



**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATİPİSİZ ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ, ATİPİLİ ENDOMETRİAL  
HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİÖİD TİP ENDOMETRİAL  
ADENOKARSİNOMA OLGULARINDA SİKLİN D1, E-KADERİN VE HİF 1  
ALFA EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. YEŞİM YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2016**

**T.C.**  
**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ATİPİSİZ ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ, ATİPİLİ ENDOMETRİAL  
HİPERPLAZİ VE ENDOMETRİÖİD TİP ENDOMETRİAL  
ADENOKARSİNOMA OLGULARINDA SİKLİN D1, E-KADERİN VE HİF 1  
ALFA EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Yeşim YILDIRIM**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. Pınar ATASOY**

**KIRIKKALE**

**2016**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

Patoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

**Tez Savunma Tarihi:16/03/2016**

**Yrd. Doç. Dr. Mahi BALCI**

**Kırıkkale üniversitesi, Tıp Fakültesi**

**Patoloji AD**

**Jüri Başkanı**

**Prof. Dr. Pınar ATASOY**

**Yrd. Doç. Dr. Ayşenur AKATLI**

**Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi Malatya İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi**

**Patoloji AD**

**Patoloji AD**

**Üye**

**Üye**

## TEŞEKKÜR

Çalışmalarımı yönlendiren, araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de yetiştirme ve gelişmeye katkıda bulunan çok değerli sayın Prof. Dr.Pınar Atasoy'a,

Uzmanlık eğitimimiz süresince bilgi ve deneyimini bizimle paylaşan ve her konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam, Anabilim dalı başkanımız Yrd. Doç. Dr. Mahi Balcı'ya,

Uzun bir zaman önce aramızdan ayrılan, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek yetiştirme ve gelişmemize katkıları olan değerli hocam Prof. Dr. Önder Bozdoğan'a,

Meslek hayatına hazırlanmamızda emeğini ve sabrını esirgemeyerek özveri ile çalışan değerli hocam Yrd.Doç.Dr.Canan Altunkaya'ya,

Aramıza yeni katılmasına rağmen her zaman yanımızda olan ve desteğini, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Tuba Devrim'e teşekkürlerimi sunarım.

Arkadaşlık, dayanışma ve paylaşmayı en güzel şekilde yaşadığımız asistan arkadaşlarım, Dr.Sami Turan, Dr.Mustafa Emre Ercin, Dr.Fatma Benli Tanrıkulu, Dr.Dilara Yıldız, Dr.Gülten Sevim Aydın, Dr.Ayşe Özbek ve Dr.Gülhan Özdemir'e,

Uzmanlık eğitimimiz süresince verdikleri teknik destek ve uyumlu çalışma ortamına katkıları nedeniyle Uğur Esen'e, Selahattin Gönaylı'ya, Özlem Çakıroğlu'na, Muharrem Atlı'ya, Yasin Dilbaz'a ve Kübra Bozkurt'a teşekkür ederim.

Her zaman hoşgörü, sabır ve desteği ile yanımda olan eşim, oğlum ve aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Yeşim YILDIRIM

## ÖZET

Yıldırım Y., Atipili ve Atipisiz Endometrial Hiperplazi, Endometrioid Endometrial Adenokarsinoma Vakalarında Siklin D1, E-Kadherin ve Hif 1 Alfa İmmün Belirteçlerinin Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, KIRIKKALE, 2016.

**Amaç:** Bir çok çalışmada Siklin D1, E-Kadherin ve Hif 1 alfa ekspresyonları çeşitli malignitelerde (meme, akciğer, mide, serviks, mesane, özofagus) değerlendirilmiş ve karsinogenezde yer aldıkları öne sürülmüştür. Önceki çalışmalarda Siklin D1 ve E-kadherin ekspresyonları endometrial hiperplaziler ve endometrial karsinomalarda araştırılmış ve atipili endometrial hiperplazinin Tip I endometrial karsinoma için prekürsör lezyon olduğunu göstermişlerdir. Biz bu çalışmada Siklin D1, E-Kadherin ve Hif 1 Alfa ekspresyonlarını atipili, atipisiz endometrial hiperplazi ve endometrioid tip endometrial adenokarsinoma (Tip I) olgularında değerlendirerek tanıda yaşanan zorluklarda yardım edebileceğini demonstre etmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 20 adet endometrioid tip endometrial adenokarsinoma, 20 adet atipili endometrial hiperplazi, 20 adet atipisiz endometrial hiperplazi vakasında sitoplazmik membran ve nükleer D1, E-Kadherin ve Hif 1 Alfa ekspresyonları immünohistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Siklin D1 ve Hif 1 alfa ekspresyon düzeyleri endometrial adenokarsinoma da atipili endometrial hiperplaziye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.00$ ), ( $p=0.003$ ). Siklin D1 ve Hif 1 alfa ekspresyon düzeyleri endometrial adenokarsinoma da atipisiz endometrial hiperplaziye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. ( $p=0.00$ ). Siklin D1 ekspresyonu seviyesi atipili endometrial hiperplazide atipisiz endometrial hiperplaziye göre yüksek bulundu. ( $p=0.001$ ). Hif 1 alfa ekspresyonu açısından atipili endometrial hiperplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi vakaları arasında anlamlı fark yoktur ( $p=0.023$ ).

E-Kadherin ekspresyon düzeyi atipili endometrial hiperplazide, endometrioid endometrial adenokarsinomaya göre yüksek saptandı ( $p=0.002$ ). E-Kadherin ekspresyon düzeyi atipisiz endometrial hiperplazide atipili endometrial hiperplaziye göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı ( $p=0.00$ ).

**Sonuç:** Siklin D1 ve Hif 1 Alfa ekspresyonlarında beklendiği gibi atipisiz hiperplaziden atipili endometrial hiperplaziye, atipili endometrial hiperplaziden endometrioid adenokarsinomaya gidildikçe yükseklen düzeylerde ekspresyon göstermektedir. E-Kadherin ekspresyonunda ise aynı yönde azalma saptandı.

Endometrial tümörogenezde Siklin D-1 ve Hif 1 alfa ekspresyonundaki artışın eş zamanlı E-Kadherin immün reaktivitesinde azalması ayırıcı tanıda karşılaşılan zorluklarda yol gösterici olabileceği düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Endometrioid adenokarsinoma, endometrial hiperplazi, Siklin D1, E-Kadherin, Hif 1 alfa

## ABSTRACT

Yıldırım Y ., Investigation of Siklin D1, E-Kadherin and Hif 1 Alpha expressions in endometrial hyperplasia with and without atypia , endometrioid endometrial adenocarcinoma. Kırıkkale University, Pathology Department, Theses for specialist degree, KIRIKKALE, 2016

**Objective:** Many studies of cyclin D1, E-Cadherin and Hifi 1 alpha expression in various malignancies (breast, lung, stomach, cervix, bladder, esophagus) has been evaluated and proposed taken place in carcinogenesis. Previous studies that isinvestigating cyclin D1 and E-cadherin expression of endometrial hyperplasia with and without atypia and endometrial carcinomas, showed that the precursor lesion for type I endometrial carcinoma is endometrial hyperplasia with atypia. In this study, Siklin D1, E-Cadherin and Hif 1 alpha expression in the atypical, without atypia endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial adenocarcinoma (type I) will be helpfull for difficulties on diagnosis

**Material and Methods:** In our study cytoplasmic membranous and nuclear expressions of Siklin D1, E-Cadherin and Hif 1 alpha was evaluated by immunohistochemistrally in 20 endometrial hyperplasia with atypia, 20 endometrial hyperplasia without atypia, 20 endometrioid endometrial adenocarcinoma cases.

**Results:** Cyclin D1 and Hif 1 alpha expression levels were significantly higher in endometrial adenocarcinoma than in atypical endometrial hyperplasia ( $p=0.00$ ), ( $p=0.003$ ). Cyclin D1 and Hif 1 alpha expression levels were significantly higher in endometrial adenocarcinoma than in endometrial hyperplasia without hyperplasia ( $p=0.00$ ). Cyclin D1 expression levels were significantly higher in atypical endometrial hyperplasia than in endometrial hyperplasia without hyperplasia ( $p=0.001$ ). There was no significant difference Hif 1 alpha expression levels were significantly in atypical endometrial hyperplasia and endometrial hyperplasia without hyperplasia ( $p=0.023$ ).

E-Cadherin expression levels were higher in atypical endometrial hyperplasia than in endometrial adenocarcinoma ( $p=0.002$ ). E-Cadherin expression levels were significantly higher in endometrial hyperplasia without hyperplasia than in atypical endometrial hyperplasia ( $p=0.00$ ).

**Conclusion:** Cyclin D1 and Hif 1 alpha expression levels is higher, as expected, in endometrial endometrioid adenocarcinoma than in the atypical and without endometrial hyperplasia. The expression of E-cadherin was reduced in the same direction.

Increasing cyclin D-1 and Hif 1 alpha expression and decreasing E-Cadherin expression in endometrial tumorigenesis may be guidance for difficulties in differential diagnosis.

**Key words:** Endometrioid endometrial adenocarcinoma, endometrial hyperplasia, cyclin D-1, E-Cadherin, Hif 1 alpha.



## İÇİNDEKİLER

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR.....  | IV   |
| ÖZET.....  | V    |
| ABSTRACT.....  | VII  |
| KISALTMALAR.....   | XI   |
| RESİMLER.....  | XII  |
| TABLolar.....  | XIII |
| ŞEKİLLER.....  | XIII |
| 1. GİRİŞ.....  | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....   | 4    |
| 2.1 Uterus Embriyolojisi.....  | 4    |
| 2.2 Uterus Anatomisi ve Histolojisi.....                                   | 4    |
| 2.3 Normal Endometrium Morfolojisi ve Fizyolojisi.....                     | 5    |
| 2.4 Endometriyal Hiperplaziler.....  | 7    |
| 2.4.1 Atipisiz Hiperplaziler.....  | 8    |
| 2.4.2 Atipili Hiperplaziler.....   | 8    |
| 2.5 Endometrial Karsinomlar.....   | 10   |
| 2.5.1 İnsidans, Risk Faktörleri ve Etyopatogenez.....                      | 10   |
| 2.5.2 Karsinogenez Ve Endometrial Kanserlerde Moleküler Değişiklikler..... | 11   |
| 2.5.3 Makroskopik Özellikler.....  | 12   |
| 2.5.4 Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri.....                      | 13   |
| 2.5.5 Endometriyal Karsinom Histopatolojisi.....                           | 14   |
| 2.5.6 Endometrial Karsinomlarda Gradeleme.....                             | 18   |
| 2.5.7 Endometrial Karsinomlarda Evreleme.....                              | 20   |
| 2.5.8 Endometrial Kanserlerde Prognostik Faktörler.....                    | 22   |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM.....  | 30   |
| 3.1 Olguların seçilmesi.....   | 30   |
| 3.2 Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi.....                        | 30   |
| 3.3 İmmünohistokimya:.....   | 31   |
| 3.4 İmmünohistopatolojik değerlendirme.....                                | 31   |
| 3.5 Verilerin Analizi.....   | 32   |

|                 |    |
|-----------------|----|
| 4.BULGULAR..... | 33 |
| 5.TARTIŞMA..... | 48 |
| 6. SONUÇ.....   | 55 |
| Kaynakça .....  | 57 |



**KISALTMALAR**

|            |   |   |
|------------|---|---|
| C-erb-B2   | : | Her-2/neu   |
| CCND1      | : | Hücre siklusunun düzenlenmesinde rol alan siklin D1 |
| CTNNB1     | : | Katenin beta 1                                      |
| GSK3 beta  | : | Glikojen sentaz kinaz 3 beta                        |
| Hif 1 alfa | : | Hypoxia –inducible factor 1                         |
| K-Ras      | : | V-Ki-Ras2 Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene        |
| MAPK       | : | Mutasyon aktive edilmiş protein kinaz               |
| MELF       | : | Mikrokistik, elonge, fragmante                      |
| MSI        | : | Mikrosatellit instabilitesi                         |
| PI3K       | : | Fosfoinositid 3-kinaz                               |
| PAS        | : | Periodik asit shift                                 |
| pRb        | : | Retinoblastoma proteini                             |
| PTEN       | : | Fosfataz ve tensin homolog                          |
| SHK        | : | Skvamöz hücreli karsinoma                           |
| WHO        | : | Dünya sağlık örgütü                                 |

**RESİMLER**

- RESİM 4.1: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x40)
- RESİM 4.2: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x100)
- RESİM 4.3: Atipisiz endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x40)
- RESİM 4.4: Atipisiz endometrial hiperplazi'de E-Kaderin pozitifliği (x100)
- RESİM 4.5: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Hif 1 alfa pozitifliği (x100)
- RESİM 4.6: Atipili endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x100)
- RESİM 4.7: Atipili endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği(x200)
- RESİM 4.8: Atipili endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x100)
- RESİM 4.9: Atipili endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x200)
- RESİM 4.10: Atipili endometrial hiperplazi'de Hif 1 alfa pozitifliği (x40)
- RESİM 4.11: Endometrial adenokarsinomada Siklin D1 pozitifliği (x100)
- RESİM 4.12: Endometrial adenokarsinomada Siklin D1 pozitifliği (x200)
- RESİM 4.13: Endometrial adenokarsinomada E-kaderin pozitifliği (x100)
- RESİM 4.14: Endometrial adenokarsinomada E-kaderin pozitifliği (x200)
- RESİM 4.15: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x40)
- RESİM 4.16: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x100)
- RESİM 4.17: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x200)

## TABLolar

**Tablo 2.1.** Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1989

**Tablo 2.2.** Endometrium korpus tümörlerinde TNM evrelemesi

**Tablo 4.1.** Endometriod tip endometrial adenokarsinoma, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi olguların Siklin D1, E-Kaderin ve Hif 1 alfa ekspresyon H-skor değerlerinin dağılımı

## ŞEKİLLER

**Şekil 4.1** Endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında siklin d1 ekspresyonunun boxplot grafiği

**Şekil 4.2** endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında e-kaderin ekspresyonunun boxplot grafiği

**Şekil 4.3** Endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında Hif 1 alfa ekspresyonunun boxplot grafiği

## 1.GİRİŞ

Kadın genital sisteminin en invaziv malignitelerinden olan endometrial kanserler kadın tümörlerinde 5. , kansere bağlı ölümlerde ise 8. sırada yer almaktadır (1). Her yıl yaklaşık 150000 yeni vaka tanı almaktadır (2). Beyaz ırkta siyah ırka göre 2 kat fazla görülür (3).

Endometrial kanserler klinikopatolojik , immünohistokimyasal ve moleküler genetik olarak ; prognozu genellikle daha iyi olan Tip I ve tanı esnasında uterus dışına yayılım eğilimi olması sebebiyle prognozu kötü olan Tip II endometrial kanserler olarak iki ana gruba ayrılır (4). Tip I olarak bilinen endometrioid endometrial kanser, endometrial kanserlerin %70-80'nini oluşturur ve genellikle karşılanmamış östrojen uyarısı sonucu gelişen hiperplazi zemininde ortaya çıkar (5). Tip II endometrial kanserlerin öncü lezyonu ise atrofik endometrium zemininde gelişen endometrial intraepitelyal neoplazilerdir (6).

Endometrioid tip endometrial kansere prekürsör atipik hiperplazidir ve yeni çalışmalar bu prekürsör lezyonun ayrıtı tanısı, prognozu ve karsinom ile ilişkisini göstermeyi amaçlar. Atipik hiperplazinin iyi diferansiye endometrioid tip kanserden ayrımı son derece önemlidir. Endometrioid tip kanserler çoğunlukla hızlı ve kolay tanınır. Amaç, yeni çalışmalarda da ortaya konduğu üzere bazı iyi diferansiye endometrial kanserlerin atipik hiperplaziden ayrılmasıdır (6). İyi diferansiye endometrial kanser kesin tanısı histerektomi materyalinde myoinvazyonun saptanmasıyla konur. Bu ayımda 2 önemli özellik de kompleks glanduler yapı ve belirgin sitolojik atipidir (7).

Hücre siklusunun G1/S faz kontrol noktasında kritik rolü olan D tip siklinler tümör hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonundaki uyarınlarıdır (8). Endometrioid tip kanserlerde sıklıkla PI3K(Fosfoinositid 3-kinaz) yolağındaki mutasyonlar gösterilmiştir. Hücre siklusünde önemli rol alan Siklin D1, 11q13 kromozomunda yer alan hücre siklusunun düzenlenmesinde rol alan siklin D1 (CCND1) geninde kodlanmıştır (1). Siklin D1 siklusta G1'den S'ye ilerlemede rol

alan düzenleyici ve aynı zamanda bir protoonkogendir (9). Siklin D1 siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 ile etkileşerek hücre siklusunda G1'den S'ye ilerlemeyi sağlayan retinoblastoma proteinini (pRb) fosforile eder. GSK3 beta(Glikojen sentaz kinaz 3 ) ile düzenlenen Siklin D1 inaktivasyonu PI3K sinyal yolağını hedef alır. Siklin D1 aşırı ekspresyonu meme, akciğer, mesane, özefagus ve endometrial kanserlerde demonstre edilmiştir (1). Liang S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siklin D1'in endometrial karsinogenez gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür ve çalışma sonuçlarına göre basit hiperplazili hastaların %30'unda kompleks atipili hastaların %49'unda ,endometrioid kanserli hastaların %52'sinde, endometrial seröz kanserlerin %38'inde berrak hücreli kanserlerin %67'sinde Siklin D1 pozitifliği saptanmıştır (9). Bonzeno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Siklin D1 mutasyonunun neoplastik gelişimde rol aldığını göstermiştir (1).

Tümörün gelişim, invazyon ve metastazındaki en önemli iki basamak anormal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile hücreler arası bağlantı kaybıdır (4). Bir epitelyal hücre adezyon molekülü olan E cadherin sitoplazmik parçası hücre iskeletinin temel molekülü olan aktine bağlı olarak bulunan bir transmembran proteinidir. Alfa, beta ve gamma katenin gibi diğer sitoplazmik proteinlerle yakından ilişkilidir (10). Hücreler arasındaki bağlantı kaybı dolayısıyla E-cadherin ekspresyonu azalması epitelyal tümör hücrelerinde karşılaşılan bir durumdur (4). E-cadherin kaybı genellikle invaziv kanser hücrelerinin fenotipik özelliğidir. E-cadherin ekspresyonu birçok çalışmada normal, hiperplazik ve neoplastik endometrial örneklerde immünohistokimyasal yöntemlerle çalışılmış ve prognostik parametre olup olamayacağı araştırılmıştır (10). Daha önceki çalışmalarda proliferatif endometrium, papiller seröz kanser veya berrak hücreli karsinoma göre endometrioid endometrial kanserlerde E-cadherin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (4). Örneğin E kadenin ve alfa katenin ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada normal endometriumların % 16'sında, basit hiperplazili endometriumların %25'inde, atipik ve adenokarsinomlu olguların %33'ünde E cadherinin negatif olduğu demonstre edilmiştir. Atipik hiperplazi ve adenokarsinomlu örneklerde E cadherin ekspresyonunun belirgin olarak azalmasına karşın normal endometrial örneklerde E cadherin ekspresyonu güçlü ve homojendir (10). Sonuçta, endometrioid tip kanser oluşum aşamasında E cadherin ekspresyonunun azaldığı anlaşılmakta,

dolayısıyla bu belirleyici iyi bir tanısal ve prognostik parametre adayı gibi görünmektedir.

Hızlı büyüyen kanser hücrelerinin meydana getirdiği hipoksi çeşitli solid tümörlerin önemli bir özelliğidir (5). Asidoz ve azalmış besin durumu ile karakterli hipoksik mikroçevre hem hücrel hem genomik adaptasyon mekanizmaları gelişimini tetikler ki bu durum tümör hücrelerinin strese karşı dayanıklı olmasını ve tedaviye dirençli olmasını sağlar. Düşük oksijenli ortama hücrel adaptasyon, anjiogenez ve anaerobik solunumu tetikler. Tüm bu süreçler Hif 1 alfa transkript faktörü ile kontrol edilir (11). Hipoksinin uyardığı faktör 1 (hif-1), iki alt birimden oluşan heterodimerik bir komplekstir ve hücrenin hipoksiye adaptasyonunda görev alır (5). Hif 1 alfa proteininin sentezi fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve ERK mutasyon aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolları ile düzenlenir (12). Normal şartlarda Hif 1 alfa hidroksilasyon ile inaktive haldedir. Bakteri, östrojen gibi uyaranlar Hif 1 alfa aktivasyonunu tetiklese de asıl uyaran hipoksi maruziyetidir (11). Hipoksi Hif 1 alfanın glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu, onkogenез ve invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endometrial hiperplazilerin %61'inde, karsinomlarının ise %87'sinde Hif 1 alfa aşırı ekspresyonu saptanmıştır (13). Tümör invazyonu ve metastazı endometrial kanserlerde tedaviye etkiyi direk belirleyeceğinden tümörün agresif davranışını ve metastaz potansiyelini belirlemede yol gösterici olabilecek belirteçler yararlı olacaktır (5). Hif 1 alfanın aşırı ekspresyonu meme, mide , serviks, endometrial ve ovaryan kanserlerde mortalitedeki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14).



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Uterus Embriyolojisi

Kadın genital sistemi lateral Müllerian (paramezonefrik) duktus ve ürogenital sinüs (Müller kanalları) olmak üzere iki embriyolojik oluşumdan meydana gelir. 8. ve 9. haftalarda bu iki oluşumun füzyonu sonucunda uterovajinal primordium oluşur (15). Birleşmemiş kısımlardan fallop tüpleri, birleşmiş kısımlardan uterus ve vajinanın üst bölümü, ürogenital sinüsten ise vajinanın alt bölümü ve vestibül gelişir (16). 21. haftada uterus ve vajina oluşur (17).

Doğumda uterus, uterin korpus ve serviksten oluşmakta olup, serviks/fundus oranı 3-5/1'dir. Yani uterus büyük oranda serviksten oluşmakta olup, 4 cm uzunluğundadır (3). Endometrium 0,5 cm'den daha incedir ve postmenopozal kadınlardaki gibi inaktiftir (17).

### 2.2 Uterus Anatomisi ve Histolojisi

#### Uterus anatomisi

Uterus, pelviste mesane ile rektum arasında yer alan, serviks ve korpus bölümlerinden oluşan fibromuskuler bir organdır (18). Anatomik olarak korpusta tuba uterina giriş yerlerinin oluşturduğu çizginin üstüne fundus denir ve fundus, lateral kısımlarında tuba uterinanın intramural parçalarını (kornu) içerir. Korpusun serviks ile bağlantı kısmına istmus veya alt uterin segment denir (3). Yaşa, menstrüel sıklusa ve doğurganlığa bağlı değişmekle birlikte nulliparlarda uterus, 40-80 gr ağırlığında, 7-8 cm uzunluğunda ve 2,5 cm kalınlığındadır.

Uterus içindeki boşluk üçgen şeklinde yaklaşık 6 cm uzunluğundadır ve kavum uteri adını alır (18). 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 çıkmaz ile mesaneyle, arkada ise rektouterin çıkmaz (Douglas çıkmazı) ile rektum ile komşudur (19).

Uterusa, iki lateral (broad), bir anterior, bir posterior, iki uterosakral ve iki round ligament olmak üzere tutunan sekiz ligament mevcuttur. Broad ligament(ligamentum latum uteri) uterin damarları ve efferent lenfatik trunkusları barındırır. Uterus hipogastrik (internal iliak) arterden gelen sağ ve sol uterin arterden beslenir. Uterin ven arterleri takip ederek internal vene dökülür (19) .Uterin lenfatikler başlıca internal (hipogastrik), eksternal(parametrial-paraservikal), periaortik (koman iliak) ve inguinal olmak üzere zengin lenf nodu ağına drene olur (20).

### **Uterus Histolojisi**

Korpus uteri histolojik olarak en içte stratum bazale ve stratum fonksiyonaleden oluşan endometrial mukoza, onun dışında düz kas liflerinden ve lenfovasküler yapıdan oluşan myometrium ve en dışta korpus uteriye arkadan saran periton yaprağı seroza olmak üzere üç tabakadan oluşur. Gros incelemede histerektomi materyalinin anterior-posterior ayrımı için iki önemli ipucu şunlardır: 1) Periton uterin korpusu arkadan sardığından; uterin korpusun arkasında daha alt seviyededir. 2) Uterin korpusun tuba uterina birleşimi, round ligamentine posteriordan girer. Serviks uteri ise iç kısımda histolojik olarak tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks ve çok katlı keratinize skuamöz epitel ile dōşeli ekstoserviks ve bunun dışında fibromüsküler komponentleri bulunan servikal stromadan oluşur (21).

### **2.3 Normal Endometrium Morfolojisi ve Fizyolojisi**

Endometrial mukoza glandlardan ve stromadan meydana gelir. Derinde bazal tabaka yüzeyde fonksiyonel tabaka adını alır. Bazal tabaka; zayıf proliferatif endometrial glandlar- iğsi stromadan oluşur ve diğer epitelyal hücrelerin rezervuarını içerir, menstruasyon sonrasında rejenerer olur. Fonksiyonel tabaka ; yüzeye yakın olan kompaktum ve bazale yakın olan spongiosumdan oluşur. Stroma menstrüel siklus boyunca değişiklik gösteren stromal hücreler ve damarlardan oluşur (20). Normal endometrium; premenarşial, perimenarşial, reproduktif dönem,perimenopozal dönem

ve postmenopozal dönemde, hipotalamo-pituiter-ovaryan aksın etkisinde değişikler gösterir.

Endometrial hücrelerdeki siklik değişiklikler hipotalamus, hipofiz bezi ve overlerin birlikte çalışması ile kontrol edilir. Menstruel siklüs overdeki morfolojik değişiklikler neticesinde foliküler, ovulatuvar ve luteal olmak üzere 3 fazda incelenir. Endometrial siklüs proliferatif, sekretuar ve menstrüel faz olarak sınıflandırılır (22). Menstruel siklüs 28 gündür. Ondördüncü günde ovulasyon meydana gelir. Ovulasyondan sonra progesteronun etkisiyle sekretuar dönem (luteal faz), östrojenin etkisiyle de proliferatif (folliküler veya preovulatuvar) dönemle devam eder (23). Proliferatif fazın uzunluğu değişken olmakla birlikte histolojik olarak günden güne değişiklik göstermez. Ancak sekretuar faz günlere göre farklı morfolojilerle izlenir. Noyes ve arkadaşları sekretuar faz boyunca endometriumda meydana gelen morfolojik değişiklikleri değerlendirerek “endometrial günleme”yi tanımlamışlardır (24).

Ovulatuvar siklüs sırasındaki endometrial değişiklikler Noyes tarafından 5 ayrı faza ayrılmıştır (25; 26).

1. Menstruel endometrium: Endometrium ince fakat yoğundur. Bu fazda bezlerde yıkılma, damar ve stromada parçalanma olur.
2. Proliferatif faz: Bu fazda ovaryan folikül gelişimi ve östrojen salınımında artış olur. Başlarda glandlar ince ve tübüler halde iken, bu fazın sonuna doğru kıvrımlı haldedirler ve stroma kompakttır. Mitoz belirginleşir ve gland epitelinde psödostratifikasyon izlenir. Proliferasyon döneminde spiral damarlar stroma içinde gevşek kapiller bir aę oluşturur.
3. Sekresyon fazı: Ovulasyondan sonra endometrium östrojen ve progesterona karşı reaksiyon gösterir. Stromal elemanlar büyümeye devam ederken, yüksekliğin sabit kalmasıyla glandlarda ve spiral damarlarda kıvrılma ortaya çıkar. Gland epitelinde başlardaki subnükleer vakuolizasyonun (ovulasyonun göstergesi) daha sonra yerini supranükleer vakuolizasyon alır .
4. İmplantasyon fazı: Bu fazın en belirgin özelliği endometrial stromal ödemdir. Bu değişiklik östrojen ve progesteron aracılığıyla oluşturulmuş prostoglandin üretimine bağlı ortaya çıkar.
5. Endometrial yıkım fazı: Östrojen ve progesteron çekilmesiyle vazomotor reaksiyonlar, apoptoz, doku kaybı ve sonunda menstruasyon oluşur. Hormonal

çekilmeye bağılı olarak spiral arteriollerde ritmik vazokonstriksiyon ve relaksasyon meydana gelir. Bu reaksiyonlar sonucunda endometrial iskemi ve staza bağılı endometrial yıkım ortaya çıkar. Bu döngü son mestruasyona kadar devam eder (24). Postmenapozal dönemde fonksiyonel tabaka kaybolur, ince bir bazal tabaka izlenir. Serviks uteri; tek katlı silyalı kolumnar epitelden oluşan endoserviks; çok katlı non-keratinize, glikojen içeren skuamöz epitel ile döşeli ektoserviks; fibröz ve müküler komponentleri olan servikal stromadan oluşur (27).

#### **2.4 Endometriyal Hiperplaziler**

Endometriyal hiperplazi, klinikte anormal kanama ile kendini gösteren, histopatolojik olarak proliferatif endometriyum ile karşılaştırıldığında gland/stroma oranının artmasıyla birlikte çok sayıda kistik dilate, irregüler şekilli glandların proliferasyonu ile karakterizedir. Endometrial hiperplazi tanısı histopatolojik olarak nükleer, yapısal ve sitolojik anormalliklerin değerlendirilmesi ile konulur ve günümüzde daha çok kullanılan WHO klasifikasyonuna göre atipisiz ve atipili olarak ikiye ayrılır. Bunlar da basit ve kompleks olarak 2 alt tipe bölünür. Bu sınıflamanın amacı, hiperplazi tiplerinin kansere dönüşme olasılığını belirlemektir. Atipisiz hiperplazilerin %2'si; atipili hiperplazilerin %23'ü karsinoma yönünde ilerler (28). Son yapılan genel insidans çalışmasında atipili hiperplaziler 100.000'de 56; kompleksler ise 213 oranında tespit edilmiştir (29). Yapılan yeni çalışmalardan birinde atipisiz hiperplazi (basit ve kompleks) %10 karsinomaya ilerlerken atipili(basit ve kompleks) hiperplaziler de bu oran %40 olarak saptanmıştır. Burada da glandların kompleks arkitektürde olması karsinoma progresyonunu arttırsa da atipi kadar etkili olmadığı gösterilmiştir. Basit atipik hiperplaziler oldukça nadir olduğu için atipik hiperplazileri kompleks olarak kabul edebiliriz (28).

Endometrial hiperplaziler karşılanmamış östrojen uyarısının bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Hiperplazi saptanan hastalarda anovuluar sikluslar veya egzogen karşılanmamış östrojen kullanım öyküsü vardır (30). Hiperplaziye yol açan diğer risk faktörleri; obezite, nulliparite, polikistik over sendromu, erken menarş, geç menapoz, ekzojen östrojen kullanımı (hormone replasman tedavisi, tamoksifen kullanımı), östrojen salgılayan tümörler (granüloza hücreli tümör, tekoma), adrenal androjen salgılayan tümörleri (adrenal androjenlerin periferik dönüşümü) içerir (31; 32).

### 2.4.1 Atipisiz Hiperplaziler

Basit hiperplazilerde sellüeritesi artmış stroma içerisinde epiteli dışı doğru tomurcuklanan kistik genişlemiş glandlar ya da minimal derecede genişlemiş ancak sayıca artmış glandlar izlenebilir (28). Glandlar atipi içermeyen elonge nukleuslu psödostratifiye kolumnar epitel ile döşelidir. Mitotik aktivite değişiklik gösterir. Kompleks atipisiz hiperplazide ise gland yapıları lümene ve stromaya doğru dallanmalar ve tomurcuklanmalar gösterirken gland/ oranında gland lehine belirgin artış izlenir. Skuamöz epitel morülleri eşlik edebilir (6). Mitotik aktivite genellikle 10 BBA'da 5'ten azdır (28).

### 2.4.2 Atipili Hiperplaziler

Atipili hücreler stratifikasyon, polarite kaybı gösteren ve nukleositoplazmik oranları artmış hücrelerdir. Nukleuslar iri ve elongedir, nukleer membranda irregülarite, belirgin nukleol, berrak veya yoğun kromatin izlenir (6). Nukleuslar atipisiz hiperplazi ve proliferatif endometriumlardakine göre daha yuvarlaktır. Kromatinin nukleer membran boyunca kondanse olması nedeniyle nukleus her zaman berrak ya da veziküler görünür, nukleer atipi hem nitelik hem nicelik açısından değişkendir. Her gland atipik hücreler içermez, tek bir glandda hücrelerin bazıları atipik diğerleri normal olabilir. Nadir atipi gözardı edilebilir ancak dikkatlice bakmadan da fark ediliyorsa atipik hiperplazi tanısı konmalıdır (33). Basit atipili hiperplazi, nadirdir ve basit hiperplazi karakterindeki glandlarda hücre atipisi mevcuttur (6).

Atipili kompleks hiperplazi ile iyi diferansiye adenokarsinom ayırımını yapmak, özellikle az miktardaki küretaj materyallerinde, zordur. Mikroskopik olarak görülen polarite kaybıyla birlikte belirgin pleomorfizm düzensiz glandlarda kompleks dallanmalar, yaygın papiller formasyon solid ya da kribriform görüntüsüyle belirsiz glanduler pattern ve desmoplastik stroma; karsinom lehinedir (34; 35; 36; 37).

Hiperplazilerin hepsinde adenokarsinomlarda daha çok gözlenen, fibröz kor içeren intraglandüler papillalar, metaplastik değişiklikler ve stromada köpüksü histiyositler görülebilir (38). Bu durumlarda ayırımı öncelikle yardımcı olan stromal reaksiyon ve stromal invazyondur. Stromal invazyonu değerlendirmek için 3 kriter vardır; 1. Desmoplazi: Invazyonun olduğu stromada yoğun olan fibroblastlar ve normal

glandular patterni bozan fibrozis içerir. Proliferatif endometriumdaki stromal hücreler göre daha iğsidir. Stromal hücreler, proliferative endometrium ya da hiperplazideki bazofilik çıplak stromal hücrelerle karşılaştırıldığında kollajenin basısıyla, eozinofilik ve dalgalı görünümüne sahiptir. Ancak polip ya da alt uterin segment stroması içeren örneklerde bu kriterler değil karsinomadaki birleşik glanduler pattern dikkate alınır. 2. Yer yer kribriform yapı oluşturacak şekilde arasında stromanın izlenmediği birleşik glandüler pattern oluşması. 3. Yaygın papiller pattern. Sıklıkla bu papiller yapılar villoglanduler pattern gösterir. Fibrovasküler koru olmayan intraglanduler epitelyal papillalar invazyon olarak değil daha çok eozinofilik metaplazi ve kompleks hiperplazi lehinde değerlendirilir (32) . Bu kriterler karsinomu hiperplaziden ayırmada yardımcı olmakla birlikte her zaman kesin bir ayırım sağlayamamaktadır. Morfolojik kriterler yanında elektron mikroskopi, morfometrik teknikler, flow sitometri, immunhistokimya ve moleküler biyolojik teknikler iyi differansiye adenokarsinomu atipik hiperplaziden ayırmak için kullanılmış, ancak hiçbirinin morfolojiye üstünlüğü saptanmamıştır (31).

WHO sınıflamasındaki tanı kriterleri ele alındığında, gözlemciler arasında ve sınıflandırmada farklılıklar olduğundan 2000 yılında Endometrial Collaborative Grup tarafından EIN (Endometrial intraepitelyal neoplazi) sınıflandırması ortaya çıkmıştır. Bu sınıflamada endometrial lezyonlar klinik yönetimi belirlemek için; benign hiperplazi, endometrial intraepitelyal neoplazi ve endometrial karsinom olmak üzere üçe ayrılır. EIN sınıflamasında atipili endometrial hiperplazi, endometrioid tip adenokanserin prekürsör lezyonu olarak kabul edilmiş ve endometriyal intraepitelyal neoplazi olarak adlandırılmıştır. EIN tanısında 5 özellik mutlaka bulunmalıdır; 1) Glandular artış, 2) Çevre normal glandlardan farklı sitolojik özellikler, 3) Minimum 1 mm.lik lezyon boyutu, 4) Dejeneratif ya da hormonal nedenlerle ortaya çıkan benign lezyonlar dışlanmalı, 5) Kanser olmamalıdır (39) 2003 yılında WHO sınıflamasında EIN; genetik, histomorfolojik ve klinik sonuçlar birleştirilerek endometriyumun premalign lezyonu olarak kabul edilmiştir.

Endometriyal intraepitelyal neoplazi (EİN), seröz karsinomların prekürsörü olduğu öne sürülmektedir. Genellikle atrofik endometrial zeminde glandüler epitelde seröz karsinoma benzer atipik hücre proliferasyonu ile karakterlidir. Bu lezyona endometriyal karsinoma in situ veya yüzeysel seröz karsinom demek çok doğru

değildir. Çünkü uterus dışına veya peritona yayılabilmektedir. İnvaziv seröz veya berrak hücreli karsinom ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (40; 41).

## **2.5 Endometrial Karsinomlar**

### **2.5.1 İnsidans, Risk Faktörleri ve Etyopatogenez**

Kadın genital sisteminin en invaziv malignitelerinden olan endometrial kanserler kadın tümörlerinde 5., kansere bağlı ölümlerde ise 8.sırada yer almaktadır . Her yıl yaklaşık 150000 yeni vaka tanı almaktadır . Beyaz ırkta siyah ırka göre 2 kat fazla görülür (1; 4). Tipik olarak ileri yaşlarda ortaya çıkar; hastaların %80' i tanı aldığında menopozdadır (42). Ancak herhangi bir yaş grubunda da saptanabileceği gibi intrauterin gebelikte de bildirilmiştir (43). 40 yaş öncesi ortaya çıkan endometrial adenokarsinomaların çoğu endometrioid tip iyi-orta differansiyedir ve hastalığın erken evresindedir (44). Bunun aksine yaşlı hastalarda tanı anında hastalığın vire olması daha olasıdır (45).

Son zamanlarda kabul edilen endometrial karsinomların patogeneze göre ikiye ayrılmasıdır; bunlardan biri karşılanmamış östrojen seviyesi ile ilişkili hiperplaziler iken diğeri de novo gelişen tümörlerdir (46) . Olguların %80-85'ini östrojen bağımlı karsinomalar, geri kalan % 10-15'ini östrojen bağımlı olmayan karsinomalar oluşturur (47). En sık 55-60 yaşları arasında görülür. Östrojen ilişkili olan endometrial karsinomada risk faktörleri arasında obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon, erken menarş, geç menopoz, ekzojen östrojen kullanımı, infertilite ve parite sayısı, anovulatuvar sikluslar, polikistik over sendromu, sigara, beslenme biçimi,tamoxifen tedavisi alan meme kanserli hastalar, ailesel hikayesi sayılabilir. Ayrıca endojen östrojen salgılayan tümörler(granüloza hücreli tümör ve tekoma), karaciğer yetmezliği gibi östrojenin yıkılamadığı durumlar da endometrium adenokarsinomu için risk faktörleridir (48; 49). Klinik olarak postmenopozal kanama ya da düzensiz vajinal kanamaya neden olur (38).

## 2.5.2 Karsinogenez Ve Endometrial Kanselerde Moleküler Değişiklikler

### 2.5.2.1 Karsinogenez

Kanserler normal hücre büyümesinin ve farklılaşmasının bozulmasına veya hücre ölümünün engellenmesine neden olan çevresel veya genetik kökenli bazı değişiklikler sonucu gelişirler. Karsinogenezin temelinde öldürücü olmayan genetik hasar yatar. Genetik hasarın esas hedefi olan üç tür normal düzenleyici gen vardır.

- a) Büyüme uyarıcı proto-onkogenler
- b) Büyüme inhibe eden kanser baskılayıcı genler (tümör süpresör genler)
- c) Programlı hücre ölümü veya apoptozu düzenleyen genler

Üç gen türüne ek olarak hasara uğrayan DNA onarımını düzenleyen dördüncü bir gen türü de karsinogenezde önemli yer tutar (50).

Hanahan ve Weinberg kanser ile ilişkili genleri hücre fizyolojisindeki malign fenotipi belirleyen yedi temel değişiklik açısından ele almıştır. Bunlar;

- 1-Büyüme sinyallerinin kendi kendine yetmesi.
- 2-Büyüme inhibe eden sinyallere duyarsızlık
- 3-Apoptozisten kaçma
- 4-DNA onarımında defektler
- 5-Sınırsız çoğalma potansiyeli
- 6-Anjiogenezis
- 7-İnvazyon ve metastaz kabiliyeti (51).

### 2.5.2.2 Endometrial Kanselerde Moleküler Değişiklikler

Endometrial kanserler iki ana gruba ayrılırlar. Endometrioid tip endometrial kanserler olarak bilinen, daha iyi prognozlu olan Tip I, genellikle endometrial hiperplazi zemininde gelişir (2). Endometrioid tip, Tip I karsinomların prototipidir (49). Tip II endometrial kanserler ise atrofik endometrium ile ilişkilidir. Tip I



endometrial kanserlerin prekürsörü atipik hiperplazidir (2). Şeffaf hücreli ve seröz karsinomlar ise bu grubun prototipidir (49).

Tip 1 endometrial adenokarsinomlar MSI ve PTEN, PIK3CA, K-Ras, CTNNB1( $\beta$ -katenin) mutasyonları, tip 2 endometrial karsinomlar ise p53 mutasyonları ve kromozomal instabilite, heterozigosite kaybı, Her2/neu amplifikasyonu gösterirler (52).

Endometrial kanserlerin çoğu sporadiktir ancak 55 yaş öncesi tanı alan hastaların %5'inde aile öyküsü saptanmıştır (53).

Güncel olarak sporadik endometrial kanser tümörogenezi 2 farklı yolağa ayrılır. Sporadic endometrial kanserlerin çoğu (%70-80) tip I dir ve östrojen ilişkili yolla gelişir. Bunlar karşılanmamış östrojen uyarısı yani endometrial hiperplazilerle ilişkililik ikinci tip östrojen bağımsız yolla olan atofi ile ilişkilendirilir (54; 55).

### **Endometrioid (Tip I ) Kanserde ve Nonendometrioid (Tip II) Kanserde Moleküler Değişiklikler**

Endometrioid kanserdeki genetik değişiklikler hücre adezyonu ve sinyal iletiminden sorumlu hücre membran proteinlerini etkiler.

Tip I endometrial kanserlerde 4 ana genetik değişiklik saptanmıştır; PTEN tümör supressör gen inhibisyonu, çapraz tamir gen değişikliğine bağlı mikrosatelit instabilitesi, K-ras protoonkogeninde mutasyon ve  $\beta$ -katenin gen değişikliği (56; 57; 58) . Pp53 mutasyonu ve Her2/neu onkogeninin aşırı sentezlenmesi ise Tip II (seröz ve berrak hücreli) endometrial kanserlerde görülen 2 önemli genetik değişikliktir (59).

### **2.5.3 Makroskopik Özellikler**

Makroskopik olarak; tümör genellikle tek, yumuşak, açık kahverengi-beyaz renkte ekzofitik kitle şeklindedir. Sesil, polipoid, lokalize kitle, nodül veya diffüz irregüler kalınlaşmış plak şeklinde de olabilir. Hemoraji ve özellikle az differansiye tümörlerde nekroz izlenebilir (60)

Genellikle uterusun korpus bölgesi tutulur ve küçük boyutlarda uterusabüymeye yol açmayabilir. Diffüz ya da fokal, ülser, ekzofitik ya da nodüler olabilir. Fundusu ya da alt uterin segmenti de tutabilir (3). Ülsere yüzey altında myometriyum içerisinde yumuşak ya da sert beyaz renkli tümör odakları izlenebilir (47).

#### **2.5.4 Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri**

Endometrial karsinomlar WHO 2003 sınıflamasına göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (47):

##### 1. Endometrioid adenokarsinom

-Skvamöz diferansiyon gösteren varyant

-Villoglandüler varyant

-Sekretuar varyant

-Silyalı hücreli varyant

##### 2. Müsinöz adenokarsinom

##### 3. Seröz adenokarsinom

##### 4. Şeffaf hücreli adenokarsinom

##### 5. Mikst tip adenokarsinom

##### 6. Skvamöz hücreli karsinom (SCC)

##### 7. Transizyonel hücreli karsinom

##### 8. Küçük hücreli karsinom

##### 9. İndiferansiye karsinom

## 2.5.5 Endometriyal Karsinom Histopatolojisi

### 2.5.5.1 Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid adenokarsinomlar, endometrial malign epitelyal tümörlerin %80'ini oluşturmaktadır (61; 62). 2. dekadadan 8. dekada kadar her yaşta ( ortalama 59 yaşında) görülebilir. Nadiren 40 yaş altında da görülür(%1-8). Genelde anormal vajinal kanama ile semptom verir, nadiren asemptomatiktir (63; 64; 65). Servikal smear ile kesin tanısı zordur, endometriyal biyopsi veya küretaj ile kesin tanı daha olasıdır (66). Alt uterin segmente uzanım siktir ancak serviks yaklaşık olarak %20 olguda infiltredir. %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücreli alan içermez. Endometrioid adenokarsinomalar iyi (Grade I %50), orta (Grade II %35) ve az differansiye (Grade III %15) olarak gruplandırılır. *Gradeleme*de yapısal ve nükleer özellikler göz önüne alınmaktadır. Yapısal (histolojik) *grade* solid alanların oranına (Tablo-3), nükleer *grade* ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre değerlendirilmektedir (61).

Mikroskopik olarak tümör derecesine göre morfolojisi değişkenlik göstermektedir. Stratifiye veya psödostratifiye kolumnar hücrelerden oluşan, sırt sırta vermiş glandüler yapılardan meydana gelir. Glandlar; küçük, büyük, kistik, oval, angüler olabileceği gibi anastomoz gösteren kribriform yapılardan da oluşabilir. Bunlar sırt sırta vermiştir ve aralarında stroma yoktur. Gland lümenlerinde kolorektal karsinomalarda görüldüğü gibi "dirty necrosis" adı verilen hücresel debri olabilir (67). Stroma çoğunlukla izlenmez ancak görülürse desmoplastik görünümde ve tümör nekrozunun bir bulgusu olan köpüksü histiositleri bulundurur bu da karsinoma invazyonu için iyi bir belirleyicidir (68).

-Skuamöz diferansiasyon gösteren varyant: Skuamöz diferansiasyon %20-50 oranında izlenmektedir. Skuamöz diferansiasyonun tanı kriterleri; keratinizasyon, intersellüler köprüler, gland oluşturmaksızın tabaka halinde büyüme, belirgin hücre sınırları, eozinofilik sitoplazma, nükleo/sitoplazma oranının artmasıdır (47; 69).

-Villoglandüler varyant: En sık görülen endometrioid adenokarsinom varyantıdır. Düşük gradeli endometrioid karsinom olan bu varyant histolojik olarak uzun, kalın

fibrovasküler kor içeren villöz papillalardan oluşur. Diğer papiller endometrial lezyonlardan (papiller seröz karsinoma vs. ) ayrımı önemlidir (70; 71).

-Sekretuar varyant: Sıklıkla hormonal terapi ile ilişkilidir ve düşük gradelidir . Histopatolojik olarak 17.gün sekretuar endometriuma benzer subnükleer vakuoller içeren neoplastik glandlar ile karakterizedir ve komşu etkilenmeyen endometriumda ileri evre sekretuar endometrial glandlar eşlik eder (72) . Histolojik olarak subnükleer ve supranükleer sitoplazmik vakuoller içeren sekretuar endometrium benzeri morfoloji gösterir (73). İyi prognozludur (72).

Silyalı hücreli varyant: Genellikle düşük gradelidir. Malign glandların çoğunluğu tubül benzeri yapı oluşturur. Hücreler genellikle eozinofilik sitoplazmalıdır ve silya bulundurur (74; 75).

#### **2.5.5.2 Müsinöz Adenokarsinom:**

Fazla miktarda müsin sekresyonu ile karakterize bu alt tip evre I endometriyal adenokarsinomların yaklaşık %1-9'unu oluşturur (76; 77; 78). Dağılık (intraluminal) müsin varlığı klasik endometrial adenokarsinomada da saptanabilir (62). Histopatolojik olarak berrak hücreli adenokarsinomlar da çok miktarda intraluminal müsin barındırabilirler. Ancak sadece müsinöz adenokarsinomlarda müsin intrastoplazmikdir . Bazı müsinöz adenokarsinomlarda mikroglandüler patern görülebilir ve bu durum endoserviksın mikroglandüler hiperplazisinden ayırıcı tanı gücü yaratabilir (79). Bu neoplaziler mikroglandüler karsinom olarak sınıflandırılmaktadır (80). Ayrıca nadir de olsa endometriumun müsinöz adenokarsinomları intestinal diferansiyon gösterebilir ve çok sayıda goblet hücresi içerebilir.

büyük çoğunluğu grade I olan müsinöz adenokarsinomların gradelemesi endometrioid adenokarsinomlarda olduğu gibidir. Prognozları da diğer düşük dereceli endometriyal kanserler gibi genellikle iyidir (80).

### 2.5.5.3 Seröz Adenokarsinom:

Endometrial adenokanserin, overin papiller seröz karsinomunu taklit eden oldukça agresif formudur (81; 82). Tip II endometrial kanserlerdir (83). Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriyumdan gelişir (84). Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler koru döşeyen pleomorfik, belirgin atipi (pleomorfizm, hiperkromazi, dev nükleol) sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Mitoz sıktır, yaygın nekroz ve psammom cismi (%30) ile belirgin myometrial invazyon gösterir (85). Glandüler ve solid alanlar olabilir. İmmünohistokimyasal olarak diffüz kuvvetli p53 immünreaktivitesi gösterir. Yama şeklinde p16 pozitivitesi bulunurken hormon reseptörleri negatiftir. Böylelikle papiller olanlar villoglandular tip endometrioid adenokarsinomadan ayrılabilir. Overin papiller seröz karsinomasında ise WT-1 negatifliği ile ayrılabilir (86). Uterin, adneksial, lenfatik ve vasküler invazyon gösteren oldukça agresif bir tümördür. Prognoz kötüdür.

### 2.5.5.4 Berrak Hücreli Karsinom

Geçmişte renal hücreli karsinoma benzetildiği için mezonefrik orijinli olduğu düşünülen bu tümör mülleriyen kökenlidir (87; 88). Endometrium karsinomlarının %1-6'sını oluşturan bu tümör tipinde solid, papiller, tubuler ve kistik paternlerde stoplazmik büyük miktarda glikojen içeren belirgin sellüler kontürleri olan berrak sitoplazmalı veya hobnail şeklinde büyük hücreler görülür (89) . Bu hücreler intrasitoplazmik glikojen nedeniyle PAS (+) ve diastaz (-) olarak izlenir. Nükleer atipi ve mitoz belirgindir. Stromada seröz karsinomdan farklı olarak hyalinizasyon belirgindir ve immunhistokimyasal olarak daha az oranda p53 (+)'liği gösterir (90) . Hastaların çoğu postmenopozaldır ve vajen ve serviksin benzer tümöründeki gibi intrauterine diestilbestrol maruziyeti ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (87).

#### **2.5.5.5 Mikst Tip Adenokarsinom:**

Tip I endometrial (endometrioid, varyantları ya da müsinöz karsinom) ve Tip II karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) karışımından oluşur. Minör komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir (91).

#### **2.5.5.6 Skuamöz Hücreli Karsinoma**

Endometriumda oldukça nadir görülen bir tümördür. Servikal skuamöz hücreli karsinomanın yayılımından ayrılması açısından önem kazanır (92; 93). Endometrit, pyometra, endometriumun benign skuamöz metaplazisi ile ilişkilidir (94). Bu tanının verilebilmesi için hastanede eş zamanlı endometrial adenokarsinoma olmamalı ve serviks yayılımı ekarte edilmiş olmalıdır (95). Skuamöz verrüköz karsinom da primer olarak endometriumda görülebilir (93).

#### **2.5.5.7 Transizyonel Hücreli Karsinom:**

Sitolojik özellikleri açısından ürotelyal/transizyonel hücelere benzer, polipoid ve papiller büyüme patterni gösterir (96; 97). Yaşlı hastalarda rastlanan ve agresif davranışlı olan bu tip sıklıkla grade 2-3'tür (98).

#### **2.5.5.8 Küçük Hücreli Karsinom:**

Genellikle makroskopik olarak diffüz infiltratif bazen de polipoid olarak görülen invaziv tümörlerdir (99). Mikroskopik özellikler daha sıklıkla yerleşim gösterdiği serviksteği gibidir (100). Oldukça nadirdir, %1 görülür. Tümör hücreleri nöroendokrin belirleyiciler (NSE genellikle pozitif,snaptofizin ve kromogranin-A ile fokal pozitive) ve düşük moleküler ağırlıklı sitokeratin ile pozitif boyanırlar (101).

#### **2.5.5.9 İndiferansiye Karsinom:**

Diferansiyasyonunu kaybetmiş ve % 1-2 oranında görülen nadir bir tümördür. Ayrıcı tanıda Figo grade III endometrial adenokarsinoma önemli yer alır. Bir çok Figo grade III endometrioid karsinoma hem fokal glandular arkitektür hem de nonkeratinize az differansiye skuamöz hücreli karsinomayı taklit eder (3). Büyük hücreli ve küçük/intermediyer hücreli karsinom olmak üzere iki başlıkta sınıflandırılır (47).

Mikroskopik olarak monoton küçük-orta boyutta diskoheziv tabakalar şeklinde karşımıza çıkar (3).

#### **2.5.5.10 Diğer Nadir Endometrial Kanseri Tipleri Ve Metastazları:**

Endometriyumda camsı hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, periferik primitif nöroektodermal tümör , Ewing sarkom gibi primer tümörler nadir olarak bildirilmiştir (102; 103). Meme karsinomu uterusu en sık metastaz yapan ekstrasjenital tümördür. Mide, deri ( malign melanoma) , akciğer, kolon, pancreas ve böbrek tümörlerinin de sırasıyla azalan oranlarda uterusu metastaz yaptığı bildirilmiştir (3).

#### **2.5.6 Endometrial Karsinomlarda Gradeleme**

FIGO ve WHO'nun uterus karsinomu histopatolojik sınıflamasında, tümör gradelemesi hem yapısal hem de nükleer özelliklere göre yapılmaktadır.

Gradeleme yapısal ve nükleer özelliklere göre yapılır. Yapısal gradeleme tümörün içerdiği solid alanların oranına göre belirlenir. Nükleer gradeleme ise nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır.

Skvamöz diferansiyasyon alanları solid tümör alanları olarak değerlendirilmemelidir. Yapısal gradelemeye göre grade I ve grade II olan tümörlerde belirgin nükleer atipi varlığında yapısal grade bir basamak artar. Seröz adenokarsinom ve şeffah hücreli adenokarsinomlar yüksek gradeli tümörler olup (grade 3) grade verilmez. Tümörün içinde belirgin yapısal grade farklılığı görülebilir. Heterojen bir yapı gösteren tümörlerde ise baskın olan morfolojiye göre gradeleme yapılmalıdır (3).

##### **2.5.6.1 Yapısal Gradeleme**

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.

### 2.5.6.2 Nükleer Gradeleme

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

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

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

Yapısal olarak grade 1 ve 2 olan olan tümörler grade 3'te belirlenen nükleer atipi kriterlerini taşıyor ise grade bir basamak artabilir. Yani tumor primer olarak yapısal olarak gradelenir ancak nükleer atipi bu grade için uyumsuzsa nihai grade nükleer özelliklere göre modifiye edilebilir. Endometrioid adenokarsinomalarda yapısal ve nükleer uyumsuzluk alışlagelmiş bir özellik olmadığından " seröz karsinoma" olasılığı mutlaka akla getirilmelidir (104).

Mitoz bağımsız bir histolojik değişken olmakla beraber genelde grade ile beraber sıklığı artar. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) ve WHO'ya (World Health Organisation) göre tümörler hem nükleer hem yapısal özellikleri göz önüne alınarak değerlendirilmelidir (3)

### 2.5.6.3 Myometrial invazyon

Farklı formlarda myometrial invazyon gösteren endometrial karsinoma "pushing" tarzda büyüyebilir ya da myometriumu diffüz, kordonlar, hücre kümeleri ve tek tek glandlar şeklinde infiltre edebilir. Tümör diffüz olarak myometriuma infiltre ise neoplastik glandlara karşı stroma kronik inflamatuvar hücreleri içeren gevşek fibröz doku ile karakterize reaksiyon verir. Ancak iyi differansiye adenokarsinomalar yüzeyle bağlantılı neoplastik glandlar etrafında bu karakteristik stromal yanıt olmaksızın derin invazyon yapabilir (104). Nadir myoinvazyon formu olan ve neoplastik gland poşları ya da fibromiksoid stroma içerisinde flat epitel ile döşeli



mikrokistler şeklinde görülen tip MELF (mikrokistik, elonge, fragmante) olarak adlandırılır (105). Myometrial invazyonu adenomyozis odağına yayılmış karsinomadan ayırım zor olabilir. Bu ayırım gerçek tumor invazyon derinliğinden daha derinde olan adenomyozis odağında karsinoma görülemesi prognozu kötüleştirmediğinden önemlidir (106). Bu ayırımı kullanılabilecek immünohistokimyasal belirleyici CD10'dur. CD10 karsinom tutulumu gösteren adenomyozis odağının çevresindeki stromal hücreler immünreaktivite gösterir (107).

### 2.5.7 Endometrial Karsinomlarda Evreleme

Önceleri uterin korpus tümörleri; uterusun ultrasonografik incelemesi, fraksiyone küretaj ve pelvik muayeneye dayanan tümör volüm ve yayılımının klinik olarak değerlendirilmesiyle evrelendirilmekteydi. 1988'de FIGO evrelemesi histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterusa sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır (3).

Evre IA:Tümör endometriumda sınırlıdır.

Evre IB:Tümör myometriumun %50'sinden daha az bir kısmını invaze etmiştir.

Evre IC:Tümör myometriumun %50'sinden daha fazla bir kısmını invaze etmiştir.

Evre IIA:Tümör endoservikal glandları tutmuştur.

Evre IIB:Tümör serviks stromasını tutmuştur.

Evre IIIA:Tümör serozayı, adneksleri tutmuştur yada periton sitolojisi pozitiftir.

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.

**Tablo 2.1.** Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1989

## Primer Tümör (T)

TNM FİGO

| <u>Kategori</u> | <u>Evre</u> | <u>Açıklama</u>   |
|-----------------|-------------|---|
| TX              | (--)        | Primer tümör saptanmadı.  |
| T0              | (--)        | Primer tümör saptanmadı.  |
| T1              | I           | Tümör uterin korpusta sınırlıdır.   |
| T1a             | IA          | Tümör endometriumda sınırlı ya da myometriyumun ½'sinden azına infiltridir.       |
| T1b             | IB          | Tümör myometriyumun ½'sini ve-veya daha fazlasını tutar.                          |
| T2              | II          | Tümör servikse ait bağ dokuya uzanım gösterir.                                    |
| T3              | III         | Lokal ve-veya bölgesel yayılım (T3a,3b de belirtildiği şekilde)                   |
| T3a             | IIIA        | Tümör seroza ve adnekslere uzanım göstermektedir (direkt yayılım ya da metastaz). |
| T3b             | IIIB        | Vajinal uzanım (direkt yayılım ya da metastaz) ya da parametrial uzanım.          |
| T4 <sup>#</sup> | IVA         | Tümör mesane mukozası ve/veya barsak mukozasına yayılım.                          |

<sup>#</sup> Bullöz ödem, tümörü T4 olarak sınıflandırmak için yeterli kanıt değildir.

**Bölgesel lenf nodları (N):<sup>#</sup> TNM Evreleme Sistemi**

|    |       |  |
|----|-------|--|
| NX |       | Bölgesel lenf nodu saptanmadı.               |
| N0 |       | Bölgesel lenf nodlarına metastaz saptanmadı. |
| N1 | IIIC1 | Pelvik lenf nodlarına metastaz               |

|    |       |  |
|----|-------|--|
| N2 | IIIC2 | Pelvik lenf nodu metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodu metastazı. |
|----|-------|--|

**Tablo 2.2.** Endometrium korpus tümörlerinde TNM evrelemesi

### 2.5.8 Endometrial Kanserlerde Prognostik Faktörler

**1-Evre:** Patolojik evreleme tanı anında tümörün yayılımını gösteren en önemli prognostik faktördür. Klinik evreleme sıklıkla tümör yayılımının daha az güvenilirlikte yansıtır. Myometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastaz tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (108). Myometrial invazyon düşük evreli olgularda bağımsız prognostik parametredir.

**2- Myometrial invazyon:** Derin myometrial invazyon tümörün agresif davranışı ile ilişkilidir. Myometrial invazyonun  $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamak şartıyla  $\frac{1}{3}$  ya da daha fazla olması önem ifade etmez (109; 110). Ancak myometrial invazyon derinliği  $\frac{1}{2}$  'nin üzerine çıktığında tümör hücrelerinin lenfatik sisteme drene olarak ekstrauterin yayılım yapma olasılığı artmaktadır. Bu nedenle intraoperatif konsültasyonlarda myometrial invazyon derinliği, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu kararını vermekte etkilidir (111).

**3- Histolojik grade:** Önemli bir prognostik göstergedir. FIGO grade sistemi nükleer özelliklerden daha çok yapısal grade'i göz önünde tutar (112). Ancak nükleer parametrelerin de katılması FIGO'nun prognostik değerini artırır (113). Mikroskopik grade ile invazyon arasındaki ilişki kadar (iyi differansiye tümörler daha süperfisyeldir) grade ile sağ kalım arasında da doğru orantı bulunmaktadır (114). Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1'de %94, grade 2'de %84, grade 3'de %72 olarak saptanmıştır. Histolojik grade ayrıca yaş, evre gibi diğer prognostik faktörlerle büyük bir uyum gösterir (115).

**4- Servikal tutulum:** Servikal tutulum, servikse yayılım derecesi şekli ne olursa olsun prognozun kötü olacağını göstergesidir (116). Ekstrauterin metastazın

bulunmadığı serviks tutulumunda rekürrens riski Morrow ve arkadaşları tarafından %16 olarak saptanmıştır. Genel olarak servikal tutulumun olması, yüksek grade, derin myometrial invazyon ve yüksek tümör volümü ile ilişkili olup rekürrens için önemli bir belirleyici faktördür (117).

**5- Steroid reseptörleri:** Bazı grup yazarlara göre kronik östrojen maruziyeti sonucu gelişen endometrial kanserler diğer tiplerden daha iyi prognoz gösterir. Bu doğrultuda rezidü endometriumda hiperplazinin eşlik ettiği endometrial adenokarsinoma, hiperplazi özellikleri saptanmayanlara göre daha iyi prognozludur (118). Birçok endometrioid karsinom östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifdir, bu nedenle endometrial karsinoma hastalarında farklı oranlarda hormonal tedaviye yanıt alınabilmektedir (119).

**6- Histolojik tip:** Endometrial karsinomun patogenezi 1983' te Bokhman'ın klinik modeli ile açıklanmıştır. Endometrial kanser Tip I endometrioid ve Tip II non-endometrioid (seröz ve berrak) hücreli olmak üzere sınıflandırılmıştır. Bu dualistik modele karşın, rutin pratikte mikst karsinomlar görülebilmektedir (120). Tüm tipler arasında papiller seröz tip ve berrak hücreli tip en agresif olanlar ve üst abdomene en çok yayıldığı saptananlardır. Buna karşın iyi differansiye olmaları nedeniyle grade I endometrioid adenokarsinoma, adenoakantoma ve sekretuar karsinoma çok iyi prognoz gösterirler (62).

**7- Vasküler invazyon:** Tümörün lenfatik invazyonu göstermesi özellikle de diffüz ya da multifokal, kötü prognoza işaret eder (121). Kan damarı invazyonu saptanması özellikle stage I olan adenokarsinomalarda önemli prognostik faktörlerdendir (122). Erken evrelerde, stromal retraksiyon ve meydana gelen yapısal artefaktlar vasküler invazyonu taklit edebileceğinden dikkatle aranmalıdır (120).

**8- p53 aşırı ekspresyonu:** Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (123). Normal hücrelerde p53 proteini yüksek oranda bulunmaz, çünkü fizyolojik koşullarda ubiquitin aracılı proteoliz nedeniyle çok kısa yarılanma ömrüne sahiptir. Mutasyona uğrayan p53 geni anormal p53 proteini üretmeye başlar. Yarılanma ömrü daha uzun olan bu mutant p53 proteini hücre nükleusunda birikir (115). Endometrial kanserlerin daha kötü prognozlu tipleri olan seröz ve berrak

hücreli histolojik tiplerinde p53 mutasyonu endometrioid tipe göre daha yüksek oranda bulunmuştur.

**9- HER-2 / neu (c-erbB-2):** Epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen bir transmembran glikoproteini kodlayan protoonkogendir. Bu onkogenin ekspresyonunun artması sağ kalımın azalmasıyla ilişkilidir (124). HER-2 / neu amplifikasyonunun endometrium kanserinin histolojik grade'i ile korele olduğu bildirilmiştir (115).

**10- Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü** Bu markerın ekspresyonu yüksek mikroskopik grade ve kısa sağ kalım oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

**11- DNA ploidi:** Endometrial adenokarsinomların 2/3'ü diploid hücrelerden oluşurlar. Diploid tümörler daha az agresif hücre tipleri, yüzeysel invazyon, daha iyi histolojik diferansiasyon ile birlikte olma eğilimindedirler. Klinik evre, prognoz daha iyi , sağ kalım süreleri daha uzundur (125).

**12- Proliferasyon belirteçleri:** hücrelerin s-faz fraksiyonlarınınca belirlenen tumor hücre proliferasyon derecesi iyileşmede önemli bir gösterge olduğu bildirilmiştir (126). Ki-67 seröz ve berrak hücreli karsinomada daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile ilişki gösterir (126). Ayrıca stage I, grade I adenokarsinomalarda saptanan yüksek mitotik aktivite tumor agresifliğinin işaretidir (127).

**13- Rb Geni** Azalmış pRb2/p130 oranı, tümörün evresi ve ploidi durumundan bağımsız rekkürrens ve tumor nedenli ölümden artışla ilişkilidir (62).

**14- Anjiogenezis:** Bir çok tümör tipinde olduğu gibi endometrium karsinomlarında da tümörün büyümesi ve yayılımında anjiogenez önemli bir parametredir. Yeni damar oluşumunda Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü ("Vascular Endothelial Growth Factor") ve tümörle assosiyasyon makrofajların (TAMs) düzenleyici faktörler olduğu gösterilmiştir (128). Mikrodamar dansitesi diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağ kalım göstergesidir (129).

**15- Mikrosatellit instabilite (MSI):** Mikrosatellitler genom boyunca dağılmış, ardışık tekrarlayan nükleotidlerdir. MSI alellerde kayıplar, anöploidi ile karakterize olan kromozomal kararsızlıklardır . Catus ve arkadaşlarının, 1998'de yaptığı

çalışmada MSI endometrium karsinomlarında %30 oranında saptanmış ve iyi prognozla ilişkili bulunmuştur (130).

**16- Bcl-2 ve Apoptoz Belirteçleri:** Bcl-2 protoonkogeni apoptozu inhibe eder. Bcl-2 ekspresyonu; normal dokuda yüksek iken, tümörlü dokularda ekspresyon azalmıştır. Proliferatif endometrium, endometrial hiperplazi gibi nonneoplastik durumlarda yüksek Bcl-2 ekspresyonu olurken, yüksek evreli agresif tümör tipinde ve derin myometrial invazyon olan tümörlerde ekspresyonunun azaldığı bildirilmiştir (120).

**17-Periton sitolojisi:** Periton sitolojisi pozitifliği; myometrial invazyon derinliği , uterus dışına yayılım ve yüksek gradeli tümör ile ilişkilidir. Ancak kötü prognoz kriterlerinin yokluğunda sağkalım ve rekürrens üzerine etkisinin önemsiz olduğu bildirilmektedir (131). Uterus içine sınırlı evre I ya da evre II 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 önerilmiştir (132).

**18-Yaş, Irk ve Sosyoekonomik Düzey :** Genç kadınlarda tümör daha az invaziv ve daha düşük grade olma eğilimindedir. 45 yaşından genç ve beyaz ırktaki kadınlarda prognoz daha iyidir (3).

## **SİKLİN D1**

Hücre siklusunun G1/S faz kontrol noktasında kritik rolü olan D tip siklinler tümör hücrelerinin proliferasyon ve diferansiyasyonundaki uyarınlardandır (8). Hücre siklusünde önemli rol alan Siklin D1, 11q13 kromozomunda yer alan siklin D1 geni (CCND1) geninde kodlanmıştır (133). Siklin D1 siklusta G1'den S'ye ilerlemede rol alan düzenleyici ve aynı zamanda bir protoonkogendir (9). Siklin D1 siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 ile etkileşerek hücre siklusunda G1'den S'ye ilerlemeyi sağlayan retinoblastoma proteinini (pRb) fosforile eder . Glikojen sentazkinaz 3 beta (GSK3) ile düzenlenen Siklin D1 inaktivasyonu PI3K sinyal yolağını hedef alır. Siklin D1in 26S proteazomun ubikinyasyonu ile yıkımının kontrolü hücre döngüsü sırasında siklin D1 seviyesinin aynı kalması için önemlidir. Treonindeki siklin D1 fosforilasyonu, ubikinyasyonuna ve nükleer transportuna ve sitoplazmada yıkımına bağlıdır . Bu

fosforilasyon glikojen sentazkinaz 3-b (GSK3-b) aracılığı ile olur ve büyük ölçüde siklin D1'in siklin bağımlı kinaza (CDK4) bağlanması ile artırılır (133).

Siklin D1 aşırı eksprese edildiğinde farklı insan neoplazilerinde onkogen olarak görev yapar. Günümüze dek siklin D1 geninde mutasyon tespit edilmemiştir ancak siklin D1'in aşırı ekspresyonu siklin D1 geninin düzenlenmesi ya da çoğalmasına yol açabilir. Örneğin Mantle hücreli lenfoma 11q13 translokasyonu ve siklin D1 aşırı ekspresyonu ile karakterizedir . CCND1 'in çoğalması ,in situ ya da infiltrative duktal meme karsinomu, mesane, başboyun, akciğer ve prostat kanseri gibi bir çok neoplazide gösterilmiştir (133). Ek olarak gen amplifikasyonu olmadan siklin D1 aşırı ekspresyonu kolorektal kanserler ve meme kanserlerinin %15'inde saptanmıştır. İn vivo olarak yıkım mekanizmasında spesifik değişiklik bulunmasa da, bu vakalarda protein aşırı sentezinin yıkım mekanizmasındaki defect sonucunda oluştuğu düşünülür. Bununla birlikte, in vitro çalışmalar, treonin 286 mutasyonlarının proteinleri yıkıma duyarsızlaştırdığını, siklin D1 mutasyonunun fare fibroblastlarında trasformasyonu indüklediğini göstermiştir.

Endometrial karsinoma batı ülkelerinde kadın genital sistemin en invaziv malignitesidir. Siklin D1 aşırı ekspresyonu endometrial kanserlerde saptanmış ancak altta yatan moleküler bozukluklar henüz net olarak tanımlanmamıştır (134; 135).

Endometrioid tip kanserlerde sıklıkla Fosfoinositid 3-kinaz (PI3K) yolağındaki mutasyonlar gösterilmiştir. Siklin D1 siklin bağımlı kinaz 4 ve 6 ile etkileşerek hücre siklusunda G1'den S'ye ilerlemeyi sağlayan retinoblastoma proteinini (pRb) fosforile eder . GSK3 beta (Glikojen sentazkinaz 3 ) ile düzenlenen Siklin D1 inaktivasyonu PI3K sinyal yolağını hedef alır. Siklin D1 aşırı ekspresyonu meme, akciğer, mesane, özefagus ve endometrial kanserlerde demonstre edilmiştir (1). Liang S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada siklin D1'in endometrial karsinogenez gelişimiyle ilişkili olabileceği öne sürülmüştür. Çalışma sonuçlarına göre basit hiperplazili hastaların %30'unda, kompleks atipili hastaların %49'unda, endometrioid kanserli hastaların %52'sinde, endometrial seröz kanserlerin %38'inde ve berrak hücreli kanserlerin %67'sinde Siklin D1 pozitifliği saptanmıştır (9). Bonzeno ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Siklin D1 mutasyonunun neoplastik gelişimde rol aldığını göstermiştir (1).

## **E-KADERİN**

E-kadherin aktin filamentine alfa ya da beta katenin ile bağlanmış transmembranöz bir epitelyal adezyon molekülüdür (136). E kaderin ekspresyonundaki değişiklikler endometrial ve diğer kanserlerde hücre-hücre adezyon kaybı, metastaz potansiyeli, tumor differansiyasyonu ve miyometrial invazyon ile ilişkilendirilmiştir (137; 138).

Tümör gelişiminde, invazyon ve metastazındaki en önemli iki basamak anormal hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ile hücreler arası bağlantı kaybıdır. Hücreler arasındaki bağlantı kaybı dolayısıyla E-cadherin ekspresyonunda azalma epitelyal tümör hücrelerinde karşılaşılan bir durumdur (4). İn vitro çalışmalarda E-kaderin ekspresyonunun epitelyal tümör invazivliğini engellediğini, e-kaderin geninin primer bir invazyon-supressör gen olarak işlev gördüğü gösterilmiştir (139). E-cadherin kaybı genellikle invaziv kanser hücrelerinin fenotipik özelliğidir. E-cadherin ekspresyonu birçok çalışmada normal, hiperplazik ve neoplastik endometrial örneklerde immünohistokimyasal yöntemlerle çalışılmış ve prognostik parametre olup olamayacağı araştırılmıştır (10). Daha önceki çalışmalarda proliferative endometrium, papiller seröz kanser veya berrak hücreli karsinoma göre endometrioid endometrial kanserlerde E-cadherin ekspresyonunun azaldığı görülmüştür (4). Örneğin E-kaderin ve alfa katenin ekspresyonlarının incelendiği bir çalışmada normal endometriumların % 16'sında, basit hiperplazili endometriumların %25'inde, atipik ve adenokarsinomlu olguların %33'ünde E-kaderinin negatif olduğu demonstre edilmiştir. Atipik hiperplazi ve adenokarsinomlu örneklerde E-kaderin ekspresyonunun belirgin olarak azalmasına karşın normal endometrial örneklerde E-kaderin ekspresyonu güçlü ve homojendir (10). Sonuçta, endometrioid tip kanser oluşum aşamasında E-kaderin ekspresyonunun azaldığı anlaşılmakta, dolayısıyla bu belirleyici iyi bir tanısal ve prognostik parametre adayı gibi görünmektedir.

## **HİF-1 ALFA**

Hipoksinin uyardığı faktör 1 (hif-1), iki alt birimden oluşan heterodimerik bir komplekstir ve hücrenin hipoksiye adaptasyonunda görev alır (140; 5). HIF 1 ve HIF 2 hipoksik sitümlasyonda önemli düzenleyici proteinlerdir (141; 142). Bu iki molekül hücre içinde oksijene bağımlı yıkım sayesinde devamlı düşük seviyede kalır



(143) Hücre hipoksida kaldığında yıkım gerçekleşemez ve hif alfa proteini birikir. Nükleer reseptör translokasyonu yapan ve yapısal olarak eksprese edilen, hipoksiden etkilenmeyen Hif 1 beta ile heterodimerizasyonundan sonra hif 1 alfa hipoksi yanıt elemanlarının DNAsına bağlanarak ve vasküler endotelial growth faktör genini (VEGF gene) aktive eder (142).

oksijen hemostazını koruma yeteneği tüm omurgasız ve omurgalı türlerin hayatta kalması için gereklidir. Fizyolojik sistemler organizmadaki tüm hücrelerin optimum oksijenasyonu sağlamak için gelişmiştir. Basit omurgalılarda birkaç hücre tabakasının oksijenasyonu için gerekli oksijen difüzyonu için yeterlidir. Sirke sineğinde respiratuar sistemde her hücrenin tek tek oksijen difüzyonuna izin veren dallanmış dış ortamla ilişkili trakea vardır. İnsan ve diğer omurgalılarda vücut boyutunun artması oksijen ihtiyacını karşılamak için, alım, pompalama (akciğer ve diafram), transport aracı (eritrosit), itme aracı (kalp), ulaşım aracı (vasküler sistem) gibi kompleks fizyolojik altyapının oluşmasına neden olmuştur. Bu sistemlerdeki kusursuz denge oksijen hemostazının temelini oluşturur. Daha önceden oksijenin karotistik kemoreseptör hücreleri ve nöroepitelyal cisimler algılıyor ve kardiyovasküler ve respiratuar sistemleri düzenliyor olduğu düşünülüyordu (144; 145). Şimdi ise insan vücudundaki tüm nükleuslu hücreler oksijen konsantrasyonunu algılayıp oksijen azlığına yanıt vereceği öne sürülmektedir (hipoksi). Oksijen hemostazındaki denge yaşam için önemli olduğu kadar , hipoksi de ölüm, kanser, serebrovasküler ve kardiyovasküler iskemi, kronik akciğer ve kalp hastalıklarının patogeneğinde rol oynar. Oksijen hemostazındaki moleküler mekanizmaların araştırılması insan fizyolojisini temellerini araştırma çabası dışında önemli sağlık problemlerine yönelik yeni terapötik yaklaşımlar da kazandırır.

İnsan kanserleri, kanser hücrelerinin hipoksiden ölmesi nedeniyle oluşan nekroz alanları içerir (146; 147). Kan damarlarına yakın hücreler yüksek oksijen seviyesine maruz kalırken uzaktakiler azalan seviyelerde maruz kalır. Bu değişim normal dokularda da görülür. Kanserde bu değişim daha keskindir nekrozlu neredeyse oksijen seviyesi neredeyse sıfırdır. (148). Düşük oksijen seviyesine cevap olarak gelişen adaptasyonun temel mekanizması hipoksi ile indüklenen faktör 1(HIF-1)'in transkripsiyonun düzenlenmesidir . Sonuç olarak hipoksiye adapte olan kanserli

hücrelerinin progresyonu sayesinde ölüm gerçekleşir (146).Hif 1 alfa ve Hif 2 alfa seviyelerindeki artış bir çok kanserde karşımıza çıkmaktadır.

Asidoz ve azalmış besin durumu ile karakterli hipoksik mikroçevre hem hücrel hem genomik adaptasyon mekanizmaları gelişimini tetikler ki bu durum tümör hücrelerinin strese karşı dayanıklı olmasını ve tedaviye dirençli olmasını sağlar (11). Düşük oksijenli ortama hücrel adaptasyon, anjiogenez ve anaerobik solunumu tetikler. Tüm bu süreçler Hif 1 alfa transkript faktörü ile kontrol edilir . Hif 1 alfa proteininin sentezi fosfotidilinositol 3 kinaz (PI3K) ve ERK mutasyon aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) yolları ile düzenlenir. Normal şartlarda Hif 1 alfa hidroksilasyon ile inaktive haldedir. Bakteri, östrojen gibi uyarılar Hif 1 alfa aktivasyonunu tetiklese de asıl uyarı hipoksi maruziyetidir (11). Hipoksi Hif 1 alfanın glukoz metabolizması, hücre proliferasyonu, onkogenez ve invazyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Endometrial hiperplazilerin %61'inde, karsinomlarının ise %87'sinde Hif 1 alfa aşırı ekspresyonu saptanmıştır (13). Tümör invazyonu ve metastazı endometrial kanserlerde tedaviye etkiyi direk belirleyeceğinden tümörün agresif davranışını ve metastaz potansiyelini belirlemede yol gösterici olabilecek belirteçlere baş vurmaya yararlı olacaktır (5). Hif 1 alfanın aşırı ekspresyonu meme, mide, serviks, endometrial ve ovaryan kanserlerde mortalitedeki artışla ilişkili olabileceği düşünülmektedir (14).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1 Olguların seçilmesi**

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 2006-2015 yılları arasında, endometriyum karsinomu nedeniyle cerrahi evreleme ve histerektomi uygulanmış veya tanısız amaçlı fraksiyone küretaj yapılmış toplam 60 olgu dahil edildi. İncelenen olgular endometrioid tip endometrial adenokarsinom, atipili endometrial hiperplazi ve atipisiz endometrial hiperplazi tanısı alanlar üzere üç gruba ayrıldı. Olgulara ait klinik bilgiler hastane otomasyon sistemi ve hasta dosyalarından elde edildi.

Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 07.04.2014 Tarihinde 12/02 nolu karar ile yerel etik kurulu onayı alındı. Bu çalışma Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 2014/72 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

#### **3.2 Dokuların Histopatolojik Değerlendirilmesi**

Histopatolojik değerlendirme, %10'luk formaldehit içerisinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Kesitler ışık mikroskopunda (Olympus Bx50), X 400 (40x objektif lens, 10x oküler lens, 0,151 mm<sup>2</sup>) büyütmede incelendi ve FIGO 2009 (1) gradelemesi kriterlerine göre yeniden değerlendirildi.

Histopatolojik grade FIGO 2009 sınıflamasına göre yapılmıştır. Buna göre endometrioid karsinomlarda solid alanlar %5'ten az ise iyi diferansiye (grade 1), %5-50 arasında ise orta derecede diferansiye (grade 2), %50'den fazla ise kötü diferansiye (grade 3) olarak değerlendirildi. Nükleer grade; nükleus büyüklüğü, şekli, kromatin dağılımı ve nükleol büyüklüğüne göre; grade 1, grade 2 ve grade 3 olarak değerlendirildi. Yapısal gradelemeye göre grade I ve grade II olan tümörlerde belirgin nükleer atipi varlığında grade bir basamak artırıldı. Tümör heterojen bir yapı gösterdiğinde ise, baskın olan morfolojiye göre gradeleme yapıldı.

Her olguda histolojik grade'i en iyi yansıtan, nekrozsuz ve sellüler özellikte bir parafin blok seçildi. Seçilen bloklarda Siklin D-1, E-kaderin ve Hif 1 alfa antikörlerine immunhistokimyasal prosedür uygulandı.

### 3.3 İmmünohistokimya:

İmmünohistokimya için primer antikör Siklin D-1(ab40754), E-kaderin(ab152102), Hif 1 alfa(ab85886) kullanıldı. Yapılan ön çalışmalarda Siklin D-1 1/250, E-kaderin 1/50, Hif 1 alfa 1/25 uygun konsantrasyonlar olarak saptandı ve bu dilüsyonlarda primer antikörler uygulandı. Pozitif kontrol olarak Siklin D-1 için plasenta dokusu, E-kadherin için invaziv duktal karsinoma tanılı meme dokusu , Hif 1 alfa için glioblastom multiforme kullanıldı.

İmmünohistokimyasal çalışma için ilgili parafin doku bloklarından pozitif şarjlı lamlara 0,4 µm kalınlığında kesitler alındı. Deparafinizasyon amacıyla etüvde 70°C'de 1 saat bekletildi. Lamlar Ventana X Benchmark immünohistokimya cihazına yerleştirildi. 1 saat 45 dakika sonra belirli oranlarda dilüye edilen antikörler lam sayısına göre hazırlanıp her lama 150 µm antikör damlatıldı. Boyama bittikten sonra dokular cihazdan alınarak bir kez su ve %96'lık alkole batırılıp çıkartıldı. Kuruduktan sonra ksilende bekletilip entellan ile kapatıldı.

### 3.4 İmmünohistopatolojik değerlendirme

Bütün immün belirleyiciler ile boyanmanın mikroskoptaki değerlendirilmesinde modifiye immünohistokimyasal skor (H-SKOR) kullanıldı. Bu skora yöntemi i boyanma yoğunluğu  $P_i$  bu yoğunluktaki boyanan hücrelerin sayısı olmak üzere  $HS = \sum (P_i \times i / 100)$  olarak tariflenmiştir. E-kadherin için sitoplamik membran boyanması, Hif 1 alfa ve Siklin D1 antikörleri için nükleer boyanma pozitif kabul edildi ve H-SKOR değerleri aşağıda belirtilen şekilde hesaplandı.

Negatif boyanan hücrelerin %'si (Skor 0) X 0

Zayıf pozitif boyanan hücrelerin %'si (Skor 1) X 1

Orta dereceli pozitif boyanan hücrelerin %'si (Skor 2) X 2

Güçlü pozitif boyanan hücrelerin %'si (Skor 3) X 3

Daha sonra bütün değerler toplanarak 0-300 arasında değişebilen değerler elde edildi.

### **3.5 Verilerin Analizi**

Bu çalışmaya 20 adet endometroid tip endometrial adenokarsinoma, 20 adet atipili endometrial hiperplazi, 20 adet atipisiz endometrial hiperplazi vakası dahil edilmiştir. Patoloji spesmenleri siklin D1, E-kadherin, Hif 1 alfa immün boyamaları ile H-skor (0-300) kullanılarak semi-kantitatif olarak skorlandı. Gruplardaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelenmiştir. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verilmiştir. Grup sayısı 3 ve üzerinde olduğunda kruskall Wallis testi kullanılmıştır. İstatiksel incelemede SPSS 20 Windows yazılımı (Chicago IL,USA) programı kullanıldı ve  $p < 0,05$  istatiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmaya KÜTF Patoloji Bölümü arşivinde yer alan 20 adet endometroid tip endometrial adenokarsinoma, 20 adet atipili endometrial hiperplazi, 20 adet atipisiz endometrial hiperplazi vakası dahil edildi. Vakaların 52'si küretaj materyali, 8 tanesi histerektomi materyalidir. Endometrioid tip endometrial adenokarsinoma vakaları Grade I'dir. Patoloji spesmenleri siklin D1, E-kadherin, Hif 1 alfa immun boyamaları ile "H-skor" yöntemi kullanılarak semi-kantitatif olarak skorlandı. Gruplardaki değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Grup sayısı 3 ve üzerinde olduğunda Kruskal Wallis testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

**Tablo 4.1.** Endometrioid tip endometrial adenokarsinoma, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi olguların Siklin D1, E-Kadherin ve Hif 1 alfa ekspresyon H-

|                        | Atipisiz endometrial hiperplazi |         |         | Atipili endometrial hiperplazi |         |         | Endometrial karsinom |         |         |    |   |   |   |    |    |    |   |   |
|------------------------|---------------------------------|---------|---------|--------------------------------|---------|---------|----------------------|---------|---------|----|---|---|---|----|----|----|---|---|
|                        | n                               | %       |         | n                              | %       |         | n                    | %       |         |    |   |   |   |    |    |    |   |   |
| <b>HSORE değerleri</b> |                                 |         |         |                                |         |         |                      |         |         |    |   |   |   |    |    |    |   |   |
| <b>Ab'lar</b>          | <100                            | 100-200 | 200-300 | <100                           | 100-200 | 200-300 | <100                 | 100-200 | 200-300 |    |   |   |   |    |    |    |   |   |
| <b>Siklin D1</b>       | 20                              | 100     | 0       | 0                              | 0       | 0       | 15                   | 75      | 5       | 25 | 0 | 0 | 3 | 15 | 16 | 80 | 1 | 5 |
| <b>E-kadherin</b>      | 0                               | 0       | 13      | 65                             | 7       | 35      | 0                    | 0       | 19      | 95 | 1 | 5 | 4 | 20 | 16 | 80 | 0 | 0 |
| <b>Hif 1 alfa</b>      | 20                              | 100     | 0       | 0                              | 0       | 0       | 16                   | 80      | 4       | 20 | 0 | 0 | 9 | 45 | 10 | 50 | 1 | 5 |

skor değerlerinin dağılımı

20 adet atipisiz endometrial hiperplazi olgusunun (%100) 20'sinde Hif 1 alfa ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında tespit edildi.

20 adet atipisiz endometrial hiperplazi olgusunun 13'ünde (%65) E-Kaderin ekspresyonu H-Skor değeri 100-200 arasında, 7'sinde (%35) 200-300 arasında tespit edildi.

20 adet atipisiz endometrial hiperplazi olgusunun (%100) 20'sinde Hif 1 alfa ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında tespit edildi.

20 adet atipili endometrial hiperplazi olgusunun 15'inde (%75) Siklin D1 ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında, 5'sinde (%25) 100-200 arasında tespit edildi.

20 adet atipili endometrial hiperplazi olgusunun 19'ünde (%95) E-Kaderin ekspresyonu H-Skor değeri 100-200 arasında, 1'sinde (%5) 200-300 arasında tespit edildi.

20 adet atipili endometrial hiperplazi olgusunun 16'sında (%80) Hif 1 alfa ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında, 4'ünde (%20) 100-200 arasında tespit edildi.

20 adet endometrioid tip endometrial adenokarsinoma olgusunun 3'ünde (%15) Siklin D1 ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında, 16'sında (%80) 100-200 arasında, 1'inde (%5) 200-300 arasında tespit edildi.

20 adet endometrioid tip endometrial adenokarsinoma olgusunun 4'ünde (%20) E-Kaderin ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında, 16'sında (%80) 100-200 arasında tespit edildi.

20 adet endometrioid tip endometrial adenokarsinoma olgusunun 9'unda (%45) Hif 1 Alfa ekspresyonu H-Skor değeri 0-100 arasında, 10'sında (%50) 100-200 arasında, 1'inde (%5) 200-300 arasında tespit edildi.

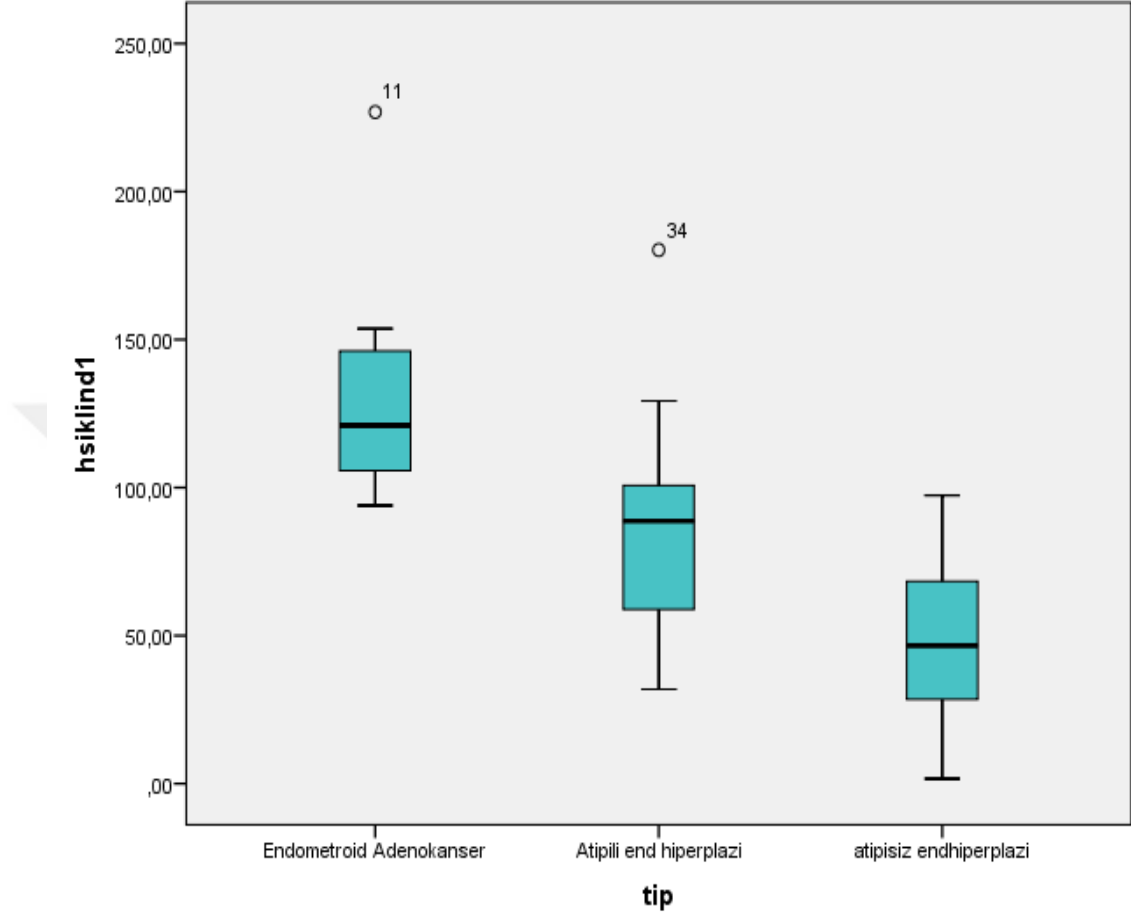
Siklin D1, E-kadherin, Hif 1 alfa immün ekspresyonlarının endometroid adenokarsinoma, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında H skor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark (Kruskal Wallis Test,  $p<0.05$ ) saptanması üzerine gruplar arasındaki farklılığı bulmak için Post Hoc Tukey yapıldı. Buna göre gruplar arası farklılıklar incelendiğinde;

Endometroid adenokarsinoma grubunda atipili endometrial hiperplazi grubu ile karşılaştırıldığında siklin D1 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı ( $p=0.00$ ). Hif 1 alfa ekspresyonlarının da benzer şekilde adenokanser grubunda atipili endometrial hiperplazi grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.003$ ). Buna karşın E-kadherin ekspresyonlarının atipili endometrial hiperplazi grubunda adenokanser grubundan daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0.002$ ).

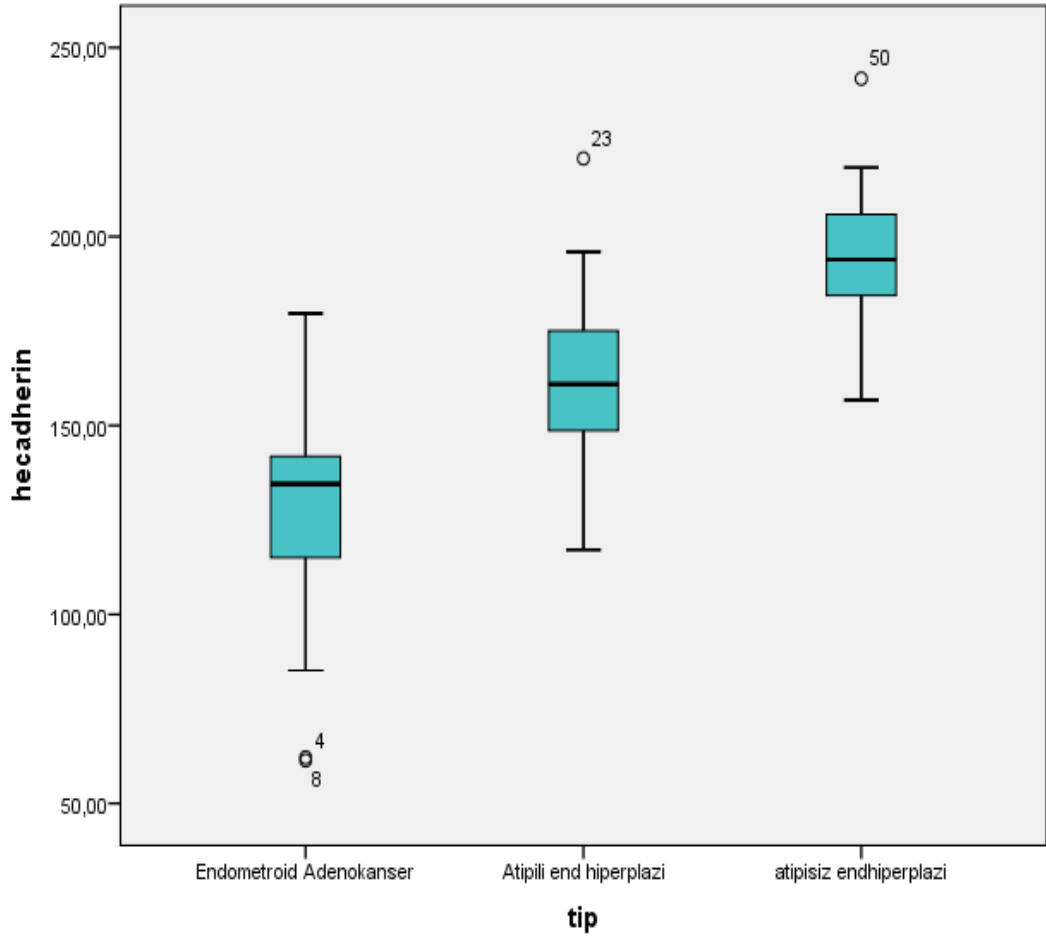
Endometroid adenokarsinoma ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında siklin D1 ( $p=0.00$ ) ve Hif 1 alfa ( $p=0.00$ ) ekspresyonları açısından fark adenokarsinomlarda anlamlı düzeyde daha fazla bulundu. Hif 1 alfa ekspresyonlarının ise atipisiz hiperplazi grubunda endometrial karsinom grubundan daha yüksek olduğu görüldü ( $p=0.00$ ).

Siklin D1 ekspresyonları atipili hiperplazi grubunda atipisiz gruba göre daha yüksek ( $p=0.001$ ) düzeydeyken, Hif 1 alfa ekspresyonları açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.023$ ). E-kadherin ekspresyonlarının ise atipisiz grupta atipili gruptan anlamlı düzeyde fazla olduğu gözlemlendi ( $p=0.00$ ).



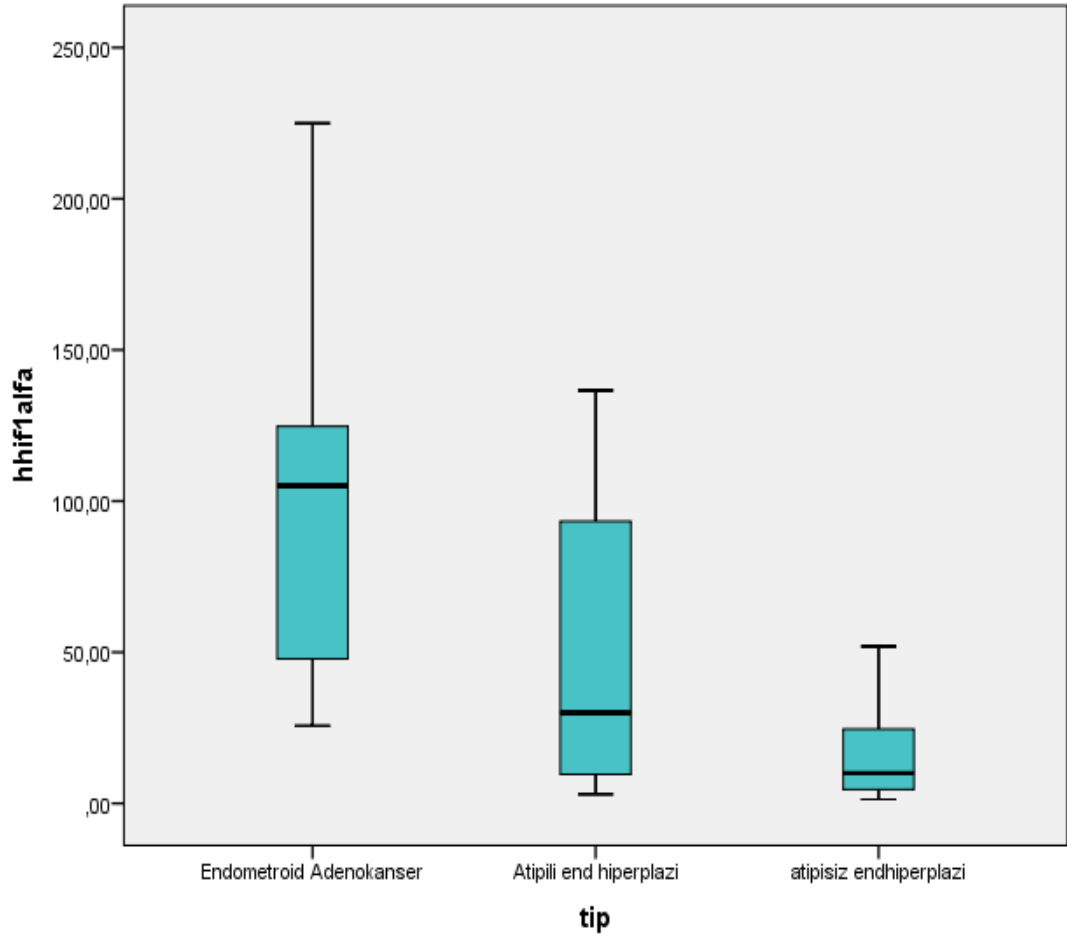


**Şekil 4.1** Endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında siklin d1 ekspresyonun boxplot grafiği



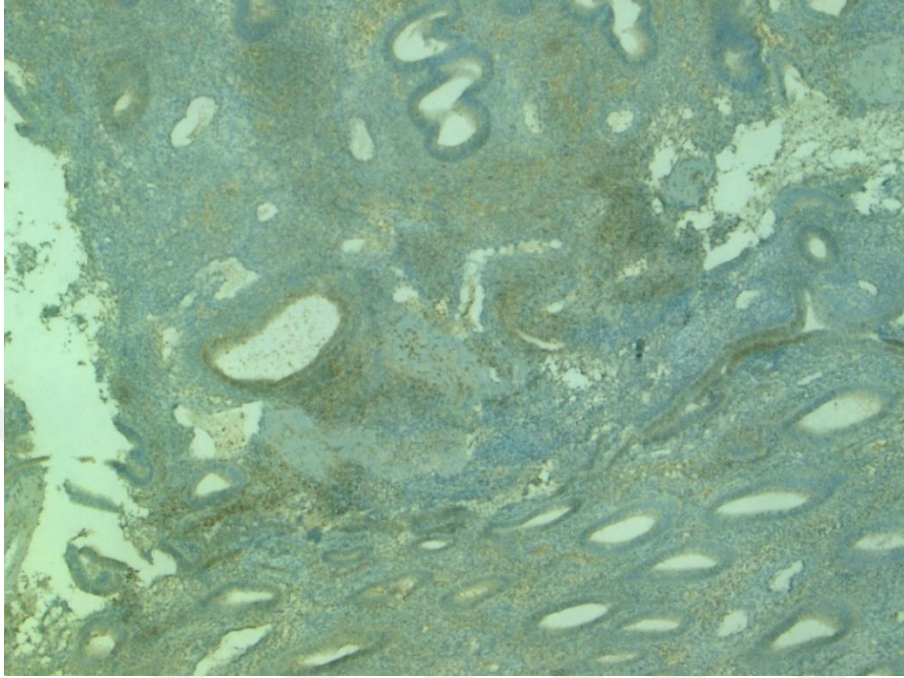
Z

**Şekil 4.2** endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında e-kaderin ekspresyonunun boxplot grafiği

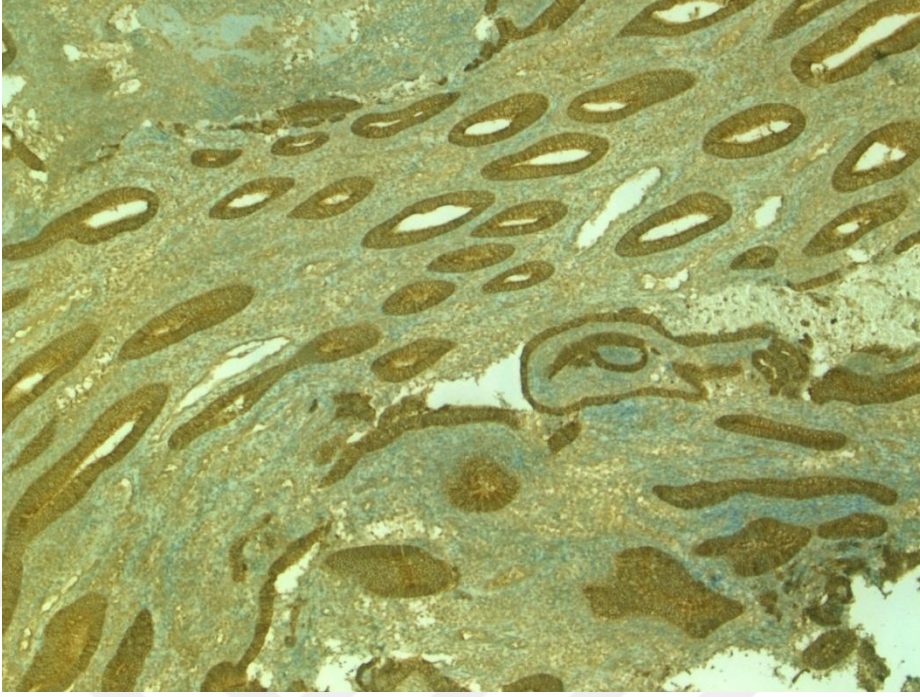


**Şekil 4.3** Endometrial adenokarsinoma, atipili/atipisiz endometrial hiperplazi olgularında Hif 1 alfa ekspresyonunun boxplot grafiği

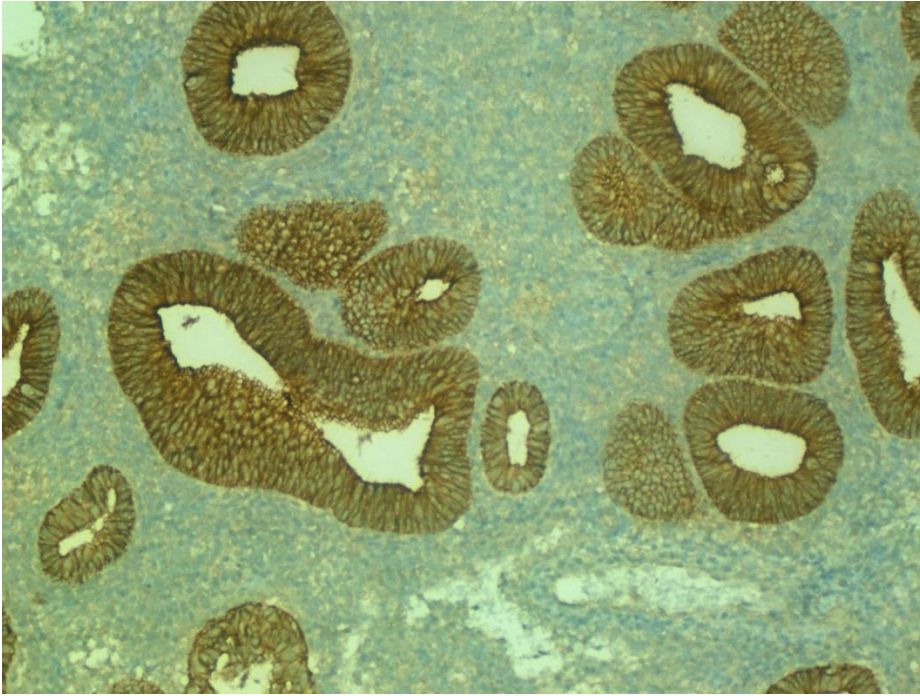
Sperman korelasyon testine göre endometroid adenokarsinom, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında siklin D1 ( $r=-0,774$ ,  $p=0.000$ ) ve Hif 1 alfa ( $r=-0,648$ ,  $p=0.000$ ) ekspresyonu arasında pozitif ilişki saptanırken, E-kaderin ( $r=0.757$ ,  $p=0.000$ ) ekspresyonu arasında negatif ilişki saptandı.

**RESİMLER****RESİM 4.1: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x40)****RESİM 4.2: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x100)**



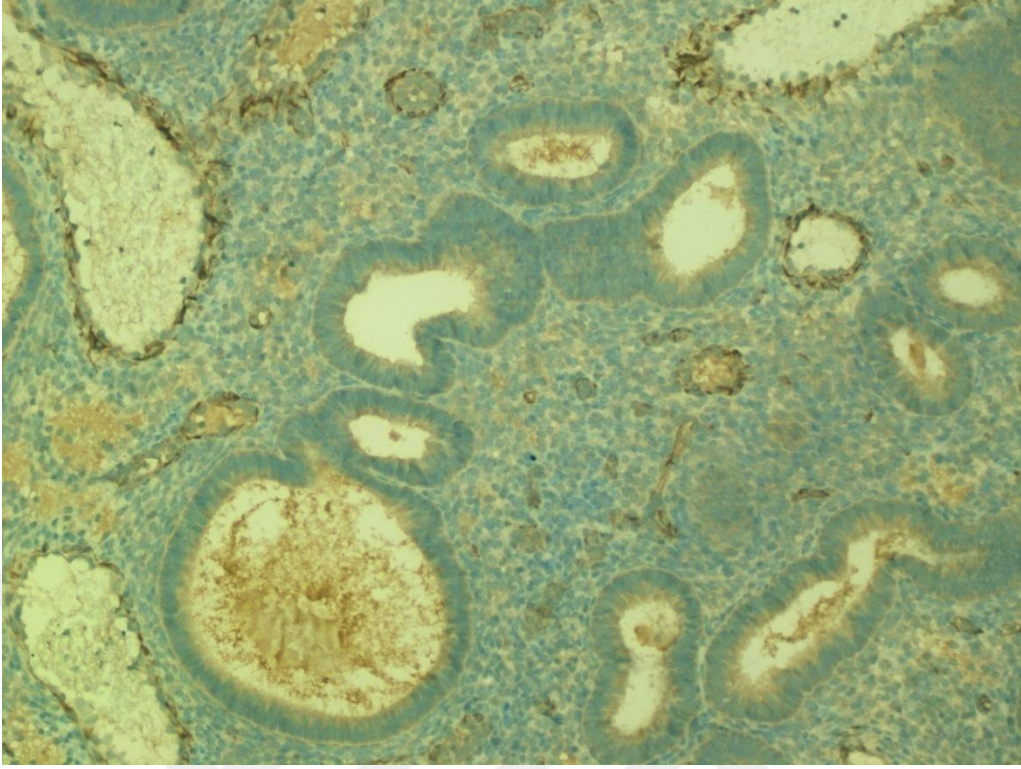


RESİM 4. 3: Atipisiz endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x40)

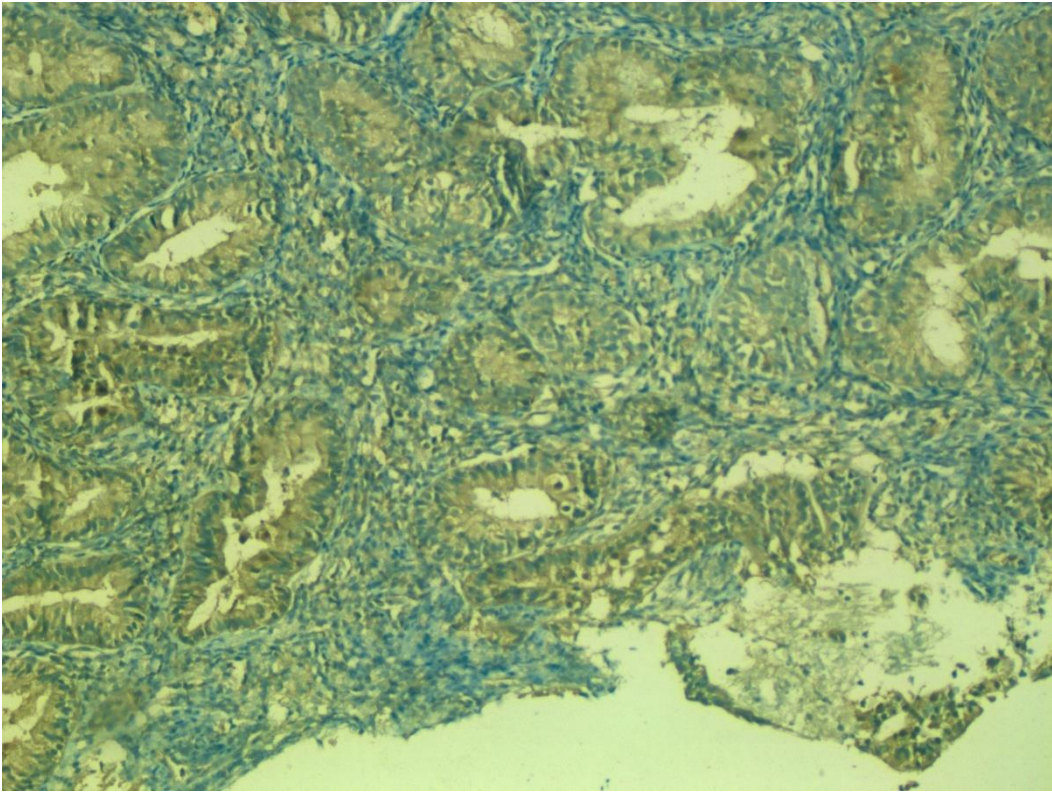


RESİM 4. 4: Atipisiz endometrial hiperplazi'de E-Kaderin pozitifliği (x100)



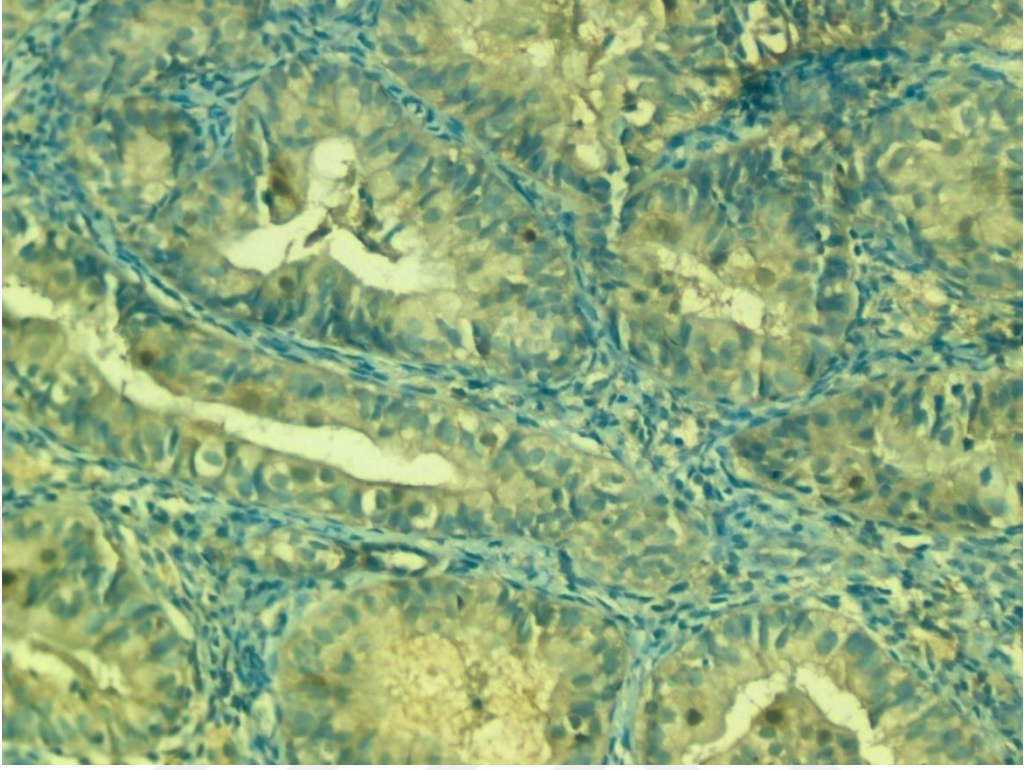


RESİM 4. 5: Atipisiz endometrial hiperplazi'de Hif 1 alfa pozitifliği (x100)

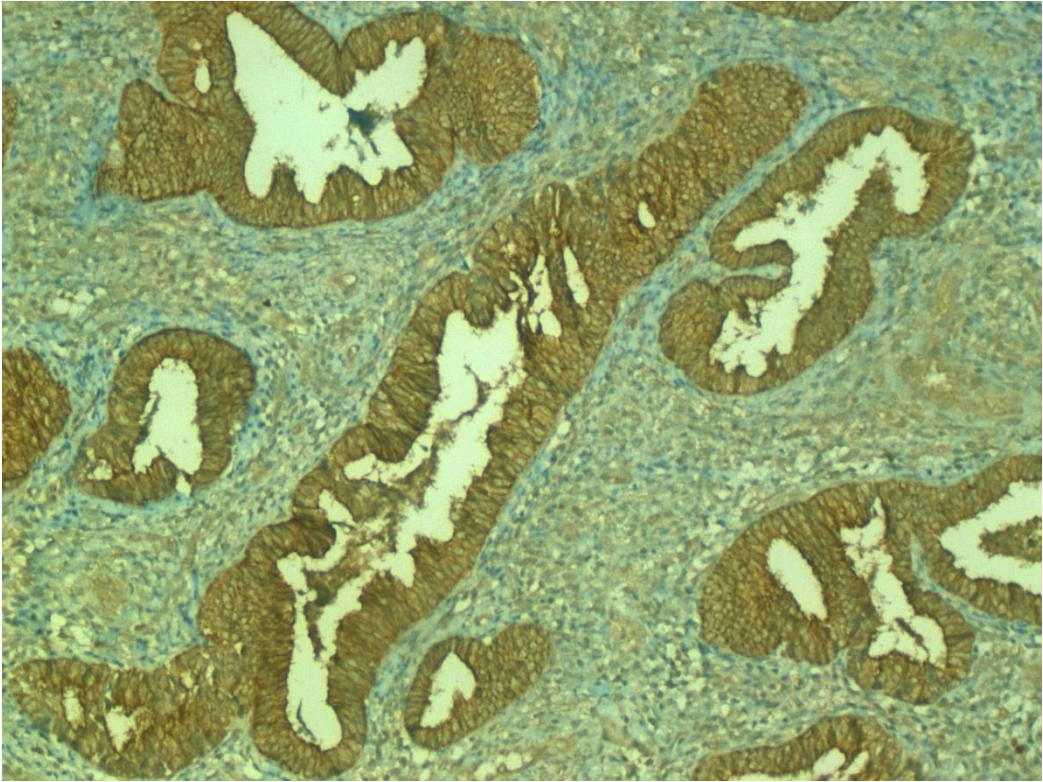


RESİM 4. 6: Atipili endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği (x100)



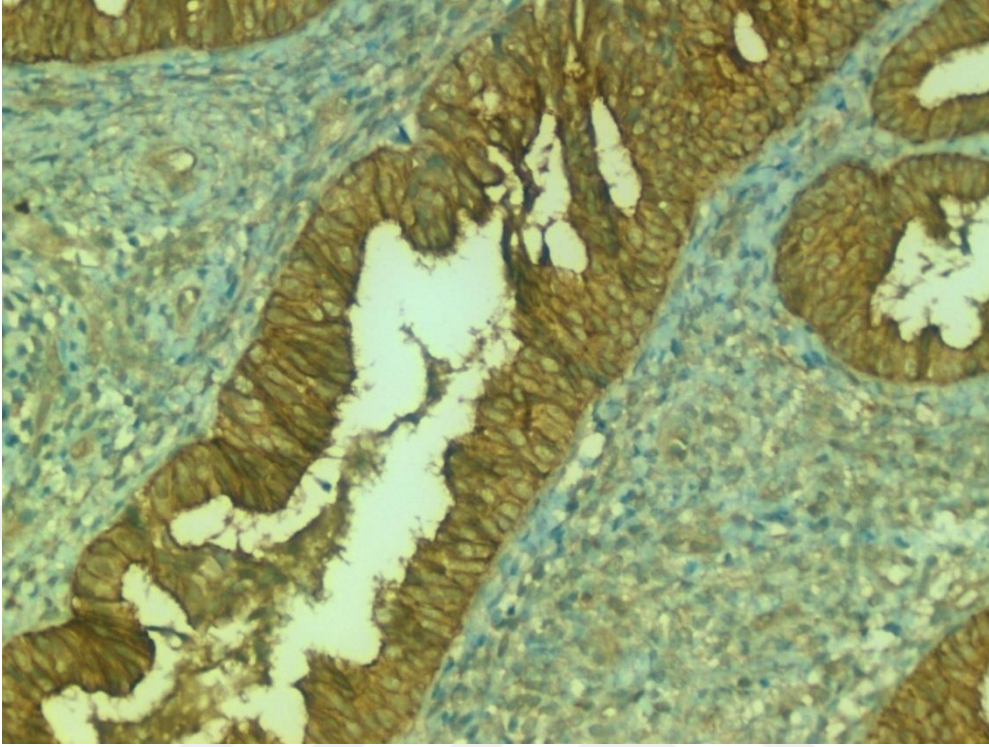


RESİM 4. 7: Atipili endometrial hiperplazi'de Siklin D1 pozitifliği(x200)

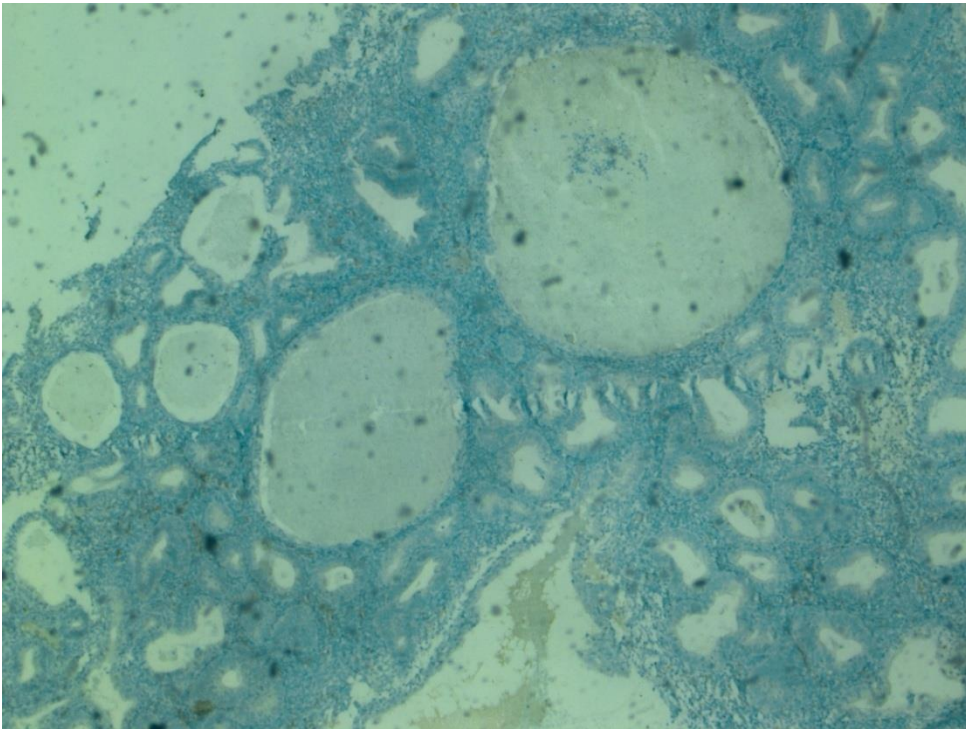


RESİM 4. 8: Atipili endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x100)



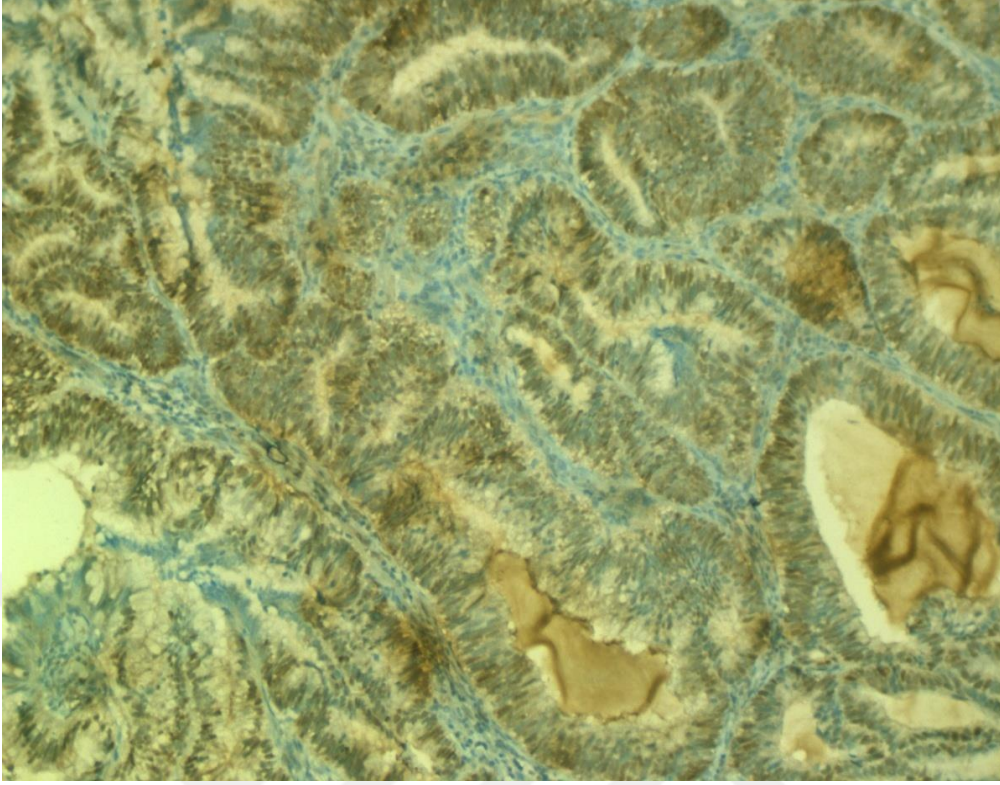


RESİM 4. 9: Atipili endometrial hiperplazi'de E-kaderin pozitifliği (x200)

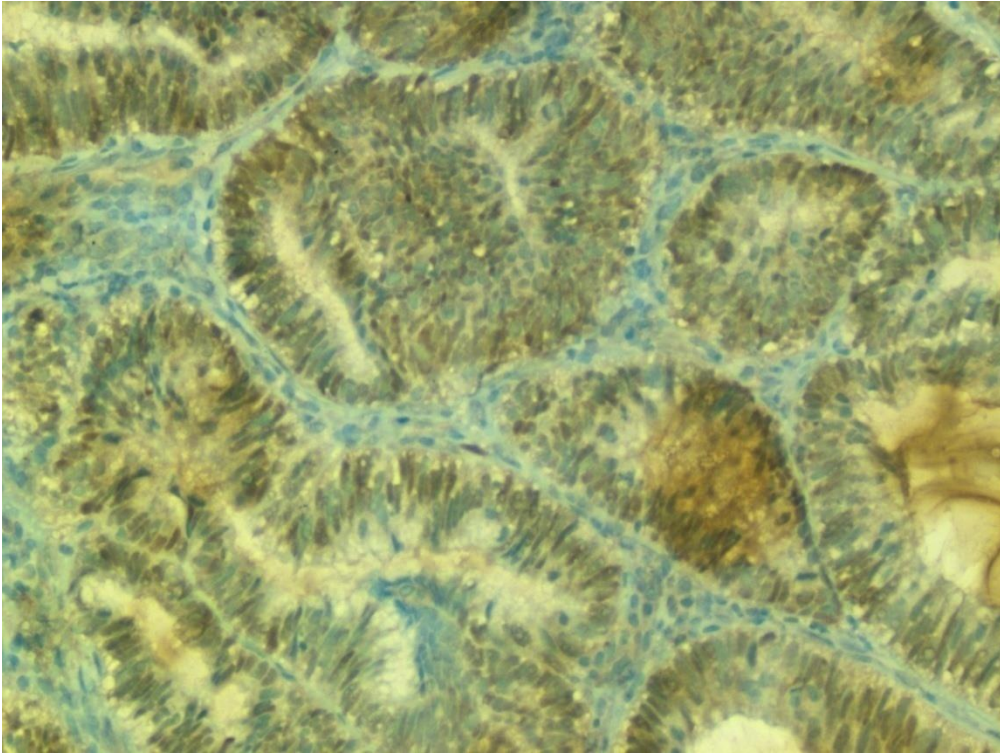


RESİM 4. 10: Atipili endometrial hiperplazi'de Hif 1 alfa pozitifliği (x40)



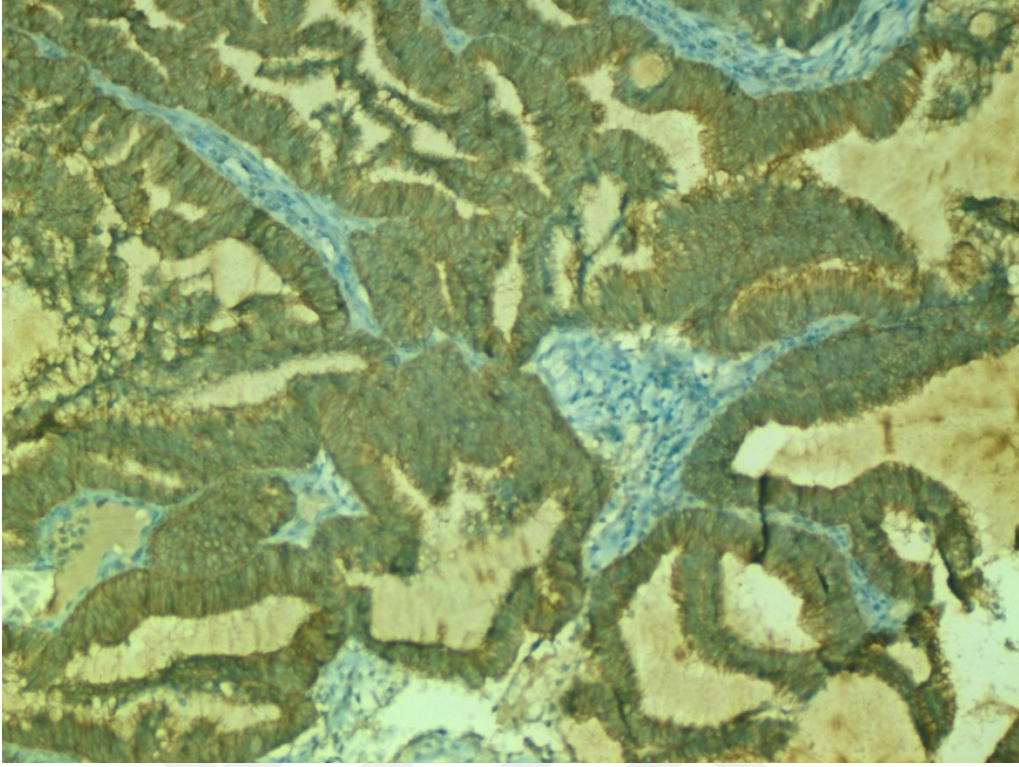


RESİM 4. 11: Endometrial adenokarsinomada Siklin D1 pozitifliği (x100)

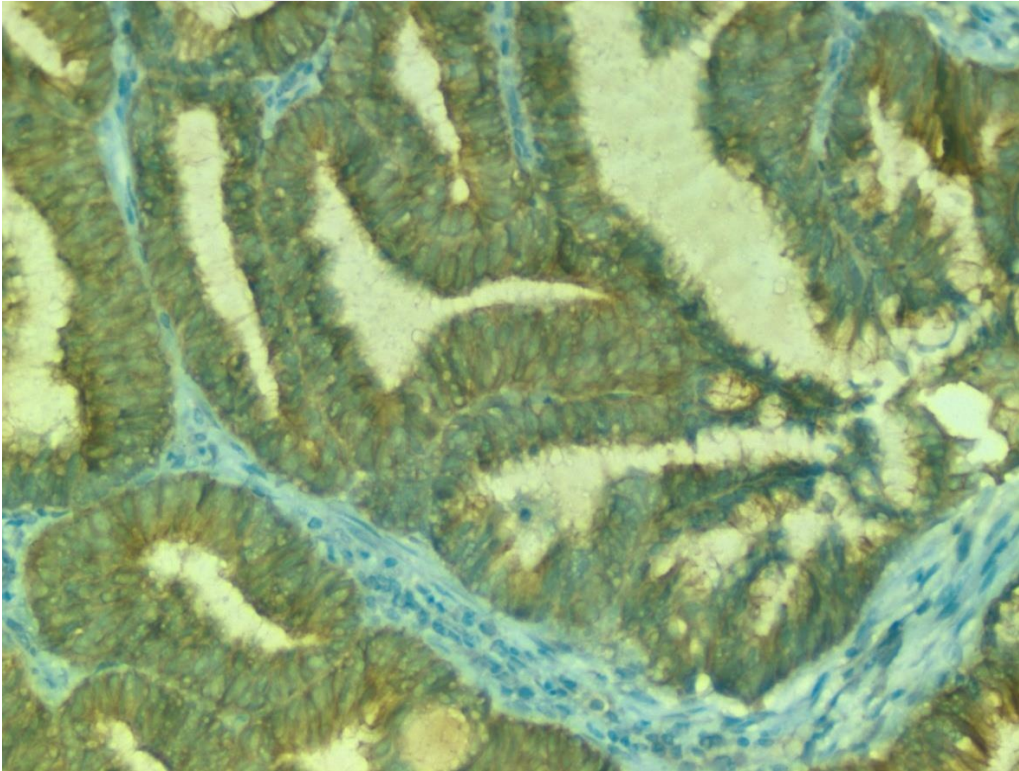


RESİM 4. 12: Endometrial adenokarsinomada Siklin D1 pozitifliği (x200)



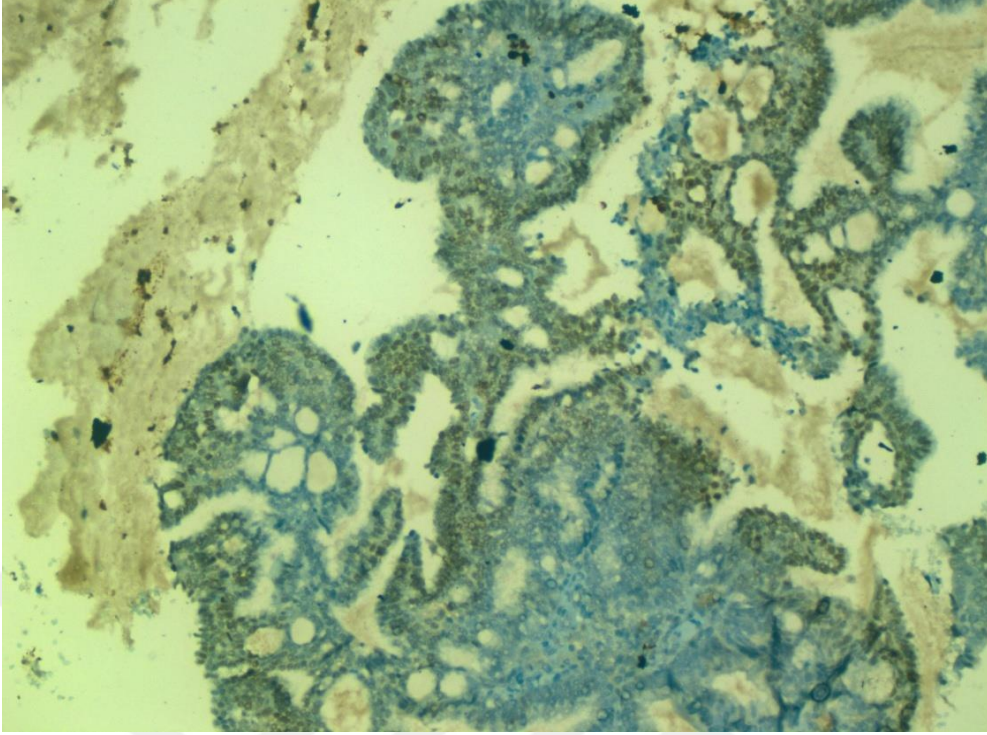


RESİM 4. 13: Endometrial adenokarsinomada E-kaderin pozitifliği (x100)

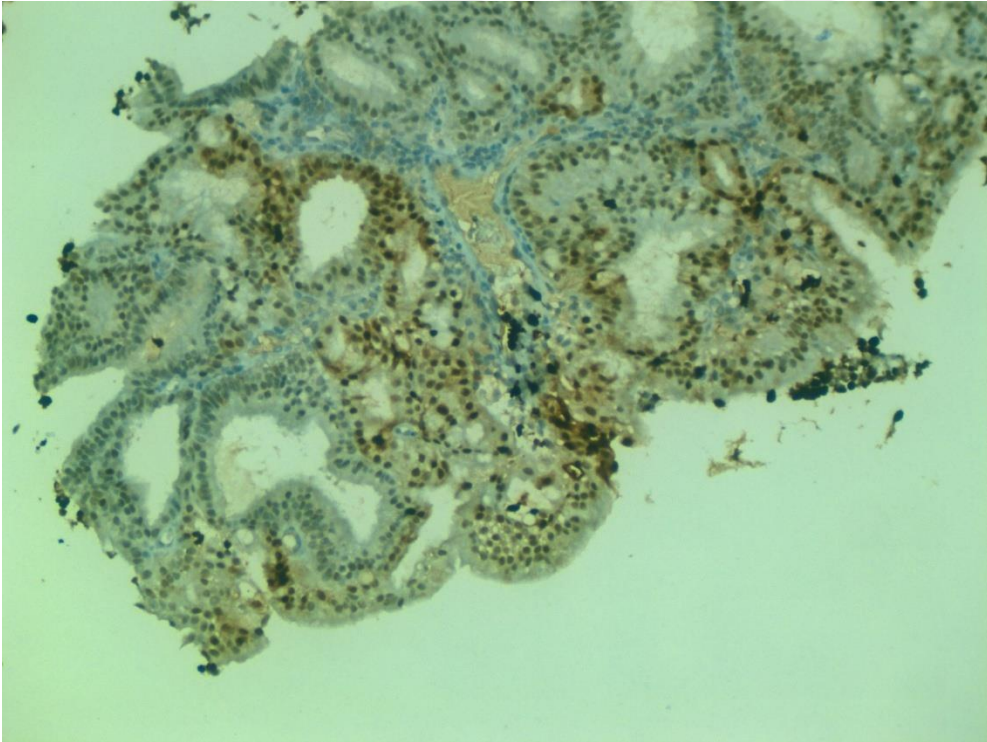


RESİM 4. 14: Endometrial adenokarsinomada E-kaderin pozitifliği (x200)

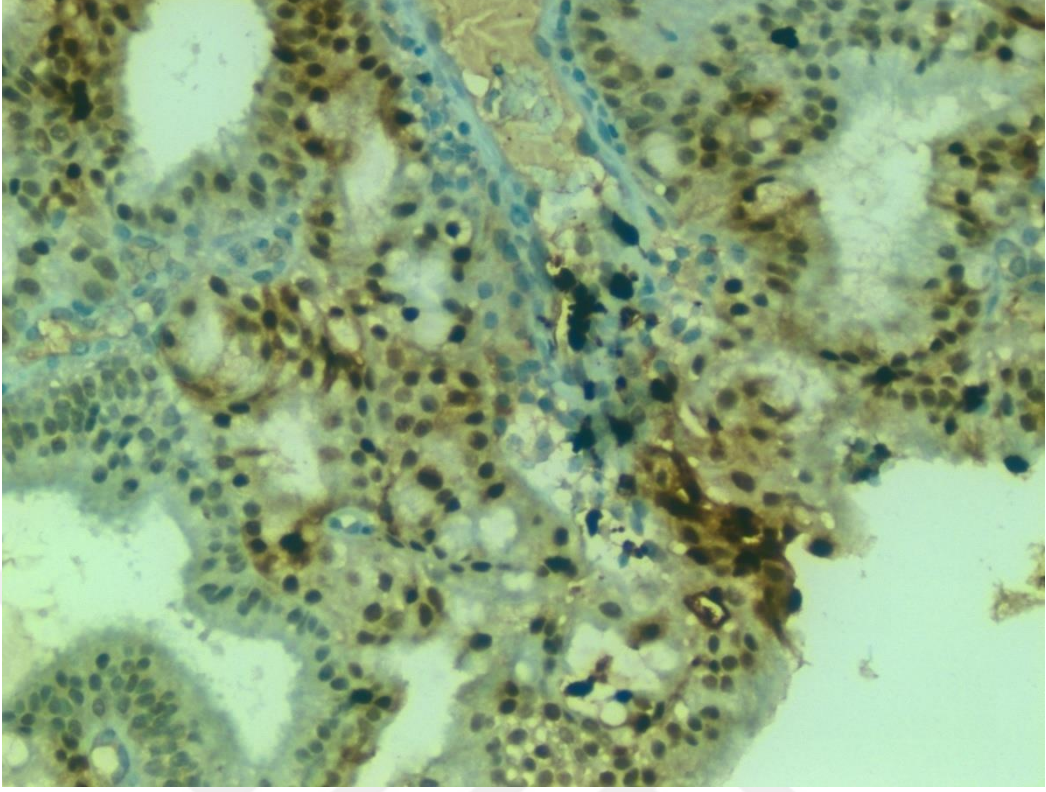




RESİM 4. 15: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x40)



RESİM 4. 16: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x100)



RESİM 4. 17: Endometrial adenokarsinomada Hif 1 alfa pozitifliği (x200)

## 5.TARTIŞMA

Endometrial karsinoma; kadınlarda meme, barsak, akciğerden sonra 4. sıklıkta yer alan kanserdir. Uterin korpusu döşeyen epitelyal hücrelerden köken alır. Son yirmi yıldır yapılan kliniko-patolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial kanser gelişimini “dualistik model” ile açıklamış ve karsinogenezden 2 ayrı prekürsör lezyonun sorumlu olduğunu ortaya koymuştur (149; 150). Atipik endometrial hiperplazi endometrioid tip endometrial karsinoma için prekürsör gösterilirken, endometrial intraepitelyal karsinoma seröz karsinoma için prekürsör gösterilmiştir.

WHO'nun hiperplazi sınıflamasındaki tanı kriterlerinin yetersiz olduğu, çalışmalardaki atipili endometrial hiperplazi tanılarının yalnızca %50'sinin veya azının ikinci bir patolog tarafından doğrulanmasıyla ortaya konmuştur (151). Bu nedenle uygun immünohistokimyasal belirteçlerin bulunması özellikle ara vakaların doğru sınıflanması açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada endometrial patolojilerin ayrılmasında potensiyel diagnostik belirleyici olabileceğini düşündüğümüz Siklin D1, E-kadherin ve Hif 1 alfa ekspresyon paternlerini inceleyerek endometriumun premalign ve malign lezyonları arasındaki olası farklılıklarını ortaya koymayı amaçladık.

Hücre siklusunun G1/S kontrol noktasında kritik role sahip olan D siklinler tümör hücrelerinin başlıca proliferasyon ve diferansiyasyon uyarılarından (152; 153). Siklin D1, siklusun G1'den S'ye ilerlemesindeki düzenleyici rolü yanısıra protoonkogen olarak da etki gösterir. Proliferasyon, diferansiyasyon ve transkripsiyonel kontrol düzenlemesinde rol oynayan Siklin D1'in aşırı ekspresyonu in situ ya da infiltratif duktal meme karsinomları, kolorektal karsinomlar, mesane tümörleri, baş-boyun tümörleri, akciğer ve prostat karsinomlarında da tespit edilmiştir. Endometrioid tip kanser gelişiminde sıklıkla PI3K (Fosfoinositid 3-kinaz) yolağındaki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır (154; 155; 156). Bartkova ve ark. 170 primer meme karsinomu vakasının yarısında aşırı Siklin D1 ekspresyonu saptamış ve özellikle karsinogenezin erken safhalarında yükselen siklin D-1

ekspresyonunun meme kanseri gelişiminde rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir (157).

Kolon tümörlerinin karsinogenezinde siklin D1 ekspresyonunu araştıran Arber ve ark da adenokarsinom olgularının %30'unda, adenomatöz poliplerin %35'inde siklin D1 ekspresyonu saptarken hiperplastik polip ve normal mukozada ekspresyon görmemişler ve kolonik karsinogenezde adenomatöz progresyonun Siklin D1 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (158). Yeni tanı alan 150 mesane kanserinin araştırıldığı başka bir çalışmada olguların %83'ünde Siklin D1 ekspresyonu gösterilmiş, Siklin D1 ekspresyonunun aynı zamanda bağımsız prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür (159). Endometrial lezyonları inceleyen pek çok çalışmada da siklin D1 aşırı ekspresyonunun artmış hücre proliferasyonuna yol açarak endometrial hiperplazi-endometrial karsinom (tip 1) progresyonuna neden olduğu gösterilmiştir (160)

Nikaido ve ark. endometrial karsinomların %40'ının siklin D1 aşırı ekspresyonu gösterdiğini ve siklin D1 de-regülasyonunun endometrial karsinogenezde yeri olduğunu belirtmişlerdir (160). Ruhul ve ark da Siklin D1 immünreaktivitesini 5 grupta (proliferatif, sekretuar, basit hiperplazi, atipili ve atipisiz kompleks hiperplazi ve endometrial karsinom) analiz etmişler ve maksimum ekspresyonu kompleks hiperplazi grubunda saptamışlardır (161). Araştırmacılar bizim sonuçlarımızdan farklı olarak karsinom grubuyla kompleks hiperplazi grubu arasında anlamlı bir fark tespit etmemişlerdir. Bu farklılığın bu çalışmada kompleks hiperplazi grubunun atipili ve atipisiz olarak iki grupta incelenmemesi nedeniyle ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Son yıllarda kabul edilen görüş endometrial hiperplazilerin progresyonunda atipinin yapısal değişiklikten daha önemli olduğu yönündedir. Bu nedenle endometrial hiperplazileri atipili ve atipisiz olarak sınıflandırmanın daha uygun olduğunu düşünmekteyiz. Birçok çalışmada varılan ortak sonuç siklin D1 aşırı ekspresyonunun tümör progresyonuna etkisinin karsinogenezin erken basamaklarında rol oynadığı yönündedir (162). Choudhury ve ark. çalışmalarında kompleks hiperplazili vakaların %33'ünde ve endometrial karsinomlu vakaların %50'sinde siklin D1 ekspresyonu saptarken, basit hiperplazili vakaların hiçbirinde ekspresyon izlememişlerdir (163) . Soslow ve arkadaşlarının çalışmasında siklin D1 aşırı ekspresyonu endometrial

kanserlerin yüksek gradeli olanlarında gösterilmiştir (134). Tsuda ve ark endometrial karsinomlarda saptadıkları zayıf nükleer pozitifliğin hiperplastik endometriuma oranla daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (164).

Wu ve arkadaşlarının çalışmasında endometrioid endometrial karsinomların %64'ünde siklin D1 aşırı ekspresyonu saptanmıştır (165). Başka bir çalışmada endometrial karsinoma vakalarının %56'sında siklin D1 aşırı ekspresyonu gösterilmiştir (166). Çalışmamızda siklin D1 ekspresyonunun h skor değerleri karşılaştırdığımızda atipisiz endometrial hiperplazi olgularının %100'ünde 0-100 arası ekspresyon gösterirken 100-300 arasında ekspresyon saptanmadı ancak atipili endometrial hiperplazi olgularında h skor değeri 0-100 arasında %75, 100-200 arası %25, Endometrioid karsinomada ise 0-100 arası %15, 100-200 arası %80, 200-300 arasında %5 dağılım gösterdiğini tespit ettik. Bu bulgular literatürle uyumlu olarak Siklin D1 artmış ekspresyonunun karsinomada en fazla oranda olduğunu gösterdik.

Özuysal ve ark. literatürden farklı olarak endometrial karsinoma vakalarının sadece %26,6'sında siklin D1 pozitifliği tespit etmişlerdir. Yazarlar, karsinom grubunun proliferatif endometrium ve basit hiperplaziye oranla daha fazla siklin D1 ekspresyon ettiğini göstermişler, buna karşın atipili endometrial hiperplazi ve karsinom grubu arasında da anlamlı fark saptamamışlardır. Bu nedenle siklin D1 de—regülasyonunun karsinogenezin erken basamaklarında etki ettiğini öne sürmüşlerdir (8). Biz ise atipisiz hem endometrial hiperplazi ile atipili hiperplazi arasında hem de atipili hiperplazi ile karsinom grubu arasında anlamlı farklılıklar saptadık. Bu nedenle siklin D1de-regülasyonunun karsinogenezin daha ileri aşamalarında da etkili olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda Siklin D1 ekspresyonunun atipisiz endometrial hiperplazi'den atipili endometrial hiperplazi ve endometriod tipi endometrial adenokarsinomaya gittikçe arttığını tespit ettik. Böylelikle, literatürde belirtildiği gibi endometrial karsinom progresyonunda siklin D1 deregülasyonunun ve bunun sebep olduğu aşırı ekspresyonun rol oynadığını desteklemiş olduk. Karsinogenezde etki ettiği basamakları daha net ortaya koyabilmek için geniş seriler üzerinde yapılacak çalışmaların faydalı olabileceğini düşünüyoruz.

Epitelyal hücrelerde, hücresel bağlantı kaybı E-kadherin ekspresyonunun azalmasıyla ilişkilidir. Kadherinler,  $Ca^{2+}$  bağımlı mekanizma ile hücresel bağlantıyı sağlayan

hücre yüzey glikoproteinleridir. E-kadherin normal epitelyal hücrelerin zonula adheren bağlatılarında bulunur. Bir transmembran proteini olan E-kadherin, 1 intrasellüler 5 ekstrasellüler parçasıyla aktini kompleks sitoplazmik molekülere bağlar. E-kadherin ekspresyonundaki azalma hücresel bağlantı kaybıyla ilişkilidir ve bu da tümör hücre hareketliliğini sağlar (167). Epitelyal kanserlerde E-kadherin ekspresyonunda azalma veya kayıp önemli bulgudur (168). E-kadherin geni olan CDH1'in hipermetilasyonu sonucu oluşan epigenetik inaktivasyonun E-kadherin kaybına yol açtığı düşünülmektedir (10; 169). Servikal neoplazilerde de E-kadherin ekspresyonunda intraepitelyal lezyonlarda %45, invaziv tümörlerde ise %36 oranına varan kayıplar bildirilmiştir (170). Van de Putte ve ark. da erken servikal karsinomlarda E-kadherin ekspresyonunda azalma tespit etmişler ve bu değişikliğin servikal karsinogenezin erken basamaklarında rol oynadığını düşünmüşlerdir (171). Duktal karsinom olgularının tümünde E-kadherin ekspresyonu korunurken tüm in situ ve invaziv lobuler karsinom olgularında kayıp tespit eden Vos ve ark. E-kadherin ekspresyon kaybının lobuler karsinoma gelişiminin ilk basamaklarında rol aldığını göstermişlerdir (172). Schipper ve ark. da baş boyun bölgesi skuamöz hücreli karsinomlarında (SHK) E-kadherin ekspresyonunun tümör grade'i arttıkça azaldığını belirtmişlerdir ve E-kadherin ekspresyon kaybının tümörögenizde rol aldığını göstermişlerdir (173). Malign over tümörlerinde de E-kadherin ekspresyonunda belirgin kayıplar bildirilmiştir (174). Normal gastrik epitelde E-kadherin ekspresyonu mevcutken kanser vakalarının sadece %58.2'nde ekspresyonun bulunduğu gösterilmiştir (175). Özetle pek çok tümörde E-kadherin ekspresyonlarını kanseröz aşamaya geçtiğinde azalmakta ve E-kadherin ekspresyonundaki deregülasyonundaki bozukluklar karsinogenezin erken safhalarında etki gösterir gibi görünmektedir. Bu nedenle biz de özellikle tanısız ayrımı zor olabilen atipili endometrial hiperplazilerle grade 1 endometrioid karsinom olgularında E-kadherin ekspresyonlarını araştırmayı uygun bulduk. Literatürde endometrial dokuda E-kadherin ekspresyonlarını inceleyen çalışmalar endometrial lezyonları genellikle benign ve malign iki gruba ayırarak değerlendirmiştir. Zheng ve ark. menstrüel siklusun tüm aşamalarında endometrium epitelyal hücrelerinde E-kadherin ekspresyonu saptarken endometrial karsinomlarda ekspresyonun azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (176). Yine başka bir çalışmada E-kadherinin normal endometriumda çok fazla eksprese edildiği buna



karşın endometrial karsinomlarda ekspresyonun belirgin olarak azaldığı belirtilmektedir (177). Sadece endometrial karsinoma grubunu inceleyen çalışmalarında araştırmacılar (Sheng-Mou Hsiao ve ark.) tümör grade'inin artmasına paralel olarak E-kadherin ekspresyonlarının azaldığını, dolayısıyla E-kadherin'in iyi bir prognostik belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir (178). Literatürde bizim gibi atipisiz, atipili hiperplazi ve endometrial karsinom gruplarında E-kadherin ekspresyonlarını değerlendiren tek çalışma Carico ve ark.'nın immünohistokimyasal çalışmasıdır. Araştırmacılar bizim sonuçlarımızla uyumlu olarak endometrial karsinomlarda E-kadherin ekspresyonlarının normal veya hiperplastik lezyonlara göre belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Bu çalışmada normal endometrium (proliferatif, sekretuar faz ve atrofik) olgularında sırasıyla %65,2, %69,6 ve %85,7 homojen E-cadherin ekspresyonu saptanırken, atipili endometrial hiperplazi olgularında homojen boyanma izlenmemiş ancak %63,6 heterojen boyanma saptanmıştır. Carico ve arkadaşlarının yaptıkları bu çalışmada endometrial adenokarsinoma olgularının hiçbirinde homojen E-kadherin ekspresyonu izlenmemiş ancak %31,8 heterojen boyanma tespit edilmiştir (10).

Çalışmamızda E-kadherin ekspresyonları en fazla atipisiz endometrial hiperplazilerde gözlenmekte, atipili hiperplaziden karsinoma gidildikçe bu oran daha da azalmaktadır. Over, serviks ve meme kanseri gibi diğer organ tümörlerindeki benzer şekilde endometrium tümörlerinde de E-kadherin ekspresyonlarının normal ve preneoplazik lezyonlara oranla azalmış olması bu gendeki regülasyon bozukluklarının endometrial karsinogenezdeki olası rolünü destekler niteliktedir. E-kadherin'in atipili endometrial hiperplazi-low grade endometrial karsinom ayırımında kullanılabilecek faydalı bir belirleyici olabileceğini düşünmekteyiz.

Hipoksinin pek çok solid organ tümörünün karsinogenezinde önemli rolü olduğu kabul edilir. Hif 1 alfa hücre sitoplazmasında bulunan oksijene bağımlı bir proteindir. Normal oksijen konsantrasyonlarında Hif 1'i "alfa" alt üniti hidroksilasyona uğrar ve yıkılır. Hücrenin hipoksik kaldığı durumlarda ise yıkım basamakları gerçekleşmez, dolayısıyla Hif 1 alfa ortadan kaldırılamaz (179). Hif 1 alfa'nın anjiogenezin düzenlenmesi, glukoz metabolizmasının düzenlenmesi gibi etkilerine ek olarak hücrede proliferasyon ve apoptoz ile ilgili genler üzerine aktive edici etkisi de

bulunmaktadır. Proliferasyonu ve apoptozisi düzenleyen genler üzerindeki bu etkisi nedeniyle de birçok kanserde tümör progresyonu ile ilişkilendirilmektedir (13). Zhong ve ark. başta kolon, akciğer ve meme kanseri olmak üzere 13 tümör tipinde Hif 1 alfa ekspresyonunun arttığını göstermişlerdir (180). İki farklı çalışmada kolon kanserlerinin yarıdan fazlasında yüksek Hif 1 alfa ekspresyon düzeyleri saptanmıştır (181). Pankreas karsinom olgularının %70,7'inde Hif 1 alfa ekspresyonu tespit edilmiş ve ekspresyondaki artışla paralel olarak lenf nodu metastaz olasılığının ve tümör boyutunun arttığı belirtilmiştir (182). Du ve ark. normal prostat dokularında pozitiflik saptamazken prostatın benign (%0-68) ve malign lezyonlarında (%60-91) nükleer pozitiflik tespit etmişlerdir (183). Benzer şekilde mesane, mide, over, böbrek, karaciğer, beyin ve pankreasın normal alanlarında ya da benign lezyonlarında ekspresyon çok az oranda izlenirken dokuların malign tümörlerinde bu oran vakaların yarısından fazlasını oluşturmaktadır (184; 185; 186; 187; 188; 189). Volm ve ark da normal akciğer dokusunda ekspresyonu ya çok zayıf bulmuşlar ya da hiç saptamamışlar; kanserlerinde ise %67'ye varan pozitiflikler tespit etmişlerdir (187). Memenin in situ ve invaziv tümörlerinde de Hif 1 alfa overekspresyonu bildirilmiştir (186).

Freng Z. ve ark. 124 endometrioid tip endometrial karsinomlu vakanın 81'inde (%65,3) Hif 1 alfa ekspresyonunda artış gösterilmiştir. 28 atipili hiperplazi vakasının 10'unda (%35,7), 35 normal endometriumlu vakanın 9'unda (%25,7) Hif 1 alfa overekspresyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmada malign olmayan endometrial örnekler ile karşılaştırıldığında endometrioid tip endometrial karsinomlarda önemli ölçüde yüksek Hif 1 alfa ekspresyonu saptanmıştır (5). Horreen ve ark. da inaktif endometrium dokusunda hiç Hif 1 alfa ekspresyonu tespit etmemişler, buna karşın hiperplazilerin % 61'inde, endometrial karsinomların ise %87'inde artmış ekspresyon göstermişlerdir. Bu bulgular ışığında normal- premalign- endometrioid adenokarsinom (endometrioid tip endometrial karsinom) yönünde Hif 1 alfa ekspresyonunda artış izlenmiş ve hiperplazinin endometrioid endometrial karsinomun prekürsörü olduğunu desteklemiştir (13) . Liao ve arkadaşlarının çalışmasında 104 endometrial karsinomlu vakanın 77 sinde (%74) hif 1 alfa ekspresyonunda artış gözlenmiştir (190). Pawel Sadlecki ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada endometrial karsinomlu vakaların %97'sinde Hif 1 alfa ekspresyonunda

artış izlenmiştir. Bu çalışmada normal endometrial örneklerde minimal düzeylerde Hif alfa ekspresyonu saptanmışken endometrial hiperplazi ve karsinomlarda artan düzeylerde Hif 1 alfa ekspresyon artışı izlenmiştir (191).

Literatürle uyumlu olarak biz de Hif 1 alfa ekspresyon oranının atipisiz hiperplazi – atipili hiperplazi – endometrial karsinom spektrumunda giderek artış gösterdiğini göstermiş olduk. Bulgularımız Hif yolağının kanser gelişiminde ve progresyonunda önemli rol oynadığını destekler niteliktedir. Endometrioid tip endometrial karsinoma gelişiminde Hif 1 alfa'nın, anjiogenez ve tümör gelişiminde önemli bir faktör olduğunu gösteren birçok yeni çalışma bulunmakta, Hif-1 alfa'nın hedefe yönelik kanser tedavisinde kullanılabilir etkili bir ajan olarak kabul edilebileceği öne sürülmektedir (185). Buna ek olarak biz de Hif 1 alfa ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemlerle değerlendirilmesinin endometrial lezyonların ayırıcı tanısında başvurulabilecek belirleyicilerden biri olabileceğini düşünüyoruz.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmaya 20 adet endometroid tip endometrial adenokarsinoma, 20 adet atipili endometrial hiperplazi, 20 adet atipisiz endometrial hiperplazi vakası olmak üzere endometrium karsinomu ön tanısı ile cerrahi evreleme ve histerektomi uygulanmış veya tanısız amaçlı fraksiyone küretaj yapılmış toplam 60 adet vaka dahil edilmiştir.

Patoloji spesmenleri siklin D1, E-kadherin, Hif 1 alfa immun boyaları uygulayarak, bu boyaların ekspresyonu ile tümör progresyonu ilişkisi değerlendirilip diagnostik önemlerini saptamayı hedefledik.

Siklin d1, E-kadherin, hif 1 alfa immun boyaların endometroid adenokarsinoma, atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında H skor değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( Kruskal Wallis Test,  $p<0.05$ ).

Endometroid adenokarsinoma ve atipili endometrial hiperplazi grupları arasında siklin d1 ekspresyonları açısından fark adenokarsinom yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (  $p=0.00$ ). Endometroid adenokarsinoma ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında siklin d1 ekspresyonları açısından fark adenokarsinom yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.00$ ). Atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında siklin d1 ekspresyonları açısından fark atipili endometrial hiperplazi yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.001$ ) Bu bulgular doğrultusunda atipisiz endometrial hiperplazi ye göre atipili endometrial hiperplazideki Siklin-D1 ekspresyonundaki artış ve ek olarak atipili endometrial hiperplaziye göre endometrioid adenokarsinomadaki Siklin-D1 ekspresyon artışı ; Siklin-D1 ekspresyonunun endometrial tümör progresyonunda önemli yer aldığını literatür ile uyumlu olarak gösterdik. Siklin-D1 ekspresyon artışının atipisiz-atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma vakalarında ayrıca tanıda karşılaşılan zorluklara karşı kullanılabileceğini öne sürüyoruz.

Endometroid adenokarsinoma ve atipili endometrial hiperplazi grupları arasında e kadherin ekspresyonları açısından fark atipili endometrial hiperplazi yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu( $p=0.002$ ) Endometroid adenokarsinoma ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında e kadherin ekspresyonları açısından

fark atipisiz endometrial hiperplazi yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.00$ ) Atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında e kadherin ekspresyonları açısından fark atipisiz endometrial hiperplazi yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.00$ ) Çalışmamızda saptadığımız bu bulgular literatür ile uyumludur ve E-Kadherin ekspresyonundaki azalma endometrial karsinogeneizde yer tuttuğunu saptadık. E-Kadherin ekspresyonundaki azalma atipisiz-atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma vakalarında ayırıcı tanıda karşılaşılan zorluklara karşı kullanılabileceğini öne sürüyoruz.

Endometrioid adenokarsinoma ve atipili endometrial hiperplazi grupları arasında hif 1 alfa ekspresyonları açısından fark adenokarsinom yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.003$ ) Endometrioid adenokarsinoma ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında hif 1 alfa ekspresyonları açısından fark adenokarsinom yönünde istatistiksel olarak anlamlı bulundu.( $p=0.00$ ) Atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi grupları arasında hif 1 alfa ekspresyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.( $p=0.023$ ) Çalışmamızdaki bu elde ettiğimiz bulgular endometrioid adenokarsinoma ile atipili-atipisiz endometrial hiperplazide Hif 1 alfa ekspresyonundaki artış anlamlı düzeyde farklılık göstermiştir. Ancak atipili ve atipisiz endometrial hiperplazi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar neticesinde Hif 1 alfa ekspresyonundaki artış atipili endometrial hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma tanısını koyarken kolaylık getireceğini öne sürüyoruz.

Endometrial tümörogenezde Siklin D-1 ve Hif 1 alfa ekspresyonundaki artışın eş zamanlı E-Kadherin immünreaktivitesinde azalmasının ayırıcı tanıda karşılaşılan zorluklarda yol gösterici olabileceği; daha fazla sayıda hasta içeren çalışmalar ile desteklenmesi gereklidir.

## Kaynakça

1. Ikeda Y, Oda K, et al. Cyclin D1 harboring the T286I mutation promotes oncogenic activation in endometrial cancer . *Oncol Rep*. 2013 Aug;30(2):584-8.
2. Pansare V, Munkarah A, et al. Increased expression of hypoxia-inducible factor 1 in type I and type II endometrial carcinomas . *Mod Pathol*. 2007 Jan;20(1):35-43 .
3. Kurman R.J., Ellenson L.H., Ronnett B., Soslow R.A., Zaiona R.J. Endometrial carcinoma. *M. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2011.9:394-441.
4. Koyuncuoğlu M, Okyay E, Saatli B, et al. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: Are they prognostic factors in endometrial cancer? *Gynecol Oncol*. 2012 Apr;125(1):208-13.
5. Freng Z, Gan H, et al. Aberrant expression of hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$ , twist and e-cadherin is associated with aggressive tumor phenotypes in endometrial carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(4):396-403.
6. Kurman R.J., Ellenson L.H., Ronnett B. Precursor of endometrial carcinoma. *M. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2011.8:359-392 .
7. K. McKenney, T. Longacre , et al. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*. 2009 Jan;16(1):1-22.
8. Ozuysal S, Ozturk H, et al. Expression of cyclin D1 in normal , hyperplastic and neoplastic endometrium and its correlation with Ki-67 and clinicopathological variables. *Arc Gynecol Obstet* (2005) 271:123-126.
9. Liang S, Mu K, et al. Cyclin D1, a prominent prognostic marker for endometrial diseases. *Diagn Pathol*. 2013 Aug 15;8:138.
10. Carico E, Atlante M, et al. E-cadherin and alpha-catenin expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Anticancer Res*. 2010 Dec;30(12):4993.
11. Yeramian A, Santacana M, et al. Nuclear factor- $\kappa$ B2/p100 promotes endometrial carcinoma cell survival under hypoxia in a HIF-1 $\alpha$  independent manner. *Lab Invest*. 2011 Jun;91(6):859-71.
12. Gregg L Semenza, Targeting Hif 1 for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*. 2003 Oct;3(10):721-32.
13. Horrée N, van Diest PJ, et al. Hypoxia and angiogenesis in endometrioid endometrial carcinogenesis. *Cell Oncol*. 2007;29(3):219-27.

14. Quinterob M, Mackenzie N, et al. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) in cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Jun;30(5):465-8.
15. Ronnett BM, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial Karsinom In: , Kurman RJ Blaustein's *Pathology of the female genital tract*. 6th. ed. USA:Springer, 305-453,2011.
16. 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.
17. Michael R. Hendrickson, Kristen A. Atkins, and Richard L. Kempson. *Female Genital System*. In: Stacey E. Mills. *Histology For Pathologists*. 3th ed, USA: Lippincott Williams&Wilkins, 1011-1063,2007.
18. Young ES, Diaz-arrastia C, Castro CY. *The hysterectomy*. *Ann Diagn Pathol*. 2005, 9:202-208.
19. Gray H. *Anatomy of the Human Body Hardcover – May, 1973*, 3:790-95.
20. Barroeta JE, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. *Immün profile of endocervical and endometrial stromal cells and it's potential application in localization of tumor involmnet*. *Int J Gynecol Pathol* 2007, 26:76-82.
21. Hecht LJ, Mutter GL. *Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis*. *J Clin Oncol* 2006;24:4783-91.
22. Watanabe J., Hata H., Masuda K., Kuramoto H. *The Physiological Function Of Human Endometrium Hum Cell Article In Japanese* 1991 Sep;4(3):230-6.
23. Michael T. Mazur, Robert J. Kurman. *Normal endometrium and infertility evaluation. diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. 2th ed, USA:Springer, 7-31, 2004.
24. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. *Dating the endometrial biopsy*. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 May;122(2):262-3.
25. Stanley R. Glasser, John D. Aplin, Linda C. *The Endometrium*. London. 894-117.2002.
26. Christiaens CML, Sixma JJ, Haspels AA. *Hemostasis In Menstrual Endometrium: a Review Obstetrical And Gynecological Survey May 1982-Volume 37.Issue 5* 281-303.
27. Buckley CH, Beards CS, Fox H. *Pathological prognostic indicators in cervical cancer with particular reference to patients under the age of 40 years*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988 Jan;95(1):47-56.
28. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, Silverberg SG, Wilkinson EJ. *Uterine corpus*. In: *World Health Organisation: Histological Typing of the Female Genital Tract Tumors*, New York: Springer-Verlag, 1994: 13-31.

29. Reed S, Newton KM, Clinton WL, Epplein M, Garcia R, Allison K, et al. Incidence of endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2009;22: 147-155.
30. Lee KR, Scully RE (1989) complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 8:201-213.
31. Longacre TA, Chung MH, Jensen DN, Hendrickson MR (1995) Proposed criteria of the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol* 19:371-406.
32. Lidor A, Ismajovich B. Histopathological Findings in 226 Women with Post-Menopausal Uterine Bleeding *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* Volume 65, Issue 1, 1986.
33. Zheng W, Chambers SK. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. An update by Dr LC Horn et al in *Annals of Diagnostic Pathology* 2007;11:297-311.
34. Hendrickson MR, Ross JC, Kempson RI. Toward the development of morphologic criteria for well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 1983,7:819-838.
35. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ. Endometrial hyperplasia and carcinoma. Diagnostic considerations. *Am J Surg Pathol* 1983, 7:839-847.
36. Silverberg SG, Hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Diagn Pathol* 1988,5:135-153.
37. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Mod Pathol* 2000, 13:309-327.
38. Philip B. Clement, Robert H. Young. Endometrial Hiperplasia and carcinoma. *Atlas Of Gynecologic Surgical Pathology*. 2th ed, USA:Elsevier, 161-195, 2008.
39. Semere LG, Ko E, et al. EIN clinical correlates and outcomes. *Obstet gynecol*. 2011 jully; 118(1):21-28.
40. Spiegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 417-432.
41. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Mod Pathol* 2005; 18: 75-82.
42. Rose PG. Endometrial Carcinoma. *N Engl J Med* 1996, 335:640-649.
43. Schammel DP, Mittal KR, Kaplan K, Deligdisch I, Tavassoli FA. Endometrial adenocarcinoma associated with intrauterine pregnancy: A report of five cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol* 1998,17: 327-335.



44. Garg K, Shih K, Barakat R, Zhou Q, Iasonos A, Soslow RA. Endometrial carcinomas in woman aged 40 years and younger: tumors associated with loss of DNA mismatch repair roteins comprise a distinct clinicopathologic subset. *Am J Surg Pathol* 2009, 33 : 1869-1877.
45. Hafezi S, Nofech-Mozes S, Ismil N, Dube V, Saad RS, Ghorab Z, Kalifa MA. Endometrioid endometrial adenocarcinoma (EEA) in elderly Woman : a clinic-pathologic study. *Lab invest* 2009. 89(Suppl 1):216A.
46. Chen JI, Trost DC, Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas. two clinicopathological types. *Int J gynecol Pathol* 1985, 4: 279-288.
47. Tavassoli FA, Deville P, eds. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon, France: IARC Pres, 2003:217-27.
48. Robboy SJ, Miller AW III, Kurman RJ. The pathologic features and behavior of endometrial carcinoma associated with exogenous estrogen administration. *Pathol Ras Pract* 1982, 174:237-256 .
49. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2002 May;9(3):145-84.
50. Winay Kumar , Abul K. Abbas , Nelson Fausto, *Temel Patoloji, Neoplazi 7th ed*. Aydın Sav, Şükrü Oğuz Özdamar 2009, 269-339.
51. Hanahan D, Weinberg RA: *The hallmarks of cancer* , *Cell* 100;57,2000.
52. Samarnthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int*. 2010;2010:162363. Epub 2010 Mar 28.
53. Gruber SB, Thompson WD. A population-based study of endometrial cancer and familial risk in younger women: Cancer and Steroid Hormone Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:411-7.
54. Fu-Shing Liu *Molecular Carcinogenesis Of Endometrial Cancer*. *Taiwanese J Obstet Gynecol* • March 2007 • Vol 46 • No 1.
55. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1127-35.
56. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:924-30.
57. Burks RT, Kessis TD, Cho KR, Hedrick L. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Oncogene* 1994;9: 1163-6.

58. Caduff RF, Johnston CM, Frank TS. Mutations of the Ki-ras oncogene in carcinoma of the endometrium. *Am J Pathol* 1995;146:182–8.
59. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer* 2000; 88:814–24.
60. 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, 2003: 443-495.
61. Zaino RJ, Kurman RJ, et al. 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.
62. Rosai J. Female reproductive system. Rosai and Ackerman's surgical pathology. 2011;19:1477-1540.
63. Fornander T, Rytqvist LE et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989. 1:117-120.
64. Gambrell RDJ, Bagnell CA, Greenblatt RB. Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. 1983. *Am J Obstet Gynecol* 146:696-707.
65. Splegel GW. Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal woman. 1995. *Am J Surg Pathol* 19:417-432.
66. Mitchell H, Giles G, Medley G. Accuracy and survival benefit of cytological prediction of endometrial carcinoma on routine cervical smears. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 34-40.
67. Simon RA, Peng SI, Sung CJ, Lawrence WD, Zhang C. Glandular intraluminal debris in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium correlates with tumor grade and stage: a clinicopathologic study of 115 cases. *Lab Invest* 2009, 89(suppl 1): 237A.
68. Isaacson PG, Pilot LM Jr, Gooselaw JG. Foam cells in the stroma in carcinoma of the endometrium. *Obstet Gynecol* 1964, 23: 9-11.
69. Zaino RJ, Kurman RJ. Squamous differentiation in carcinoma of the endometrium: a critical appraisal of adenoacanthoma and adenosquamous carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1988 May;5(2):154-71.
70. Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM, xercavins J, Reventos J. Clinicopathologic features and genetic alterations in endometrioid carcinoma of uterus with villoglandular differentiation. *Am J Clin Pathol* 1999, III: 336-342.

71. Zaino RJ, Kurman RJ, Brunetto VL, Morrow CP, Bentley RC, Cappellari JO, Bitterman P. Villoglandular adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of 61 cases: a Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Surg Pathol* 1998, 22: 1379-85.
72. Tobon H, Watkins GJ. Secretory adenocarcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 1985, 4:328-335.
73. Silva EG, Young RH. Endometrioid neoplasms with clear cells: a report of 21 cases in which the alteration is not of typical secretory type. *Am J Surg Pathol*.2007 Aug;31(8):1203-8. Erratum in: *Am J Surg Pathol*. 2007 Oct;31(10):1628.
74. Low SE, Nicol A. Ciliated cell variant of endometrioid adenocarcinoma: a rare tumour. *J Clin Pathol*. 2004 Dec;57(12):1341-2.
75. Hendrickson MR, Kempson RL. Ciliated carcinoma a variant of endometrial adenocarcinoma: a report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2(1):1-12.
76. Pitman MB, Young RH, Clement PB, Dickersin GR, Scully RE. Endometrioid carcinoma of the ovary and endometrium, oxyphilic cell type: a report of nine cases. *Int J Gynecol Pathol* 13:290-301.
77. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrikson MR (1983). Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 7: 715-29.
78. Melhem MF, Tobon H. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathological review of the 18 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1987, 6: 347-355.
79. Nucci MR, Prasad CJ, Crum CP, Mutter GL (1999). Mucinous endometrial epithelial proliferations: a morphologic spectrum of changes with diverse clinical significance. *Mod Pathol* 12: 1137-1142.
80. Zaloudek C, Hayashi GM, Ryan IP, Powell CB, Miller TR (1997). Microglandular adenocarcinoma of the endometrium: a form of mucinous adenocarcinoma that may be confused with microglandular hyperplasia of the cervix. *Int J Gynecol Pathol* 16: 52-59.
81. Gitsch G, Friedlander ML, Wain GV, Hacker NF. Uterin papillary serous carcinoma. A clinical study . *Cancer* 1995, 75: 2239-45.
82. Hendrickson M, Ross J, Eifel P, Martinez A, Kempson R. Uterine papillary serous carcinoma. A highly malignant form of endometrial adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982. 6: 93-108.
83. Larson DM, Berg R, Shaw G, Krawisz BR. Prognostic significance of DNA ploidy in.
84. Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). *Biopsy Pathology of the Endometrium*. 2nd ed. Italy: Arnold; 2002.p.145-72.

85. Deligdisch L, Gil J, Heller D, Cohen CJ. Two types of endometrial papillary neoplasm. A morphometric study *Pathol Res Pract* 1992, 188: 473-477.
86. Euscher ED, Malpica A, Deavers MT, Silva EG. Differential expression of WT-1 in serous carcinomas in the peritoneum with or without associated serous carcinoma in endometrial polyps. *Am J Surg Pathol* 2005, 29: 1074-78.
87. Rorat E, Ferenczy A, Richart RM. The ultrastructure of clear cell adenocarcinoma of endometrium. *Cancer* 1974, 33: 880-887.
88. Roth LM. Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract. A light and electron microscopic study. *Cancer* 1974, 33: 990-1001.
89. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium. An analysis of 21 cases. *Cancer* 1976, 37: 872-882.
90. Lax SF, Pizer ES, Ronnett BM, Kurman RJ. Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone expression. *Hum Pathol* 1998; 29: 551-558.
91. Zaino RJ, Davis AT, Ohlsson-Wilhelm BM, Brunetto VL. DNA Content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic oncology group study. *Int J Gynecol Pathol* 17:312-319.
92. Abeler V, Kjorstad KE. Endometrial Squamous cell carcinoma. Report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990, 36: 321-26.
93. Jeffers MD, McDonald GS, McGuinness EP. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. *Histopathology* 1991, 19: 177-179.
94. Hopkin ID, Harlow RA, Steven PJ. Squamous carcinoma of the body of the uterus. *Br J Cancer* 1970, 24: 71-76.
95. 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, 2002: 331-359.
96. Mariño-Enríquez A, González-Rocha T, Burgos E, Stolnicu S, Mendiola M, Nogales FF, Hardisson D. Transitional cell carcinoma of the endometrium and endometrial carcinoma with transitional cell differentiation: a clinicopathologic study of 5 cases and review.
97. Ahluwalia M, Light AM, Surampudi K, Finn CB. Transitional cell carcinoma of the endometrium: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2006 Oct;25(4):378-82.
98. Ramirez NC, Lawrence WD. Uterus. *Modern Surgical Pathology* Hong Kong: Saunders; 2003. p. 1327-77.

99. *Albores-Saavedra J, Martinez-Benitez B, Luevano E. Small cell carcinomas and large cell neuroendocrine carcinomas of the endometrium and cervix: polypoid tumors and those arising in polyps may have a favorable prognosis. Int J Gynecol Pathol 2008, 2: 333-3.*
100. *Huntsman DG, Clement PB, Gilks CB, Scully RE. Small cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. Am J Surg Pathol 2001, 115:249-255.*
101. *Van Hoaven KH, Hudock JA, Woodruff JM, Subrland MJ. Small cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium. Int J Gynecol Pathol 1995, 14: 21-29.*
102. *Kohler MF, Karney P, Dodge R, Soper JT, Clarke Pearson DL, Marks JR, et al. P 53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. AMJ Obstet Gynecol 1996, 175: 1246-1252.*
103. *Richart RM, Farcenzy A. Endometrial morphologic response to hormonal environment. Gynecol Oncol 1974, 2:180-197.*
104. *Fujiwara H, Tortolera-Luna G, Mitchell MF, Kouloss JP, Wright TCJ. Adenocarcinoma of the cervix. Expression and clinical significance of estrogen and progesterone receptors. Cancer 1997, 79:505-512.*
105. *Rutqvist LE, Johanson H, Signomkiet T, Johanson U, Fornander T, Wilking N. Adjuvant tamoxifen therapy for early stage breast cancer and second primary malignancies. Stockholm Breast cancer study group. J Natl Cancer Inst 87:645-651. 1995.*
106. *Ramadan M, Goudie RB. Epithelial antigens in malignant mixed Mullerian tumors of endometrium. J Pathol (1986) 148: 13-18.*
107. *Ryder DE. Verrucous carcinoma of the endometrium- a unique neoplasm with long survival. Obstet Gynecol 59: 78s-80s 1982.*
108. *Benevolo M, Mariani L, Vocaturo G, Vasselli S, Natali PG, Mottolese M. Independent prognostic value of peritoneal immunocytoanalysis in endometrial carcinoma. Am J Surg Pathol 2000, 24:241-247.*
109. *Greven KM, Lanciano RM, Corn B, Case D, Randall ME. Pathologic stage III endometrial carcinoma. Prognostic factors and patterns of recurrence. Cancer 1993, 71:3697-3702.*
110. *Homesley HD, Zaino R. Endometrial cancer. Prognostic factors. Semin oncol 1994, 21:71-78.*
111. *Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1994 Dec;84(6):979-82.*
112. *Zaino RJ, Silverberg SG, Norris HJ, Bundy BN, Morrow CP, Okagaki T. The prognostic value of nuclear versus architectural grading in endometrial adenocarcinoma. A gynecologic Oncology Group Study. Int J Gynecol Pathol 1994, 13:29-36.*

113. Ayhan A, Taskiran C, Yüce K, Kucukali T. The prognostic value of nuclear grading and the revised FIGO grading of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2002, 22:71-74.
114. Malkasian GD Jr. Carcinoma of the endometrium. Effect of stage and grade on survival. *Cancer* 1978, 41: 996-1001.
115. 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.
116. Fanning J, Alvarez PM, Tsukada Y, Piver MS. Prognostic significance of the extent of cervical involvement by endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1991, 40: 46-47.
117. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55-65.
118. Beckner ME, Mori T, Silverberg SG. Endometrial carcinoma. Nontumor factors in prognosis. *Int J Gynecol Pathol* 1985, 4:131-145.
119. Engelsens IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS*. 2009 Oct;117(10):693-707.
120. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol*. 2004.
121. Mannelqvist M, Stefansson I, Salvesen HB, Akslen LA. Importance of tumour cell invasion in blood and lymphatic vasculature among patients with endometrial carcinoma. *Histopathology*, 2009, 54:174-183.
122. Inoue Y, Obata K, Abe K, Ohmura G, Doh K, Yoshioko T, Hoshiai H, Noda K. The prognostic significance of vascular invasion by endometrial carcinoma. *Cancer* 1996, 78:1447-1451.
123. Sasano H, Watanabe K, Ito K, Sato S, Yajima A. New concepts in the diagnosis and prognosis of the endometrial carcinoma. *Pathol Annu* 1995, 29(pt 2):31-49.
124. Hetzel DJ, Wilson TO, Keeney GL, Roche PC, Cha SS, Podratz KC. Her-2 Neu expression. A major prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992, 47:179-185.
125. Britton LC, Wilson TO, Gaffey TA, Cha SS, Wieand HS, Podratz KC. DNA ploidy in endometrial carcinoma. Major objective prognostic factor. *Mayo Clin Proc* 1990, 65: 643-650.
126. 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;44:472-9.
127. Tornos C, Silva EG, el-Naggar A, Burke TW. Aggressive stage I grade I endometrial carcinoma. *Cancer* 1992, 70:790-798.

128. Sivridis E. *Angiogenesis and endometrial cancer. Anticancer Res. 2001 Nov-Dec;21(6B):4383-8.*
129. Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, Kobayashi H, Sakai K, Tsuruchi N, Saito T, Kawauchi S, Tsuneyoshi M, Nakano H. *Angiogenesis in endometrial carcinoma. Cancer 1997, 80:741-747.*
130. Tinelli A, Mezzolla V, Leo G, Pisanò M, Storelli F, Alemanno G, Malvasi A. *Microsatellite instability (MSI) as genomic markers in endometrial cancer: toward scientific evidences. Mini Rev Med Chem. 2010 Dec;10(14):1356-65.*
131. Mlyncek M, Uharcek P. *Peritoneal cytology in endometrial cancer. Neoplasma. 2005;52(2):103-8.*
132. 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.*
133. Moreno-Bueno G, Rodriguez-Perales D. *Cyclin D1 gene (CCND1) mutations in endometrial cancer. Oncogene (2003) 22, 6115-6118.*
134. Soslow A, Robert, Shen U-Fu Peter, Chung H. Marilda. *Cyclin D1 Expression in High-Grade Endometrial Carcinomas – Association with Histologic Subtype, Int J Gyn Pathol, 2000;19:329-334.*
135. Kushi AL, Lim P, Aquino-Parsons C, 2002. *Markers of Proliferative Activity are Predictors Of Patient Outcome For Low-Grade Endometrioid Adenocarcinoma But Not Papillary Serous Carcinoma of Endometrium, Mod Pathol, 15(4): 365-371.*
136. Schlosshauer P, Ellenson LH, Soslow RA, *Catenin and E-Cadherin Expression Patterns in High-Grade Endometrial Carcinoma Are Associated with Histological Subtype. The United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. VOL. 15, NO. 10, P. 1032, 2002.*
137. Fujimoto J, Ichigo S, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. *Suppression of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNA expression in the metastatic lesions of gynecological cancers. Eur J Gynaecol Oncol 1997;18:484-7.*
138. Sakuragi N, Nishiya M, Ikeda K, Ohkouch T, Furth EE, Hareyama H, Et Al. *Decreased E-Cadherin Expression In Endometrial Carcinoma Is Associated With Tumor Dedifferentiation And Deep Myometrial Invasion. Gynecol Oncol 1994; 53:183-9.*
139. Yalta T, Atay L, Atalay F, Çaydere M, Gonultas M, Ustun H. *E-Cadherin Expression In Endometrial Malignancies: Comparison Between Endometrioid And Non-Endometrioid Carcinomas. The Journal Of International Medical Research. 2009; 37: 163 – 168.*
140. Wang GL, Semenza GL. (1995). *Purification And Characterization Of Hypoxia-Inducible Factor 1. J Biol Chem 270: 1230-1237.*

141. Blancher C, Harris AL. *The Molecular Basis Of Hypoxia Response Pathway: Tumour Hypoxia As A Therapy Target. Cancer Metast Rev. 1998;17:187–194.*
142. Semenza GL, Agani F, Feldser D, Et Al. *Hypoxia, HIF-1, And The Pathophysiology Of Common Human Disease. Adv Exp Med Biol. 2000;475:123–130.*
143. Huang LE, Gu J, Schau M, Bunn F. *Regulation Of Hypoxiainducible Factor 1alpha Is Mediated By An O2-Dependent Degradation Domain Via The Ubiquitin-Proteasome Pathway. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95:7987–7992.*
144. Lopez-Barneo J And Weir EK. *Oxygen Regulation Of Ion Channels And Gene Expression. New York: Futura, 1998.*
145. Gregg L, Semenza . *HIF-1: Mediator Of Physiological And Pathophysiological Responses To Hypoxia. J Appl Physiol 88: 1474–1480, 2000.*
146. Harris AL. (2002). *Hypoxia—A Key Regulatory Factor In Tumor Growth. Nat Rev Cancer 2: 38–47.*
147. Brahimi-Horn MC, Chiche J, Pouyssegur J. (2007). *Hypoxia And Cancer. J Mol Med 85: 1301–1307.*
148. Semenza GL. *Defining The Role Of Hypoxia-Inducible Factor 1 In Cancer Biology And Therapeutics. Oncogene (2010) 29, 625–634.*
149. CR Shevra, A Ghosh, M Kumar. *Cyclin D1 and Ki-67 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. J Postgrad Med 2015;61:15-20.*
150. Bokhman JV. *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1983;15:10-7.*
151. Kendall BS, Ronnett BM, Isacson C, Cho KR, Hedrick L, Diener-West M, et al. *Reproducibility of the diagnosis of endometrial hyperplasia, atypical hyperplasia, and well-differentiated carcinoma. Am J Surg Pathol 1998;22:1012-9.*
152. Sherr CJ, Roberts JM. *CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev 1999;13:1501-12.*
153. Sherr CJ. *Cancer cell cycles. Science 1996;274:1672-7.*
154. Russell A, Thompson MA, Hendley J, Trute L, Armes J, Germain D. *Cyclin D1 and D3 associate with the SCF complex and are coordinately elevated in breast cancer. Oncogene 1999;18:1983-91.*
155. Simpson JF, Quan DE, O'Malley F, Odom-Maryon T, Clarke PE. *Amplification of CCND1 and expression of its protein product, cyclin D1, in ductal carcinoma in situ of the breast. Am J Pathol 1997;151:161-8.*



156. Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, Moch H, Bissig H, Nocito A, et al. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. *Clin Cancer Res* 1999;5:1966-75.
157. Bartkova j, Lukas J Cyclin D1 protein expression and function in human breast cancer. *Int J Cancer*,1994 May 1;57(3):353-61.
158. Arber N, Hibshoosh H Increased expression of cyclin D1 is an early event in multistage colorectal carcinogenesis. *Gastroenterology* march 1996, vol.110(3):669-674.
159. Tut VM, Braithwaite KL cyclin d1 expression in transitional cell carcinoma of the bladder:Corelation with p53,Waf1, pRb and ki67. *Br J Cancer*.2001 jan;84(2):270-275.
160. Nikaido T, Li SF, Shiozawa T, Fujii S. Coabnormal expression of cyclin D1 and p53 protein in human uterine endometrial carcinomas. *Cancer* 1996;78:1248-53.
161. Ruhul Quddus M, Latkovich P, Castellani WJ, James Sung C, Et Al. Expression Of Cyclin D1 In Normal, Metaplastic, Hyperplastic Endometrium And endometrioid Carcinoma Suggests A Role In Endometrial Carcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:459-63.
162. Katie A Ashton<sup>1</sup>, Anthony Proietto<sup>2,3</sup> ET AL. The Influence Of The Cyclin D1 870 G>A Polymorphism As An Endometrial Cancer Risk Factor. *BMC Cancer* 2008, 8:272.
163. Choudhury M, Bansal S: Expression Of Cyclin D1 In Endometrial Hyperplasia And Endometrial Carcinoma. *Indian Journal Of Pathology & Microbiology* 2007, 50(4):708-710.
164. Tsuda H, Yamamoto K, Inoue T, Uchiyama I, Umesaki N. The Role Of P16-Cyclin D/CDK-Prb Pathway In The Tumorigenesis Of Endometrioid- Type Endometrial Carcinoma. *Br J Cancer* 2000;82:675– 82.
165. W. Wu, B.M. SLOMOVITZ Et Al. Correlation Of Cyclin D1 And Cyclin D3 Overexpression With The Loss Of PTEN Expression In Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16, 1668–1672.
166. Ito K, Sasano H, Yoshida Y, Sato S, Yajima A (1998) Immunohistochemical Study Of Cyclins D And E And Cyclin Dependent Kinase (Cdk) 2 And 4 In Human Endometrial Carcinoma. *Anticancer Res* 18:1661–1664.
167. Holcomb K,Delatorre R. Et Al E-Cadherin Expression In Endometrioid, Papillary Serous, And Clear Cell Carcinoma Of The Endometrium. *The American College Of Obstetricians And Gynecologists*. Vol. 100, No. 6, December 2002.
168. Chen CL, Liu SS, Ip SM, Wong LC, Ng TY, Ngan HY. E-Cadherin Expression Is Silenced By DNA Methylation In Cervical Cancer Cell Lines And Tumours. *Eur J Cancer* 2003;39:517– 23.
169. Inoue M, Ogawa H, Miyata M, Shiozaki H, Tanizawa O. Expression Of E-Cadherin In Normal, Benign, And Malignant Tissues Of Female Genital Organs. *Am J Clin Pathol* 1992;98:76– 80.

170. Mari´A Alexandra Rodri´Guez-Sastre *Abnormal Distribution Of E-Cadherin And H-Catenin In Different Histologic Types Of Cancer Of The Uterine Cervix Gynecologic Oncology* 97 (2005) 330–336.
171. Van De Putte G, Kristensen GB, Baekelandt M, Lie AK, Holm R. *E-Cadherin And Catenins In Early Squamous Cervical Carcinoma. Gynecol Oncol* 2004;94:521–7.
172. Vos CB, Jansen MC Et Al. *E-Cadherin Inactivation In Lobular Carcinoma In Si Tu Of The Breast :An Early Event In Tumorigenesis. Br J Cancer.* 1997, 76(9):1131-33.
173. Schipper JH, Frixen UH. *E-Cadherin Expression In Squamous Cell Carcinomas Of Head And Neck :Inverse Corelation With Tumor Differentiation And Lymph Node Metastasis. Cancer Res* December 1, 1991 51;6328.
174. Yoshida J, Horiuchi A Et Al. *Changes In The Expression Of E-Cadherin Repressors, Snail, Slug, SIP1, And Twist, In The Development And Progression Of Overian Tumorigenesis And Progression. Medical Molecular Morphology* June 2009,42;2; 82-91.
175. Shun CT, Wu MS *An Immunohistochemical Study Of E-Cadherin Expression With Correlations To Clinicopathological Features In Gastric Cancer. Hepato-Gastroenterology* 1998, 45(22):944-949.
176. Xing Zheng, Xue-Lian Du. *Prognostic Significance Of Reduced Immunohistochemical Expression Of E-Cadherin In Endometrial Cancer-Results Of A Meta-Analysis. Int J Clin Exp Med* 2015;8(10):18689-18696.
177. Montserrat N, Mozos MD et al. *Epithelial to mesenchymal transition in early stage endometrioid endometrial carcinoma. Human pathology* 2011.6:632-643.
178. Sheng-Mou Hsiao, MD1, Min-Wei Chen, Phd *The H3K9 Methyltransferase G9a Represses E-Cadherin And Is Associated With Myometrial Invasion In Endometrial Cancer Ann Surg Oncol* (2015) 22:S1556–S1565.
179. Seeber LMS, Horree N Et Al. *Rneseacrcrho Arsticilse Related HIF-1 $\alpha$  expression Predicts Prognosis In Patients With Endometrioid Endometrial Carcinoma. BMC Cancer* 2010, 10:307.
180. Zhong H, Marzo AM Et Al. *Overexpression Of Hipoxia-Inducible Factor 1 Alpha In Common Human Cancers And Their Metastases. Cancer Research* 59,5830-5835, November 15, 1999.
181. Kuwai T, Kitadai Y Et Al. *Expression Of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha Is Associated With Tumor Vascularization In Human Colorectal Carcinoma. Int J Cancer* 2003 Jun 10;105(2):176-81.

182. Hong-Cheng Sun, Zheng-Jun Qiu Et Al. Expression Of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha And Associated Proteins In Pancreatic Ductal Adenocarcinoma And Their Impact On Prognosis . *International Journal Of Oncology* 30: 1359-1367, 2007.
183. Du Z. , Fujiyama C. Et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in human normal, benign, and malignant prostate tissue. *Chin. Med. J.* 2003. 116, 1936-1939.
184. Miyat N , Takiguchi S.Et Al. Overexpression Of Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha In Gastric Adenocarcinoma. *Gastric Cancer* (2006) 9: 44-49.
185. Mabjeesh NH, Amir S Et Al. Hypoxia-Inducible Factor In Human Tumorigenesis. *Histology Nad Histopathology. Histol Histopathol* (2007) 22: 559-572.
186. Gruber G, Greiner RH Et Al. Hypoxia Inducible Factor 1alpha In High Risk Breast Cancer: An Independent Prognostic Parameter? *Breast Cancer Res* 2004, 6 :R191-198.
187. Volm M, Koomagi R . Hypoxia Inducible Factor And Its Relationship To Apoptosis And Proliferation In Lung Cancer. *Anticancer Research* 20(3A):1527-1533, 2000.
188. Birner P, Schindl M Et Al. Expression Of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha In Epitelial Ovarian Tumors. *Clin Cancer Res* June 2001 7;1661.
189. Kitada T, Seki S Et Al. Clinicopathological Significance Of Hypoxia Inducible Factor-1 Alpha Expression In Human Pancreatic Carcinoma. *Histopathology* 2003 Dec;43(6):550-5.
190. Liao Y, Che WL Et Al. Sharp1 Supresses Angiogenesis Of Endometrial Cancer By Decreasing Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha Level. *Plos One* 9(6): E99907.
191. Sadlecki P, Bodnar M Et Al. The Role Of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$ , Glucose Transporter-1, (GLUT-1) And Carbon Anhydrase IX In Endometrial Cancer Patients . *Biomed Research International* Volume 2014, Article ID 616850, 11 .