesifik yaşam eğrisi	38
Şekil 12. EA'larda evre için kanser spesifik yaşam eğrisi	38
Şekil 13. EA'larda grade için kanser spesifik yaşam eğrisi.....	39
Şekil 14. EA'larda lenfovasküler invazyon için kanser spesifik yaşam eğrisi.....	39
Şekil 15. EA'larda miyometrial invazyon için kanser spesifik yaşam eğrisi.....	40

KISALTMA LİSTESİ

APC	: Adenomatöz poliposiz koli
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EA	: Endometrioid adenokarsinom
EH	: Endometrial hiperplazi
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE	: Hematoksilen Eozin
İHK	: İmmünohistokimya
LEF/TCF	: T hücre transkripsiyon faktörü/ Lenfoid çoğaltıcı faktör
MSI	: Mikrosatellit İnstabilite
PBS	: Fosfat tamponlu salin
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PLL	: Polilizinli lam
PTEN	: Fosfataz ve tensin homoloğu
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom

ÖZET

Endometrial Adenokarsinom ve Hiperplazilerde CTNNB1 Mutasyonu, β -katenin ve E-kaderin ekspresyonu, Klinik ve Histopatolojik Prognostik Faktörler İle İlişkisi

Endometrium kanserleri kadın genital sisteminin en sık görülen kanserleridir ve % 80'den fazlasını endometrioid tip adenokarsinomlar oluşturur. Endometrial karsinogenezisde rol alan faktörlerin klinik ve histopatolojik prognostik faktörler ile ilişkisinin saptanması hastaların takibinde ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinde yol gösterici olacaktır. Bu çalışmada, CTNNB1 mutasyonu, β -katenin ve E-kaderin ekspresyonları incelenmiş, klinik ve histopatolojik prognostik parametreler ve yaşam süresi ile ilişkisi araştırılmıştır.

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2002-2007 yılları arasında tanı almış 93 endometrioid adenokarsinom, 15 kompleks atipik endometrial hiperplazi olgusu alınmıştır. Bu olgulara immünohistokimyasal yöntem ile β -katenin, E-kaderin antikorları uygulanmış ve PCR yöntemi ile CTNNB1 mutasyonu araştırılmıştır. Endometrioid adenokarsinom olgularında β -katenin 74 olguda sitoplazmik+membranöz, 14'ünde nükleer pozitif boyanma saptanmış, 5 olguda ise boyanma saptanmamıştır. Atipik endometrial hiperplazi olgularının tümü β -katenin ile sitoplazmik+membranöz pozitif boyanma göstermiştir. β -katenin pozitifliği ve grade arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmıştır. Univariante analizde β -katenin ile sağkalım arasında ilişki saptanmıştır. Multivariate analizde, β -katenin negatifliğinin bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür. Doksan üç endometrioid adenokarsinomun 34'ünde (% 36,6), 15 atipik endometrial hiperplazi olgusunun 3'ünde (% 20) CTNNB1 mutasyonu saptanmıştır. CTNNB1 mutasyonu ile grade arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Grade yükseldikçe mutasyon azalmaktadır. Endometrioid adenokarsinomlarda, E-kaderin ekspresyonu ile grade, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

Bu çalışmada, CTNNB1 mutasyonunun endometrioid adenokarsinomlarda karsinogenezin erken basamaklarında rol aldığı görülmüş, negatif β -katenin ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu saptanmıştır.

Anahtar sözlükler: Endometrioid Adenokarsinom, E-kaderin, β -katenin, CTNNB1 mutasyonu

ABSTRACT

CTNNB1 Mutation, β -catenin and E-cadherin Expression, and the Relationship with the Clinical and Histopathological Prognostic Factors In Endometrial Adenocarcinomas and Hyperplasias

Endometrial cancers are the most common cancers of the female genital tract that more than 80 % of it consist of endometrioid type adenocarcinomas. In endometrial cancers, the underlying factors and their correlation with several histologic and clinical parameters are guiding the patients follow up and new treatment methods. In our study, CTNNB1 mutation, β -catenin and E-cadherin expressions are examined and their relationship with the prognostic parameters and survival are studied.

Between 2002-2007, ninety three endometrioid adenocarcinoma, fifteen atypical endometrial hyperplasia cases were diagnosed in Çukurova University, Medical Faculty at the Pathology Department. We have investigated the expression of β -catenin and E-cadherin by immunohistochemistry and CTNNB1 by PCR in all cases. In this study 93 endometrioid adenocarcinoma cases membranous and cytoplasmic β -catenin expression was found in 74 cases, nuclear expression was found in 14 cases and negative β -catenin expression was found 5 in cases. Among the 15 atypical endometrial hiperplasia cases membranous and cytoplasmic β -catenin expression was found in all of the cases. In univariate analysis β -catenin was found to have prognostic significance with survival. In multivariate analysis negative β -catenin expression was found as an independent prognostic factor. CTNNB1 mutation was found in 34 (36,6 %) of 93 endometrioid adenocarcinoma, and it was found in 3 (20 %) cases out of 15 atypical endometrial hiperplasia cases. There was a significant correlation between CTNNB1 mutation and histologic grade. Decreased mutations were found in high grade tumors. There were statistical significance between E-cadherin expression and tumor grade, lymphovascular invasion, metastasis of lymph node.

In this study, it has been shown that CTNNB1 mutation take a role early steps of carcinogenesis in endometrioid adenocarcinoma and negative β -catenin expression was found to be an independent prognostic factor for survival.

Key Words: Endometrioid adenocarcinoma, E-cadherin, β -catenin, CTNNB1 mutation

1. GİRİŞ

Endometrium kanserleri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir ve tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturur. Dünyada her yıl yaklaşık 150.000, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 34.000 yeni vaka bildirilmektedir¹. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi 2005 yılı istatistiklerine göre en sık görülen 10. kanser türüdür ve kadınlarda görülen kanser türleri arasında 9. sırada yer almaktadır². Endometrial karsinomların risk faktörleri arasında progesteron ile orantısız östrojen yüksekliği, eksojen hormon kullanımı ve özellikle endometrial hiperplaziler (EH) yer almaktadır³.

EH'ler ve iyi differansiye adenokarsinom olgularının ayrımında ve tümöre progresyon gösteren hiperplazi olgularının belirlenmesinde morfolojik kriterler dışında kullanılacak belirleyicilerin saptanması ayırıcı tanıda büyük kolaylık sağlar. EH'lerin kansere dönüşüm mekanizmalarının moleküler temeli, endometrial karsinomlarda karsinogenezde rol alan faktörler ve bunların prognostik etkileri en çok araştırılan konular arasındadır. Bu faktörlerin histolojik grade, stage, ve yaşam süresi üzerine olan etkilerinin ortaya konması, yeni tedavi planlarının geliştirilmesinde, risk faktörlerinin belirlenmesinde ve hastaların takibinde yol gösterici olacaktır.

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %85'i endometrioid adenokarsinomdur (EA). Tip 1 tümörler olarak da sınıflandırılırlar. Patogenez tam olarak anlaşılamamıştır ve kolon kanserlerinde olduğu gibi karsinogenez basamakları (adenom-karsinom sekansı) aydınlatılamamıştır. Moleküler genetik çalışmalar, endometrial kanserlerin onkogen aktivasyonu ve tümör supressor gen inaktivasyonu ile olan çok basamaklı bir olay olduğunu göstermektedir. Endometrioid adenokarsinomlarda en sık görülen moleküler değişiklikler mikrosatellit instabilite, PTEN, K-ras, β -catenin (CTNNB1) mutasyonlarıdır⁴.

β -catenin Wnt sinyal yolağında yer alan submembranöz bir proteindir, 3p21'de lokalizedir, CTNNB1 tarafından kodlanır. CTNNB1 gen anormallikleri, nükleer β -catenin birikimine neden olur. Endometrioid adenokarsinomların %25-38'inde β -catenin mutasyonu, %13-44'ünde immünohistokimyasal nükleer β -catenin ekspresyonu olduğu bildirilmektedir. Ayrıca β -catenin hücreler arası bağlantıyı sağlayan bir protein olan E-kaderinin sitoplazmik parçasına da tutunur ve hücre-hücre adezyonunun düzenlenmesinde görev alırlar⁴.

Bu çalışmada amaç; endometrioid adenokarsinom ve endometrial hiperplazilerde CTNNB1 mutasyonu, ̢-katenin ve E-kaderin ekspresyonunu araştırmak ve evre, grade, miyometrial invazyon gibi klinik ve histopatolojik prognostik faktörlerle ilişkisini tespit etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Anatomisi, Histolojisi ve Embriyolojisi

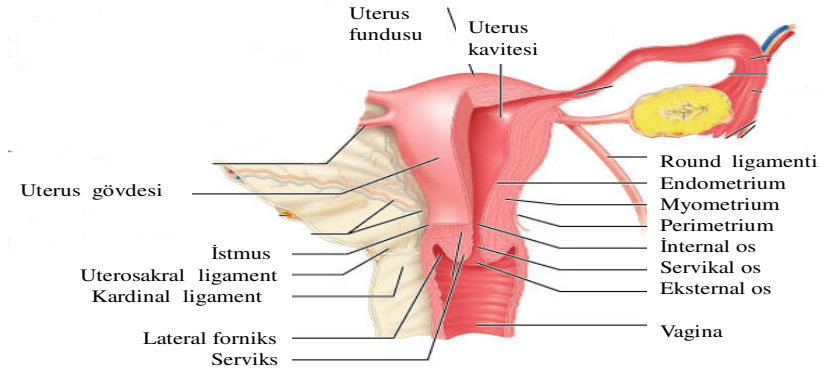
Uterus, anatomik olarak pelvis boşluğunda, önde mesane, arkada rektum komşuluğunda yer alan ve çoğunluğu kas dokusu ağırlıklı bir organdır⁵. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Yenidoğanda, maternal ve plasental östrojen uyarısına bağlı olarak çocukluk dönemine göre uterus daha büyük olup, uzunluğu yaklaşık 4 cm.dir. Yaşamın ilk aylarında uterus uzunluğu 2,5 cm.ye geriler ve puberteye doğru tekrar artış gösterir. Erişkin nulliparlarda 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığında olup, 30-40 gram ağırlığındadır⁶. Doğum yapmışlarda ise bu ölçülerde biraz artış görülür. Uterus anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört bölümde incelenir⁷. Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus 0,5 cm uzunluktadır ve serviks ile korpus arasında kalan bölümdür. Serviks, vagina ön duvarında sonlanan uterusun en alt parçasıdır. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portio supravaginalis olarak iki bölüme ayrılır⁸. Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Kavum uteri yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıda servikal kanal aracılığıyla da vaginaya açılır. Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus, önde uterovesikal çıkmazla mesaneyle, arkada ise Douglas çıkmazı ile ileum veya kolon ile komşuluk gösterir. Yanlarda ligamentum latum, uterin arter, uterin ven ve ureterler ile komşuluk yapar. Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (broad ligament), uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur, uterusu pelvis yan duvarlarına bağlayarak parietal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum (ligamentum teres uteri); uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yolu ile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı); serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlayan pelvik fasyanın bir parçasıdır ve fibromüsküler dokudan yoğundur. Ligamentum uterosakrale, serviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur. (Şekil1⁹) Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler. Uterus iki taraflı olarak internal

iliak arterlerden gelen uterin arterlerle beslenir. Uterin ven, arterleri takip ederek internal iliak vene dökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter boyunca giderek birinci lomber vertebra hizasında paraaortik nodüllere dökülür. Korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodüllerine dökülür. Bazı lenf damarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyel lenf nodüllerine dökülür. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den, parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den gelir⁸.

Endometrium ve myometrium mezodermden köken alır. İntrauterin hayatta ovulasyon sonrası 8. ve 9. haftalarda müllerian kanalların füzyonu sonucu gelişir⁵. Yirminci haftaya kadar endometrium tek sıralı kolumnar epitelle döşeli fibroblastik stromadan oluşur. Yirminci haftadan sonra yüzey epiteli stroma içine doğru kıvrıntılar yaparak glandüler yapıları meydana getirir. Doğumda endometriumun görünümü annenin hormonal durumundan etkilenir, proliferatif ya da sekretuar olabilir. Doğumdan yaklaşık bir ay sonra bu fonksiyonel aktivite durur ve endometrium puberteye kadar atrofik olarak kalır. Bu dönemde endometrial glandlar alçak kolumnar- küboidal epitel ile döşelidir ve proliferatif veya sekretuar özellik göstermez. Endometriumun kalınlığı 0,5 mm'den daha incedir.

Reproduktif dönemde, endometriumda overin hormonal etkisi ile siklik morfolojik değişiklikler başlar. Endometriumun 2/3 üst tabakası fonksiyonel tabaka, alt 1/3'lük kısım bazal tabakadır, siklik değişiklikler minimaldir^{5,10}. Proliferasyon veya folliküler faz overlerde follikül gelişiminin başlamasından ovulasyon oluncaya kadar olan dönemi, sekretuar veya luteal faz ise ovulasyondan sonraki dönemi kapsar. Normal siklusta postovulatuar dönem sabittir ve 14 gündür. Bu döngüsel değişiklik menopoz dönemine kadar devam eder. Menopozda fonksiyonel tabaka kaybolur, ince sığ bir bazal tabaka izlenir. Korpus uteri histolojik olarak üç tabakadan oluşur. Sırasıyla içten dışa doğru; 1) Endometrium: Stratum bazale ve endometrial glandların bulunduğu stratum fonksiyonaleden oluşur. 2) Myometrium: Düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur. Myometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriumun stratum basale tabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken, kan ve lenf damarlarından zengin dış tabakada ise rastgele yerleşmiş daha gevşek düz kas lifleri bulunmaktadır. 3) Seroza: Korpus uteriği ön ve arkadan, serviks uteriği ise sadece arkadan saran periton yaprağıdır. Serviks uteri iç kısımda histolojik

olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks, ve çok katlı keratinize olmayan, glikojen içeren skuamöz epitel ile döşeli ektoserviks ve bunun dışında fibröz ve müsküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur¹¹.



Şekil 1: Uterus anatomisi⁹

2.2 Endometrial Hiperplaziler

Endometrium, hipotalamo-pitüiter-ovarian aksın etkisinde aktif ve devamlı değişkenlik gösterir.¹² Endometrial hiperplaziler (EH) artmış östrojenik uyarı, obezite, eksojen hormon kullanımı ile ilişkilidir ve 45-55 yaşlar arasında, perimenopozal dönemde, anovulatuvar siklusu olan kadınlarda görülür^{12,13}.

EH'ler 1994 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından, yapısal kompleksite ve sitolojik atipi varlığına göre sınıflandırılmıştır. Günümüzde daha çok kabul gören ve yaygın olarak kullanılan bir sınıflamadır¹⁴ (Tablo 1).

Tablo 1. Hiperplazilerin sınıflaması¹⁴

Hiperplaziler (tipik)
Basit hiperplazi atipi içermeyen
Kompleks hiperplazi atipi içermeyen
Atipik hiperplaziler
Basit atipik hiperplazi
Kompleks atipik hiperplazi

Histopatolojik olarak, atipi içermeyen basit hiperplazide, gland stroma oranında gland lehine artış izlenir. Glandlar arasında şekil ve boyut farkı vardır. Glandların bir kısmı kistik genişlemiştir, 3-4 sıralı psödostratifiye epitelle döşelidir. Epitel hücreleri proliferasyon fazındaki gibi uzun, oval, düzenli sınırlı çekirdeklere, dar amfofilik sitoplazmalara sahiptir. Nükleusları bazal membrana diktir ve kromatin paterni düzenli dağılımlıdır. Mitoz izlenebilir. Stroma hücreden zengin ve kompakt yapıdadır. Bu bulgulara ek olarak hücrel atipinin görülmesi, basit atipi içeren hiperplazi olarak tanımlanır^{5,15,16}.

Kompleks hiperplazide ise glandlar hem stromaya hem lümene doğru çıkıntılar göstererek daha kompleks görünüm kazanırlar. Glandlar, sırt sırta vermiştir. Arada dar bir stroma mevcuttur. Ancak gland epitelinde atipi görülmez. Atipi varlığında, kompleks atipi içeren hiperplazi olarak adlandırılır. Hiperplaziler genel olarak diffüzdür ancak fokal olarak da görülebilirler.

EH'de tanımlanan atipide, hücreler morfolojik olarak; iri yuvarlak çekirdekli, kromatin paterni çekirdek membranı etrafında yoğunlaşan, nükleolusu seçilebilen, belgin polarite kaybı ve gerçek sıralanma artışı olan hücrelerdir. Atipik hücrelerin sitoplazmaları geniştir ve eozinofiliktir. Atipi bulguları fokal de olabilir, hatta normal ve atipik hücreler aynı glandda görülebilir^{5,10,15,17}.

Hiperplaziler karsinoma progresyon gösterebilirler. Basit hiperplazi atipi içermeyende % 1, kompleks hiperplazi atipi içermeyende % 3, basit atipik hiperplazilerde % 8, kompleks atipik hiperplazilerde % 29 oranında kansere progresyon görülmektedir¹⁸.

Küretaj materyallerinde ve küçük biyopsi örneklerinde atipik kompleks hiperplazi ile iyi differansiye adenokarsinomu ayırt etmek zordur. Karsinom lehine düşünmemizi sağlayacak, stromal ve glandüler morfolojik değişiklikler birçok araştırmacı tarafından tarif edilmiştir. Glandların sırt sırta vererek arada stromanın kalmaması ve kibriform yapılanma, yaygın adenopapiller yapıların varlığı karsinom lehine olan bulgulardandır. Stroma normal endometrial stromadan daha fibrotik ve eozinofilik görünümlü olup desmoplazi belirgindir^{5,10,14,19-21}.

2.3. Endometrial Karsinomlar

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir.¹ Dünyada her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almaktadır. İnsidans siyahlara oranla beyazlarda 2 kat daha fazladır. İki ve onuncu dekatlar arasında görülebilir, olguların çoğu postmenopozaldır, ortalama görülme yaşı 59'dur⁵. Kırk yaşından genç kadınlarda yaygın değildir. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve infertilite ile birliktelik gösterir¹. Son yıllarda, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial karsinogenezi dualistik modelin varlığını ortaya koyan veriler sağlamıştır. Bu modelde, tip I ve tip II olmak üzere iki tip endometrial karsinom vardır²¹. Tip I premenapozal-perimenapozal beyaz kadınlarda görülür, karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir²³. Östrojen sekrete eden tümörü olan kadınlarda, östrojen yerine koyma tedavisi alanlarda, postmenopozal kadınlarda adrenal ve ovaryan androjen prekürsörlerinden vücut yağında büyük miktarda östrojen sentezlenmesi ile artmış kanser riski vardır. Mikrosatellit instabilite (MSI) ve PTEN tümör süpresör gen mutasyonu hiperplazi ve kanserde yaygındır. PTEN mutasyonu % 30-50 olguda saptanmıştır^{5,12,17}. Laboratuvarlarda uzun süre dietilstilbestrol verilen hayvanlarda endometrial polip, hiperplazi ve kanser gelişmesi görülmüştür. Ovaryan agenezisi olan ve hayatın erken dönemlerinde kastrasyon yapılanlarda ise EH ve kanser nadir görülür. Tüm bu bulgular endometriumda hiperplazi ve kanser arasındaki ilişkiyi destekler¹. Tip 1 tümörler minimal invaziv olup düşük derecelidir. Endometrioid adenokarsinom (EA) prototipidir. Tip II, ileri yaşta postmenapozal dönemde ve daha çok siyah kadınlarda görülür. Genel olarak yüksek dereceli, derin invaziv, seröz yada şeffaf hücreli karsinomlardır²³. Seröz tip, endometrioid tipe göre daha az mikrosatellit instabilite gösterir ve p53 mutasyonuna bağlıdır¹. Ekzojen ya da endojen hiperöstrojenizm ile ya da endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir ve agresif davranış gösterir¹⁴. Endometrium karsinomu asemptomatik olabilir ama genellikle anormal vajinal kanama ve aşırı akıntı sık görülen klinik bulgularıdır¹.

2.3.1. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri

Uterin korpus karsinomlarının belirgin ayırıcı makroskopik görünümü yoktur. Diffüz ya da fokal, ülser, ekzofitik ya da nodüler olabilir. Fundusu ya da alt uterin segmenti tutabilir. Genellikle açık kahverengi olup gevrekli²⁴. Ülser yüzey altında

yumuşak ya da sert, beyaz renkli tümör myometriumu değişik oranlarda invaze eder.¹⁴ Özellikle kötü diferansiye olanlarda fokal hemoraji ve nekroz yaygındır. Sıklıkla hiperplazi veya polip eşlik eder²⁴.

2.3.2. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri

Endometrial karsinomların DSÖ 2003 sınıflaması¹⁴.

1. Endometrioid adenokarsinom

- Skumöz diferansiasyon gösteren varyant
- Villoglandüler varyant
- Sekretuar varyant
- Silyalı hücreli varyant

2. Müsinöz adenokarsinom

3. Seröz adenokarsinom

4. Şeffaf hücreli adenokarsinom

5. Mikst tip adenokarsinom

6. Skumöz hücreli karsinom (SCC)

7. Transizyonel hücreli karsinom

8. Küçük hücreli karsinom

9. İndiferansiye karsinom

Endometrioid Adenokarsinom: Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların ¾'ünden fazlasını oluşturur. Endometrioid olarak adlandırılmasının nedeni proliferatif fazdaki endometriumu benzemesidir. Çoğunluğu küboidal veya alçak kolumnar epitelle döşeli iyi diferansiye, irregüler kompleks glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılır ya da tamamen sırsırtadır¹⁴.

Skumöz Diferansiasyon Gösteren Endometrioid Adenokarsinom: Endometrioid adenokarsinomların %20-50 ya da daha fazlası değişen miktarlarda skumöz diferansiasyon gösteren neoplastik epitel içerir¹³. Skumöz diferansiasyon gösteren ya da göstermeyen endometrial adenokarsinomlar arasındaki fark klinik olarak önemli değildir. Yine de skumöz diferansiasyonu tanımak gereklidir. Skumöz ya da morüler elementler (sitoplazmik sınırları belirgin olmayan, belirgin keratinizasyon göstermeyen hücrelerin sıklıkla yuvarlak kontürlü tabaka benzeri proliferasyonu) solid komponentin

parçası sayılıp derece yükseltilmemelidir^{14,27}. İyi diferansiye tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümenlerinde sınırlıdır. Hücreler oval-iğsi şekilli olup intersellüler köprüleşmelere sahiptir. Keratin formasyonu sıktır. Mitoz nadirdir. Yüksek dereceli tümörlerde skuamöz kısım daha atipiktir ve gland dışına uzanır⁵.

Villoglandüler Karsinom: En sık görülen endometrioid adenokarsinom varyantıdır.¹⁴ Hafif-orta derecede atipi gösteren oval nükleuslu stratifiye kolumnar hücrelerle döşeli, ince santral korları olan villöz yapılar ile karakterizedir. Mitotik aktivite değişkendir. Anormal mitotik figür nadirdir. Myometrial invazyon genellikle yüzeyseldir. Endometrioid karsinomdan daha iyi diferansiyedir. Genellikle tipik endometrioid karsinomla birlikte bu nedenle endometrioid karsinomun varyantı sayılır¹⁴.

Sekretuar Karsinom: Erken yada orta sekretuar endometriumu benzer subnükleer ya da supranükleer sitoplazmik vakuol içeren hücrelerle döşeli, iyi gelişmiş glandlardan oluşur. Nükleus genellikle minimal atipi gösterir ve karsinom tanısı konfluent, kribriform yada villoglandüler paternle konur¹⁴. İyi prognozludur²⁶. Oldukça nadirdir, endometrial kanserlerin sadece %1-2'sini oluşturur⁵.

Silyalı Hücreli Karsinom: Endometrioid karsinomun nadir bir varyantıdır. Kribriform patern sergiler. Glandlar tubal epitele benzer silyalı, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir^{5,14}. İrregüler nükleer membran, kaba kromatin ve belirgin nükleolus görülür. Çoğu endometrioid karsinom ile birlikte ara sıra müsinöz karsinomla birliktelik gösterir.

Müsinöz Adenokarsinom : Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzer nadir bir tiptir. Endometrial karsinomların çoğu fokal müsin içerir ancak müsinöz karsinom bol miktarda müsin içeren, bazalde yerleşmiş nükleuslara sahip hücrelerden oluşur¹⁴. Hücreler uniform, kolumnar olup, minimal stratifikasyon gösterir. Kribriform alanlar nadirdir. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar ve ekstraselüler, nötrofil içeren müsin gölcükleri ile çevrili papiller çıkıntılar tipiktir. Nükleer atipi hafif ya da orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük dereceli ve minimal invaziv olma eğilimindedir. Prognoz çok iyidir¹⁴.

Seröz Adenokarsinom: Tip II endometrial karsinomdur³⁴. Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdan gelişir²⁹. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler koru döşeyen pleomorfik, belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıkıtır ve atipik mitozlar içerir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında psammom cisimcikleri görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Uterin ve adneksial, lenfatik ve damarlara invazyon gösteren oldukça agresif bir tümördür. Prognoz kötüdür¹⁴.

Şeffaf Hücreli Adenokarsinom: Tip II endometrial karsinomdur, görülme sıklığı %1-6 arasında değişir. Solid, papiller, tübüler ve kistik patern sergileyebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık şeffaf hücre kitlelerinden oluşur¹⁴. Papiller, tübüler ve kistik patern ise dominant olarak hobnail hücreler ve arada şeffaf ve eozinofilik hücreleri içerir. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Yüksek grade'li olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif gidişlidir²².

Mikst Tip Adenokarsinom: Endometrial Tip I (endometrioid karsinom, onun varyantları ya da müsinöz karsinom) ve tip II karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent, tümörün en az % 10'unu oluşturmaktadır¹⁴.

Skumöz Hücreli Karsinom: Herhangi bir yerde görülen SCC ile aynı özellikte primer endometrium karsinomudur. Endometrit, piyometra, endometriumun benign skumöz metaplazisi ile ilişkilidir. Bu tanının verilebilmesi için aynı zamanda endometriumda adenokarsinom olmamalı, serviksin primer odak olmadığından emin olunmalıdır²⁸. Skumöz verrüköz karsinom da primer olarak endometriumda görülebilir.

Transizyonel Hücreli Karsinom: Tümörün %90'dan fazlası ürotelyal/transizyonel hücrelere benzer. Oldukça nadirdir. 15 vaka bildirilmiştir²⁹. Papiller ve polipoid olup çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla grade 2-3'tür¹⁴. Yaşlı hastalarda görülür ve agresif

davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinom tipiyle genellikle skuamöz, bazen endometrioid yada seröz papiller karsinomla birlikte dir^{5,29}.

Küçük Hücreli Karsinom: Oldukça nadirdir, % 1 görülür. Histolojik olarak diğer organların küçük hücreli karsinomları ile aynıdır. Prognozu kötüdür¹⁴.

İndiferansiye Karsinom: Tümör glandüler ya da skuamöz diferansiasyon göstermez. % 1-2 görülür. Büyük hücreli ve küçük/intermedier hücreli karsinom olmak üzere ikiye ayrılır. Küçük hücrelilerin çoğu karsinoid tümör benzeri trabeküler patern gösterir^{14,22}.

Diğer Nadir Endometrial Kanseri Tipleri ve Metastazları: Primer endometrium tümörü olarak camı hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, Ewing sarkom, periferik primitif nöroektodermal tümör çok nadir olarak bildirilmiştir. Meme karsinomu uterusu en sık metastaz yapan ekstrasjenital tümördür. Mide tümörü, malign melanom, akciğer tümörü, kolon tümörü, pankreas tümörü ve böbrek tümörü de gittikçe azalan sıklıkla uterusu metastaz yapabilir^{5,14}.

2.3.3. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme

Tümörün diferansiasyon derecesi grade olarak da bilinmektedir. Endometrial karsinomlarda önemli bir prognostik göstergedir²⁴. Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik grade solid alanların varlığına göre belirlenir. Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır⁵. Endometrial karsinomların derecelendirilmesi aşağıda verilmiştir²⁴.

2.3.3.1. Yapısal Derecelendirme

Grade 1 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %5'den azını oluşturur.

Grade 2 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.

Grade 3 adenokarsinom: Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur.

Skuamöz diferansiasyon alanları solid tümör alanları sayılmamalıdır²⁴. Yapısal grade, belirgin nükleer atipi (nükleer grade 3) varlığında bir grade arttırılır⁵. Seröz adenokarsinom ve şeffaf hücreli adenokarsinomlarda grade verilmez²⁴. Yapısal ve

nükleer grade belirgin uyumsuzluk gösteriyorsa tümörün seröz karsinom olabileceğinden şüphelenilmelidir. Tümörün içinde belirgin yapısal grade farklılığı görülebilir⁵.

2.3.3.2 Nükleer Derecelendirme

Grade 1 endometrioid adenokarsinom: Nükleus oval-yuvarlak, kromatin dağılımı düzgün, nükleus belirgin değildir.

Grade 2 endometrioid adenokarsinom: İrregüler oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.

Grade 3 endometrioid adenokarsinom: İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri-düzensiz nükleolus izlenir²⁵.

2.3.4. Endometrial Karsinomlarda Evrelendirme

Önceleri uterin korpus tümörleri; uterusun ultrasonografik incelemesi, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi. 1988’de FIGO histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterusu sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır^{5,14}.

Tablo 2. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1988

Evre IA	Tümör endometriumda sınırlıdır
Evre IB	Tümör miyometriumun yarısından azını invaze etmiştir.
Evre IC	Tümör miyometriumun yarısından fazlasını invaze etmiştir.
Evre IIA	Tümör endoservikal glandları tutmuştur
Evre IIB	Tümör serviks stromasını tutmuştur.
Evre IIIA	Tümör serozayı, adneksleri tutmuştur ya da periton sitolojisi pozitifdir.
Evre IIIB	Vajinal metastaz vardır
Evre IIIC	Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz vardır.
Evre IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulmuştur.
Evre IVB	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodu yada uzak metastaz vardır

20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FIGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir²⁶ (Tablo 3).

Tablo 3. Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 2009²⁶

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

2.3.5. Endometrial Karsinomlarda Prognostik Faktörler

Evre: Tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli bir prognostik faktördür²⁵.

Myometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz tümörün evrelendirilmesinde önemlidir^{5,14}.

Myometrial invazyon düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir²⁵.

Histolojik Grade: Önemli bir prognostik göstergedir. Grade arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranı azalmaktadır¹⁴. Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1’de %94, grade 2’de %84, grade 3’de %72 bulunmuştur⁵. Histolojik grade yaş, evre, myometrial invazyon derinliği gibi diğer prognostik faktörlerle büyük bir uyum gösterir²⁵.

Histolojik Tip: Biyolojik davranışın ve olası sağ kalım süresinin önemli bir göstergesidir²⁵. Seröz ve şeffaf hücreli tip daha agresiftir²⁷⁻³⁰. Seröz karsinomlarda uterus dışına yayılım, derin myometrial invazyon ve vasküler invazyon sıktır. Şeffaf hücreli karsinomlar da oldukça agresif davranış sergiler²⁵. Prognoz açısından bakıldığında 5 yıllık survey oranları Tip 1 tümörler için %80-90 iken tip 2 tümörler için %10-30 oranındadır³². Grade 1 endometrioid karsinomda, adenoakantomda ve sekretuar karsinomda ise prognoz mükemmeldir³¹.

Miyometrial İnvazyon: Myometrial invazyon derinliği düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir²⁵. İnvazyon derinliği arttıkça sağ kalım oranları azalmaktadır²⁵. Operasyon sırasında lenf nodu diseksiyonu kararı alınmasında myometrial invazyon derinliği belirleyici faktörlerden biridir.

Lenfovasküler İnvazyon: Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade, bağımsız olarak rekürrens ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir^{5,25}.

Periton Sitolojisi: Periton sıvısı pozitifliğinin sıklıkla, yüksek derece, derin myometrial invazyon ve ekstrauterin yayılım gibi yüksek risk faktörleri ile birlikte görüldüğü, bağımsız prognostik faktör olmadığı ancak diğer yüksek risk faktörleri ile birlikte saptandığı zaman prognoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu görüşü ağırlıktadır. Uterus içine sınırlı evre 1 ya da 2 tümörlerde tek başına periton sıvısı pozitifliğinin tedaviyi yönlendirmede etkinliği tartışmalıdır. Bu nedenle revize edilen FIGO evrelemesinde periton sıvısı pozitifliği Evre 3 kategorisinden çıkarılmış ve ayrıca belirtilmesi önerilmiştir³³

Ploidi: Endometrial adenokarsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşurlar. Diploid tümörler daha az agresif hücre tipleri, yüzeysel invazyon, düşük histolojik grade diferansiasyon ile birlikte olma eğilimindedirler. Sağ kalım süreleri daha uzundur^{25,34}.

Steroid Reseptörler: Endometrial karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Tümördeki steroid reseptör miktarı histolojik grade, FIGO evresi ve sağ kalım süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens olasılığı ve uzun sağ kalım süresinin göstergesidir²⁵. Ancak steroid hücre reseptörlerinin bağımsız prognostik faktör olmadığını gösteren çalışmalar da vardır. Son dönem yapılan çalışmalarda steroid reseptörleri ile survey arasında ilişki saptanmamıştır³⁵. Genel olarak bakıldığında steroid reseptörlerinin bağımsız bir prognostik parametre olmadığı ancak özellikle östrojen reseptör varlığı ile myometrial invazyon derinliği ve diferansiyasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu görülmektedir. Kronik östrojen stimülasyonu ile birlikte olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir³².

Proliferasyon Markerları: Ki-67 seröz ve şeffaf hücreli karsinomda daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir. PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) azalmış sağ kalım oranının göstergesidir³⁶.

Bcl-2 ve Apoptoz Markerları: Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekliği ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir²⁵.

p53 Overekspresyonu: Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkilidir³⁷. Normal hücrelerde p53 proteini yüksek oranda bulunmaz, çünkü fizyolojik koşullarda ubiquitin aracılı proteoliz nedeniyle 20-30 dakika gibi çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Ultraviyole ışınları, radyasyon, kimyasal mutasyonlar veya viruslar nedeniyle mutasyona uğrayan p53 geni anormal p53 proteini üretmeye başlar. Yarılanma ömrü daha uzun olan bu anormal p53 proteini hücre çekirdeğinde birikir³⁷.

Endometrial karsinomların daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak hücreli histolojik tiplerinde p53 mutasyonu endometrioid tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur^{14,31,32,37}.

HER2/neu Ekspresyonu: Bu onkogenin aşırı ekspresyonu kötü sağ kalım oranlarıyla birliktelik gösterir³⁷.

Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü: Bu markerın ekspresyonu mikroskopik grade ve kısa sağ kalım oranları ile korelasyon gösterir³².

Mikrosatellit instabilite (MSI): Mikrosatellitler tekrarlayan DNA sekanslarıdır. Tekrarın sık olması nedeniyle replikasyon sırasında hasara daha açık bölgelerdir. DNA mismatch tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar mikrosatellit hasarlarının giderilememesi ile sonuçlanır. MSI sporadik endometrioid endometriyal karsinomlarda %30 oranında saptanmaktadır ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur^{38,39}. MSI saptanan endometriyal karsinomlarda PTEN mutasyonu olasılığı daha fazla, aksine p53 mutasyonu daha azdır.

Anjiogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü: Tümörün büyümesi ve yayılımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Yeni damar oluşumu, tümör hücrelerinden, ekstraselüler matriksten ve konak hücrelerden salınan anjiogenik faktörlerle sağlanır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağ kalım göstergesidir²⁵.

Yaş, Irk ve Sosyoekonomik Düzey: Genç kadınlarda tümör daha az invaziv ve daha düşük derecede olma eğilimindedir. Beyaz kadınlarda prognoz daha iyidir⁵.

2.4. β -Katenin

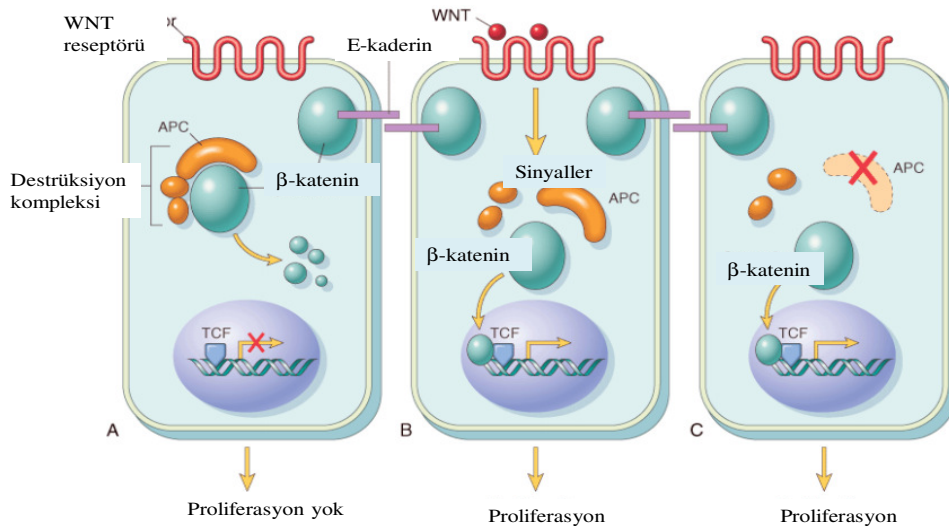
β -katenin; hücre-hücre adezyonu, embriyonik gelişim, hücre diferansiyasyonu ve malign tümör transformasyonunda rol olan multifonksiyonel bir proteindir. Zonula adherens bağlantı kompleksindeki fonksiyonu ile yara iyileşmesinde etkilidir ve oluşacak defektler kanser gelişimine yol açabilir^{1,4,41}.

β -katenin 781 aminoasitten oluşan 92kDa'luk bir proteindir. Temel yapısı 100 aminoasitlik bir karboksi-terminal uç ve 130 aminoasitlik bir amino uç ile 42 aminoasitten oluşan arm benzeri tekrar bölgesi (drosophila segment polarite geni armadillo'da tespit edilen tekrar bölgeleri) içerir. Amino ucu β -katenin stabilitesinin sağlanmasında, serin/ treonin içeren fosforilasyon işlevinde karboksil ucu DNA ile aktivasyona girip transkripsiyondan sorumlu olan ucudur^{1,4,42,43}. Arm tekrar bölgesinin süper helikal tarzda bükülmesi, β -kateninin kaderin molekülü, adenomatöz polipozis koli (APC), aksin ve LEF/TCF ailesine bağlanmasını düzenler^{1,4}. β -katenin, epitelyal hücrelerin sitoplazmasında ve plazma hücre membranında yer alır. Katenin ailesinin bir üyesidir (β -katenin, α -katenin, γ -katenin). Kateninler arasında α -kateninin görevi, β -katenin ve γ -katenin'in kaderinle birleşimidir⁴¹⁻⁴³. Katenin-kaderin kompleksi hücre-hücre adezyonun düzenlenmesinde görev alır.

β -katenin Wnt sinyal yolağında yer alır. Kromozom 3p21'de lokalizedir ve CTNNB1 tarafından kodlanır CTNNB1 gen mutasyonu Tip 1 endometrial kanserlerde % 25-% 38 oranında görülürler⁴¹⁻⁴⁷. Bu mutasyon sonucu stabilize olan protein stoplazma ve nükleusta birikir. Bu birikim sonucu sinyal iletimi ve transkripsiyon, DNA bağımlı proteinlerle kompleks oluşturarak aktive olur⁴⁸. β -katenin E-kaderin ile ünite oluşturur. Bu ünite dokunun normal yapısının devam ettirilmesinde ve sinyal iletiminde önemli rol oynar. Artmış nükleer β -katenin LEF/TCF yolağı ile transkripsiyonu aktive eder^{14,43-50}. APC proteininin önemli bir görevi β -katenini regüle etmektedir. WNT sinyalinin olmaması durumunda APC, β -kateninin degradasyonuna yol açarak stoplazmada birikmesini önler¹. APC geninin inaktivasyonu bu kompleksi bozar ve β -kateninin hücresel düzeyini arttırarak, nükleusa transloke olmasını sağlar. Dolayısıyla APC kaybında hücre, sürekli WNT sinyali varmış gibi davranır ve serbest β -katenin fazlalığı ortaya çıkar. β -katenin hücre nükleusunda c-MYC, siklin D1 ve diğer genlerin

transkripsiyonunu arttırarak hücresel proliferasyonu uyaran bir transkripsiyon faktörü olan TCF ile kompleks oluşturur⁵⁰. (Şekil 2)

β -katenin mutasyonu endometrial karsinogeneizde de görülür. Nükleer β -katenin birikimi karakteristik olarak skuamöz differansiasyon alanlarında saptanmaktadır. β -katenin ekspresyonu EA gibi EH'de de görülür. Bu bulgu β -katenin mutasyonunun tümörün gelişiminde erken basamaklarda olduğunu düşündürmektedir⁴.



Şekil 2. WNT sinyal yolu⁵⁰

2.5. E-Kaderin

Adezyon molekülleri, hücrelerin özgül olarak dokulara yönlenmelerinde, birbirlerini tanımalarında, embriyogenez, hücre büyümesi, hücre farklılaşması ve inflamasyon gibi olguların düzenlenmesinde görev alırlar⁵¹⁻⁵³. Adezyon molekülleri dört sınıfta incelenmektedirler; integrinler, selektinler, immünglobulin süper ailesine dahil adezyon molekülleri ve kaderinler. Bir de fonksiyonel olarak adezyon görevi gören ama yukarıdaki gruplar içerisinde sınıflandırılmayan adezyon molekülleri vardır.

Kaderinler moleküler ağırlıkları 120.000-140.000 kDa arasında değişen yapı ve fonksiyonları açısından kalsiyuma bağımlı transmembranöz proteinlerdir⁵⁴. Kaderinler yapısal olarak birbirleri ile benzerlik gösterirler. Kalsiyuma bağlanmada önem taşıyan geniş bir hücre-dışı N-ucu ile, kaderinler arasında çok iyi korunan sitoplazmik bölümlerle bağlantılı tek bir transmembranöz kısımdan oluşurlar. Kaderinler üzerinde bulundukları dokulara göre isimlendirilirler ve bugün bilinen beş kaderin grubu vardır⁵⁵.

E-kaderinler: Epitel hücrelerinde eksprese olurlar.

P-kaderinler: Plasentada eksprese olurlar ancak belirli dönemlerde diğer dokularda da bulundukları bildirilmiştir.

V-kaderinler: Endotel hücreleri üzerinde eksprese olurlar.

N-kaderinler: Nöral dokularda ve kas hücrelerinde eksprese olurlar.

H-kaderinler: Kalp kasında eksprese olurlar⁵⁶.

Kaderinler, yan yana hücreler arasındaki moleküler bağlantıyı sağlarlar. Yapışma kavşaklarında fermuara benzer yapılar oluştururlar. Bu grupta bulunan desmosomlar hücre iskeletinin ara flamanları için kutuplaşma noktaları oluştururlar. Kaderinler, birbiri ile genelde homofilik karakterde ilişkiye girerler. Karşılıklı hücrelerde bulunan aynı kaderinler birbirine bağlanarak hücre-hücre adezyonunu sağlarlar. Kaderinler embriyoda morfogenezden, erişkin organizmada seçici hücre tanınmasından ve yaşam boyu normal doku mimarisinden sorumlu hücre yüzey glikoproteinleridir. Kaderinlerin adeziv fonksiyonunu göstermek için normal koşullarda yüzeyinde bu molekülleri taşımayan hücrelere, kaderin cDNA transfeksiyonu yapılmış, bu hücreler kaderin moleküllerini eksprese etmeye başladıktan sonra adeziv özellik de kazandığı görülmüştür. Ayrıca, Na⁺-K⁺-ATPase gibi bazı moleküllerin de basolateral kısımda birikmeye başlaması kaderinlerin sinyal iletiminde de rol alabileceğini göstermiştir. Böylece, iki kaderinin ilişkisi bir dizi biyokimyasal olaya neden olarak hücreler arası haberleşmeyi sağlamaktadır. Tümör hücrelerinin düzensiz davranması nedeniyle hücre-hücre ilişkisi tümörlerde bozulmuştur. Kaderinlerin hücre yüzeyinde azalması ile ortaya çıkan azalmış adezyon ve hücre ilişkilerinin neoplastik progresyonla ilişkisi her geçen gün daha da belirgin hale gelmeye başlamıştır. İnvaziv karsinoma hücrelerinin başlıca karakteristiği az diferansiye olmaları ve hareketliliklerinin artmış olmasıdır. E-kaderin hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve

hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir^{56,57}. Buradan E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır. E-kaderin geni ve bu gendeki mutasyonlar birçok kanserde (Mide, Meme, Akciğer, Baş-Boyun, Over, Prostat) araştırılmış ve halen araştırılmaktadır. E-kaderin normal epitelyal fonksiyon için gereklidir, kalsiyum aracılı hücre adezyonundan sorumludur. E-kaderin malign tümörlerin invazyonunu önleyici özelliğe sahiptir ancak malign hücrelerde sentezi oldukça azalmıştır. Benign tiroid kitlelerini oluşturan hücrelerde E-kaderin düzeyi normal iken malign tiroid kitlelerinde düzeyi değişken olup sıklıkla azalmıştır⁵⁸⁻⁶⁰. EA’larda yapılan çalışmalarda E-kaderin ekspresyonu ile tümörün diferansiasyonu ve invazyonu arasında ilişki saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda E-kaderin ile tümör grade’i ve invazyon arasında ilişki saptanmıştır. Tümörün grade’i yükseldikçe E-kaderin ve β -katenin ekspresyonunda azalma gösterilmiştir⁴³.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalında 2002-2007 yılları arasında tanı almış 93 EA ve 15 EH kompleks tip atipi içeren olgu çalışma grubuna alındı. EA olgularının hepsi tekrar gözden geçirildi, tüm vakalar FIGO grade sistemine göre değerlendirildi. Prognostik parametrelerden myometrial invazyon üç grupta değerlendirildi. Myometrial invazyonun izlenmediği olgular birinci grup, myometriumun 1/2 yüzeysel katlarının tutulumunu içeren ikinci grup, 1/2 derin katlarının tutulumunun izlendiği olgular ise üçüncü grup olarak değerlendirildi. Lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazları, serviks ve adneksiyal tutulum, pozitif ve negatif olarak değerlendirildi. Hastaların evre, yaşam süreleri ve son durumları ile ilgili bilgiler hasta takip dosyalarından ve telefon aracılığı ile kendilerinden ve yakınlarından öğrenildi.

3.1. İmmünohistokimya

Olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı preparatlar ışık mikroskobunda incelendi. Her olgu için uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışma için her lam üzerine Rotary mikrotom cihazı ile 5 mikron kalınlığında özel polilizinli lamlara kesitler alındı. Hazırlanan kesitlere Strept Avidin-Biotin kompleks immünperoksidaz yöntemi ile, β -katenin (monoklonal mouse antikor, 1/250 dilüsyon, NCL- β -CAT, Novocastra), E-kaderin (monoklonal mouse antikor, 1/100 dilüsyon, NCL-E-CAD, Novocastra) antikorları uygulandı. Pozitif kontrol olarak proliferasyon döneminde endometrium kullanıldı. Hazırlanan örnekler ışık mikroskobunda değerlendirildi.

Strept Avidin-Biotin Boyama Yöntemi: Parafine gömülü dokulardan 4-5 μ kalınlığında kesitler polilizinli lam üzerine alındı. Oda ısısında alkol ve ksilol serisinden geçilerek deparafinizasyon işlemi tamamlandı.

Boyanma evreleri:

1- Lamlar mikrodalgaya dayanıklı özel şalelerde pH 6 sitrat buffer solüsyonu içerisine sıralanarak Beko marka 1550 model mikrodalga fırında medium konumunda yedişer dakika iki kez çevrilerek inkübe edildi. Daha sonra oda ısısında 40-45 dakika soğumaya bırakıldı.

- 2- pH 7,2-7,4 PBS (0,01 M *Phosphate Buffer Saline*)’de 3-5 dakika yıkandı.
- 3- Kesitlerin etrafı dikkatlice kurulandı ve kesitin üzerini kaplayacak şekilde primer antikor (β -katenin ve E-kaderin) damlatılarak 90-120 dakika bekletildi.
- 4- PBS’de 3-5 dakika yıkandı.
- 5- Kesit çevresi silindikten sonra biotin (DAKO, LSAB+System-HRP) damlatılarak 20 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 6- PBS’de 3-5 dakika yıkandı.
- 7- Kesit çevresi silindikten sonra avidin (DAKO, LSAB+System-HRP) damlatılarak 30 dakika oda ısısında inkübe edildi.
- 8- PBS’de 3-5 dakika yıkandı. Kesit çevresi silindi.
- 9- AEC kromojen damlatıldı. 5-20 dakika sonra mikroskop altında boyanma olup olmadığı kontrol edilerek dokular distile suya alındı.
- 10- Mayer Hematoksilen’de 1-3 dakika zemin boyaması yapıldı ve musluk suyunda 3-5 dakika yıkandı.
- 11- Kesitler distile sudan geçirildi, su bazlı kapatma maddesi (DAKO Faramount Aqueous Mounting Medium) ile kapatıldı.

3.2. PCR Yöntemi

Olguların parafin bloklarından hazırlanan kesitlere 1,5ml. Ependorf tüpüne şu şekilde alındı: Önce kesit yapılan mikrotom aleti iyice hipolu gazlı bezle silindi sonra temiz bir gazlı bezle tekrar silindi ve kurulandı. Parafin dokudan 10-20 μm ’lik 10-15 adet (yaprak) ince kesit yapıldı. Kesitler bir kürdan yardımı ile 1,5 μl lik Dnase-Rnase free ependorf tüpüne steril bir şekilde alındı ve aşağıdaki işlemler yapıldı.

Dokudan Parafin Uzaklaştırılması:

- 1- 25-50 mg formalinle tespit edilmiş, parafin bloğa gömülmüş doku örneklerinden 10 μ kalınlığında 10-20 yaprak kesilerek, 1,5 ml’lik ependorf tüplerine alındı.
- 2- 1 ml ksilol eklendi, 56 °C’de 15 dakika beklendi. 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü. Bu işlem 3-4 defa tekrarlandı.
- 3- 1 ml %100 etanol eklendi, 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü.

- 4- 1 ml %80 etanol eklendi, 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü.
- 5- 1 ml %60 etanol eklendi, 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü.
- 6- 1 ml %40 etanol eklendi, 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü.
- 7- 1 ml çift distile su eklendi, 5 dakika 13.000 rpm’de santrifüj edildi, üstteki sıvı döküldü.

DNA İzolasyonu:

Dokudan parafinle uzaklaştırma ve DNA izolasyonu Roche firmasının ‘*High pure PCR Template Preparation Kit β -Cat. No.:1179682800*’ ile elde edilmiştir.

- 1- Dokular 200 μ l “doku buffer” ve 40 μ l proteinaz K ile karıştırıldı, 37 °C’de 1 gece bekletildi.
- 2- Üzerine 20 μ l proteinaz K eklendi, 1-2 saat 55 °C’de bekletildi.
- 3- Üzerine 200 μ l “bağlanma buffer” eklendi, +70 °C’de 10 dakika beklendi.
- 4- Üzerine 100 μ l isopropanol eklendi, karıştırıldı.
- 5- Filtreli tüplerin altını örnek sayısı kadar dizip üzerine filtreli tüp koyduktan sonra kapağını kapatıp üstlerine numaraları yazıldı.
- 6- Karışım filtreli tüplere konuldu, 1 dakika 8.000 rpm’de santrifüj edildi.
- 7- Alttaki tüp atıldı, yerine temiz tüp kondu.
- 8- Filtreli tüpün üzerine 500 μ l “uzaklaştıran buffer” eklendi, alt üst edildikten sonra 1 dakika 8.000 rpm’de santrifüj edildi.
- 9- Alttaki tüp atıldı, yerine temiz tüp kondu.
- 10- Filtreli tüpün üzerine 500 μ l “yıkama buffer” eklendi, alt üst edildikten son 1 dakika 8.000 rpm’de santrifüj edildi.
- 11- Alttaki tüp atıldı, yerine temiz tüp kondu.
- 12- 10 ve 11 numaralı basamaklar tekrarlandı. Sonra alttaki tüpün içindeki sıvı döküldü ve tekrar filtreli tüpün altına konup maksimum hızda 13.000 rpm’de tekrar santrifüj edildi.

13- 1.5 ml ependorf tüpün kapağına numara yazılıp filtreli tüp bu ependorfun içine kondu ve üzerine 200 µl +70 °C’de ısıtılmış “sulandırma buffer” eklendi, 1 dakika 8.000 rpm’de santrifüj edildi.

β-katenin Polimeraz Zincir Reaksiyonu(PCR):

DNA elde edildikten sonra nanophotometer (IMPLEN, Product :Nanophotometer, Version:7122VI.6.1, Seri Numarası: 1562) ile DNA miktarı ölçüldü.

PCR Miks Hazırlama:

a-PCR Amplifikasyonu:

Beta Catenin HindIII-X bölgesine ait 200bp’lik

Beta Catenin Primer dizisi

Upstream (Forward) : 5’-ATG-GAA-CCA-GAC-AGA-AAA-GC-3’

Downstream (Reverse): 5’-GCT-ACT-TGT-TCT-TGA-GTG-AAG-3’

PCR Amplifikasyonu için her tüpe; PCR core kit(*Promega M7660*)ve yukardaki şekilde düzenlenen primerler kullanılarak, steril 0.2ml.’lik mikrosantrifüj tüpünün içine her bir örnek için aşağıda belirtilen miktarlar kullanılarak PCR karışımı hazırlandı.

Ekstrasyon örneği 5µl.

10XPCR(10mmol/L Tris HCl,pH 8.3,

50mmol/L KCl) 2.5µl (Final konsantrasyon 1X)

25Mm MgCl₂ 3µl (Final konsantrasyon 3mmol/L)

10 mmol/L dNTP 0.5µl (Final konsantrasyon 0.2 mmol/L)

50kU/LTaq DNA Polimerase 0,125µl.

Upstream(Forward) Primer1 (2.0µmol/L) 0,5µl.

Upstream(Forward) Primer2 (2.0µmol/L) 0,5µl.

Distile su 12,875µl

Toplam 25µl

Hazırlanan karışıma bir damla mineral oil konup “*Bio-rad my-Cycler system tipi*” termal Cyclerda: ilk denatürasyon için

	saat	dakika	saniye
1.basamak; 94°C	0	5	0
2.basamak; 94°C	0	1	0

3.basamak; 58°C	0	1	0
4.basamak; 72°C	0	2	0
5.basamak; basamak 2'ye git 40 döngü			
6.basamak; 72°C	0	7	0
7.basamak; 4°C	24	0	0
8.basamak; son şekilde programlandı.			

PCR Ürünlerinin Görüntülenmesi:

PCR Amplikasyonundan sonra 1µl loading buffer +10µl. PCR ürünü 0.5mgr/L etidyum bromid ile boyanmış % 2'lik agaroz jelinde uygulanan elektroforez işlemi 100V da 60-80 dakika yürütüldü. Ayrıca PAGE'de yapıldı. PAGE ise 29/1 oranında hazırlanmıştır. Örneklerde β-katenin HindIII-X bölgesine ait 200bp'lik DNA fragmanlarının varlığı araştırıldı. Jel UV ışığı kullanılarak görüntülenip fotoğraflandı.

3.3 Değerlendirme

E-kaderin antikoru için membranöz boyanma pozitif kabul edildi. Tüm kesitte pozitif boyanan tümör hücrelerinin toplam tümör hücrelerine oranı hesaplandı. Olguların E-kaderin boyanma dereceleri; boyanan hücre yok ise negatif (-) , %1 ile %25 arasında hücre boyanmışsa 1(+), % 26 ile %50 arasında hücre boyanmışsa 2(+), %51 ile %75 arasında hücre boyanmışsa 3(+), %76 ile %100 arasına hücre boyanmışsa 4(+) olarak değerlendirildi.

β-katenin için sitoplazmik, membranöz ve nükleer boyanmalar pozitif olarak değerlendirildi.

PCR ürünüde jelin çekilen fotoğrafı üzerinden belirlenen band aralıklarında tek veya çift band varlığı pozitif kabul edildi. Band görülmeyen ürünler negatif kabul edildi.

İstatistiksel analiz; immünohistokimyasal boyama ve β-katenin PCR sonuçları EA'ların FİGO grade, evre, myometrial invazyon, serviks tutulumu, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, yaşam süreleri ile karşılaştırarak yapıldı. Verilerin istatistiksel analizinde SPSSPC 15 paket programı kullanıldı. β-katenin, E-kaderin immünohistokimya ve β-katenin PCR değerleri ve diğer parametreler ile ilgili

verilerin karşılaştırılması için Ki-Kare, Kendall's tau-b, student t testi kullanılmış ve p değeri hesaplanmıştır. Anlamlılık için $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Sağkalım analizi “Kaplan Meier, log rank ve cox regresyon analizi” ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada; 2002-2007 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda tanı almış 15 EH, 93 EA olgusu değerlendirildi. EH olgularının yaş ortalaması $51,55 \pm 9,41$ olup en genç hasta 37 en yaşlı hasta 79 yaşındadır. EA olgularının yaş ortalaması $59,27 \pm 9,73$ olup en genç hasta 39 en yaşlı hasta ise 78 yaşındadır. Olguların takip süresi 22 – 71 ay arasında değişmektedir. Çalışmaya alınan EA olgularının klinik ve histopatolojik bulguları tablo 4'de verilmiştir.

Tablo 4. EA olgularının klinik ve histopatolojik özellikleri

Klinik ve histopatolojik bulgular		Olgu sayısı (%)
Evre	1A	17 (% 18,3)
	1B	38 (% 40,9)
	1C	17 (% 18,3)
	2A	4 (% 4,3)
	2B	10 (% 10,8)
	3C	7 (% 7,5)
Grade	1	31 (% 33,3)
	2	39 (% 41,9)
	3	23 (% 24,7)
Myometrial invazyon	Yok	18 (% 19,4)
	<%50	42 (% 45,2)
	≥%50	33 (% 35,5)
Lenfovasküler invazyon	Yok	53 (% 57)
	Var	40 (% 43)
Servikal invazyon	Yok	77 (% 82,8)
	Var	16 (% 17,2)
Lenf nodu metastazı	Yok	85 (% 91,4)
	Var	8 (% 8,6)

Olgulara ait parafin bloklara immünohistokimyasal yöntemle β -katenin ve E-kaderin antikorları uygulanmış, PCR yöntemiyle β -katenin mutasyonu araştırılmıştır. İmmünohistokimya ve PCR sonuçları tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. İmmünohistokimya ve PCR sonuçları

		Endometrial Adenokarsinomalar n (%)	Endometrial Hiperplaziler n(%)
β katenin	Negatif	5 (% 5,4)	-
	Sitop+memb	74 (% 79,6)	15 (%100)
	nükleer	14 (% 15,1)	-
E-kaderin	negatif	6 (% 6,5)	-
	1(+)	20 (%21,5)	1 (% 6,6)
	2(++)	20 (%21,5)	1 (% 6,6)
	3(+++)	28 (% 30,1)	8 (% 53.3)
	4(++++)	19 (%20,4)	5 (% 33.3)
β katenin PCR	negatif	59 (% 63,4)	12 (% 80)
	pozitif	34 (% 36,6)	3 (% 20)

4.1. β -katenin İmmünohistokimyasal Bulguları

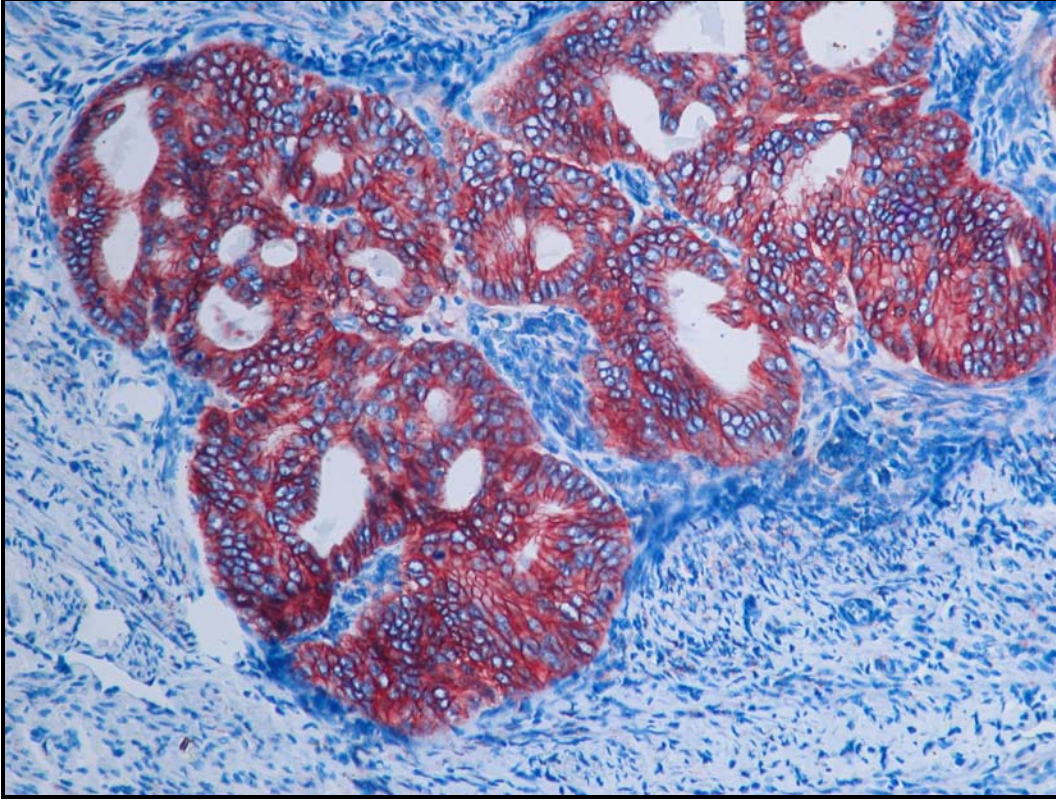
EH’lerin tamamında β -katenin ile sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma saptandı. Nükleer boyanma görülmedi.

EA’larda 5 olguda (%5.3) β -katenin ile boyanma saptanmazken, 88 olguda (%94.7) pozitif boyanma saptandı. 88 olgunun 74’ü sitoplazmik+membranöz, 14’ünde ise sitoplazmik ve membranöz boyanmaya ek olarak nükleer boyanma da görüldü. Nükleer boyanmanın solid ve yüksek gradeli alanlarda olduğu dikkati çekti. β -katenin pozitifliğinin grade (p:0,012) ve sağkalım (p:0,030) ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grade yükseldikçe β -katenin pozitifliği azalmaktadır. Buna

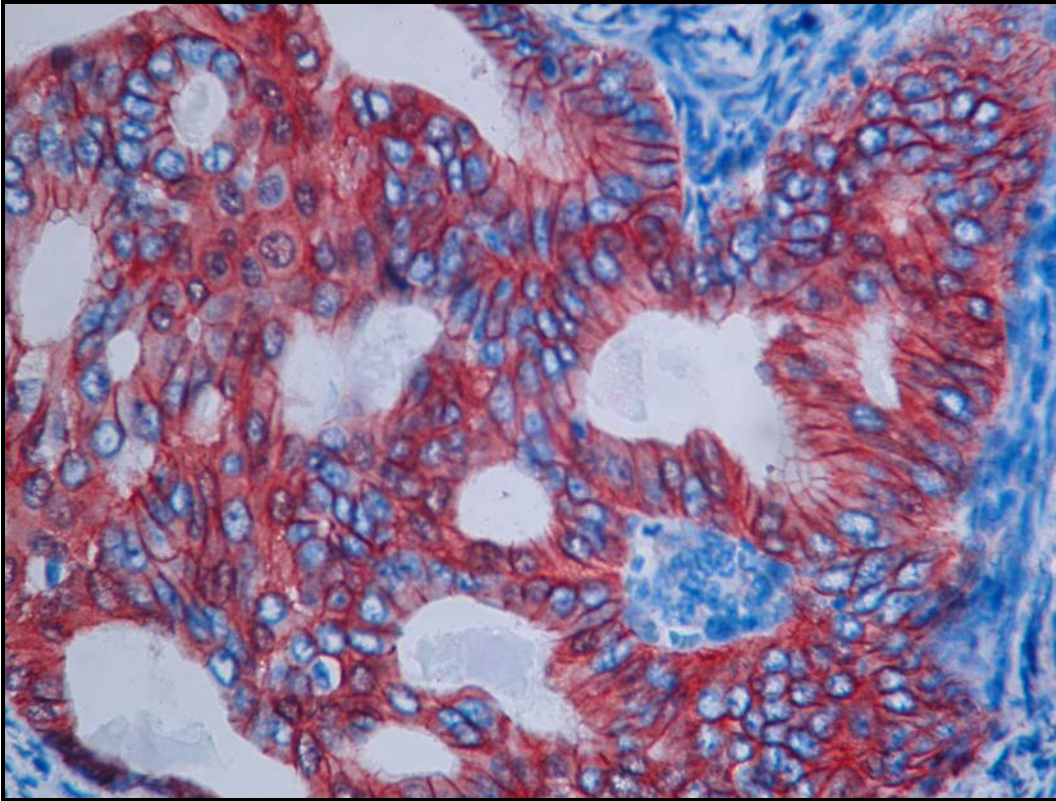
paralel olarak da β -katenin pozitif olgularda sağkalım oranı daha yüksektir. Evre (p:0,338), myometrial invazyon (p:0,457), lenfovasküler invazyon (p:0,430), servikal invazyon (p:0,865) ve lenf nodu metastazı (p:0,350) ile β -katenin arasında istatistiksel olarak bir ilişki saptanmamıştır. β -katenin ile immünohistokimyasal boyanmanın klinik ve histopatolojik parametrelerle ilişkisi Tablo 6’de gösterilmiştir.

Tablo 6. β -katenin’in klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi

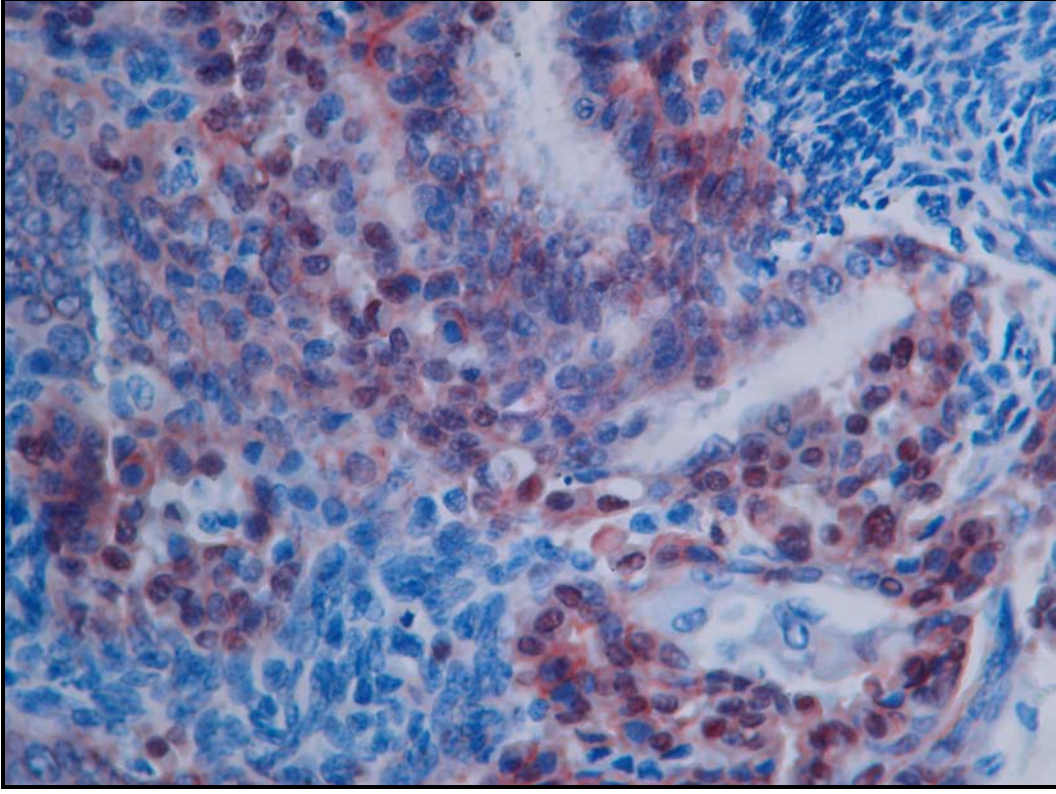
Klinik histopatolojik parametreler		Negatif n (%)	Pozitif n (%)	p değeri
Evre	1	3 (% 4,2)	69 (% 95,8)	0,338
	2,3	2 (% 9,5)	19 (% 90,5)	
Figo Grade	1	0 (% 0,0)	31 (% 100)	0,012
	2	1 (% 2,6)	38 (% 97,4)	
	3	4 (% 17,4)	19 (% 82,6)	
Myometrial invazyon	Var	4 (% 6,7)	56 (% 93,3)	0,457
	Yok	1 (% 3,0)	32 (% 97,0)	
Lenfovasküler invazyon	Var	3 (% 7,5)	37 (% 92,5)	0,430
	Yok	2 (% 3,8)	51 (% 96,2)	
Servikal invazyon	Var	1 (% 6,3)	15 (% 93,8)	0,865
	Yok	4 (% 5,2)	73 (% 94,8)	
Lenf nodu metastazı	Var	1 (% 12,5)	7 (% 87,5)	0,350
	Yok	4 (% 4,7)	81 (% 95,3)	
Sonuç	Eksitus	2 (% 20,0)	8 (% 80,0)	0,030
	Yaşıyor	3 (% 3,6)	80 (% 96,4)	



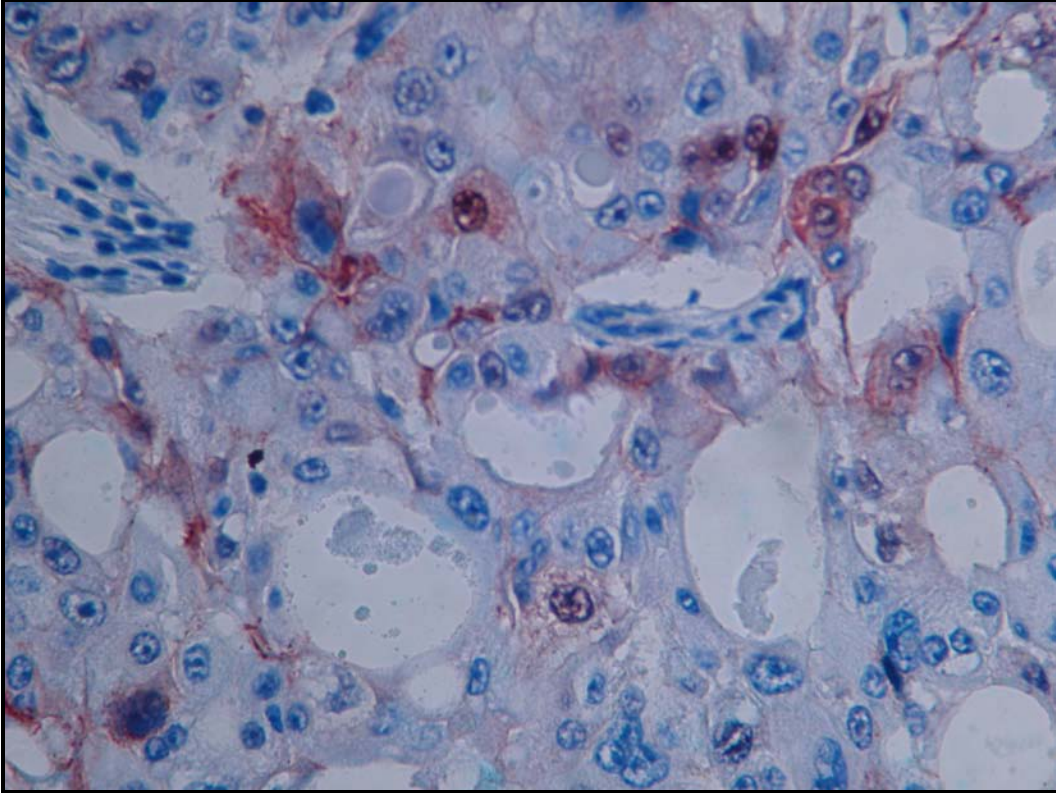
Şekil 3: Figo grade 1 EA'da membranöz boyanma. β -kateninx200



Şekil 4: Figo grade 2 EA'da membranöz boyanma. β -kateninx400



Şekil 5: Figo grade 2 EA'da nükleer boyanma β -kateninx400



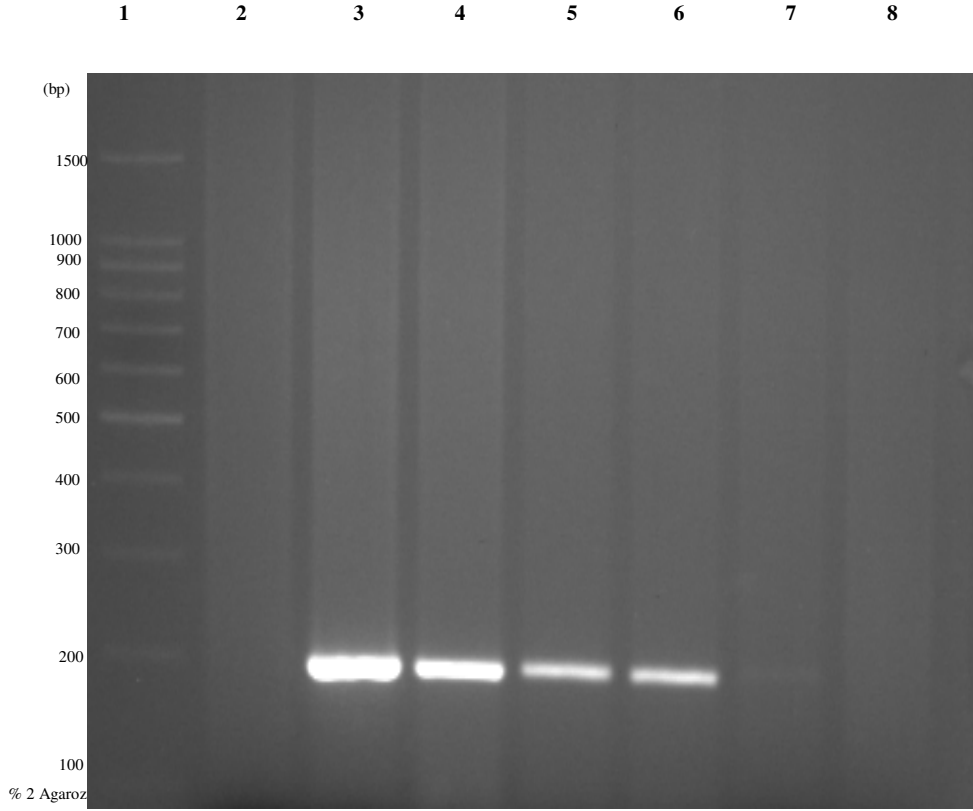
Şekil 6: Figo grade 3 EA'da nükleer boyanma β -kateninx400

4.2. PCR ile β -katenin Mutasyonu

β -katenin (CTNNB1) gen mutasyonu 15 EH olgusunun 3'ünde (% 20), 93 EA olgusunun ise 34'ünde (% 36,55) saptanmıştır. Figo grade 1 olguların % 58'inde β -katenin mutasyonu saptanırken, grade 3 olguların yalnızca % 17,4'ünde mutasyon tespit edilmiştir (p 0.006). İstatistiksel olarak anlam gösterilememekle birlikte mutasyon saptanan 34 olgunun sadece 1'i exitus olmuştur. β -katenin mutasyonunun klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi tablo 6' da gösterilmiştir.

Tablo 7. β - katenin mutasyonunun klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametreler		Negatif n (%)	Pozitif n (%)	p değeri
Evre	1	46 (% 63,9)	28 (% 36,1)	0,868
	2,3	13 (% 61,9)	6 (% 38,1)	
Figo Grade	1	13 (% 41,9)	18 (% 58,1)	0,006
	2	27 (% 69,2)	12 (% 30,8)	
	3	19 (% 82,6)	4 (% 17,4)	
Myometrial İnvazyon	Var	36 (% 60,0)	24 (% 40,0)	0,353
	Yok	23 (% 69,7)	10 (% 30,3)	
Lenfovasküler İnvazyon	Var	28 (% 70,0)	12 (% 30,0)	0,254
	Yok	31 (58,5)	22 (41,5)	
Servikal İnvazyon	Var	9 (56,3)	7 (43,8)	0,512
	Yok	50 (64,9)	27 (35,1)	
Lenf nodu metastazı	Var	6 (75,6)	2 (25,0)	0,478
	Yok	53 (62,4)	32 (37,6)	
Sonuç	Eksitus	9 (90,0)	1 (10,0)	0,065
	Yaşıyor	50 (60,2)	33 (39,8)	



Şekil 7. PCR ile β -katenin (CTNNB1) mutasyonu. 1.kuyu; marker 2. kuyu; negatif olgu, 3. kuyu; pozitif kontrol, 4.,5.,6.,7. kuyu; pozitif olgu, 8. kuyu negatif olgu.

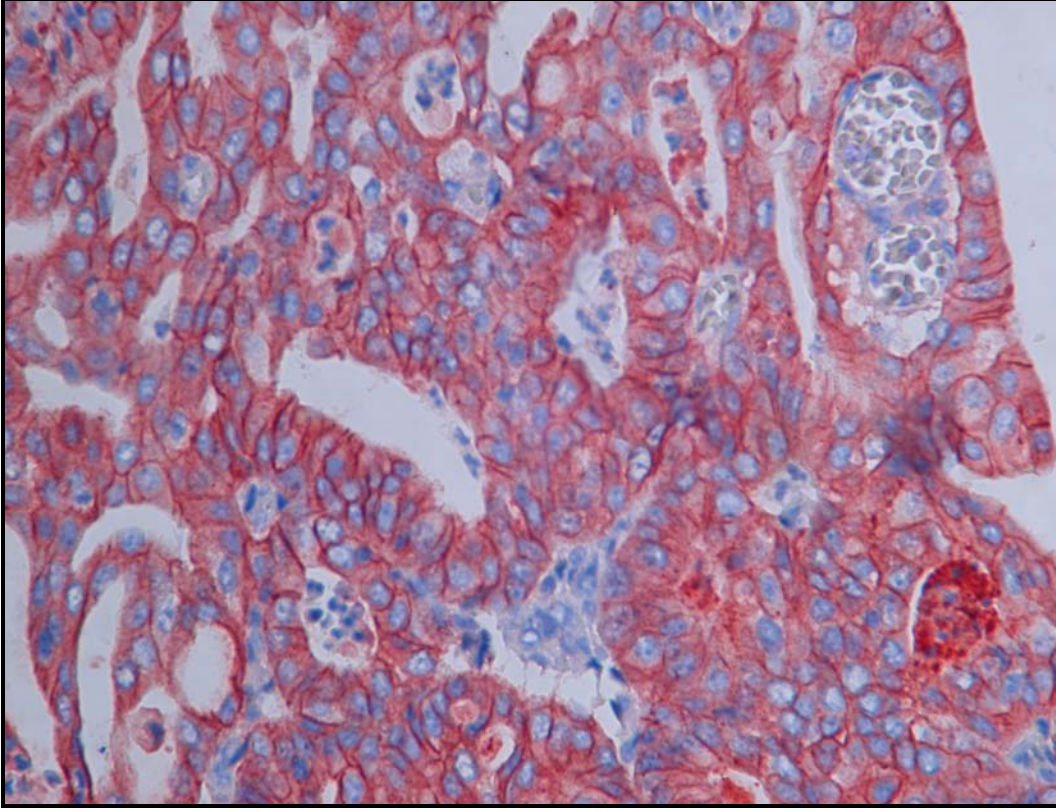
4.3. E-kaderin İmmünohistokimyasal Bulguları

E-kaderin 15 EH olgusundan 1'inde(% 6,7) 1(+), 1'inde (% 6,7) 2(+), 8'inde (% 53,3) 3(+), 5'inde ise (% 33,3) 4(+) membranöz boyanma göstermiştir. 93 EA olgusunun ise 6'sı (% 6,5) negatif; 20'si (% 21,5) 1(+); 20'si (%21,5) 2(+); 28'i (% 30,1) 3(+); 19'u (% 20,4) 4(+) membranöz pozitif boyanma göstermiştir. E-kaderinin klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi tablo 7'de özetlenmiştir.

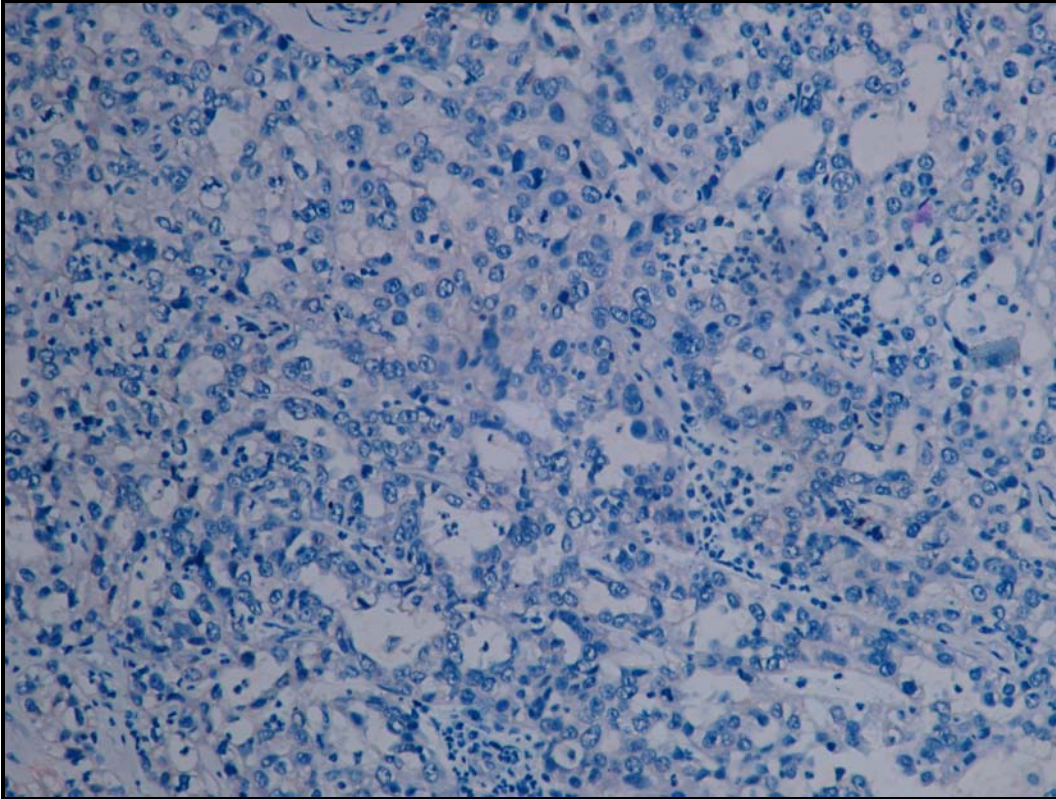
Tablo 8. E-kaderinin klinik ve histopatolojik parametreler ile ilişkisi

Parametreler		E-kaderin (-),1+,2+ n (%)	E-kaderin 3+, 4+ n (%)	p değeri
Evre	1	32 (% 44,4)	40 (% 55,6)	0,073
	2 +3	14 (% 66,7)	7 (% 33,3)	
Figo grade	1	8 (% 25,8)	23 (% 74,2)	0,0001
	2	17 (% 43,6)	22 (% 56,4)	
	3	21 (% 41,3)	2 (% 8,7)	
Myometrial invazyon	Var	26 (% 43,3)	34 (% 56,7)	0,111
	Yok	20 (% 60,6)	13 (% 39,4)	
Lenfovasküler invazyon	Var	24 (% 60,0)	16 (% 40,0)	0,0077
	Yok	22 (% 41,5)	31 (% 58,8)	
Servikal invazyon	Var	9 (% 56,3)	7 (% 43,8)	0,551
	Yok	37(% 48,1)	40 (% 51,9)	
Lenf nodu metastazı	Var	7 (% 87,5)	1 (% 12,5)	0,024
	Yok	39 (% 45,9)	46 (% 54,1)	
Sonuç	Eksitus	7 (% 70,0)	3 (% 30,0)	0,169
	Yaşıyor	39 (% 47,0)	44 (% 53,0)	

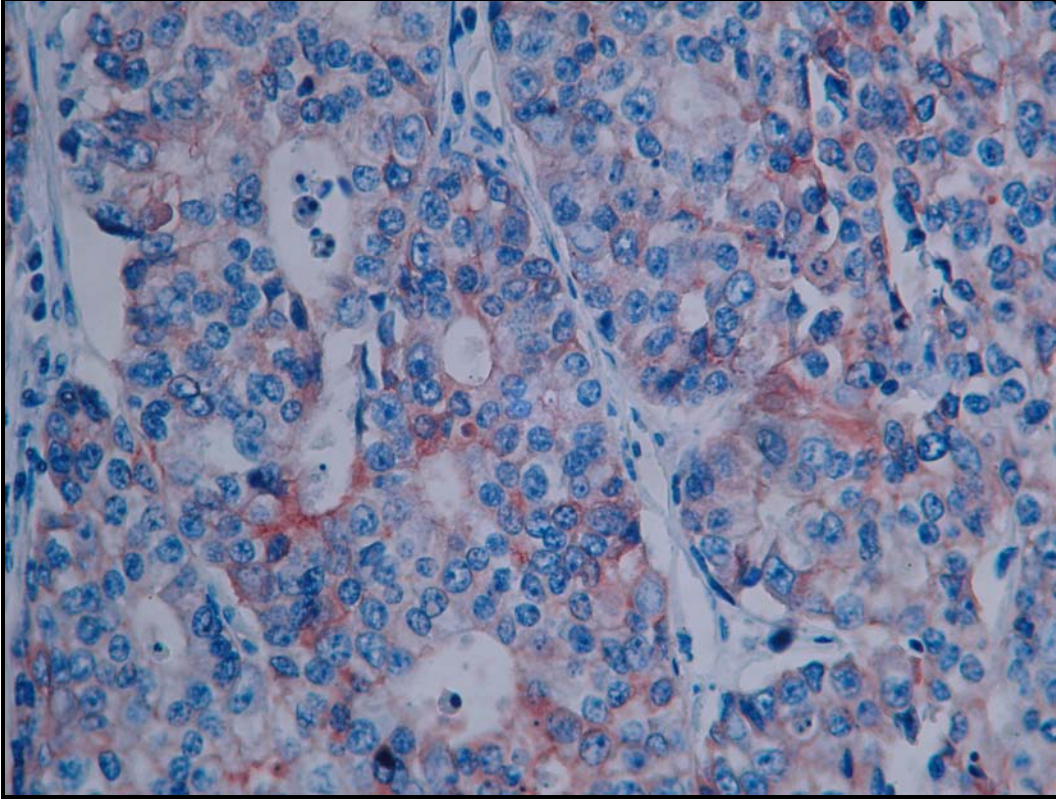
E-kaderinin prognostik parametrelerle ilişkisine bakıldığında; grade (p:0,0001), lenfovasküler invazyon (p:0,0077) ve lenf nodu metastazı (p:0,024) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Evre ile anlamlıya yakın ilişki saptanmıştır (p:0,073). Myometrial invazyon (0,111), servikal invazyon (p:0,551), ve sağkalım arasında ilişki saptanmamıştır.



Şekil 8. Figo grade 2 EA'da membranöz 4(+), boyanma. E-kaderinx400



Şekil 9. Figo grade 3 EA' da negatiflik. E-kaderinx200



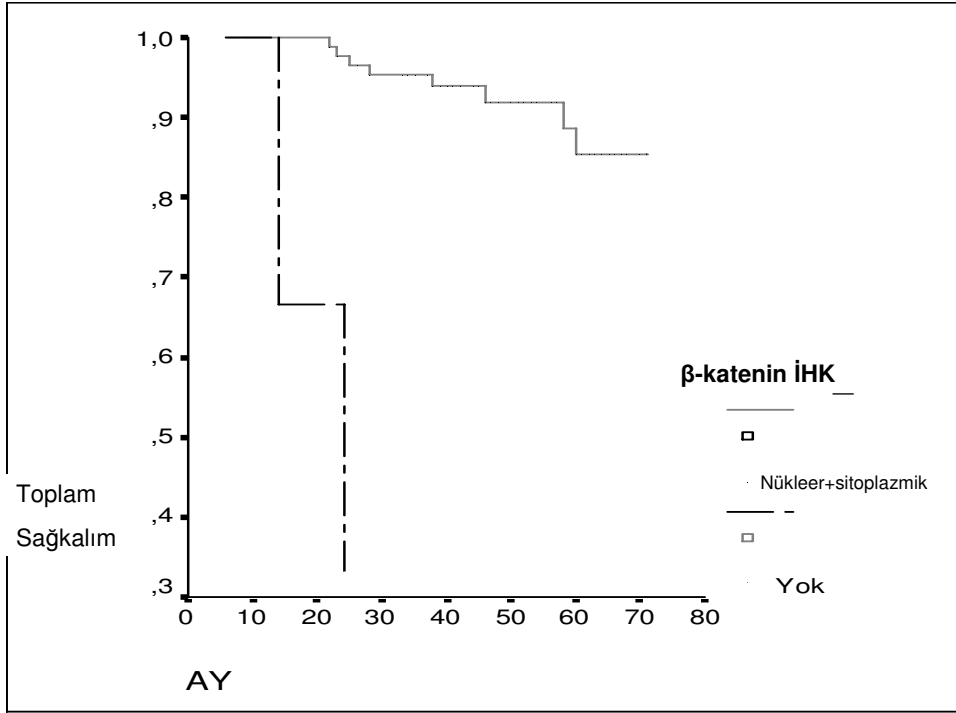
Şekil 10. Figo grade 3 membranöz 1(+), boyanma. E-kaderinx400

4.4. Sağkalım Sonuçları

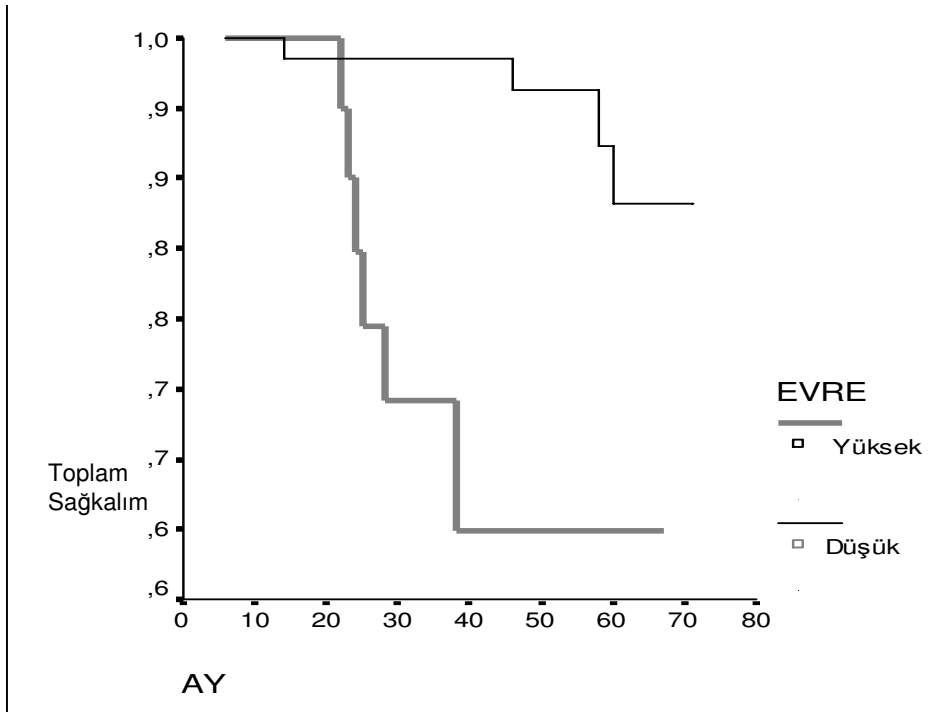
Sağkalım oranlarını belirlemek için yapılan Kaplan Meier analizinde immünohistokimyasal olarak β -katenin pozitif olgularda 5 yıllık yaşam oranı %85 iken negatif olgularda %33 (p 0,0001) olarak saptanmıştır. Beş yıllık yaşam oranları Figo grade 1 olgular için %100, grade 2 için % %83, grade 3 olgular için %65 olarak saptandı (p 0,0001). Düşük evredeki olguların 5 yıllık yaşam oranının %88, ileri evredekilerin ise %64 olduğu görüldü. Miyometrial invazyon olmayan ve miyometrial invazyon % 50'den az olan olgularda 5 yıllık yaşam oranı % 90 iken, miyometrial invazyon % 50'den fazla olan olgularda %71 (p:0,027) olduğu görüldü. Lenfovasküler invazyon olmayan olgularda 5 yıllık yaşam oranı % 100 iken lenfovasküler invazyonu olan olgularda % 60 (p:0,001) olduğu görüldü. Kaplan-Meier analiz sonuçları tablo 9'da özetlenmiştir. Yaşam eğrileri şekil 11-15'de gösterilmiştir.

Tablo 9.Yaşam olasılığı sonuçları (Kaplan-Meier analizi)

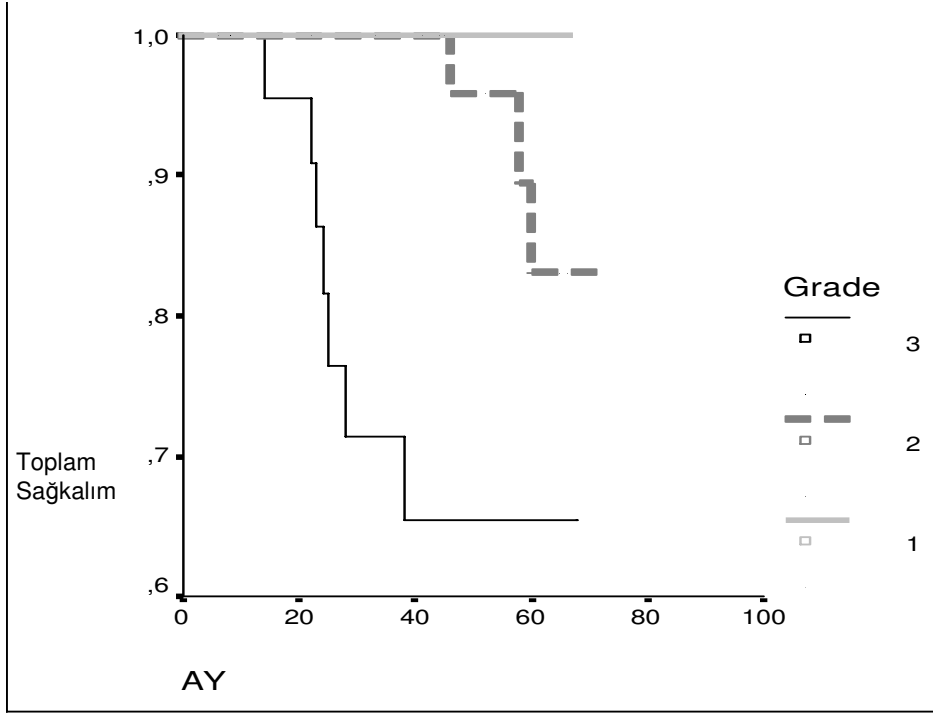
	Yaşam süresi (ay)				
	Ortalama	Ortanca	5 yıllık yaşam olasılığı (%)	Ölen / Toplam (n)	p değeri
β-katenin ihk					
Negatif	21	24	33	2/5	
Nükleer+ Sitoplazmik	67	71	85	8/88	0,0001
E-kaderin ihk					
Düşük	64	40	78	7/46	
Yüksek	68	52	88	3/47	0,120
β-katenin PCR					
Negatif	64	46	79	9/59	
Pozitif	67	47	90	1/34	0,077
Evre	Ortalama	Ortanca			
1	69	50,5	88	4/72	
2+3	53	35	64	6/21	0,0003
Grade					
1	49	50	100	0/31	
2	68	52	83	3/39	
3	53	38	65	7/23	0,0001
Servikal invazyon					
Var	61	36	86	2/16	
Yok	66	48	83	8/77	0,526
Lenfovasküler invazyon					
Var	62	41	60	10/40	
Yok	49	52	100	0/53	0,001
Myometrial invazyon					
% 50 üstü	62		71	7/33	
Yok+%50'ialtı	69		90	3/60	0,027



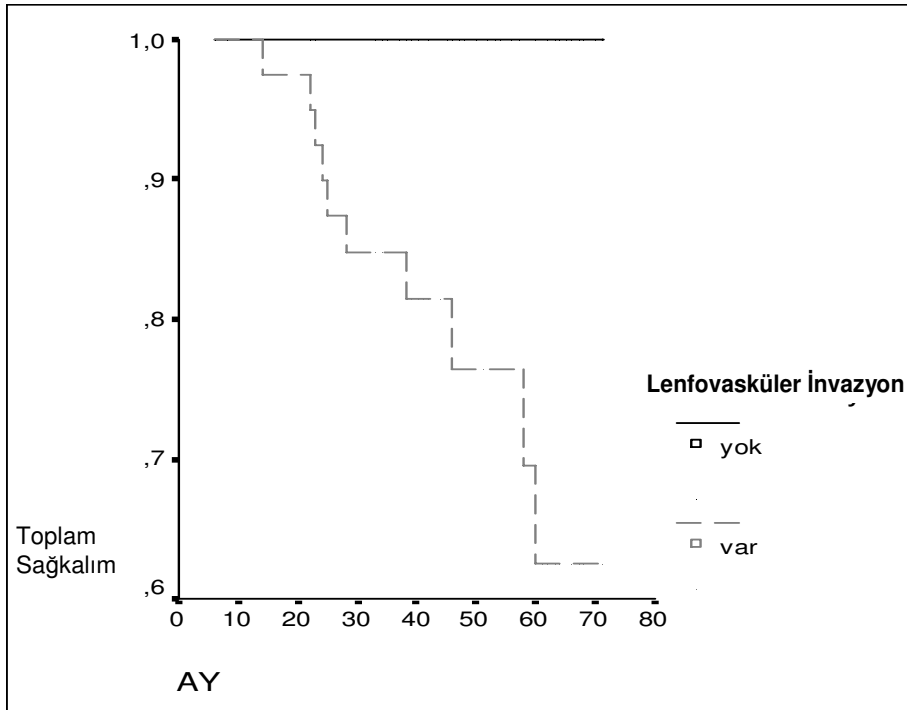
Şekil 11. β-katenin için kanser spesifik yaşam eğrisi



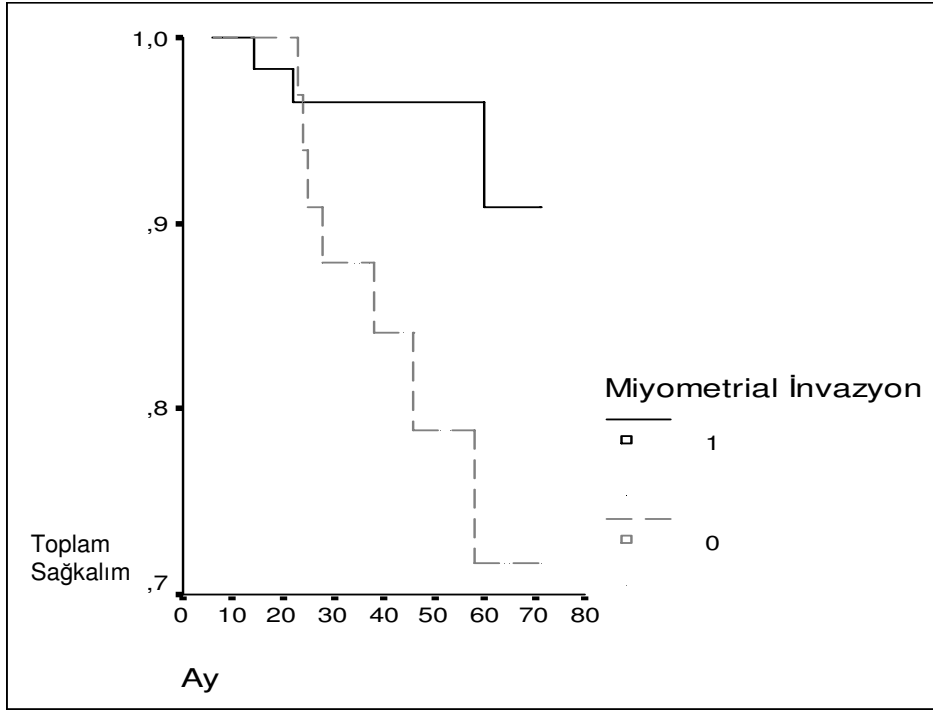
Şekil 12. EA'larda evre için kanser spesifik yaşam eğrisi



Şekil 13. EA'larda grade için kanser spesifik yaşam eğrisi



Şekil 14. EA'larda lenfovasküler invazyon için kanser spesifik yaşam eğrisi



Şekil 15. EA'larda miyometrial invazyon için kanser spesifik yaşam eğrisi

Tablo 10. Cox regresyon analiz sonuçları

	B	OR	%95 GA	p
Yaş	,108	1,1	(1,1-1,2)	0,022
Figo ileri evre	2,412	11,2	(2,2-55,8)	0,003
β katenin negatifliği	2,159	8,7	(1,1-70,4)	0,043

Yaşam olasılığını etkileyen bağımsız faktörler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir (Tablo 10). Evre, İmmünohistokimyasal olarak β katenin negatifliği ve yaş bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır. Yüksek evre, ölüm riskini 11,2 kat (%95 GA :2,2-55,8, $p= 0,003$), β katenin negatifliği 8,7 kat (%95 GA :1,1-70,4, $p=0,04$) ve ileri yaş 1,1 kat (%95 GA :1,1-1,2, $p=0,022$) arttırmaktadır.

5.TARTIŞMA

Endometrium kanserleri jinekolojik malignansiler içinde en sık görülen kanser tipidir⁵. Endometrial adenokarsinomların %80'inden fazlasını ise EA'lar oluşturur. Anovulatuvar siklus ve östrojen kullanımının EH ve EA insidansında artışa neden olduğu bilinmektedir¹⁵. EH'lerin sınıflandırılması; glandların arşitektürel yapısına ve glandüler epitelin sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır^{12,14,15}. Sınıflamanın asıl amacı karsinoma progresyon gösterme riskini belirlemektir. 1994 WHO sınıflamasının karsinoma progresyonu belirlemede yetersiz olduğu iddia edilse de halen yaygın olarak kullanılmaktadır¹⁴.

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör evredir. İlk olarak 1971 yılında klinik ağırlıklı tanımlanan FİGO evreleme sistemi 1988 yılında patolojik parametrelerin eklenmesi ile klinikopatolojik evreleme şeklini almıştır. 20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FİGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir. 1988 FIGO sınıflamasında Evre 1 olgular miyometrium invazyon derinliğine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır: 1A: Endometrium içine sınırlı, 1B: % 50'den az miyometrial invazyon, 1C: % 50 ya da daha fazla invazyon olarak sınıflanmıştır. Endomiyometrial bileşkenin düzensiz oluşunun özellikle yüzeysel myometrial invazyonu değerlendirmede zorluk yaratması ve hatalara yol açması ve en son FİGO verilerinin 5 yıllık survival açısından Evre 1A ve Evre 1B olguları arasında fark olmadığını göstermesi (% 92, % 91) yeni evrelemede 1A ve 1B alt gruplarının birleştirilmesi ile sonuçlanmıştır^{61,62}. Bizim çalışmamızda da, multivariate analizde evrenin bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür. Erken evre olgularda 5 yıllık yaşam oranı %88 iken ileri evre olgularda %64 olarak saptanmıştır.

FİGO evrelemesinde evre 2 kategorisine giren servikal invazyon 1988 sınıflamasında 2A: Yalnızca glandüler tutulum ve 2B: Stromal invazyon olarak ayrılmaktadır. Ancak glandüler tutulumun morfolojik bulguları net olarak tarif edilmemiştir. Prognostik çalışmalarda glandüler tutulumdan çok stromal invazyon varlığı sağkalım ya da ekstrauterin yayılım ile ilişkili bulunmuştur^{63,64}. Bu bulgular göz önüne alınarak yeni revize edilen evrelemede 2A alt grubu kaldırılmış ve yalnızca stromal invazyon varlığı Evre 2 olarak kalmıştır. Ancak hala servikal tutulumun bağımsız prognostik parametre olup olmadığı yönünde tartışmalar mevcuttur⁶⁵. Bizim

çalışmamızda da servikal invazyon olan ve olmayan olgularda 5 yıllık yaşam oranlarında anlamlı fark yoktur.

Endometrioid adenokarsinomlarda tümör derecesinin prognoz ile ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. En yaygın olarak kullanılan derecelendirme yapısal özellikler ve nükleer atipinin değerlendirildiği WHO/FİGO kriterlerine göre yapılan derecelendirmedir. Bu kriterler kullanıldığında Evre 1 ve Evre 2 olgularda 5 yıllık sağkalım oranları grade 1,2 ve 3 de sırasıyla % 96, %88 ve %69 olarak bulunmuştur⁶⁶. Boronow ve arkadaşlarının çalışmasında da evre 1, grade 1 olgularda 5 yıllık sağkalım %80 olarak saptanırken bu oran evre 1 derece 3 olgularda ise %50 olarak saptanmıştır⁶⁷. Bizim olgularımızda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1’de %100, grade 2’de %83, grade 3’de %65 olarak saptanmıştır. Univariate analizde bağımsız prognostik faktör olduğu görülmektedir.

Lenfovasküler invazyonun rekürrens, sağkalım ve lenf nodu metastazı açısından önemli bir prognostik faktör olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Briet ve arkadaşları, çalışmalarında cerrahi evreleme yapılan ve lenf nodu negatif bulunan olgularda lenfovasküler invazyonun relaps açısından bağımsız prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir⁶⁸. Lenfovasküler invazyon patoloji raporlarında sıklıkla yer alan bir parametre olmakla birlikte tekrarlanabilirliği ve gözlemciler arası uyumun düşük olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur^{69,70}. Çalışmamızda lenfovasküler invazyon olmayan olgularda 5 yıllık sağ kalım oranı % 100 iken, lenfovasküler invazyon olan olgularda % 60 olduğu görülmüştür. (p:0,001) Univariate analizde prognostik faktör olarak saptanmakla birlikte multivariate analizde gösterilememiştir.

β -katenin Wnt sinyal yolağında yer alan submembranöz bir proteindir, 3p21’de lokalizedir, CTNNB1 tarafından kodlanır. İmmünohistokimyasal yöntemle β -katenin normal proliferasyon döneminde endometriumlarda sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma göstermektedir. EA’larda tümörün differansiasyonuna bağlı olarak sitoplazmik ve membranöz pozitif boyanma izlenmektedir, tümör diferansiyasyonu azaldıkça pozitiflik de azalmaktadır^{4,71,72}.

Levy ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 15 endometriosiz, 15 EA, 15 proliferatif endometrium olgusunda yaptıkları çalışmada endometriosiz ve proliferatif endometrium olgularında β -katenin ile % 100 membranöz pozitif boyanma, EA

olgusunun 14'ünde membranöz pozitif boyanma saptanmış, ve 3 grup arasında istatistiksel fark saptanmamıştır⁷³.

CTNNB1 mutasyonları endometrium dışında mide, kolon, pankreas kanserlerinde de izlenir. Wei Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hepatoblastomların % 50'sinden fazlasında hepatosellüler karsinomların % 20'sinde CTNNB1 mutasyonu saptanmıştır⁷⁴.

CTNNB1 gen anormallikleri nükleer β -katenin birikimine neden olur. CTNNB1 mutasyonu ve nükleer β -katenin birikimi EA'ların % 20-40'ında saptanmaktadır^{4,75-79}. EH olgularında da skuamöz morul alanlarında nükleer pozitif boyanma ve mutasyon izlenmektedir^{4,41-43,75}. Bu bulgular PTEN ve k-RAS mutasyonları gibi CTNNB1 mutasyonunun da endometrial tümör gelişiminde erken basamaklarda rol oynadığını düşündürmektedir.

Moreno-Bueno ve arkadaşlarının 21 AEH, 95 EA, 33 nonendometrioid adenokarsinom olgusunu içeren çalışmalarında; AEH'lerde β -katenin ekspresyonu daha fazla olarak izlenmiş, ve β -katenin ile lezyonun histolojik tipi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken, β -katenin ile tümörün evresi arasında ilişki gösterilememiş ancak tümörün grade'i ile anlamlıya yakın ilişki saptanmıştır. (p:0,058). 21 AEH olgusunun 2'sinde (% 9,5) β -katenin mutasyonu ve bununla korele nükleositoplazmik β -katenin boyanması göstermişlerdir⁸⁰.

Saegusa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise β -katenin mutasyonu 24 AEH olgusunun 3'ünde (% 12,5) saptanmıştır⁸¹.

Bizim çalışmamızda ise AEH olgularının tamamında β -katenin ile membranöz ve sitoplazmik boyanma saptanmış, nükleer boyanma görülmemiştir. 15 AEH olgusunun 3'ünde (% 20) CTNNB1 mutasyonu saptadık. Bizim çalışmamız ve yukarıda bahsedilen diğer çalışmalarda AEH' de mutasyonun gösterilmesi, CTNNB1 mutasyonunun, MSI, KRAS ve PTEN mutasyonu gibi endometrioid neoplazilerin gelişiminde rol oynadığının kanıtı olabilir⁸².

Moreno-Bueno ve arkadaşlarının 95'i EA, 33'ü nonendometrioid adenokarsinom toplam 128 endometrial karsinom olgusunda yaptığı çalışmada, EA'ların % 31,2'sinde nükleer β -katenin ekspresyonu, nonendometrioid karsinomların ise % 3'ünde nükleer β -katenin ekspresyonu izlenmiş ve iki grup arasında istatistiksel fark anlamlı saptanmıştır (p:0,002). β -katenin mutasyonu ve nükleer β -katenin ekspresyonu arasında

da istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,0001$). β -katenin mutasyonu 14 EA (%14,9) olgusunda saptanmış ancak nonendometrioid adenokarsinom olgularında ise mutasyon görülmemiştir⁴².

Fukuchi ve arkadaşları % 17, M.Gui ve arkadaşları % 15, Moreno-Bueno ve arkadaşları %15, M. Saegusa ve arkadaşları ise % 22,9 oranında endometrioid adenokarsinomlarda CTNNB1 mutasyon saptamışlardır^{47,82-84}.

P.W. Schlosshauer ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada 32 EA olgusunun 6'sında (% 18) CTNNB1 mutasyonu saptanmıştır. Bu olguların 4'ü grade 1, 1'i grade 2, 1'i grade 3 EA olgusudur⁴¹.

R.S.Levy ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptıkları çalışmada; 10 proliferatif endometrium olgusunun tamamı, 15 düşük grade EA'un 14'ü β -katenin ile pozitif boyanırken, 14 seröz adenokarsinomun ise yalnızca 4'ü pozitif bulunmuştur. EA ve seröz adenokarsinom olgularında azalmış β -katenin ekspresyonu ile vasküler invazyon ($p:0,015$), endoservikal invazyon ($p:0,014$) ve lenf nodu metastazı ($p:0,004$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ancak miyometrial invazyon ve sağkalım ile ilişki saptanmamıştır⁸⁵.

Bizim çalışmamızda ise PCR ile CTNNB1 mutasyonu 93 EA olgusunun 34'ünde (% 36,6) saptandı. Bu olguların 18'i grade 1, 12'si grade 2, 4'ü ise grade 3'dü. İstatistiksel olarak CTNNB1 mutasyonu ile grade arasında anlamlı ilişki saptandı ($p 0,006$). Grade yükseldikçe mutasyon sıklığında azalma görüldü. CTNNB1 mutasyonu ile evre, miyometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı. Ancak β -katenin (CTNNB1) mutasyonu saptanan olgularda sağkalım ile anlamlıya yakın ilişki saptanmıştır ($p 0,065$). Mutasyon saptanan 34 olgunun sadece 1'i exitus olmuştur. İHK olarak ise β -katenin ile EA'ların 74'ünde (%79,6) sitoplazmik + membranöz, 14'ünde (% 15) nükleer boyanma izlendi. 5'inde (% 5,4) ise boyanma saptanmadı. Nükleer boyanan 14 olgunun 8'inde mutasyon saptanırken, mutasyon saptanan tüm olgularda membranöz ve sitoplazmik pozitif boyanma görülmüştür. β -katenin pozitifliği ile grade ($p:0,012$) ve sağkalım ($p:0,030$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. 5 yıllık yaşam oranı β -katenin pozitif olgularda %85 iken negatiflerde %33 olarak saptanmıştır. Univariate ve multivariate analizde β -katenin negatifliğinin bağımsız prognostik faktör olduğu görülmüştür.

E-kaderin hücreler arası yapışıklığı sağlar ve hücrenin hareketlilik özelliğinin yok olmasına neden olur. E-kaderin ekspresyonu azalan epitel hücrelerinde, diferansiyasyonun azaldığı ve hücrelerin göç kabiliyetlerinin arttığı belirlenmiştir. Böylece E-kaderinlerin invaziv özelliğe karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır⁵⁶.

Moreno-Bueno ve arkadaşlarının 2002'de 128 endometrial kanser olgusunda yaptığı çalışmada E-kaderin ekspresyonları ile evre arasında ilişki saptanmıştır (p:0,049). Diğer histopatolojik kriterler ile ilişki görülmemiştir. β -katenin ve E-kaderin ekspresyonları arasında korelasyon saptamışlardır (p:0,026). E- kaderin ekspresyonunun nonendometrioid adenokarsinomlarda EA'lara göre anlamlı olarak daha az olduğunu göstermişlerdir (p:0,001)⁸⁰.

Sakurai ve arkadaşlarının 30 endometrial kanser olgusunu içeren çalışmalarında, dedifferansiye tümörlerde daha düşük E-kaderin ekspresyonu saptamışlar (p<0,05). Derin myometrial invazyon (p<0,05), paraaortik lenf nodu metastazı (p<0,01) ile E-kaderin ekspresyon azlığı arasında istatistiksel olarak ilişki saptamışlardır. Multivariate analizde derin miyometrial invazyon, histolojik grade, nükleer grade, lenfovasküler invazyon ile E-kaderin ekspresyonu (p<0,05) arasında ilişki saptanmıştır⁸⁶.

Holcomb ve arkadaşları 76 endometrial kanser olgusunda yaptıkları çalışmada kötü diferansiye tümörlerde E-kaderinin daha az eksprese edildiğini (p< 0,01) göstermişler, servikal yayılım, pozitif peritoneal sitoloji (p:0,02) ve adneksiyal yayılım (p:0,01) ile E-kaderin arasında anlamlı ilişki saptamışlardır⁸⁷.

Scholten ve arkadaşlarının 225 endometrial kanser olgusundan oluşan geniş serilerinde E-kaderin, β -katenin ve α -katenin ile prognostik faktörler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Her üçünün de negatifliği ile histolojik olarak grade 3 arasında korelasyon saptanmıştır (p<0,001). Negatif E-kaderin ekspresyonunun nonendometrioid tümörlerde daha sık olduğunu göstermişlerdir (p:0,04). Kombine E-kaderin, α -katenin, β -katenin ekspresyonunu bağımsız prognostik faktör olarak belirtmişlerdir (p:0,02)⁴³.

R.S.Levy ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı çalışmada 14 endometrial seröz karsinom, 15 düşük grade EA ve 10 proliferatif endometrium olgusunda yaptıkları çalışmada proliferatif endometrium ile EA ve seröz adenokarsinom olguları arasında E-kaderin ekspresyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p<0,001). Proliferatif endometrium ile karşılaştırıldığında EA ve seröz adenokarsinomda E-kaderin ekspresyonunun azaldığını bulmuşlardır⁸⁵.

Bizim çalışmamızda E-kaderin, 15 EH olgusundan 1'inde(% 6,7) 1(+), 1'inde (% 6,7) 2(+), 8'inde (% 53,3) 3(+), 5'inde ise (% 33,3) 4(+) membranöz boyanma göstermiştir.

93 EA olgusunun ise 6'sı (% 6,5) negatif; 20'si (% 21,5) 1(+); 20'si (%21,5) 2(+); 28'i (% 30,1) 3(+); 19'u (% 20,4) 4(+) membranöz boyanma göstermiştir. Negatif, 1(+),2(+) olgular düşük, 3(+), 4(+) olguları ise yüksek E-kaderin ekspresyonu olan iki grupta değerlendirildiğinde düşük E-kaderin ekspresyonu ile Figo grade (p:0,0001), lenfovasküler invazyon (p:0,0077), lenf nodu metastazı (p:0,024) arasında ilişki saptadık. Evre, myometrial invazyon, servikal invazyon, ve sağkalım ile arasında istatistiksel ilişki saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da E-kaderin ile lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı arasında korelasyon görülmüş, E-kaderin ekspresyon kaybının tümörlerin invaziv potansiyelini artırdığını düşündürmüştür.

Sonuç olarak, CTNNB1 mutasyonunun atipik hiperplazilerde %20, endometrioid adenokarsinomlarda %36,6 oranında saptanması, bu mutasyonun endometrioid adenokarsinom gelişiminin erken dönemlerinde rol aldığını desteklemektedir. Multivariate analizde, negatif β -katenin ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olarak saptanması, endometrioid adenokarsinomlu olguların değerlendirilmesinde diğer klinikopatolojik prognostik faktörler ile birlikte immünohistokimyasal β -katenin ekspresyonunun da kullanılabileceğini düşündürmüştür.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya 15 EH ve 93 EA olgusu alınmıştır.
2. EH olgularının yaş ortalaması $51,55 \pm 9,41$ olup, en genç hasta 37, en yaşlı hasta 79 yaşındadır. EA olgularının yaş ortalaması $59,27 \pm 9,73$ olup, en genç hasta 39, en yaşlı hasta ise 78 yaşındadır.
3. EA olgularının 72'si (% 77,5) evre 1, 14'ü (% 15) evre 2, 7'si (% 7,5) evre 3'dür. Bu olguların 31'i (% 33,3) grade1, 39'u (% 41,9) grade2, 23'ü (% 24,7) grade 3 dür.
4. EA olgularının histopatolojik prognostik parametrelere göre dağılımı şöyledir:
 - 18 olguda (% 19,4) miyometrial invazyon yoktur. 42 olguda (% 45,2) miyometrial invazyon % 50'nin altındadır, 33 olguda (% 35,5) miyometrial invazyon % 50'nin üstündedir.
 - 53 (% 57) olguda lenfovasküler invazyon yoktur, 40 (% 43) olguda lenfovasküler invazyon vardır.
 - 77 (% 82,8) olguda servikal invazyon yoktur, 16 (% 17,2) olguda servikal invazyon vardır.
5. Endometrial hiperplazi olgularının tamamında β -katenin ile sitoplazmik + membranöz pozitif boyanma saptanmıştır. EA olgularının 74'ü (% 79,6) sitoplazmik + membranöz, 14'ü (% 15,1) nükleer pozitif boyanma göstermiş, 5 (% 5,4) olguda ise boyanma saptanmamıştır.
6. β -katenin pozitifliğinin grade ($p:0,012$) ve sağkalım ($p:0,030$) ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Grade yükseldikçe β -katenin pozitifliği azalmaktadır. Buna paralel olarak da β -katenin pozitif olgularda sağkalım oranı daha yüksektir. Kaplan Meier analizinde immünohistokimyasal olarak β -katenin pozitif olgularda 5 yıllık yaşam oranı %85 iken negatif olgularda %33 ($p:0,0001$) olarak saptanmıştır. Multivariate analizde β -katenin negatifliği bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.
7. CTNNB1 gen mutasyonu 15 EH olgusunun 3'ünde (% 20), 93 EA olgusunun ise 34'ünde (% 36,55) saptanmıştır. Figo grade 1 olguların % 58'inde β -katenin mutasyonu saptanırken, grade 3 olguların yalnızca % 17,4'ünde mutasyon tespit edilmiştir.

8. E-kaderin 15 EH olgusundan 1'inde(% 6,7) 1(+), 1'inde (% 6,7) 2(+), 8'inde (% 53,3) 3(+), 5'inde ise (% 33,3) 4(+) membranöz boyanma göstermiştir. 93 EA olgusunun ise 6'sı (% 6,5) negatif; 20'si (% 21,5) 1(+); 20'si (%21,5) 2(+); 28'i (% 30,1) 3(+); 19'u (% 20,4) 4(+) membranöz pozitif boyanma göstermiştir.
9. E-kaderin ekspresyonu ile grade (p:0,0001), lenfovasküler invazyon (p:0,0077) ve lenf nodu metastazı (p:0,024) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Multivariate ve univariate analizde anlamlı ilişki saptanamamıştır.
10. Beş yıllık yaşam oranları Figo grade 1 olgular için % 100, grade 2 için % 83, grade 3 olgular için % 65 olarak saptandı (p 0,0001).
11. Düşük evredeki olguların 5 yıllık yaşam oranının % 88, ileri evredekilerin ise % 64 olduğu görüldü.
12. Lenfovasküler invazyon olan olguların 5 yıllık yaşam olasılığı %60 iken olmayan olgularda ise % 100 bulunmuştur.
13. Multivariate analizde evre, β -katenin negatifliği ve yaş bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Crum CP.** The female genital tract. *In: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease.* 7th ed, China: Elsevier Saunders **2005**; 1059-1117.
2. www.saglik.gov.tr: erişim tarihi:29.07.2009.
3. **Bockman J.V.**Two pathogenetic types of endometrial carcinoma *Gynecol Oncol* **1993**;15:10-1741.
4. **Hecht L.J., Mutter .G.L** Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *J Clin Oncol* **2006**;24:4783-4791.
5. **Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ.**Endometrial Karsinom *in: , Kurman RJ Blaustein's Pathology of the female genital tract.*5th. ed. USA:Spinger, 501-559,**2002**.
6. **Nussbaum A.R,Sanders R.C,Jones M.D,** Neonatal uterine morphology as seen on real time US. *Radiology* **1977**;125:477.
7. **Sample W.F,Lippe B.M,Gyepes M.T,** :Gray-scale ultrasonography of the normal female pelvis *.Radiology* **1977**;125:477.
8. **Gray H.** The urogenital sistem. *In: Goss CM, ed. Anatomy of the human body,* 29 th ed. 1339-1265, **1973**.
9. www.createblog.com./indeks.php/t93799.html 2008 erişim tarihi 10.09.2009
10. **Kendall BS,Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, West MD, Kurman RJ.** Redrodusibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, and well differentiated carcinoma *The American Journal of Surgical Pathology* **1998**;22:1012-1019.
11. **Buckley CH, Fox H.** *Biopsy Pathology of the Endometrium.* 2th Ed, London: 338 Euston Road, London NW1, **2001**.
12. **RosaiJ.** *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.*9th Ed. A Times Mirror Company,Mosby, **2004**.
13. **Skov BG, Broholm H,Engel U,Franzman MB, Nielsen AL,Lauritzen AF,Skov T.** Comparison of the reproducibility of theWHO classifications 1975 and1994 of endometrial hyperplasia.*Internationel journal of Gynecological Pathology,* **1997**;16: 33-37.
14. **Tavassoli FA, Devilee P.** Tumours of the uterine corpus. *In: Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs.* Germany: IARCPress, : 217-257, **2003**

- 15. Steven G, Sirverberg MD.** Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol*, **2000**;13:309-327.
- 16. Tuzlali S, Yavuz E.** Endometrial küretaj materyallerinin değerlendirilmesi.XVII. Ulusal Patoloji Sempozyumu.Gaziantep, **2004**:111-114.
- 17. Matias-Guiu X, Catusus L,Bussaglia E,etal.** Moleculer Pathology of endometrial hiperplasia and carcinoma *Hum Pathol* **2001**;32: 569-577
- 18. Kurman RJ, Kaminski pf, Norris HJ.** The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'unterated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* **1985**;56: 403-12.
- 19. Tavassoli F, Kraus FT.**Endometrial lesionsin uteri resected for atypical endometrial hyperplasia.*Am J Clin Pathol* **1978**;70: 770-779.
- 20. Kurman RJ, Norris HJ.** Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hiperplasia from well- differentiated carcinoma.*Cancer*,**1982**;49: 2547-2559.
- 21. Hendrickson MR,Ross JC, Kempson RL.** Toward the development of morphologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* **1983**;7:819-838.
- 22. Ronnett BM, Seidman JD, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ.** Pathology of the endometrial hyperplasia and carcinoma. *In: Coukos G, Rubin SC. Cancer of the Uterus.* USA: Marcel Dekker 93-147 ,**2005**.
- 23. Ramirez NC, Lawrence WD.** *Uterus. In: Weidner, Cote, Suster, Weiss. Modern Surgical Pathology Volume 2.* Hong Kong: Saunders, 1327-1377,**2003**.
- 24. Zaino RJ.** Endometrial hyperplasia and carcinoma. *In: Fox H, Wells M. Haines and Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology Volume 1.* 5th ed, Spain: Churchill Livingstone, 443-495,**2003**.
- 25. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ et al.** Relationship between surgical-pathologic risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* **1991**; 40: 55–65.
- 26. Eren F.T,** Endometrium kanserlerinde prognostik.faktörler ve raporlama. 19. Ulusal Patoloji Kongresi 7-11 Ekim Kıbrıs **2009**:113-118.
- 27. Hendrickson MR, Longacie TA, Kempson RL.** The uterine corpus. *In: Mills, Carter, Greenson, Oberman, Reuter, Stoler. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Volume 3.* 4th ed, India: Lippincott Williams&Wilkins, 2435-2441,**2004**.
- 28. Anderson MC, Robboy SJ, Russell P, Morse A.** Endometrial carcinoma. *In: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P. Pathology of the Female Reproductive Tract.* China: Churchill Livingstone 331-359 ,**2002**.

- 29. Burkley CH, Fox H.** Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). *In: Burkley CH, Fox H. Biopsy Pathology of the Endometrium.* 2th ed, Italy: Arnold, 145-172, **2002**.
- 30. Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H** Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. *Hum Pathol* **2001**;32: 230-232.
- 31. Rosai J. Female reproductive system.** *In: Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* Volume 2. 9th ed, China: Mosby 1483-1761; **2004**.
- 32. Wheeler DJ, Bell KA, Kurman RJ et al.** Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathological correlation. *Am J Surg Pathol* **2000**; 24(6): 797-806.
- 33. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K.** Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol* **2001**;82(3):470–473.
- 34. Larson DM, Berg R, Shaw G et al.** Prognostic significance of DNA ploidy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **1999**;74: 356-360.
- 35. Jeon YT, Park I, Kim YB et al.** Steroid receptor expression in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett.* **2006**;239:198-204.
- 36. Stefansson IM, Salvesen HB, Immervoll H, Akslen LA.** Prognostic impact of histological grade and vascular invasion compared with tumour cell proliferation in endometrial carcinoma of endometrioid type. *Histopathology* **2004**;44:472– 479.
- 37. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Aletti G, Podratz KC.** Assessment of prognostic factors in stage IIIA endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2002**;86(1):38–44.
- 38. Prat J.** Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Path* **2004**; 35(6): 649-662.
- 39. Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, et al:** Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol* **2001**;97:417-422.
- 40. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM.** A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* **2000**; 24:1201–1208.
- 41. Schlosshauer PW, Pirog EC, Levine RL, Ellenson LH.** Mutational analysis of the CTNNB1 and APC genes in uterine endometrioid carcinoma. *Mod Pathol* **2000**; 13(10): 1066-1071.
- 42. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al.** Abnormalities of the APC/ β -catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* **2002**; 21:7981-7990.

- 43. Scholten AN, Aliredjo R, Creutzberg CL, Smit VTHBM.** Combined E-cadherin, α -catenin, and β -catenin expression is a favorable prognostic factor in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **2006**;16:1379-1385.
- 44. Shedden KA, Kshirsagar MP, Schwartz DR, et al.** Histologic type, organ of origin and Wnt pathway status: Effect on gene expression in ovarian and uterine carcinomas. *Clin Cancer Res* **2005**;11:2123-2131.
- 45. Irving JA, Catusus L, Gallardo A, et al.** Synchronous endometrioid carcinomas of the uterine corpus and ovary: alterations in the β -catenin (CTNNB1) pathway are associated with independent primary tumors and favorable prognosis. *Hum Pathol* **2005**;36: 605-619.
- 46. Jose Palacios ,Carlos Gamallo** Mutations in the β katenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinoma **1998**;58:1344-1347.
- 47. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, et al:** Beta katenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* **1998**;58:3526-3528.
- 48. Wei Y,et al,** Activation of β katenin in epithelial and mesenchmal hepatoblastomas.*Oncogene* **2000**;19:498.
- 49. Nisha Bansal, MD, Vimala Yendluri, MD, and Robert M. Wenham, MD, MS** The Molecular Biology of Endometrial Cancers and the Implications for Pathogenesis, Classification, and Targeted Therapies *Cancer Control* **2009**;16:8-13.
- 50. Kumar A, Abbas A, Fausto N, robbins and Cotran** *Pathologic basis of disease*. 7th ed. Elsevier Saunders. Pennsylvania.**2005**.
- 51. Frenette PS, Denisa D, Wagner DD:** Adhesion molecules-Part I, *N Engl J Med* **1996**;334:1527-1529.
- 52. Holtfreter J:** Significance of the cell membrane in embrionic processes, *Ann NYAcad Sci* **1948**;49:709-760.
- 53. Steinberg MS:** Does differential adhesion govern self-assembly processin histogenesis? Equilibrium configurations and the emergence of ahierarchy among populations of embrionic cells, *J Exp Zool* **1970**;173:395-434.
- 54. Behrens J:** Cadherins as determinants of tissuemorphology and supressors of invasion, *Acta Anat (Basel)* **1994**;149:165-169.
- 55. Alattia JR, Tong KI, Takeichi M, Ikura M:** Cadherins, *Methods Mol Biol* **2002**;172:199-210.

- 56. Lee SW:** H-cadherin, a novel growth inhibitory function and diminished expression in human breast cancer, *Nature Med* **1996**; 2:776-782.
- 57. Ozawa M, Ringwald M, Kemler R.:** Uvomorilin-catenin complex formation is regulated by a specific domain in the cytoplasmic region of the cell adhesion molecule, *Proc Natl Acad Sci, USA* **1990**; 87:4246-4250.
- 58. Nagafuchi A, Shirayoshi Y, Okazaki K, Yasuda K, Takeichi K:** Transformation of cell adhesion properties by exogenously introduced E-cadherin cDNA, *Nature Cancer* **1987**; 329:341-343.
- 59. Behrens J, Mareel MM, Van Roy F, Brichmeir W:** Dissecting tumor cell invasion: Epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion, *J Cell Biol* **1998**; 108:2435-2447.
- 60. Frixen U, Behrens J, Sachs M et al:** E-cadherin-mediated cell-cell adhesion prevents invasiveness of human carcinoma cell lines, *J Cell Biol* **1991**; 111:173-185.
- 61. Ali A, Black D, Soslow RA.** Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* **2007**; 26:115–123.
- 62. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al.** Carcinoma of the corpus uteri. *Int J Gynaecol and Obs.* **2007**; 23:114-117.
- 63. Jordan LB, Al-Nafussi A:** Clinicopathological study of the pattern and significance of cervical involvement in cases of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* **2002**; 12: 42-48.
- 64. Mariani A, Jebo TJ, Webb MJ et al:** Molecular and histopathological predictors of distant failure in endometrial cancer. *Cancer Det Prev* **2003**; 27:434-441.
- 65. Zaino RJ:** FIGO staging of endometrial adenocarcinoma; A critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* **2008**; 28: 1-9.
- 66. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP.** The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer* **1995**; 75:81–86.
- 67. Boronow RC, Morrow CP, Creasman WT.** Surgical staging in endometrial cancer: Clinical-pathologic findings of a prospective study. *Obstet Gynecol* **1984**; 63: 825–832.
- 68. Lax SF, Kurman RJ, Pizer ES, Wu L, Ronnett BM.** A binary architectural grading system for uterine endometrial endometrioid carcinoma has superior reproducibility compared with FIGO grading and identifies subsets of advanced stage tumors with favorable and unfavorable prognosis. *Am J Surg Pathol* **2000**; 24:1201–1208.

- 69. Briet JM, Hollema H, Roesink N:** Lymphovascular space involvement: an independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2005**;96:799-802.
- 70. Ambros R, Kurman R.** Identification of patients with stage 1 uterine endometrioid adenocarcinoma at high risk of recurrence by DNA ploidy, myometrial invasion and vascular invasion. *Gynecol Oncol* **1992**;45: 235-239.
- 71. D Llobet, J Pallares, A Yeramian, M Santacana, N Eritja, A Velasco, X Dolcet and X Matias-Guiu** Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints *J. Clin. Pathol* **2009**;62:777-785.
- 72. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA.** Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Mod Pathol* **2002**;15:1032–1037.
- 73. R S Levy, S Sharabi, D Benharroch, B Piura, N Sion-Vardy** Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and b-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **2008**;139: 226–232.
- 74. Wei Y, et al:** Activation of β katenin in epithelial and mesenchmal hepatoblastomas. *Oncogene* **2000**; 19:498.
- 75. D Llobet, J Pallares, A Yeramian, M Santacana, N Eritja, A Velasco, X Dolcet, X Matias-Guiu** Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints *J Clin Pathol* **2009**;62:777–785.
- 76. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda, et al.** Beta-catenin mutations in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* **1998**;58:3526–3528.
- 77. Kobayashi K, Sagae S, Nishioka Y, et al.** Mutations of the beta-catenin gene in endometrial carcinomas. *Jpn J Cancer Res* **1999**;90: 55–59.
- 78. Mirabelli-Primdahl L, Gryfe R, Kim H, et al.** Beta-catenin mutations are specific for colorectal carcinomas with microsatellite instability but occur in endometrial carcinomas irrespective of mutator pathway. *Cancer Res* **1999**;59:3346–3351.
- 79. Machin P, Catusus L, Pons C, et al.** CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum Pathol* **2002**;33:206–212.
- 80. G. Moreno-Bueno et al.** Abnormalities Of E- and P-caderin and catenin (β -, γ -catenin, and p120^{cas}) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia *Journal of pathology* **2003**;199: 471-478.
- 81. Saegusa M, Hashimura M, Yoshida T, Okayasu** β -catenin nuclear accumulation and aberrant nuclear expression during endometrial tumorigenesis. *Br J Cancer* **2001**; 84:209-217.

82. Matias-Guiu X, Catasus L ve ark Molecular pathology of endometrial hiperplasia and carcinoma *.Hum. Pathol* **2001**; 32: 569-577.

83. Moreno-Bueno G, Gamallo C, ve ark.. *Diag MolPathol* **2001**;10:116-122.

84. Saegusa M and okayasu I. Frequent nuclear beta-catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation. *J.pathol* **2001**; 194:59-67.

85. Levy R.S, Sharabi S, Piura B, Sion-Vardy N. mmp-2, timp-1, E-cadherin, and b-catenin expression in endometrial serous carcinoma compared with low-grade endometrial endometrioid carcinoma and proliferative endometrium *Acta Obstetricia et Gynecologica*. **2008**;87: 868-874.

86. Sakuragi N ishiya M, Ikeda K, ve ark .Decreased E-cadernin expression in endometrial carcinoma in assosiation with tumor dedifferentiation and deep myometrial invasion *Gynecol Oncol* **1994**;53:183-189.

87. Holcomb K, Delatorre R, Pedemonte B, McLeod C, Anderson L, Chambers J. E-cadherin expression in endmetrioid, papillary serous, and clear cel carcinoma of the endometrium. *Obstte Gynecol* **2002**;100:1290-1295.

Ek tablo 1. Çalışmaya alınan olguların , histopatolojik tanı, ihk buyanma ve PCR sonuçları

Biopsi no		EVRE	β-KATENİN İHK	β-KATENİN PCR	E- KADERİN
B190/05	Figo grade1	1A	stop + membranöz	negatif	e+++
B290-06	Figo grade 1	1A	stop + membranöz	pozitif	e +++
B18257/06	Figo grade 1	2B	stop + membranöz	pozitif	e +++++
B10012/04	Figo grade 1	1B	nükleer	negatif	e +++
B2765/06	Figo grade 1	2A	stop+ membranöz	pozitif	e ++
B3858/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	negatif	e +++++
B19125/06	Figo grade 1	1B	stop +membranöz	negatif	e +++
B12031/04	Figo grade 1	2B	nükleer	pozitif	e +++
B6146/03	Figo grade 1	1B	stop+ membranöz	pozitif	e +++
B4792/04	Figo grade 1	1B	stop+ membranöz	pozitif	e +
B7272/05	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B18440/06	Figo grade 1	3C	stop+ membranöz	pozitif	e+++++
B9487/05	Figo grade 1	1B	stop+ membranöz	negatif	e+++++
B7270/06	Figo grade 1	1A	stop+ membranöz	negatif	e+++
B5012/05	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e+
B3907/04	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B5732/04	Figo grade 1	1C	nükleer	pozitif	e +++
B16999/06	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	negatif	e++
B12803/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++++
B7242/05	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B789/05	Figo grade 1	1C	stop+membranöz	negatif	e+++
B14871/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e++
B15286/06	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	pozitif	e+++
B14601/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++
B16938/07	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++
B7273/04	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	negatif	e+++
B15449/05	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	pozitif	e+
B17538/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++++
B10099/06	Figo grade 1	1B	stop+membranöz	negatif	e+
B15287/04	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	pozitif	e++
B12399/04	Figo grade 1	1A	stop+membranöz	pozitif	e+++++
B1001/04	Figo grade 2	1C	nükleer	negatif	e+++++
B9734/03	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++++
B16418/04	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++++
B18199/03	Figo grade 2	1C	stop+membranöz	negatif	e+++
B876/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	pozitif	e++
B16727/04	Figo grade 2	2A	stop+membranöz	negatif	e++
B1332/04	Figo grade 2	2B	stop+membranöz	negatif	e+++++
B4352/04	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++++
B14450/03	Figo grade 2	1C	stop+membranöz	pozitif	e++
B20807/05	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B8261/04	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++++
B1646/04	Figo grade 2	1C	stop+membranöz	pozitif	e+
B75/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e++
B413/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++
B1164/05	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	pozitif	e+++
B17536/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	pozitif	e++
B15276/03	Figo grade 2	1C	nükleer	negatif	e+++++

B20308/04	Figo grade 2	1B	nükleer	negatif	e++
B8201/04	Figo grade 2	1A	nükleer	pozitif	e+
B7040/04	Figo grade 2	1C	stop+membranöz	negatif	e++++
B18530/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B13066/06	Figo grade 2	1B	nükleer	negatif	e++
B5030/04	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B6626/04	Figo grade 2	1B	negatif	negatif	e-
B14096/06	Figo grade 2	2B	nükleer	pozitif	e++
B10901/06	Figo grade 2	1A	stop+membranöz	negatif	e++++
B2741/04	Figo grade 2	1A	stop+membranöz	negatif	e++++
B323/06	Figo grade 2	2B	stop+membranöz	negatif	e++++
B13120/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e+++
B7487/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e++++
B14171/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	pozitif	e++
B6035/05	Figo grade 2	1C	stop+membranöz	pozitif	e+++
B19530/07	Figo grade 2	1A	stop +membranöz	pozitif	e+++
B21650/06	Figo grade 2	2B	stop+membranöz	negatif	e+++
B14776/05	Figo grade 2	1A	stop+membranöz	negatif	e+
B9836/06	Figo grade 2	2B	stop+membranöz	pozitif	e++
B17382/06	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e++
B14928/03	Figo grade 2	1B	stop+membranöz	negatif	e++
B4536/04	Figo grade 2	1A	stop +membranöz	negatif	e+
B14380/07	Figo grade 3	2B	nükleer	pozitif	e+
B16439/06	Figo grade 3	3C	nükleer	negatif	e+
B4243/06	Figo grade 3	1C	stop +membranöz	negatif	e+++
B8084/07	Figo grade 3	1C	stop +membranöz	negatif	negatif
B7405/04	Figo grade 3	1C	stop +membranöz	pozitif	negatif
B13758/06	Figo grade 3	1C	stop +membranöz	negatif	e+
B16590/06	Figo grade 3	2A	negatif	negatif	negatif
B5354/06	Figo grade 3	2A	stop +membranöz	negatif	e+
B90/07	Figo grade 3	2B	stop +membranöz	negatif	e+
B19062/05	Figo grade 3	3C	stop +membranöz	negatif	e+
B898/04	Figo grade 3	1A	stop+membranöz	negatif	e++
B13686/05	Figo grade 3	3C	negatif	negatif	e+
B18746/04	Figo grade 3	1C	stop+membranöz	negatif	e+
B4535/04	Figo grade 3	3C	stop+membranöz	negatif	e+
B1579/06	Figo grade 3	1C	negatif	negatif	negatif
B16331/07	Figo grade 3	1B	negatif	pozitif	negatif
B3461/04	Figo grade 3	1C	stop+membranöz	negatif	e++
B10638/05	Figo grade 3	1C	nükleer	negatif	e++
B6502/02	Figo grade 3	2B	stop+membranöz	negatif	e+++
B2172/04	Figo grade 3	3C	stop+membranöz	negatif	e++
B20727/06	Figo grade 3	1B	stop+membranöz	negatif	e+
B5091/04	Figo grade 3	3C	nükleer	pozitif	e+
B18365/04	Figo grade 3	1A	nükleer		e+

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Naciye ÖZEREN

Doğum Tarihi ve Yeri : 1977-Anamur

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yurt Mah. Süleyman Demirel Bul
Burcu Apt. Kat:6 No:12
Çukurova/Adana

Telefon : 0322 2399531

Fax : -

E-mail : naciyeerhan@hotmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : -

Görev Yerleri : 2002-2004 Eskibey Sağlık Ocağı
2004-2009 Çukurova Üniversitesi
Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim
Dalı

Dernek Üyelikleri : Çukurova Patoloji Derneği

Alınan Burslar : -

Yabancı Dil : İngilizce

