



**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KARSİNOMLARINDA
C-KİT EKSPRESYONU ve
MYOMETRİAL İNVAZYONDA
MAST HÜCRE ve MİKRODAMAR YOĞUNLUĞUNUN
ÖNEMİ**

**DR. MİNE BAŞTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. LEYLA CİNEL**

MERSİN-2006

**T.C
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KARSİNOMLARINDA
C-KİT EKSPRESYONU ve
MYOMETRİAL İNVAZYONDA
MAST HÜCRE ve MİKRODAMAR YOĞUNLUĞUNUN
ÖNEMİ**

**DR. MİNE BAŞTÜRK
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. LEYLA CİNEL**

MERSİN-2006

TEŐEKKÜR

Patoloji Anabilim Dalı'nda görev yaptığım sürece bilimsel bilgi ve birikimi ile yol gösteren, hoşgörölü yaklaşımı ve araştırmacılık ufku ile bizlere iyi bir örnek oluşturan, değerli hocam, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Leyla Cinel'e sonsuz teőekkürlerimi sunarım. Ayrıca tez çalışmam süresince bilgisi ve birikimi ile bana yardımcı olan, tezimle ilgili konuların çözümüne katkıda bulunan sayın hocalarım Doç.Dr. Duygu Düşmez Apa'ya, Doç.Dr. Özlem Aydın'a ve Doç.Dr. Ayşe Polat'a teőekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim sırasında dostluk ve hoşgörüsünü esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, bana her zaman destek olan Yard.Doç.Dr. Tuba Karabacak'a teőekkür ederim.

Tez çalışmamdaki istatiksel analizleri yapmama yardımcı olan Yard.Doç. Bahar Taşdelen ve Araştırma görevlisi İlter Helvacı'ya ayrıca teőekkür ederim.

Eğitim süresini birlikte geçirdiğim araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma her türlü destekleri, katkıları ve dostlukları için teőekkür ederim.

Aileme destek ve katkılarından dolayı çok teőekkür ederim.

Dr. Mine Baştürk
Mersin-2006

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET	6
I. GİRİŞ VE AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER	9
II.A. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri	10
II.B. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri	10
II.B.1. Endometrioid Adenokarsinom	10
II.B.2. Villoglandüler Karsinom	11
II.B.3. Sekretuar Karsinom	11
II.B.4. Silyalı Karsinom	11
II.B.5. Skuamöz Diferansiasyon Gösteren Endometrioid Karsinom	11
II.B.6. Müsinöz Karsinom	12
II.B.7. Seröz Karsinom	13
II.B.8. Şeffaf Hücreli Karsinom	13
II.B.9. Mikst Adenokarsinom	13
II.B.10. Malign Mezodermal Mikst Tümör	13
II.B.11. Undiferansiye Karsinom	14
II.B.12. Skuamöz Hücreli Karsinom	14
II.B.13. Transizyonel Hücreli Karsinom	14
II.B.14. Diğer Nadir Endometrial Kanser Tipleri ve Metastazları	14
II.C. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme	15
II.C.1. Histolojik Derecelendirme	15
II.C.2. Nükleer Derecelendirme	15
II.D. Endometrial Karsinomlarda Evreleme	16
II.E. Endometrial Karsinomlarda Prognostik Faktörler	16
II.E.1. Evre	16

II.E.2. Histolojik Grade	16
II.E.3. Hücre Tipi	17
II.E.4. Myometrial İnvazyon	17
II.E.5. Vasküler İnvazyon	17
II.E.6. Peritoneal Sitoloji	17
II.E.7. Ploidi	17
II.E.8. Steroid Reseptörler	18
II.E.9. Proliferasyon Markerları	18
II.E.10. Bcl-2 ve Apoptozis Markerları	18
II.E.11. p53 Overekspresyonu	18
II.E.12. HER2/neu Ekspresyonu	18
II.E.13. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü	18
II.E.14. Rb Geni	18
II.E.15. Anjiogenesis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü	19
II.E.16. Yaş,İrk ve Sosyoekonomik Düzey	19
II.F. Anjiogenez	19
II.G. Tümör Anjiogenesisi ve Prognostik Önemi	20
II.H. C-kit	23
II.I. Mast Hücreleri	25
III. GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
III.A. Dokuların Histolojik Değerlendirilmesi	27
III.B. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme	27
III.C. C-kit Ekspresyonunun Değerlendirilmesi	29
III.D. Mast Hücre Sayımı	29
III.E. Mikrodamar Yoğunluğu Tayini	29
III.F. İstatistik	30
IV. BULGULAR	31
IV.A. Olguların Patolojik ve İmmünohistokimyasal Parametrelere Göre Dağılımı	31
IV.B. İmmünohistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi	33
V. TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
VII. KAYNAKLAR	50

VIII. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	60
IX. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	61
X. TABLOLAR DİZİNİ	62

ÖZET

Endometrial karsinomlarda grade ve myometrial invazyon önemli prognostik faktörlerdir. C-kit ekspresyonunun çok çeşitli tümörlerde gösterilmesi tümör gelişiminde rol oynayabileceğini desteklemektedir. Yine tümör gelişmesinde ve ilerlemesinde anjiogenezin rolü ve mast hücreleri ile anjiogenez arasındaki ilişkinin, prognozun belirlenmesi ve tedavi seçimi konusunda klinik uygulamalara yön verebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada 2002-2006 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda endometrial karsinom ön tanısıyla opere edilen ve histopatolojik olarak endometrial karsinom tanısı almış 37 olgu retrospektif olarak incelenmiştir. Bu olgulara mast hücrelerini de boyayan c-kit ve mikrodamar yoğunluğu (MDY) ölçümünde kullanılan endotelial marker CD31 (Cluster Designation; Endotel hücre yüzey antijeni) immünohistokimyasal boyaları uygulanarak, mast hücrelerinin histolojik grade, myometrial invazyon ve MDY ile olası ilişkilerini değerlendirmek ve tümör hücrelerinde c-kit ekspresyonunun varlığı belirlemek amaçlanmıştır.

Bu olgulara ait materyallerden elde edilen verilere göre endometrial karsinomlarda c-kit ekspresyonu % 62.1 olarak bulunmuştur. C-kit ekspresyonu ile tümör grade'i ve myometrial invazyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Mast hücre yoğunluğu (MHY) ve MDY arasında da ilişki saptanmazken MDY ve MHY ile myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki belirlenmiştir. Myometrial invazyon derinliği arttıkça MDY değerleri artmaktadır. MHY ile myometrial invazyon varlığı arasında pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır, MHY negatif olgularda myometrial invazyon görülme olasılığı, MHY pozitif olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir.

Çalışmamızda, endometrial karsinomlarda c-kit eksprese edildiği, MHY ve MDY'nun myometrial invazyonla korelasyon gösterdiği; buna göre MHY ve MDY'nun prognostik faktör olarak kullanılabileceği, tirozin kinaz inhibitörlerinin ve antianjiogenetik faktörlerin endometrial karsinomların tedavisinde yer alabileceği sonucuna vardık.

Anahtar kelimeler: Anjiogenezis, c-kit, endometrial karsinom, mast hücresi, mikrodamar yoğunluğu

ABSTRACT

C-kit Expression and the Significance of Mast Cells and Microvessel Density in Myometrial Invasion in Endometrial Carcinoma

In endometrial carcinomas, grade and myometrial invasion are important prognostic factors. C-kit expression has been documented in a wide variety of human malignancies and has been implicated in the pathophysiology of tumors. In tumor growth, angiogenesis and its association with mast cells might play a role in the determination of prognosis and therapy in clinical practice.

The study group consisted of 37 patients who were diagnosed as endometrial adenocarcinoma histopathologically at Mersin University, Department of Pathology between 2002 and 2006. The purpose of the present study is to investigate the expression of c-kit in endometrial carcinomas, the correlation with histological grade and myometrial invasion and also the relationship with the mast cell density (MCD), microvessel density (MVD) and myometrial invasion.

Immunohistochemistry demonstrated that c-kit was expressed in 62.1% of the cases. There was not a statistically significant correlation between c-kit expression and tumor grade and presence of myometrial invasion. We found an association of MCD and MVD with the presence of myometrial invasion but not between MCD and MVD.

In conclusion, c-kit expression was present in the endometrial carcinomas. MCD and MVD were found to be correlated with the presence of myometrial invasion. It is therefore concluded that MCD and MVD could be used as prognostic factors. Therapeutic modalities directing to angiogenetic factors and tyrosine kinase inhibitors might be used in the treatment of endometrial carcinomas.

Key words: Angiogenesis, c-kit, endometrial carcinoma, mast cell, microvessel density

I.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium kanserleri kadın genital sistemi (KGS)'nin en sık görülen kanseridir ve kadınlardaki tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturur. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 34.000 yeni vaka bildirilmektedir¹. Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi 1999 yılı istatistiklerine göre en sık görülen ilk on kanser türü arasına girememiştir². Endometrium kanserlerinde grade ve myometrial invazyon önemli prognostik faktörlerdir.

Bir protoonkogen olan c-kit/CD117, ligandı kök hücre faktörü (SCF) olan transmembran tirozin kinaz reseptörünü kodlar³. SCF, reseptörün aktivasyonuna, dimerizasyonuna, fosforilasyonuna, hücresel büyüme ve tamiri düzenleyen hücre içi sinyal üretim yollarının başlamasına neden olur⁴. Reseptörlerde yada sinyal iletim yollarında aşırı ekspresyon yada mutasyon büyüme regülasyonunu bozabilir ve tümör gelişimi ile sonuçlanabilir. C-kit ekspresyonu başta gastrointestinal stromal tümörler (GİST) olmak üzere mastositoz/mast hücreli lökemi, akut myeloblastik lökemi ve seminoma/disgerminoma gibi çeşitli tümörlerde saptanmıştır⁵⁻⁹. Tirozin kinaz inhibitörleri ile GİST'teki başarılı tedavi sonuçları jinekolojik stromal tümörleri de araştırmaya yöneltmiştir¹⁰⁻¹⁷. Buna karşın literatürde endometrium ve karsinomlarında c-kit ekspresyonu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve çelişkili sonuçlar ortaya konmuştur¹⁸⁻²⁴.

Mast hücreleri (Mh) bağ dokuda damar ve sinirler çevresinde aynı zamanda epitelyal yüzeyler altında submukozada geniş dağılım göstermektedir²⁵. Mast hücrelerinin inflamasyon, hipersensivite, fibrozis ve anjiogenezisteki rolleri iyi bilinmektedir. Ek olarak son yıllarda çeşitli malignitelerde mast hücre varlığı ve tümör büyümesindeki rolü bildirilmiştir^{26, 27}. Ancak endometrial karsinomlarda bu konuda İngilizce literatürde görebildiğimiz kadarıyla sadece bir çalışma mevcuttur²⁸.

Yeni damar oluşumu; tümör progresyonu, yayılımı ve invazivliğinde ana süreçtir. Anjiogenezis tümör, çevre dokular, lenfosit, makrofaj, mast hücresi ve endotelyal hücreler tarafından üretilen ve sekrete edilen çeşitli anjiogenik faktörlerce indüklenir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda çok sayıda farklı anjiogenik faktör gösterilmiş ancak ana faktör ve onun mekanizması hala bilinmezliğini korumaktadır²⁹.

Çalışmamızda endometrial karsinomlarda c-kit ekspresyonunun varlığını, tümörün histolojik grade ve myometrial invazyonla ilişkisini, ek olarak mast hücre yoğunluğu ve mikrodamar yoğunluğunun birbirleriyle, grade ve myometrial invazyonla ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

II.GENEL BİLGİLER

Endometrium kanserleri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir¹. Dünyada her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka tanı almaktadır.

İnsidans siyahlara oranla beyazlarda 2 kat daha fazladır. İki ve onuncu dekatlar arasında görülebilir, ortalama görülme yaşı 59'dur³⁰. Kırk yaşından genç kadınlarda yaygın değildir. Kadınların çoğu postmenapozaldır. Obezite, diyabet, hipertansiyon ve infertilite ile birliktelik gösterir¹. Primer endometrial karsinomlar epitelyal, mezenşimal ya da mikst orjinli olabilirler. Uterin malignensilerin %90'ı epitelyal kaynaklıdır³⁰.

Geçen iki dekatta, klinikopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler genetik çalışmalar endometrial karsinogeneziste dualistik modelin varlığını ortaya koyan veriler sağlamıştır. Bu modelde, tip I ve tip II olmak üzere iki tip endometrial karsinom vardır³¹.

Tip I premenapozal-perimenapozal beyaz kadınlarda görülür, karşılanmamış östrojen ve endometrial hiperplazi ile ilişkilidir³². Her ikisinin de obezite ve anovulatuvar siklus ile bağlantılı olması, östrojen sekrete eden tümörü olan kadınlarda kanser riskinin yüksek olması, ovaryan agenezisi olan ve hayatın erken dönemlerinde kasastrasyon yapılanlarda son derece nadir olması, östrojen yerine koyma tedavisinin artmış riskle ilişkili olması, laboratuarda uzun süre dietilstilbesterol verilen hayvanlarda endometrial polip, hiperplazi ve kanser gelişmesi, postmenapozal kadınlarda adrenal ve ovaryan androjen prekürsörlerinden vücut yağında büyük miktarda östrojen sentezlenmesi, PTEN gen inaktivasyonunun ve mikrosatellit instabilitesinin hiperplazi ve kanserde yaygın olması endometriumda hiperplazi ve kanser arasındaki ilişkiyi destekler¹. Bu tümörler minimal invaziv olup düşük derecedir. Endometrioid adenokarsinom prototipidir³².

Tip II, yaşlı postmenapozal daha çok siyah kadınlarda görülür. Genel olarak yüksek dereceli, derin invaziv, seröz yada şeffaf hücreli karsinomlardır³². Seröz tip, endometriod tümöre göre daha az mikrosatellit instabilite gösterir ve p53 mutasyonuna bağlıdır¹. Ekzojen ya da endojen hiperöstrojenizm ile ya da endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir ve agresif davranış gösterir³³.

Endometrium karsinomu asemptomatik olabilir ama genellikle anormal vajinal kanama ve aşırı akıntı klinik bulgularıdır¹.

II.A. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Özellikleri

Uterin büyüme tümör küçükken olmayabilir¹. Uterin korpus karsinomlarının belirgin ayırıcı gros görünümü yoktur. Diffüz ya da fokal, ülsere, ekzofitik ya da nodüler olabilir. Fundusu ya da alt uterin segmenti tutabilir. Genellikle açık kahverengi olup gevrektilir³⁴. Ülsere yüzey altında yumuşak ya da sert beyaz renkli tümör myometriumu değişik oranlarda invaze eder³³. Özellikle kötü diferansiye olanlarda fokal hemoraji ve nekroz yaygındır. Sıklıkla hiperplazi veya polip eşlik eder³⁴.

II.B. Endometrial Kanserlerin Morfolojik Tipleri

Endometrial karsinomların Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2002 sınıflaması tablo 1 de verilmiştir³³.

Tablo 1. Endometrial karsinomların DSÖ 2002 sınıflaması.

Endometrioid adenokarsinom

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

Müsinöz adenokarsinom

Seröz adenokarsinom

Şeffaf hücreli adenokarsinom

Mikst tip adenokarsinom

Skvamöz hücreli karsinom (SCC)

Transizyonel hücreli karsinom

Küçük hücreli karsinom

Undiferansiye karsinom

II.B.1. Endometrioid Adenokarsinom

Endometrial karsinomun en sık görülen tipidir, tüm vakaların $\frac{3}{4}$ 'ünden fazlasını oluşturur. Endometrioid olarak adlandırılmasının nedeni proliferatif fazdaki endometriuma benzemesidir³⁰. Tanım olarak %10'dan fazla skuamöz,

seröz, müsinöz ya da şeffaf hücre diferansiasyonu içermemelidir³³. Çoğunluğu küboidal veya alçak kolumnar epitelle döşeli iyi diferansiye, irregüler, kompleks glandüler yapılardan oluşur. Glandüler yapılar birbirinden ince bir stromayla ayrılır ya da tamamen sırtırtadır.

II.B.2. Villoglandüler Karsinom

En sık görülen endometrioid adenokarsinom varyantıdır³³. Hafif-orta derecede atipi sergileyen oval nükleuslu stratifiye kolumnar hücrelerle döşeli ince santral korları olan villöz çıkıntılarla karakterizedir. Mitotik aktivite değişkendir. Anormal mitotik figür nadirdir. Myometrial invazyon genellikle yüzeyledir. Endometrioid karsinomdan daha iyi diferansiyedir. Genellikle tipik endometrioid karsinomla birlikte bu nedenle endometrioid karsinomun varyantı sayılır³¹.

II.B.3. Sekretuar Karsinom

Erken yada orta sekretuar endometriuma benzer subnükleer ya da supranükleer sitoplazmik vakuol içeren hücrelerle döşeli iyi gelişmiş glandlardan oluşan endometrioid karsinom varyantıdır. İyi prognozludur³⁵. Oldukça nadirdir, endometrial kanserlerin sadece %1-2'sini oluşturur³⁰. Nükleus genellikle minimal atipi gösterir ve karsinom tanısı konfluent, kribriform yada villoglandüler paternle konur³³.

II.B.4. Silyalı Karsinom

Düşük dereceli endometrioid karsinomun nadir bir formudur. Kribriform patern sergiler. Glandlar tubal epitele benzer silyalı, belirgin eozinofilik sitoplazmalı hücrelerle döşelidir^{30,33}. Irregüler nükleer membran, kaba kromatin ve belirgin nükleolus görülür. Çoğu endometrioid karsinom ile birlikte ara sıra müsinöz karsinomla birliktelik gösterir.

II.B.5. Skuamöz Diferansiasyon Gösteren Endometrioid Karsinom

Endometrioid adenokarsinomların %20-50 ya da daha fazlası değişen miktarlarda skuamöz diferansiasyon gösteren neoplastik epitel içerir³³ ama en az %10'unu oluşturuyorsa skuamöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom olarak isimlendirilir. Skuamöz eleman benign görünümülyse adenoakantom,

malign ise adenoskuamöz karsinom olarak adlandırılır³⁰. Skuamöz diferansiasyon gösteren ya da göstermeyen endometrial adenokarsinomlar arasındaki fark klinik olarak önemli değildir. Yine de skuamöz diferansiasyonu tanımak gereklidir. Skuamöz ya da morüler elementler (sitoplazmik sınırları belirgin olmayan, belirgin keratinizasyon göstermeyen hücrelerin sıklıkla yuvarlak kontürlü tabaka benzeri proliferasyonu) solid komponentin parçası sayılıp derece yükseltilmemelidir^{33,36}. Skuamöz diferansiasyon kriterleri:

1-Standart boyama teknikleri ile keratinin gösterilmesi

2-İnterselüler bridge ve/veya

3-Aşağıdaki kriterlerden 3 ya da daha fazlasının olması

a)Glandüler formasyon ya da palizatlaşma olmadan tabaka şeklinde büyüme

b)Keskin hücre sınırları

c)Eozinofilik kalın ya da camsı sitoplazma

d)Nükleositoplazmik oranda artış

İyi diferansiye tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümenlerinde sınırlıdır. Hücreler oval-iğsi şekilli olup interselüler bridgelere sahiptir. Keratin formasyonu sıktır. Mitoz nadirdir. Yüksek dereceli tümörlerde skuamöz kısım daha atipiktir ve gland dışına uzanır³⁰.

II.B.6. Müsinöz Karsinom

Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzer nadir bir tiptir. Endometrial karsinomların çoğu fokal müsin içerir ancak müsinöz karsinom bol miktarda müsin içeren bazalde yerleşmiş nükleuslara sahip hücrelerden oluşur. Tümör hücrelerinin en az %50'si intrasitoplazmik müsin içeriyor ise bu tanı verilmelidir. Glandüler ve papiller yapılar oluşturur³⁷.

Hücreler uniform kolumnar olup minimal stratifikasyon gösterir. Kribriform alanlar nadirdir. Müsin ile dolu kistik glandüler alanlar ve ekstraselüler, nötrofil içeren müsin gölleri ile çevrili papiller çıkıntılar tipiktir. Nükleer atipi hafif ya da orta derecededir. Mitotik aktivite belirgin değildir. Düşük dereceli ve minimal invaziv olma eğilimindedir. Prognoz çok iyidir³³.

II.B.7. Seröz Karsinom

Tip II endometrial karsinomdur³³. Genellikle yaşlı kadınlarda inaktif ya da atrofik endometriumdan gelişir³⁸. Overin seröz karsinomuna benzer papiller patern yaygın bulgusudur. Sıklıkla kompleks, geniş, kaba fibrovasküler koru döşeyen pleomorfik, belirgin atipi sergileyen epitelyal hücrelerden oluşur. Sık ve atipik mitozlar içerir. Glandüler ve solid alanlar olabilir. %30-50 oranında psammom cisimcikleri görülebilir. Belirgin nükleer atipi her zaman vardır ve tümörü seröz karsinom olarak adlandırmak için gereklidir. Uterin ve adneksial lenfatik ve damarlara invazyon gösteren oldukça agresif bir tümördür. Prognoz kötüdür³⁸.

II.B.8. Şeffaf Hücreli Karsinom

Diğer major tip II endometrial karsinomdur³³. Görülme sıklığı %1-6 arasında değişir. Solid, papiller, tubüler ve kistik patern sergileyebilir. Solid patern eozinofilik hücrelerle karışık şeffaf hücre kitlelerinden oluşur. Papiller, tubüler ve kistik patern ise dominant olarak hobnail hücreler ve arada şeffaf ve eozinofilik hücreleri içerir. Papiller alanlarda psammom cisimcikleri görülebilir. Şeffaf sitoplazma glikojen varlığı nedeniyledir. Nükleer atipi her zaman belirgindir. Mitotik aktivite yüksektir, anormal mitozlar görülür. Yüksek grade'li olma ve derin invazyon yapma eğiliminde olup agresif gidişlidir³¹.

II.B.9. Mikst Adenokarsinom

Endometrial Tip I (endometrioid karsinom, onun varyantları ya da müsinöz karsinom) ve tip II karsinomun (seröz ya da şeffaf hücreli) karışımından oluşur. Bu tanı için bir komponent, tümörün en az % 30'unu oluşturmalıdır³³.

II.B.10. Malign Mezodermal Mikst Tümör

Uterin korpusun malign tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Malign epitelyal ve mezenkimal komponentler içerir. Yüksek derecelidir. Karsinomatöz komponent sarkomatöz komponentten önemli ölçüde fazla mikrodamar dansitesi içerir ve bu da agresif davranışın karsinomatöz komponentten kaynaklandığını düşündürür³⁰.

Genellikle polipoiddir ve tüm kaviteyi doldurur. En sık görülen epitelyal komponent endometrioid karsinomdur, sıklıkla skuamöz diferansiasyon eşlik

eder. Yarısı homolog tip stromal komponent içerir, yüksek dereceli endometrial sarkom ya da fibrosarkom nadiren de leiomyosarkom içerir. Heterolog elemanlardan en sık rabdomyosarkom ve kondrosarkom izlenir.

Pür endometrial karsinomla karşılaştırıldığında International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) histolojik grade 3 endometrial karsinom, seröz karsinom ve şeffaf hücreli karsinomdan daha kötü gidişlidir³⁰.

II.B.11. Undiferansiye Karsinom

Tümör glandüler ya da skuamöz diferansiasyon göstermez. Prevalansı %1-2'dir. Büyük hücreli ve küçük/intermedier hücreli karsinom olmak üzere ikiye ayrılır. Küçük hücrelilerin çoğu karsinoid tümör benzeri trabeküler patern sergiler³¹.

II.B.12. Skuamöz Hücreli Karsinom

Herhangi bir yerde görülen SCC ile aynı özellikte primer endometrium karsinomudur. Endometrit, pyometra, endometriumun benign skuamöz metaplazisi ile ilişkilidir. Bu tanının verilebilmesi için aynı zamanda endometriumda adenokarsinom olmamalı, serviksin primer odak olmadığından emin olunmalıdır³⁷. Skuamöz verrüköz karsinom da primer olarak endometriumda görülebilir³⁰.

II.B.13. Transizyonel Hücreli Karsinom

Tümörün %90'dan fazlası ürotelyal transizyonel hücrelere benzer. Oldukça nadirdir. 15 vaka bildirilmiştir³⁹. Papiller ve polipoid olup çapı ortalama 3.5 cm'dir. Sıklıkla grade 2-3'tür³³. Yaşlı hastalarda görülür ve agresif davranış sergiler. Sıklıkla diğer bir karsinom tipiyle genellikle skuamöz, bazen endometrioid yada seröz papiller karsinomla birlikte³⁸.

II.B.14. Diğer Nadir Endometrial Kanseri Tipleri ve Metastazları

Primer endometrium tümörü olarak camsı hücreli karsinom, yolk sac tümör, dev hücreli karsinom, koryokarsinom, adenoid kistik karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, hepatoid adenokarsinom, Ewing sarkom, periferik primitif nöroektodermal tümör çok nadir olarak bildirilmiştir. Metastatik meme karsinomu uterusu metastaz yapan en sık ekstrasjenital tümördür. Mide tümörü,

kutanöz melanom, akciğer tümörü, kolon tümörü, pankreas tümörü ve böbrek tümörü de gittikçe azalan sıklıkla uterusu metastaz yapabilir³⁰.

II.C. Endometrial Karsinomlarda Derecelendirme

Tümörün diferansiyasyon derecesi grade olarak da bilinmektedir. Endometrial karsinomlarda önemli bir prognostik göstergedir³⁴. Derecelendirme histolojik ve nükleer özelliklere göre yapılır. Histolojik grade solid alanların varlığına göre belirlenir. Nükleer derecelendirme nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı, nükleolusun boyutuna göre yapılır³⁰. Endometrial karsinomların derecelendirilmesi aşağıda verilmiştir³⁴.

II.C.1. Histolojik Derecelendirme

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

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

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

Skuamöz diferansiyasyon alanları solid tümör alanları sayılmamalıdır³⁴. Yapısal grade, belirgin nükleer atipi varlığında 1 grade arttırılabilir³⁰. Seröz adenokarsinom, şeffaf hücreli adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinomda nükleer derecelendirme dikkate alınmalıdır. Skuamöz diferansiyasyon içeren adenokarsinomlarda nükleer derecelendirme glandüler komponentte yapılmalıdır³⁴. Yapısal ve nükleer grade belirsiz uyumsuzluk gösteriyorsa tümörün seröz karsinom olabileceğinden şüphelenilmelidir. Tümörün içinde belirgin yapısal grade farklılığı görülebilir³⁰.

II.C.2. Nükleer Derecelendirme

Grade 1 endometrioid adenokarsinom: Oval-yuvarlak nükleus, düzgün kromatin dağılımı, belirgin olmayan nükleolus içerir.

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

Grade 3 endometrioid adenokarsinom: İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri-düzensiz nükleolus izlenir³⁴.

II.D. 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 histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve lenf nodu örneklerini değerlendirerek tümörleri uterus sınırlılığı, uterin serviks ve pelvik organlara uzanımı, pelvis dışına ve uzak alanlara yayılımına göre dört evreye ayırmıştır³⁰.

Endometrium korpus tümörlerinde cerrahi evreleme, FIGO, 1989.

Evre IA:Tümör endometriumda sınırlıdır.

Evre IB:Tümör myometriumun yarısından azını invaze etmiştir.

Evre IC:Tümör myometriumun yarısından fazlasını invaze etmiştir.

Evre IIA:Tümör endoservikal glandları tutmuştur.

Evre IIB:Tümör serviks stromasını tutmuştur.

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

Evre IIIB: Vajinal metastaz vardır.

Evre IIIC: Pelvik-paraaortik lenf nodlarına metastaz vardır.

Evre IVA: Mesane ve/veya barsak mukozası tutulmuştur.

Evre IVB: İnterabdominal ve/veya inguinal lenf nodu yada uzak metastaz vardır.

II.E. Endometrial Karsinomlarda Prognostik Faktörler

II.E.1. Evre

Tanı anında tümörün dağılımını gösteren evreleme sistemi, hastaların değerlendirilmesinde önemli bir prognostik faktördür³⁴.

II.E.2. Histolojik Grade

Önemli bir prognostik göstergedir. Grade arttıkça 5 yıllık sağ kalım oranı azalmaktadır³⁴. Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomlarda 5 yıllık sağ kalım oranları grade 1'de %94, grade 2'de %84, grade 3'de %72 bulunmuştur³⁰.

Histolojik grade yaş, evre, myometrial invazyon derinliği gibi diğer prognostik faktörlerle büyük bir uyum gösterir³⁴.

II.E.3. Hücre Tipi

Biyolojik davranışın ve olası sağ kalım süresinin önemli bir göstergesidir³⁴. Papiller seröz ve şeffaf hücreli tip daha agresiftir. Adenoskuamöz karsinom da oldukça kötü prognozludur⁴⁰. Seröz karsinomlarda uterus dışına yayılım, derin myometrial invazyon ve vasküler invazyon sıktır. Şeffaf hücreli karsinomlar da oldukça agresif davranış sergiler³⁴. Grade 1 endometrioid karsinomda, adenoakantomda ve sekretuar karsinomda ise prognoz mükemmeldir⁴⁰.

II.E.4. Myometrial İnvazyon

Diferansiasyon derecesiyle invazyon derinliğinin ters ilişkisine rağmen myometrial invazyon erken evre endometrial karsinomlarda bağımsız prognostik faktördür. İnvazyon derinliği arttıkça sağ kalım oranları azalmaktadır³⁴.

II.E.5. Vasküler İnvazyon

Endometrioid adenokarsinomlarda vasküler invazyon nadir olmasına rağmen sıklığı derin myometrial invazyon, agresif hücre tipleri ve azalmış histolojik diferansiasyonla birlikte artmaktadır. Lenfatik invazyon, myometrial invazyon derinliği ve histolojik diferansiasyondan bağımsız olarak rekürrens ve tümöre bağlı ölümün güçlü bir göstergesidir³⁴.

II.E.6. Peritoneal Sitoloji

Pozitif peritoneal sitoloji; yüksek grade, derin myometrial invazyon ekstrauterin yayılım gibi diğer rekürrens risk faktörleri ile ilişkilidir. Kötü prognozun önemli bir belirtisidir³⁴.

II.E.7. 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. Sağ kalım süreleri daha uzundur³⁴.

II.E.8. Steroid Reseptörler

Endometrial karsinomların çoğu östrojen ve progesteron reseptörü içerir. Tümördeki steroid reseptör miktarı histolojik diferansiasyon, FIGO evresi ve sağ kalım süresi ile korelasyon gösterir. Düşük rekürrens olasılığı ve uzun sağ kalım süresinin göstergesidir³⁴. Kronik östrojen stimülasyonu ile birlikte olan tümörler daha iyi prognoza sahiptir⁴⁰.

II.E.9. Proliferasyon Markerları

Ki-67 seröz ve şeffaf hücreli karsinomda daha fazla eksprese edilir, grade ve mitoz ile korelasyon gösterir. PCNA (Proliferating cell nuclear antigen) azalmış sağ kalım oranının göstergesidir³⁴.

II.E.10. Bcl-2 ve Apoptoz Markerları

Bcl-2 basit endometrial hiperplazide yüksek miktarda eksprese edilirken atipik hiperplaziden adenokarsinoma doğru giderek azalır. Bcl-2 kaybı derin invazyon, negatif östrojen ve progesteron reseptör durumu, FIGO evresinin yüksekliği ve agresif hücre tipleri gibi kötü prognostik faktörler ve aynı zamanda rekürrens ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir³⁴.

II.E.11. p53 Overekspresyonu

Tümör tipi, derecesi ve evresi ile ilişkilidir⁴⁰.

II.E.12. HER2/neu Ekspresyonu

Bu onkogenin aşırı ekspresyonu kötü sağ kalım oranlarıyla birliktelik gösterir⁴⁰.

II.E.13. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Bu markerın ekspresyonu mikroskopik grade ve kısa sağ kalım oranları ile korelasyon gösterir⁴⁰.

II.E.14. Rb Geni

Azalmış pRb2/p130 oranı tümörün evresi ve ploidi durumuna bağlı olarak artmış ölüm ve rekürrens riski ile ilişkilidir⁴⁰.

II.E.15. Anjiogenezis ve Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Tümörün büyümesi ve yayılımı yeni damar oluşumuna bağlıdır. Yeni damar oluşumu, tümör hücrelerinden, ekstraselüler matriksten ve konak hücrelerden salınan anjiogenik faktörlerle sağlanır. Yüksek mikrodamar yoğunluğu diğer risk faktörlerinden bağımsız önemli bir azalmış sağ kalım göstergesidir³⁴.

II.E.16. Yaş, Irk ve Sosyoekonomik Düzey

Genç kadınlarda tümör daha az invaziv ve daha düşük derecede olma eğilimindedir. 45 yaşından genç kadınlarda prognoz daha iyidir. Beyaz kadınlarda prognoz daha iyidir³⁰.

II.F. Anjiogenez

Kan damarları, vaskülogenez ve anjiogenez olmak üzere iki yolla oluşmaktadırlar. Vaskülogenez, embriyolojik gelişim sürecinde anjioblast adı verilen endotelyal hücre prekürsörlerinden primitif vasküler ağ gelişimidir. Anjiogenez ise yetişkinlerde önceden varolan öncü damarlardan kapiller tomurcuklanma ve uzama ile yeni damarların oluşmasıdır. Günümüzde ise anjiogenezin kemik iliğinden köken alan endotelyal prekürsör hücre (EPH) lerden de oluşabileceği gösterilmiştir. Bu durumda anjiogenez iki yolla oluşmaktadır.

1. Endotelyal prekürsör hücrelerden gelişen anjiogenez

Embriyolojik gelişim sürecinde, vasküler ve hematopoetik sistemin oluşması birbiri ile yakından ilişkilidir. İki sistemin de ortak öncülü hematopoetik kök hücreler ve anjioblastları üreten hemanjioblastlardır. Anjioblastlar proliferasyon olarak perifere göç etmekte endotelyal hücrelere diferansiyasyon olmaktadır. Bu hücreler aynı zamanda damar duvarındaki düz kas hücreleri ve perisitleri de oluşturmaktadır. EPH diye bilinen anjioblast benzeri hücrelerin, erişkinlerde kemik iliğinde bulunduğu ve anjiogenez başlatmak için dokulara göç ettiği düşünülmektedir. EPH'ler vasküler implantların reendotelizasyonunda, yara iyileşmesinde, tümör dokusunda ve iskemik dokularda neovaskülarizasyonu sağlamada rol alır ve kayıp endotelyal hücrelerin yerini alırlar.

2. Öncü damarlardan gelişen anjiogenez

Anjiogenezin bu şeklinin ana basamakları şöyledir:

- a. Nitrik okside cevap olarak vazodilatasyon ve VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) 'nün uyarılması sonucu öncü damarda permeabilite artışı
- b. Ana damar bazal membranının proteolitik olarak metalloproteinazlarla parçalanması ve plazminojen aktivatörleri ile endotelial hücreler arasındaki adezyonun bozulması
- c. Anjiogenik uyarıyla orjinal kapillerlerden endotel hücre göçü
- d. Göç eden hücrelerin öncülüğünde endotel hücre proliferasyonu
- e. Endotel hücrelerin olgunlaşması ve kapiller tüplerin içinde yeniden şekillenmeleri
- f. Kapillerlerin duvarındaki perisitlerin ve büyük damar duvarlarındaki düz kas hücrelerinin katılımı ile yeni bazal membran oluşumu, endotelial tüpün desteklenmesi ve matür damar oluşumu¹.

II.G. Tümör Anjiogenezisi ve Prognostik Önemi

Fizyolojik durumlarda anjiogenezisi indükleyen ve inhibe eden faktörler arasındaki denge sürdürülür. Ancak kanser, ateroskleroz, diabetik retinopati gibi belli başlı patolojik durumlarda anjiogenezis artar⁴¹.

Anjiogenezisin düzenlenmesi hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda proanjiogenik ve antianjiogenik faktörler (Tablo 2)⁴¹ arasındaki dinamik dengeden kaynaklanan kompleks ve çok basamaklı bir süreçtir. Tümör hücreleri tarafından uyarılan patolojik anjiogenezis mekanizması fizyolojik anjiogenezisi taklit eder. Yine de tümör mikrodamarlanması yapısal, fonksiyonel ve hatta genetik olarak fizyolojik durumdan farklıdır. Biyolojik olaylar kaskadı tümör hücreleri ve lokal mikroçevre arasındaki iletişimi takiben harekete geçer. Örneğin; hipoksi, oksidatif yada mekanik stres yüzünden ortaya çıkan homeostatik değişiklikler güçlü bir şekilde tümör anjiogenezisini ve çok sayıda proanjiogenik faktörlerin salınmasını uyarır⁴².

Tablo 2. Anjiogenezisi uyaran ve baskılayan faktörler.

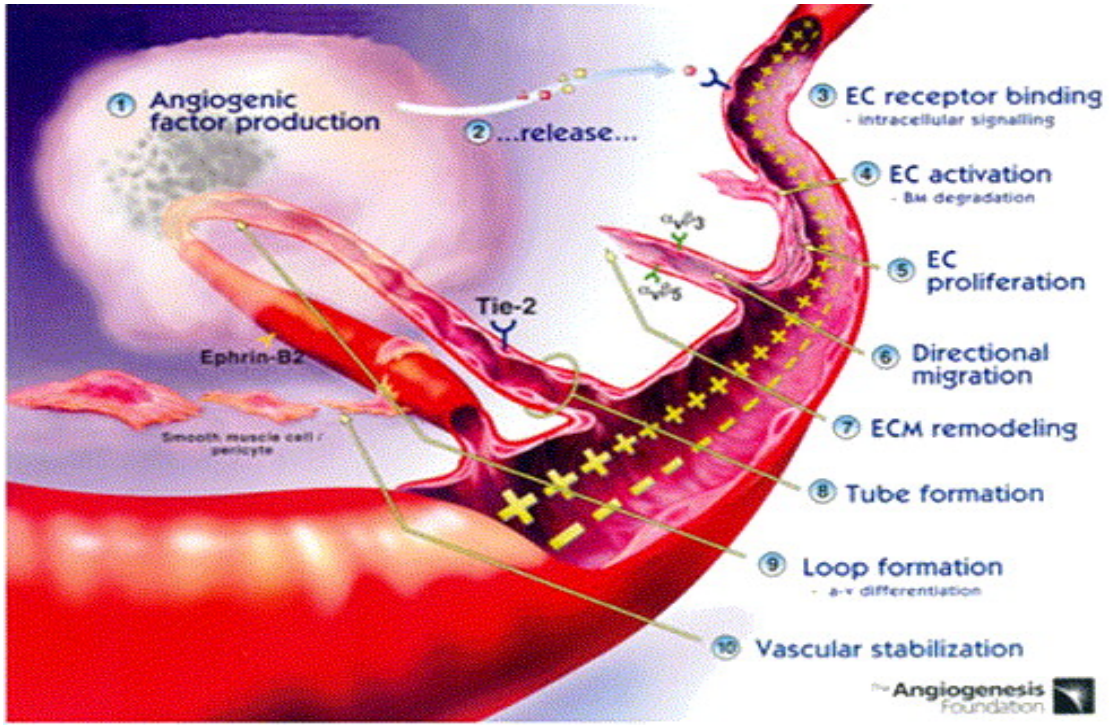
Uyaranlar	Baskılayanlar
Anjiopoetin	Anjiostatin
β -östrodiol	Antianjiogenik anti-trombinIII
FGF	Canstatin
IL-8	Endostatin
Leptin	Fibronektin fragmanları
MCP-1	Heparinaz
MMPs	IFN α , β , X
NOS	IL4, IL12, IL18
PDGF-BB	Plazminojen aktivatör inhibitörü
TNF- α	PEDF
Anjiogenin	Prolaktin
TGF	Retinoidler

Tümör gelişimi ve metastazında, anjiogenezisin rolü ilk olarak 1971'de J.Folkman tarafından öne sürülmüştür⁴³. Tümörlerin büyümesi büyük oranda yeterli damarlanmayla ilişkilidir. Tümör hücrelerinin yaşam süresi oksijen ve besin ihtiyaçlarının optimal şartlarda sağlanmasına ve toksik maddelerin uzaklaştırılmasına bağlıdır^{42,44}. Tümör boyutu 1-2 mm iken, basit diffüzyonla oksijen ve besin ihtiyacını karşılar^{41,44}. İlerleyen dönemlerde tümör yeni damarlara ihtiyaç duyar⁴². Tümörde anjiogenezis süreci aşağıdaki gibidir:

- Tümör anjiogenik büyüme faktörleri (ABF) ni üretir ve komşu doku içine salar.
- ABF, komşu dokuda önceden varolan damarlardaki endotel hücrelerinde lokalize olan spesifik reseptörlerine bağlanırlar.
- Büyüme faktörlerinin bağlanmasıyla endotel hücreleri aktifleşir. Hücre yüzeyinden nükleusa sinyal gönderilir. Endotel hücreleri enzimleri de içeren yeni moleküller üretir.
- Enzimler, bütün damarları çevreleyen bazal membranda küçük delikler oluşturur.
- Endotel hücreleri prolifer olmaya başlarlar. Bazal membrandaki küçük deliklerden tümör dokusuna doğru göç ederler.
- Adezyon molekülleri yada integrinler tomurcuklanan yeni kan damarlarını çekerler.
- Matriks metalloproteazlar damarın uç kısmındaki dokuyu eritir.

- h. Tomurcuklanan endotel hücreleri damar tüplerini sarar.
- i. Her bir damar tüpü, damar ucuyla bağlantı kurar.
- i. Sonuçta yeni oluşan damar tüpleri düz kas hücreleri ve perisitler tarafından stabilize edilir. Bunlar yapısal destek sağlarlar. Sonra kan akımı başlar (Şekil 1)

41



Şekil 1. Anjiogenezis süreci (EC: endotelial hücreler, ECM: ekstraselüler matriks).

Tümör damarları ve sağlıklı kan damarları temelde farklıdır. Tümör damarları genelde irregüler ve disorganizdir. Sızıntılı, hemorajik ve kıvrıntılıdır, yırtılma eğilimindedir. Tümör damarlarının irregüler olması kaotik kan akımına neden olur. Az oksijenlenmiş kan içerir. Tümör damarları sadece endotelial hücrelerden oluşmaz. Damarların üstünde tümör hücreleri de olur. Tümör damarlanmasının anormal yapısı tümörde anjiogenez faktörlerinin ve inhibitörlerinin dengesiz ekspresyonuna neden oluyor olabilir⁴⁵.

Tümör vaskülarizasyonundaki artış, tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma girişini ve sonuç olarak metastaz riskini arttırmaktadır. Tümör büyümesi ve metastazı için hız sınırlayıcı basamaklardan biri tümör vaskülarizasyonudur.

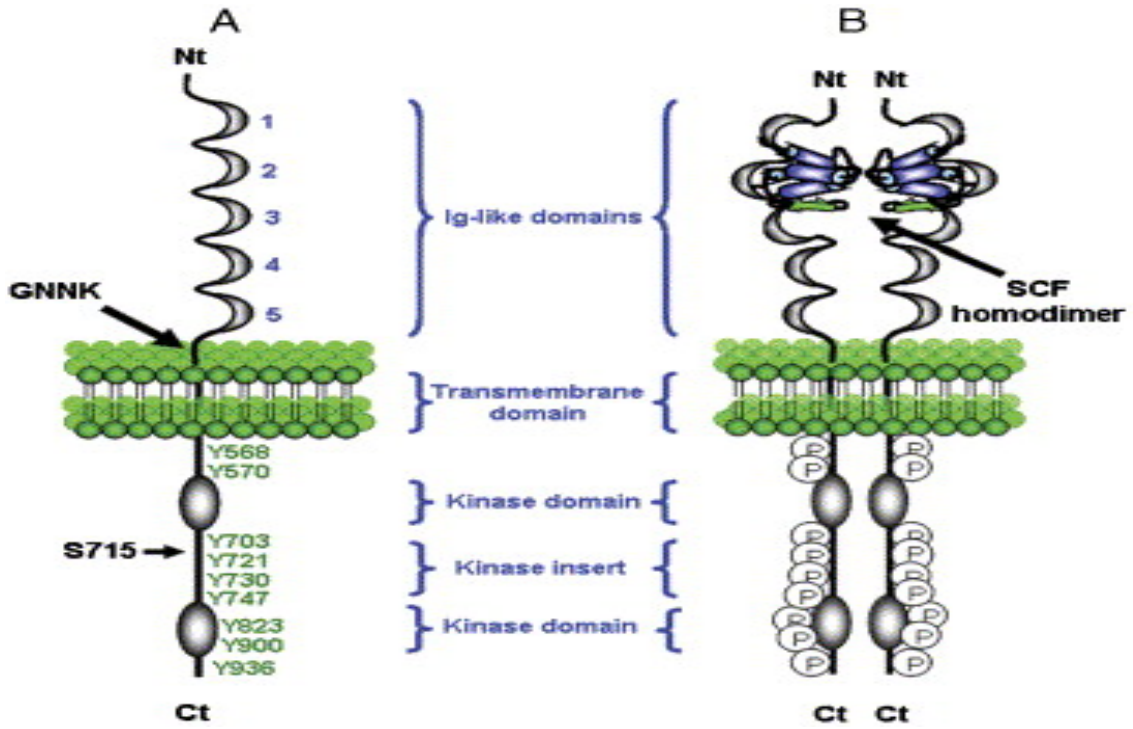
Tümör hücreleri interstisyel stromaya invazyon gösterdiklerinde, lenfatik ve kan damarlarına geçiş imkanı doğmaktadır. Bu aşamada, interstisyel matriksten salınan metalloproteinazlar bazal membranı yıkarak bazal membranlardan anjiogenezde önemli rolü olan VEGF salınımını sağlamaktadır¹.

Tüm tümör hücreleri anjiogenik aktiviteye sahip değildir. Çok iyi vaskülarize tümörler de bile mikrodamar yoğunluğunun düşük ve yüksek olduğu alanlar mevcuttur⁴⁶. Yüksek oranda anjiogenik ve mikrodamar yoğunluğuna sahip tümörler, yüzey alanını arttırarak tümör hücrelerinin dolaşıma girmesini kolaylaştırmakta ve daha yaygın metastaz yapmaktadır⁴⁷.

Malign tümörler yüksek oranda vaskülarizasyon gösterirler ve hızlı büyürler. Meme, prostat, over, akciğer, deri, larinks, oral kavite, mesane tümörlerinde yapılan çalışmalarda, mikrodamar yoğunluğunun bu tümörlerde önemli bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Yüksek mikrodamar yoğunluğuna sahip tümörler daha agresif olmaktadır⁴⁸.

II.H. C-kit

C-kit; 145 kilodalton ağırlığında, transmembran tirozin kinaz reseptörü olan bir protoonkogendir⁴⁹ (Şekil 2)⁵⁰. İlk olarak farede 5. kromozomda saptanmıştır⁵¹. İnsanlarda c-kit protoonkogeni 4. kromozomun q11-q12 bölgesinde lokalizedir³⁸. Hematopoetik kök hücreler, mast hücreleri, derinin bazal hücreleri, memenin epitelyal hücreleri, melanositler, germ hücreleri ve intestinal trakttaki kajaal'ın interstisyel hücrelerinde eksprese edilir. C-kit normal skuamöz hücrelerde eksprese edilmez. Endoserviksin glandüler epitelinde, pankreas, prostat, mide ve barsaklarda da c-kit ile boyanma yoktur. Periferik sinirlerde c-kit ekspresyonu yokken santral sinir sisteminin bazı bölgelerinde değişik pozitiflikler verir. Mast hücreleri c-kit ile membranöz ve sitoplazmik boyanma gösterir⁵².



Şekil 2. A: C-kit reseptörünün yapısı. B: SCF homodimerinin c-kite bağlanarak dimerizasyon ve otofosforilasyona yol açması. Nt: N-terminal; Ct: C-terminal; SCF: Kök hücre faktörü; GNNK: Kodon 510-513.

Tirozin kinaz üyeleri, hücre proliferasyonu, farklılaşması ve metastaz kontrol ağının anahtar komponentidir. Kit, ligandı SCF tarafından aktive edilir⁵³. SCF, koloni uyarıcı faktör-1 ve platelet kökenli büyüme faktörü reseptörüne yapısal olarak benzer⁵¹. Gametogenezis, melanogenezis ve hematopoezisi içeren çeşitli embriyonik süreçlerde ve bazı yetişkin dokularda çok sayıda spesifik hücre fonksiyonlarında önemli rol oynar⁵³. Mast hücreleri için önemli bir kemoatraktan ve düzenleyicidir³⁵. C-kit mutasyonu gelişmekte olan ve yetişkin farelerde hematopoezis ve gametogeneziste defekte yol açmaktadır⁵¹. C-kit aktivasyonu kontrolsüz aşırı hücre proliferasyona ve apoptozise dirence neden olur. Malign tümörlerin gelişmesinde önemli rol oynar³⁸. C-kit ekspresyonu başta gastrointestinal stromal tümörler olmak üzere, mastositozis/mast hücreli lökemi, akut myeloblastik lökemi ve seminoma/disgerminom gibi çeşitli tümörlerde saptanmıştır⁵⁻⁹.

II.I. Mast Hücreleri

Mast hücreleri çok işlevli efektör hücrelerdir⁵⁴. İlk kez 1878 yılında Paul Ehrlich tarafından tanımlanmıştır. Mast hücrelerinin sahip olduğu büyük granüller yüzünden Paul Ehrlich bu hücrelerin yakınında buldukları doku hücrelerini besleyip, desteklediği kanısına varmıştır. Bu yanlış kanısından yola çıkarak bu hücrelere mastzellen yani besleyen hücreler adını vermiştir. Bugün mast hücrelerinin bağışıklık sisteminin bir parçasını oluşturduğu bilinmektedir⁵⁵. Genellikle oval yada yuvarlak şekilde, 4-20 mikrometre çapındadır. Tek oval nükleusları, çok sayıda sekretuar granül içeren sitoplazmaları vardır. Sahip oldukları salgı granülleri 0.1-0.4 mikrometre çapındadır. Bu granüller ganglion, file yada kristal şeklindedir. Bunların varlığı mast hücrelerinin statik durumunun göstergesi sayılır. Sitoplazma aynı zamanda mikrotübüller, lipit cisimcikleri, araşidonik asit ve siklooksijenaz içerir⁵⁶.

Hematopoetik progenitor hücrelerden kaynaklanırlar. Kemik iliği ve periferik kanda mast hücre progenitorleri gösterilmiştir⁵⁴. Bu hücrelerin göç ederek çeşitli organlarda farklılaşıp olgunlaştıkları düşünülmektedir. Mast hücrelerinin gelişim ve farklılaşmalarında sitokinler ve başka faktörler karmaşık bir ağ içinde etki yaparlar. Büyüme faktörlerinin en önemlisi kök hücre faktörüdür. Bu faktör, mast hücre büyüme faktörü veya KİT ligandı olarak da adlandırılır. Kök hücre faktörü, mast hücrelerinin uncommitted CD34 pozitif progenitor hücrelerinden gelişmesini sağlar⁵⁷. Kök hücre faktörünün mast hücreleri ve mast hücre progenitorleri üzerindeki etkileri c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan ve SCF için tirozin kinaz yapısında bir reseptör olan KİT aracılığı ile olur. Farklılaşmamış mast hücre progenitorleri CD34, CD13 ve c-kit eksprese ederler. Olgunlaşma esnasında CD34 ile birlikte başka bazı reseptörleri kaybederler, ancak c-kit eksprese etmeye devam ederler⁵⁸. İki tip mast hücresi tanımlanmıştır; bağ dokularında bulunan mast hücreleri ve mukozal mast hücreleri. Mukozal mast hücrelerinin aktiviteleri T hücrelerine bağımlıdır. Bağ dokularında bulunan mast hücreleri çok sayıda bazofilik granül içerir⁵⁵. Granüllerde bulunan nötral proteazlara göre üç alt tipe ayrılır. Triptaz içerenler, kimaz içerenler ve her iki enzimi birden içerenler. Her üç alt tipte herhangi bir organda değişik popülasyonlarda bulunabilir⁵⁶.

Kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerinin çevresinde yerleşirler. İmmün cevap, inflamatuvar reaksiyon ve doku tamirinde yer aldığından özellikle dış

ortam ile sürekli temas eden deri, solunum sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde çok sayıda bulunurlar⁵⁶.

Mast hücreleri fagositoz yapar, antijen işler, sitokin üretir, vazoaktif madde salgırlar. Mast hücreleri membranlarında immünglobulin E (IgE), immünglobulin G ve kompleman reseptörleri bulunur. Yüksek afinitesi yüzünden mast hücreleri IgE ile kaplanır. Allerjik reaksiyonlarda allerjenin bu reseptörlere bağlanmasıyla aktive olurlar. Aktive olduktan sonra hızlıca granüllerini ve çeşitli hormonal mediatörleri interstisyuma salarlar⁵⁵. Mast hücreleri başlıca üç gruba ayrılan çok sayıda biyolojik aktif mediatörün kaynağıdır:

1. Granüllerde depo edilenler: Histamin, serotonin, adenzin, heparin, triptaz, kimaz, elastaz, kollajenaz, karboksipeptidaz A veya B, katepsin, asit hidrolaz, oksidatif enzimler, β - galaktozidaz, β -glukorinidaz, arilsülfataz , β - heksaminidaz, kemotaktik faktörler
2. Uyarıdan sonra de novo sentezlenenler: Lipit mediatörler (PAF), membran fosfolipit transformasyon ürünleri, prostaglandinler, lökotrienler, tromboksan
3. Sitokinler: İnterlökin (IL) 1,3,4,5,6,8,10, GM-CSF, TNF- α , TGF- β , VEGF, bFGF⁵⁶.

III.GEREÇ VE YÖNTEMLER

2002 ve 2006 yılları arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda endometrium kanseri tanısı alan 37 olgu çalışma kapsamına alındı. Olguların 3'ü küretaj, 34'ü total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) materyali idi. Preparatlar tekrar değerlendirildi. Myometrial invazyon saptanan olgularda invazyon yüzdesi hesaplandı.

III.A. Dokuların Histolojik Değerlendirilmesi

Histolojik değerlendirme, %10'luk formaldehit içerisinde fiske edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eosin (H-E) ile boyanmış arşiv preparatlarında yapıldı. Histolojik tiplendirme için endometrial karsinomların 2002 DSÖ sınıflaması esas alındı. FIGO 1988 sınıflamasına göre çalışmaya alınan 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) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

III.B. İmmünohistokimyasal Boyama ve Değerlendirme

Histopatolojik değerlendirilmesi yapılan 37 olgunun, H-E boyalı arşiv preparatları arasından tümörün morfolojisini en iyi yansıtan, tümör damarlanmasının en iyi seçildiği, çevre doku ile ilişkisini de temsil eden preparatlara ait parafin bloklar kullanıldı. İmmünohistokimyasal uygulamalar için olgulara ait parafin bloklardan 4-5 mikron kalınlıkta kesitler alındı. Hazırlanan kesitler, streptavidin-biotin-peroksidaz ve mikrodalga antigen retrieval kombinasyon metodu ile, c-kit (poliklonal tavşan anti-Human CD117, 1:150 dilüsyon, Dako) ve CD31 (Ab-1, JC/70A, 1:30 dilüsyon, Neomarkers) antikoları kullanılarak boyandı. İmmünohistokimyasal olarak boyanan lamalar, parlak alan ışık mikroskopunda (Olympus BX50) iki araştırmacı tarafından aynı anda kör olarak incelendi. İmmünohistokimyasal boyama aşamaları:

1. Bir gece önceden 5 mikron kalınlıkta kesilip hazırlanan preparatlara etüvde 70 C°de 1 saat deparafinizasyon işlemi uygulandı.
2. Kesitler, sıcak ve soğuk ksilen içinde beşer dakika, absolü alkolde beş dakika bekletildi ve distile su ile yıkandı.

3. İçerisinde %3'lük hidrojen peroksit solüsyonu bulunan şalelerde yarım saat oda sıcaklığında bekletildi.
4. Üç defa distile su içinde, beşer dakika süre ile yıkandı.
5. Etrafı kurulandıktan sonra içerisinde %10'luk sitrat buffer solüsyonları bulunan şalelere yerleştirildi. Mikrodalga fırında orta (medium) derecede beş dakika kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarıldıktan sonra oda sıcaklığında soğumaya bırakıldı.
6. Kesitler soğuduktan sonra üç defa distile suda beşer dakika süre ile yıkandı. Daha önceden hazırlanmış olan fosfat buffered solüsyonunda (PBS 0,01 Ph 7.2) üç defa beşer dakika süre ile yıkandı.
7. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerine kesitlerin üzerini tamamen kapatacak şekilde Large Volume Ultra V Block (LabVision) solüsyonu damlatıldı ve 10 dakika bekletildi. Burada amaç nonspesifik antikor bağlanmasını engellemektir.
8. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika süre ile şalede yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.
9. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde primer antikorlar (c-kit poliklonal tavşan anti-Human CD117, 1:150 dilüsyon, Dako), ve CD31 (Ab-1, JC/70A, 1:30 dilüsyon, Neomarkers) damlatıldı. Oda sıcaklığında nemli ortamda 90 dakika bekletildi.
10. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika şalede yıkandı. Dokuları çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.
11. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde sekonder antikor (Biotinylated Goat Anti-Polyvalent/LabVision) damlatıldı ve 20 dakika bekletildi.
12. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek, PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.
13. Kesitler buharlı kabine dizilerek üzerlerini tamamen kapatacak şekilde Streptavidin peroksidaz solüsyonu damlatıldı ve 30 dakika bekletildi.

14. Kesitlerin üzerindeki fazla solüsyon dökülerek PBS solüsyonunda üç defa beşer dakika şalede yıkandı. Dokuların çevresindeki fazla solüsyon silinerek uzaklaştırıldı.

15. Kesitlere tarife göre hazırlanan AEC substrat içinde AEC kromojen (3-amino-9-ethyl karbazol) (AEC Substrat Sistem, LabVision TA-125-HA) bol miktarda damlatıldı ve 10 dakika bekletildi.

16. Kesitler PBS solüsyonunda, ardından da distile suda yıkandı.

17. Mayer Hematoksilen ile 30-60 saniye süreyle zemin boyanması yapıldı.

18. Daha sonra çeşme suyunda yıkandı.

19. Oda sıcaklığında kurumaya bırakılan kesitler özel kapama maddesiyle (Large volume ultramaunt/LabVision) ile kapatılarak mikroskopik incelemeye hazır hale getirildi.

Negatif kontrol için primer antikor damlatılmadan tüm işlemler sırasıyla yapıldı. C-kit pozitif kontrol için GİST kesitleri ve internal pozitif kontrol için ise dokuda mevcut olduğunda boyanan mast hücreleri kullanıldı. CD31 internal pozitif kontrol için dokuda mevcut damar endoteli kullanıldı.

III.C. C-kit Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal değerlendirme karsinomlarda epitelyal komponentte yapıldı. Boyanma oranı ve şiddeti semikantitatif şekilde derecelendirildi. Boyanma şiddetine ve (1: hafif, 2: orta, 3: şiddetli) boyanma oranına (1: fokal, <%10, 2: orta, >%10-<%60 ve 3: diffüz, >%60) göre 1-3 arası skor verildi. Her iki skorun çarpımı toplam skor olarak değerlendirildi.

III.D. Mast Hücre Sayımı

Mast hücre değerlendirmesi tümörün myometriuma komşu olduğu ve mast hücrelerinin en yoğun olduğu myometrial alanlarda yapıldı. Pozitif boyanma gösteren mast hücreleri 5 büyük büyütme alanında sayıldı ve ortalamaları alındı. Ortalamaları 15 ve 15'den az olanlar mast hücre yoğunluğu açısından negatif, 16 ve daha fazla olanlar ise pozitif olarak değerlendirildi.

III.E. Mikrodamar Yoğunluğu Tayini

Mikrodamar yoğunluğu ölçümü, Weidner ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde yapıldı⁵⁹. Preparatlar, ışık mikroskopunda (Olympus BX50), x100

büyütmede incelenerek damarların en yoğun olduğu hot spot 5 alan tespit edildi. Bu alanlardaki herhangi bir kahverengi boyanan endotel hücresi yada endotelyal hücre kümesi; komşu mikrodamarlardan, tümör hücrelerinden ve diğer bağ doku elemanlarından açıkça ayrılıyorsa mikrodamar olarak kabul edildi. Damar lümenleri genellikle olmasına rağmen mikrodamar olarak kabul edilmesi için gerekli görülmedi. Hot spot 5 alanda, x400 büyütmede mikrodamarlar sayıldı ve toplamı alındı.

III.F. İstatistik

Veri girişi ve analizi bilgisayar ortamında SPSS 11.5 paket programı kullanılarak yapıldı. Parametrelerin karşılaştırılmasında Ki-kare, One way ANOVA, Student t, Mann-Whitney U testi, Pearson ve Sperman koreleasyon testleri kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkinin istatistiksel anlamlılığının belirlenmesinde p değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki var, p değeri >0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı ilişki yok şeklinde değerlendirildi.

IV. BULGULAR

Çalışma grubunu oluşturan 37 olgunun 34'ü endometrioid tip (16 adet FIGO grade I, 4 adet grade II, 1 adet grade III), 1'i şeffaf hücreli (grade III), 1'i müsinöz (grade III) ve 1'i seröz papiller (grade III) tip adenokarsinomdu.

Otuz dört TAH+ BSO materyalinin 28'inde (%82.3) myometrial invazyon mevcuttu. Bunların 10'unda (%37) myometrial invazyon %50'den fazla bulundu.

İmmünohistokimyasal çalışmada c-kit antikoru ile 37 olgunun 23'ünde (%62.1) boyanma saptandı. Yirmi üç olgunun 22'si endometrioid tip, 1'i seröz papiller tip adenokarsinomdu. Boyanma genellikle zayıf ve orta derecede sitoplazmik (genellikle subnükleer ve apikal) boyanma şeklinde izlendi. Boyanma oranı ise daha çok fokal ve orta düzeydeydi. Tümöre komşu alanlarda proliferatif endometriumda boyanma gözlenirken tümöre komşu sekretuar endometrium içeren bir olguda ise boyanma saptanmadı.

Otuz yedi olgunun 20'sinde (%54) mast hücre yoğunluğu 15'den fazla idi. Bu yirmi olgunun %80'inde (16 olgu) myometrial invazyon mevcuttu.

Mikrodamar yoğunluğu 25-134 arasında değişen değerlerde bulundu.

IV.A. Olguların Patolojik ve İmmünohistokimyasal Parametrelere Göre Dağılımı

Çalışmamızda incelenen 37 olgunun patolojik ve immünohistokimyasal tüm verileri ve bulguları tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3. Olguların Patolojik ve İmmünohistokimyasal Verileri.

Olgu numarası	Grade	Myometrial invazyon yüzdesi	c-kit skoru	MHY	MDY
1 Ş	3	0	-	-	50
2 E	1	0	2	+	30
3 E	1	küretaj	-	-	45
4 E	1	30	-	+	65
5 E	1	40	2	+	100
6 E	1	küretaj	-	-	110
7 E	1	küretaj	-	-	40
8 E	2	65	1	-	125
9 E	1	15	1	+	55
10 E	2	55	-	+	90
11 E	1	20	6	+	45
12 E	3	25	-	-	50
13 E	1	0	-	-	25
14 E	2	100	4	+	134
15 M	3	90	-	-	131
16 E	1	40	-	-	125
17 P	3	10	4	-	75
18 E	1	20	2	-	80
19 E	1	65	-	-	118
20 E	1	10	-	-	33
21 E	1	15	4	+	72
22 E	1	25	6	+	54
23 E	1	0	4	+	32
24 E	1	0	1	-	28
25 E	2	20	6	+	40
26 E	2	75	2	+	123
27 E	1	35	9	+	74
28 E	2	5	3	+	36
29 E	1	0	4	-	27
30 E	1	30	2	+	85
31 E	1	60	6	-	113
32 E	1	30	4	+	98
33 E	1	20	4	+	61
34 E	1	60	3	+	116
35 E	1	60	-	-	120
36 E	1	65	6	+	92
37 E	2	30	-	+	56

Ş: Şeffaf hücreli adenokarsinom

E: Endometrioid adenokarsinom

M: Müsinöz adenokarsinom

P: Papiller adenokarsinom

C-kit (-): Boyanma mevcut değil

MHY (-): Mast hücre yoğunluğu açısından negatif

IV. B. İmmünohistokimyasal Bulguların Değerlendirilmesi

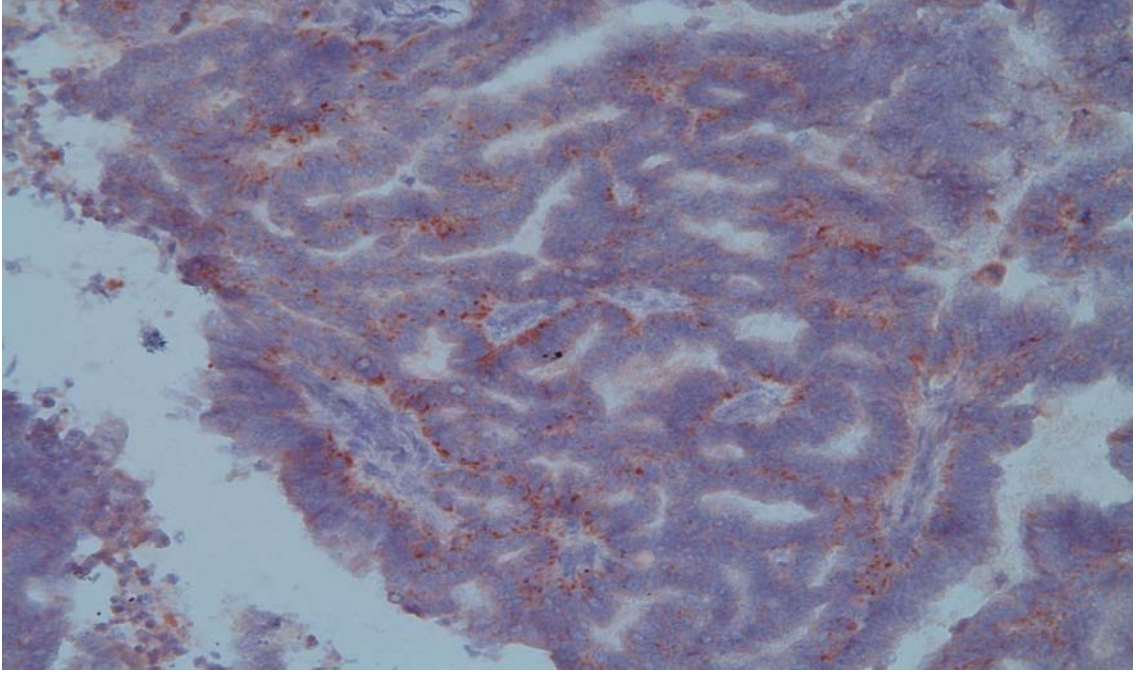
Olguların c-kit ile boyanmaları şiddetine ve yaygınlığına göre değerlendirildi. Olguların %62'sinde değişen derecelerde immünreaktivite saptandı (Resim 1 ve 2). Boyanma şiddeti ve yaygınlığı 1(+) ile 3(+) arasında semikantitatif olarak derecelendirildi. C-kit ile boyanma şiddetine göre 1(+) boyanan olgu sayısı 6; 2(+) boyanan olgu sayısı 12; 3(+) boyanan olgu sayısı 4 olarak belirlendi. Boyanma yaygınlığına göre 1(+) boyanan olgu sayısı 7; 2(+) boyanan olgu sayısı 11; 3(+) boyanan olgu sayısı 5 idi. Boyanma skoru 1 olan olgu sayısı 3; 2 olan olgu sayısı 5; 3 olan olgu sayısı 2; 4 olan olgu sayısı 7; 6 olan olgu sayısı 5; 9 olan olgu sayısı 1 olarak belirlendi.

Toplam 26 grade I olgunun 9'u c-kit (-) (%34.6), 17'si c-kit (+) (%65.4); toplam 7 grade II olgunun 2'si c-kit (-) (%28.6), 5'i c-kit (+) (%71.4); toplam 4 grade III olgunun 3'ü c-kit (-) (%75), 1'i c-kit (+) (%25) idi. Bu sonuçlara göre grade'ler arasında c-kit boyanma varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (Likelihood ratio:2.665 p:0.264). Grade I, II, III arasında c-kit boyanma skoru açısından da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Kruskal-Wallis p:0.787) (Tablo 4) .

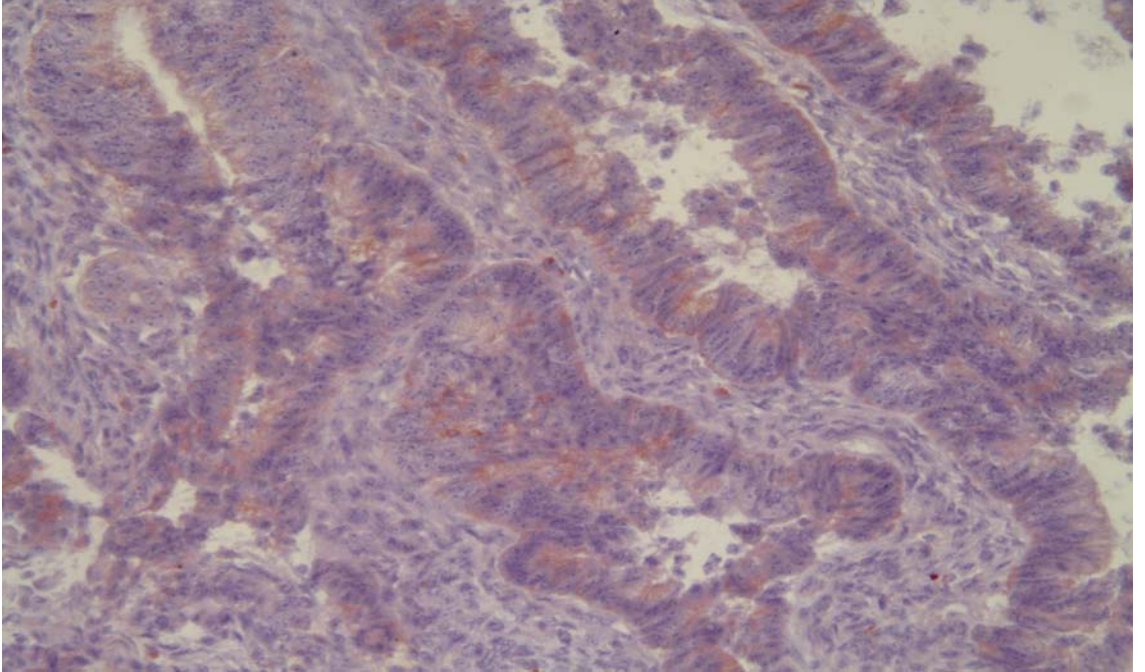
Tablo 4. Olguların grade'lerine göre c-kit ile boyanma dağılımı.

Grade	C-kit pozitif olgu sayısı	C-kit negatif olgu sayısı
G1	17	9
G2	5	2
G3	1	3

Olguların c-kit boyanma varlığı ile mast hücre yoğunluğu arasındaki ilişki değerlendirildi. MHY ile c-kit boyanma varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı (Kikare:9.653, p:0.002). Buna göre c-kit pozitif yada negatif olması mast hücre yoğunluğunun pozitif yada negatif olmasını etkilemektedir. C-kit pozitif olanların mast hücre yoğunluğu açısından pozitif olma olasılığı yüksek bulunmuştur.



Resim 1. İyi diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda c-kit ile orta şiddette subnükleer boyanma (c-kitx200).



Resim 2. Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda c-kit ile hafif şiddette sitoplazmik boyanma (c-kitx400).

Olguların c-kit boyanma skoru ile mast hücre yoğunluğu karşılaştırıldı. C-kit boyanma skoru ile MHY arasında ilişki saptanmadı (Mann-Whitney U p:0.31) (Tablo 5).

Tablo 5 . C-kit ekspresyonu ile MHY arasındaki ilişki.

	MHY	MHY
	(+)	(-)
C-kit (-)	11	3
C-kit (+)	6	17

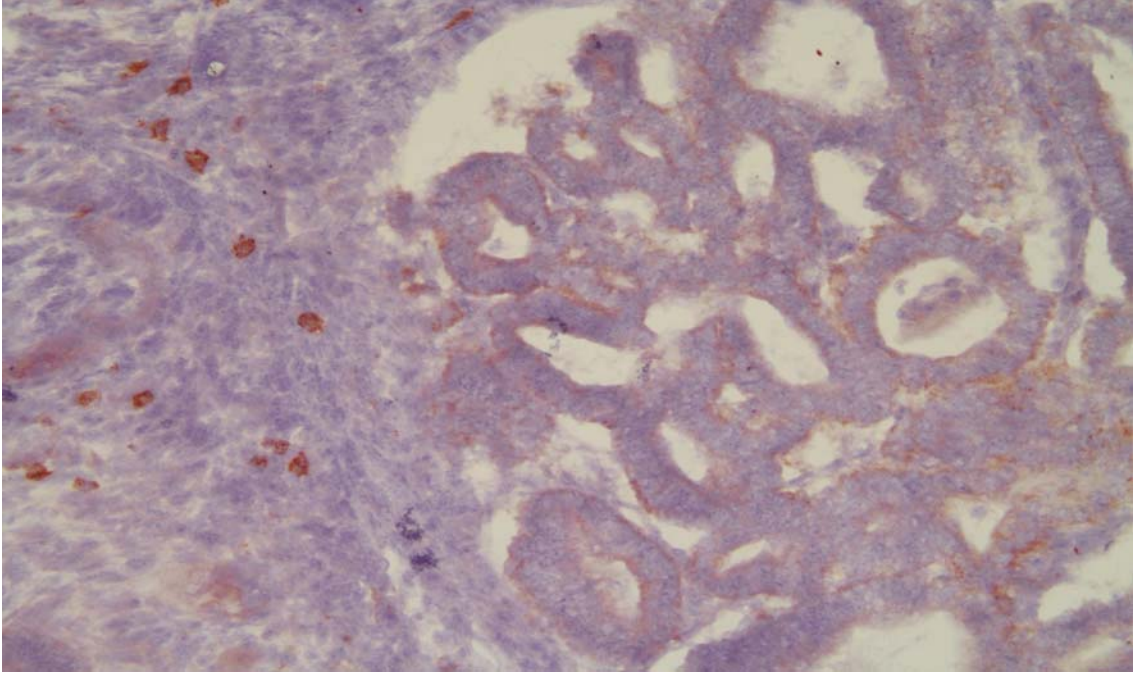
C-kit boyanma varlığı ile myometrial invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (Spearman-Rank koreleasyon testi r:0.133). C-kit boyanma varlığı ile myometrial invazyonun %50'den az yada fazla olması arasında ilişki saptanmadı (Kikare:0.440, p:0.507) (Tablo 6).

Tablo 6. C-kit ekspresyon varlığı ile myometrial invazyon ilişkisi.

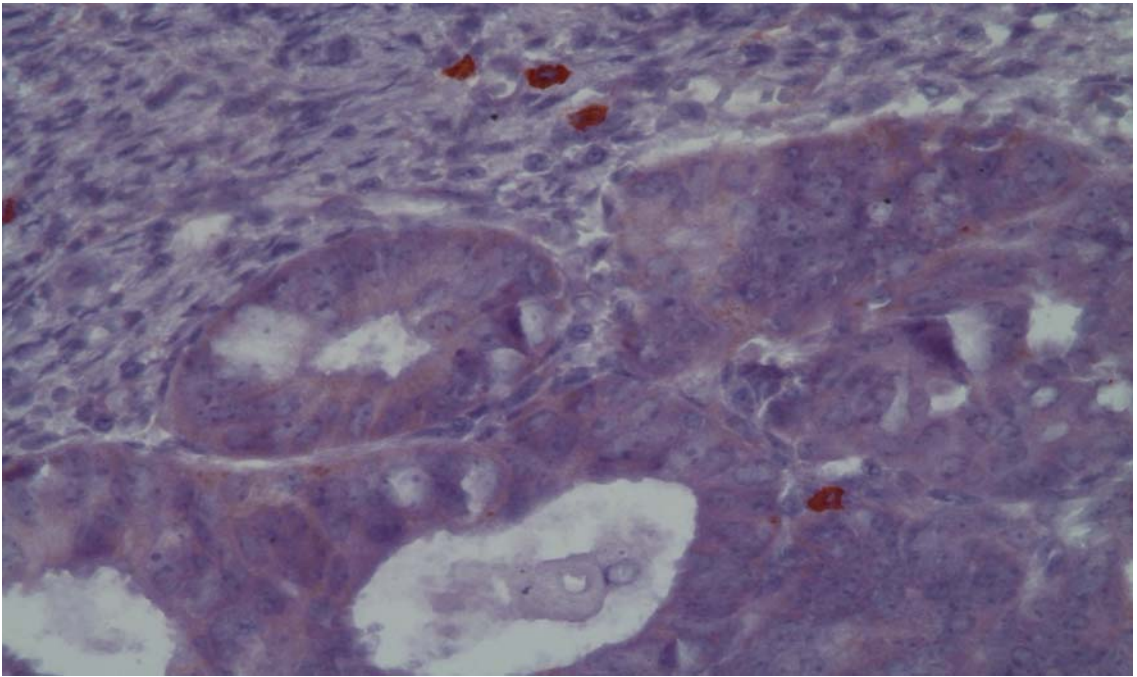
	Myometrial invazyon	Myometrial invazyon
	(-)	(+)
C-kit (-)	7	9
C-kit (+)	2	19

C-kit boyanma yoğunluğu ile myometrial invazyon varlığı arasında ilişki saptanmadı (Mann Whitney U p:0.318). C-kit boyanma yoğunluğu ile myometrial invazyonun %50'den az yada fazla olması arasında ilişki saptanmadı (Mann Whitney U p:0.753).

Gradelere göre, olguların mast hücre yoğunlukları değerlendirildiğinde, 26 grade I olgunun 14'ünde (%54.2) MHY+, 7 grade II olgunun 6'sında (%85.7) MHY+, 4 grade III olgunun hepsinde MHY negatif olarak bulundu (Resim 3 ve 4).



Resim 3. İyi diferansiye endometrioid adenokarsinomda sayıca artmış c-kit pozitif mast hücreleri (c-kitx200).



Resim 4. Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinomda sayıca artmış c-kit pozitif mast hücreleri (c-kitx400).

MHY açısından gradeler arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Kikare.7.532, p:0.023). grade I ve grade III olgular arasında (p:0.044), grade II ve grade III arasında (p:0.006) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken aynı ilişki grade I ve Grade II arasında ise bulunmamıştır (Tablo 7).

Tablo 7 . Gradelere göre MHY dağılımı.

Grade	MHY (+) olgu sayısı	MHY (-) olgu sayısı
G1	14	12
G2	6	1
G3	0	4

MHY ile myometrial invazyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Pearson chi-square testi p:0.018). Bu sonuca göre MHY (-) olgularda myometrial invazyon görülmeme olasılığının MHY (+) olgulardan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu söyleyebiliriz. Veya tersi değerlendirildiğinde MHY (-) olgularda myometrial invazyon olasılığının MHY (+) olgulardaki myometrial invazyon olasılığından anlamlı düzeyde düşük olduğunu söyleyebiliriz. MHY ile myometrium invazyonunun %50'den az yada fazla olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Kikare:1.383, p:0.240) (Tablo 8).

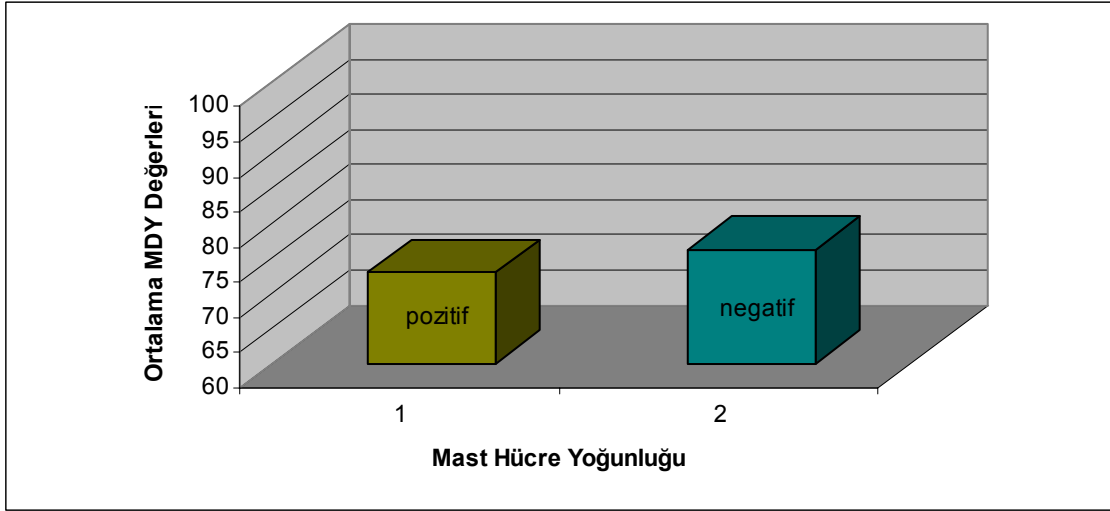
Tablo 8. Mast hücre yoğunluğu ile myometrial invazyon arasındaki ilişki.

	Myometrial invazyon	Myometrial invazyon
	Yok	Var
MHY(-)	6	10
MHY(+)	1	18

MHY ile MDY değerleri karşılaştırıldığında, MHY (+) olanlarda MDY ortalaması 72.9, MHY (-) olanlarda MDY ortalaması 76.17 olarak hesaplandı. MHY ile MDY arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı (Student t p:0.788) (Tablo 9, Şekil 3).

Tablo 9. Mast hücre yoğunluğuna göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı.

MHY	Olgu sayısı	Ortalama MDY
MHY (+)	20	72.9
MHY (-)	17	76.17

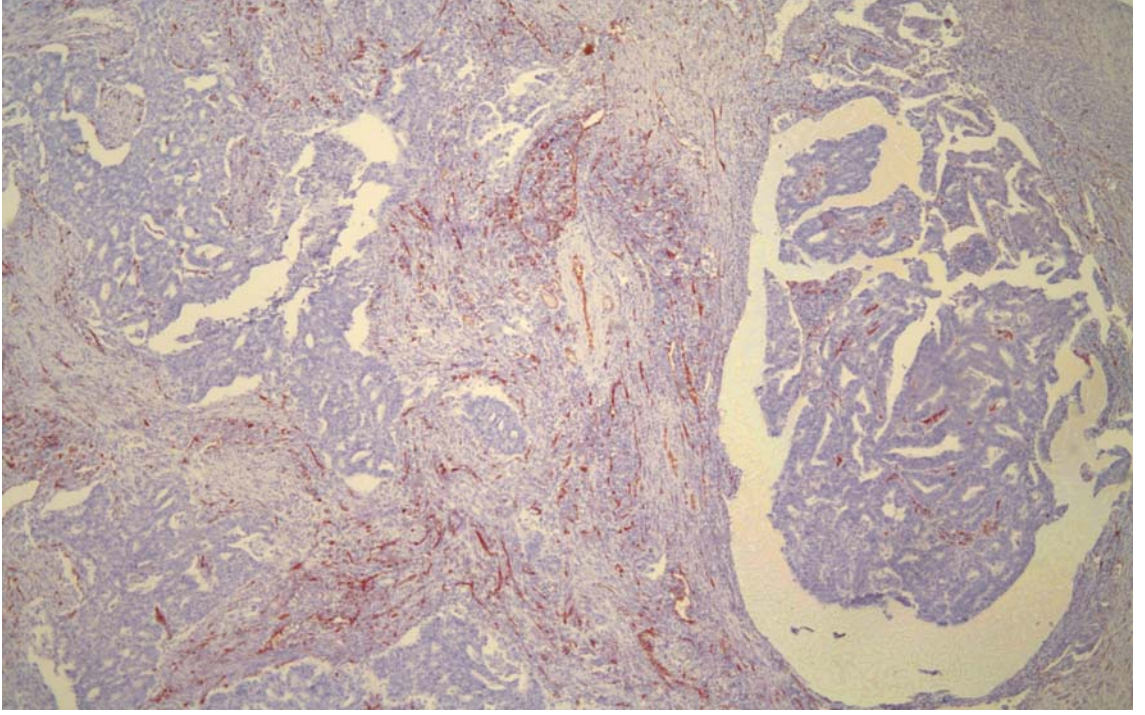


Şekil 3. 37 endometrial adenokarsinom olgusunda MHY'e göre ortalama MDY değerleri.

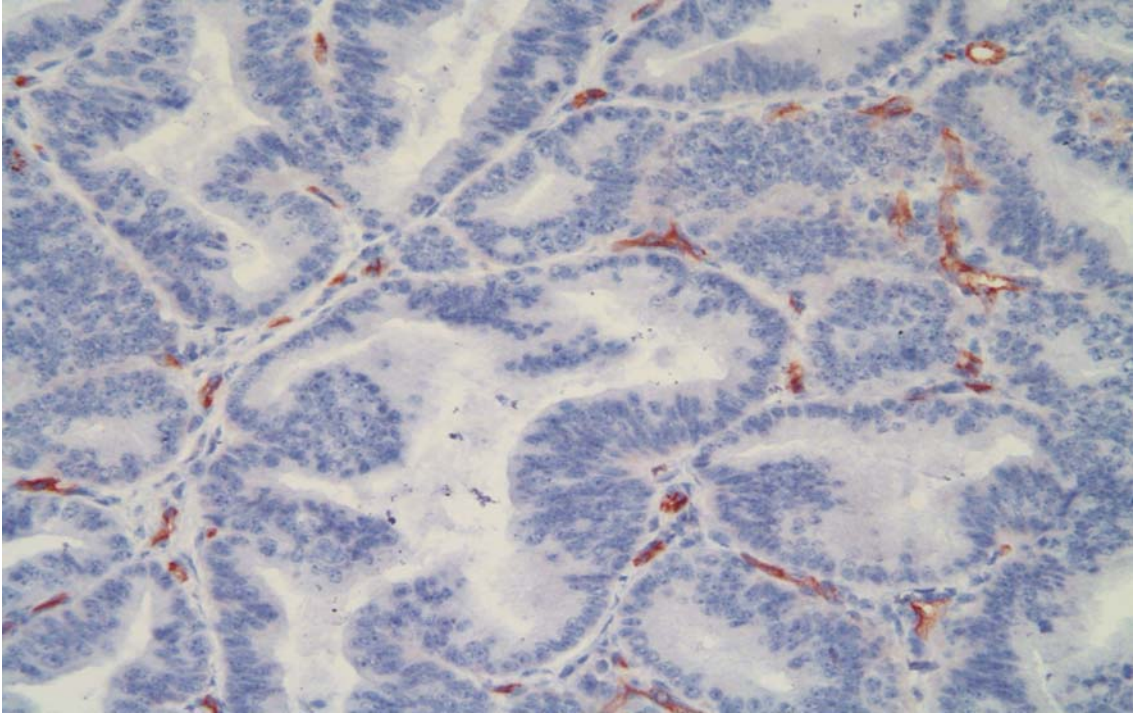
Tümörlerin gradelerine göre MDY dağılımları incelendi (Resim 5 ve 6). Mikrodamar sayısının tümörün periferinde merkezine göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Grade I, II, III tümörlerin ortalama MDY değerleri, sırasıyla 70.88, 86.28, 76.50'dir. MDY değeri açısından karşılaştırıldığında, grade'ler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (Tek yönlü varyans analizi, ANOVA p:0.602) (Tablo 10, Şekil 4).

Tablo 10. Olguların diferansiasyon derecelerine göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı.

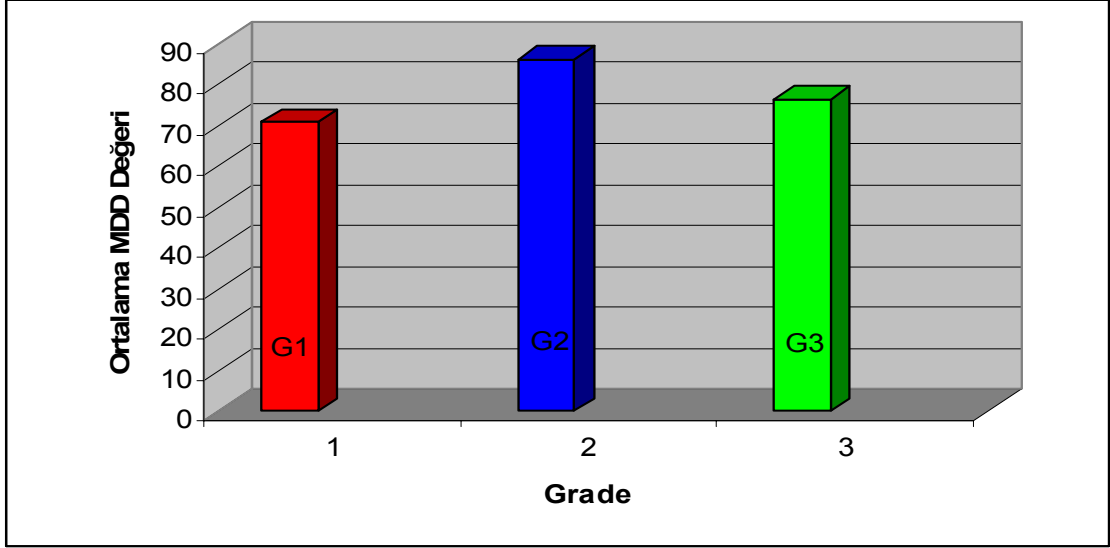
Grade	Olgu sayısı	Ortalama MDY
G1	26	70.88
G2	7	86.28
G3	4	76.50



Resim 5. Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda artmış mikrodamar yoğunluğu (CD31x40).



Resim 6. İyi diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda artmış mikrodamar yoğunluğu (CD31x200).

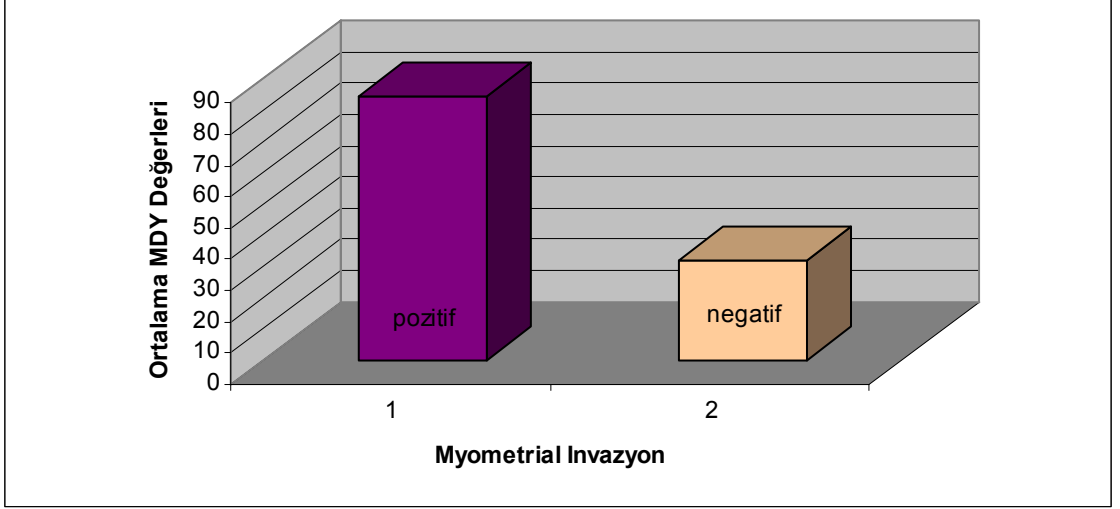


Şekil 4. Otuz yedi endometrial adenokarsinom olgusunda diferansiasyon derecelerine göre ortalama MDY değerleri.

MDY ile myometrial invazyon arasındaki ilişkiye bakıldığında myometrial invazyonu olmayanların MDY ortalaması 32, myometrial invazyonu olanlarda MDY ortalaması 84.5 idi. MDY ile myometrial invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (Student t. $p:0.000$). Myometrial invazyonu %50'den az olanlarda MDY ortalaması 66.88, %50'den fazla olanlarda MDY ortalaması 116.2 olarak belirlendi. MDY ile myometrial invazyonun %50'den az yada fazla olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (student t $p:0.000$). Myometrial invazyon yüzdesi arttıkça MDY değerleri artmaktaydı (Spearman koreleasyon $r:0.90$ $p:0.000$) (Tablo 11, Şekil 5).

Tablo 11. Myometrial invazyona göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı.

Myometrial invazyon	Olgu sayısı	Ortalama MDY
var	28	84.50
yok	9	32.00



Şekil 5. Otuz yedi endometrial adenokarsinom olgusunda myometrial invazyon varlığına göre ortalama MDY değerleri.

V.TARTIŞMA

Çalışmamızda endometrium adenokarsinomlarında c-kit ile %62.1 oranında ekspresyon saptadık. Literatür incelendiğinde %0-60 arasında değişen sonuçlar göze çarpmaktadır^{19,24,60}. Elmore çalışmasında 10 adet frozen kesit kullanmış, 9 endometrioid adenokarsinomun 4'ünde ve endometrial polipden gelişen 1 endometrial karsinomda boyanma saptamıştır. Geniş olgu sayısı olan bir çalışmada 72 endometrial karsinomun 42'sinde (%58) ekspresyon saptanmış ve 57 endometrioid tip adenokarsinomun 34'ü (%60) boyanmıştır²⁴. Endometrium kanserlerinde c-kit ekspresyonu ile ilgili üçüncü çalışmada ise 53 endometrioid adenokarsinomun 10'unda (%19) boyanma izlenmiştir¹⁹. Çalışmamızda mevcut olan 1 şeffaf hücreli ve 1 müsinöz adenokarsinomda boyanma olmamış, seröz papiller tipde ise boyanma saptanmıştır. Benzer şekilde Scobie'nin çalışmasında da şeffaf hücreli 5 adet karsinomun hiç birinde boyanma saptanmamıştır²⁴. Ancak seröz papiller karsinomda c-kit ekspresyon oranı için %12 ve %80 gibi farklı sonuçlar bildirilmiştir^{19, 24}. Başka bir çalışmada primer endometrial kanserlerin hiçbirinde c-kit ile boyanma olmamıştır ve rekürren endometrium adenokarsinomlarının %25'inde ve papiller seröz karsinomların %50'sinde sitoplazmik ve membranöz c-kit ekspresyonu saptanmıştır⁶¹. C-kit ekspresyonu saptanan endometrioid tip adenokarsinomlarda boyanmanın kendi olgularımızda da olduğu gibi genellikle zayıf ve fokal olduğu dikkati çekmiştir. Toplam 14 endometrial karsinomu içeren Natali ve Matsuda'nın yaptığı 2 çalışmada ise c-kit ekspresyonu saptanmamıştır^{21,22}. Yapılan çalışmalardaki değişik sonuçlar muhtemelen farklı antikor, boyama tekniği ve dokunun tespitindeki farklılıklar ile açıklanabilir. Lukas ve arkadaşları antikor farklılığıyla birlikte dilüsyonlardaki farklılıkların da önemli olduğunu vurgulamışlardır⁶². Çalışmamızda kullandığımız antikor Scobie ve arkadaşlarının kullandığını antikorun aynısı olmasına karşın, o çalışmada kullanılan antikorun dilüsyonu 1:100 iken bizim çalışmamızda 1:150 idi. Boyanma patternine gelince, 2 olgumuzda skuamöz morüllerde c-kit'in daha sık eksprese olduğunu izledik. Görebildiğimiz kadarıyla literatürde böyle bir bulguya rastlamadık. Buna karşın apikal ve subnükleer boyanma patterni daha önce de bildirilmiştir^{18,24}.

Çalışmamızda c-kit ekspresyonu ile grade arasında istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken c-kit ekspresyonu ile myometrial invazyon varlığı arasında düşük pozitif bir ilişki saptandı. Myometrial invazyonu olan olgularda c-kit hafifçe daha yüksek oranda eksprese edilmektedir (Spearman-rank korelasyon $r:0.133$). Bu konuda görebildiğimiz kadarıyla literatürde bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada da grade ile ilişki bulunmazken myometrial invazyon arttıkça c-kit ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir²⁴. Meme, akciğer ve jinekolojik sarkomlar gibi çeşitli tümörlerde yapılan bazı çalışmalarda prognostik faktörler, sağ kalım ve stage ile c-kit ekspresyonu arasında ilişki saptanmazken^{9,12,63} uterin leiomyosarkomlarda, endometrial stromal sarkomlarda c-kit ile daha çok yüksek dereceli tümörlerde boyanma olduğunu bildirilmiştir^{10,14,64}. Over kanserlerinde yapılan bir çalışmada ise c-kit ekspresyonundaki azalmanın kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmiştir⁵³. Bu çalışmada normal over yüzey epitelinde c-kit ile boyanma görülmez iken, epitelyal invajinasyon ve inklüzyon kistlerinde ekspresyon saptanmıştır⁵³. Aynı çalışmada overin benign ve malign tümörlerinde de c-kit pozitifliği bildirilmiş ve erken over tümörünün gelişiminde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Normal over dokusu ve seröz karsinomlarında yapılan bir çalışmada ise c-kit ile normal over yüzey epitelinde boyanma olmazken inklüzyon kistlerinde ve ovaryan seröz karsinomlarda %15 oranında sitoplazmik ve membranöz boyanma saptanmıştır. Düşük dereceli tümörlerin hiçbirinde boyanma olmamış, yüksek dereceli tümörlerin %26'sı boyanmıştır⁴⁹.

Tiroid ve meme dokularında yapılan çalışmalarda, bu dokuların malign tümörlerinde normal dokularına göre c-kit ekspresyonunda kayıp saptanmıştır^{65, 66, 67}. Duktal karsinoma in-situ olgularında c-kit ekspresyonunu araştıran bir çalışmada %52.8 oranında boyanma izlenmiştir. C-kit normal memede yüksek oranda eksprese edilmekte invaziv meme kanserlerinde ise azalmaktadır. C-kit ekspresyonu yüksek nükleer grade, komedo nekroz, solid büyüme paterni ile ilişkili bulunmuştur⁶⁸.

Nevüs ve malign melanomları kapsayan bir çalışmanın sonucunda c-kit ekspresyon kaybının melanom progresyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür⁶⁹. Pek çok küçük hücreli akciğer kanserinin c-kit onkoproteinini eksprese ettiği bilinmektedir^{64,70}. Hepatolitiyazisi, sklerozan kolanjiti ve hafif kronik kolesistiti olan hastalarda bilier epitel c-kit ile immünreaktivite gösterebilir. Az sayıda cerrahi spesimende safra kesesi tümörlerinin de c-kit eksprese ettiği

görülmüştür. 47 olgu içeren çalışmada olguların %45'inde c-kit ile sitoplazmik boyanma olmuştur. C-kit pozitifliği ile lokal rekürrens, peritoneal yayılım, uzak metastaz ve sağ kalım süresi arasında önemli bir ilişki saptanmamıştır⁷¹.

Endometrial kanserlerin patogenezi çok basamaklı bir süreçtir. Tümör progresyonu boyunca muhtemelen çok sayıda ve farklı moleküler yollar etkili olmaktadır. Endometrium kanserlerinde c-kit ekspresyon varlığı tümör progresyonunda tirozin kinazların rolü olabileceğini desteklemektedir, ancak patogenezi c-kit'in rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır. C-kit normal proliferatif endometriumda ve hiperplastik endometriumda sekretuar endometriuma göre daha fazla eksprese olmaktadır^{18, 20}. C-kit ekspresyon kaybının hücresel büyüme ve diferansiyasyonu yada karsinogenezle ilişkili diğer mekanizmaları etkilediği düşünülebilir.

C-kit ekspresyonunun gösterilmesi kesin tanısı için gerekli olan GİST'lerin tedavisinde tirozin kinaz inhibitörleri başarı ile kullanılmaktadır. Son yıllarda özellikle kromofob renal hücreli karsinoma, renal onkositoma ve timik karsinomlar gibi çeşitli tümörlerde bu tedavi şansının yeri olup olmadığı araştırılmaktadır⁷²⁻⁷⁵. Tirozin kinaz inhibitörleri c-kit ekspresyonu gösteren endometrium karsinomları için de bir tedavi seçeneği olabilir. C-kit pozitifliği olan, female adnexal tumor of probable wolffian origin (FATWO) olarak yeni tanımlanan tümörün tirozin kinaz inhibitörleri ile gerilediği rapor edilmiştir⁷⁶. Endometrial kanserlerin çoğu adjuvan radyoterapi ile birlikte yada olmaksızın cerrahi ile tedavi edilirler. İleri evre, ilerlemiş hastalık, rekürrens durumlarında ek tedavilere ihtiyaç duyulur. İlerlemiş yada tekrarlamış olgularda tirozin kinaz inhibitörleri kullanılabilir⁶¹.

Çalışmamızda c-kit ekspresyonunun olması yada olmaması mast hücre yoğunluğunun pozitif yada negatif olmasını etkilemiştir. C-kit eksprese eden olguların mast hücre yoğunluğu açısından pozitif olma olasılığı yüksek bulunmuştur. C-kit ligandı olan SCF, Mh'i için en önemli büyüme faktörüdür⁷⁷. SCF ve c-kit arasındaki etkileşim mast hücrelerinin büyümesinin ve farklılaşmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar^{78,79}. C-kit reseptöründeki kontrolsüzlük yada anormallikler Mh proliferasyonu ile ilgili hastalıklarına neden olur⁸⁰. C-kit reseptöründe fonksiyon kaybına yol açan mutasyonlar Mh gelişimini etkiler. C-kit'in bol miktarda ekspresyonu mast hücrelerinin hayatta kalması için vazgeçilmezdir. C-kit'te fonksiyon artışına yol

açan mutasyonlar birçok mast hücre tümöründe bulunmuştur⁷⁷. Sistemik mastositozlu hastaların çoğu c-kit'in 816. kodonunda mutasyona sahiptir. Bu mutasyon c-kit tirozin kinaz aktivitesini belirler ve hastalığın progresyonunda önemli olduğu düşünülmektedir⁸¹. SCF-c-kit yolağının inhibisyonu mh sayısının önemli oranda azalmasına yol açar⁵⁰. Endometrial karsinomlarda c-kit'in aşırı ekspresyonu mast hücre proliferasyonunu artırıyor olabilir. Görebildiğimiz kadarıyla ingilizce literatürde endometrial karsinomlarda c-kit ve mast hücre ilişkisini inceleyen bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızda MHY grade II'de grade I'den daha yüksek iken, grade III mast hücre yoğunluğu açısından negatif bulunmuştur. Grade II ve grade III olgular arasında ters yönde bir ilişki görülmüştür . Bu olasılıkla grade III olgu sayımızın az olmasına bağlı olabilir. Daha fazla sayıda grade III olguda daha yüksek sonuçlar alınabilir. Imada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Mh sayısı akciğerin iyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlarında, kötü diferansiye gruptan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Orta ve iyi diferansiye olanlar arasında ise farklılık saptanmamıştır⁸². Hepatoselüler karsinom ve intrahepatik kolanjiokarsinom⁸³ olgularında, akciğer adenokarsinomlarında⁸⁴, renal hücreli karsinomlarda⁸⁵ yapılan çalışmalarda iyi-orta ve kötü diferansiye tümörler arasında Mh yoğunluğu açısından fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda mast hücre yoğunluğu ve myometrial invazyon derinliği arasında pozitif yönde bir korelasyon saptadık. Myometrial invazyon varlığı endometrial karsinomlarda önemli bir prognostik faktördür. Meme kanserleri⁸⁶, mide kanserleri^{87, 88}, uterin serviks kanserler⁸⁹, prostat kanserleri⁹⁰, oral kavite, akciğer ve larinks kanserleri⁸⁵, kutanöz malignensiler⁹¹, hemanjioma, hemanjioblastoma ve kolorektal kanserlerde²⁷ yapılan çeşitli çalışmalarda, mast hücrelerinin tümör büyümesi, penetrasyonu, metastaz ve prognoz ile korele olduğu ve anjiogeneziste rolü olduğu bulunmuştur^{84,88,92}. Renal hücreli karsinomlarda yapılan bir çalışmada Mh sayısı arttıkça tümör evresinin arttığını görülmüştür. İleri evre tümörlerde erken evre tümörlere göre Mh sayısı daha yüksektir⁸⁵. 421 mide karsinomu içeren bir çalışmada MHY, invazyon derinliğiyle ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur⁸⁸. Kolorektal karsinomlarda yapılan çeşitli çalışmalarda rekürrens gösteren hastalarda Mh sayısı daha yüksektir. Mh'leri tümör rekürrensinde önemli bağımsız prediktör faktör olarak kabul edilebilir ve bu hücrelerin tümör ilerlemesinde rol oynadığı

söylenbilir⁴⁸. Akciğer adenokarsinomlarında mast hücresi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur^{82, 84}. Hepatoselüler karsinomda ve intrahepatik kolanjiokarsinomda, Mh sayısı normal karaciğerden daha yüksektir, bu tümörlerin karsinogenezisi süresince mast hücre sayısı artmaktadır⁸³. Özefagusun SCC'da Mh sayısı; tümör invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ve tümör progresyonu ile ilişkilidir⁹².

Anjiogenez, tümör büyümesi ve metastaz için gerekli bir süreçtir⁹³. Solid tümörlerin büyümesi, invazyon ve metastaz yapması için anjiogenezise ihtiyaç vardır. Kadın genital sistemi anjiogenezisin normal süreç olarak geliştiği birkaç erişkin dokudan biridir. Endometrial karsinom, leiomyosarkom, koryokarsinom gibi uterusun malign tümörleri yeni gelişmiş damarlar içerir. Yeni kan damarı oluşumu endometrial karsinomlarda da tümör progresyonunda, yayılımında ve invazivliğinde ana süreçtir.

Tümör gelişiminde iki anjiogenik faz vardır: prevasküler ve vasküler faz. Prevasküler faz yıllarca sürer ve sınırlı tümör büyümesiyle ilişkilidir. Metastaz azdır yada yoktur. Vasküler fazı genellikle hızlı tümör büyümesi takip eder ve metastaz potansiyeli fazladır⁵⁹. Solid tümörlerin büyümesinde kritik dönüm noktası avasküler fazdan vasküler faza geçmektir²⁸. Tümör hücrelerinin çoğalması için gerekli yeni kapiller damarlar tümör hücrelerinin dolaşıma girmesine fırsat verir. Yakın zamanda yapılan çalışmalar çok sayıda farklı anjiogenik mekanizma ortaya koymuştur ancak ana faktör ve onun mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Anjiogenez, uyarıcı ve inhibitör faktörler arasındaki dengeye bağlıdır⁹³. Bu faktörler tümör hücreleri, Mh, fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücrelerinden kaynaklanmaktadır⁴⁴.

Neoplastik hücrelerin mikroçevreleri tarafından etkilendiği iyi bilinmektedir. Tümör hücreleri lenfosit, nötrofil, makrofaj ve mast hücreleri tarafından çevrelenmiştir. Bu inflamatuvar hücreler yüzey adezyon molekülleri, sitokinler ve onların reseptörlerinin aracılık ettiği kompleks hücreler arası sinyal ağı üzerinden haberleşirler⁹⁴. Mast hücreleri tümör anjiogenezisinde önemli rol oynarlar. Mast hücreleri triptaz, kimaz gibi proteazları, FGF2, VEGF gibi büyüme faktörlerini, TNF α , IL8 gibi sitokinleri, heparin ve histamin gibi anjiogenik özellikleri olan kimyasal mediatörler üretirler²⁸. Mast hücrelerinin özellikle gastrointestinal sistem tümörlerinde anjiogenezisin ilerlemesine yol

açtığı bildirilmiştir⁹⁴. VEGF ve mast hücreleri ile angiogenesis arasındaki ilişki larinks kanserlerinde⁹⁵, akciğerin küçük hücreli kanserlerinde bildirilmiştir. Mh defektif farelerde angiogenesisin yavaş geliştiği, yeniden lokal Mh uygulaması ile normale döndüğü çalışmalarla gösterilmiştir²⁸. Bu sitokinler tümör ilişkili angiogenesisi olduğu kadar normal angiogenesisi de etkiler. Mast hücre birikimi tümör hücrelerinin angiogenik faktörleri sekrete etmesiyle ilişkili görünmektedir.

Çalışmamızda MHY ile MDY arasında bir ilişki saptanmadı. Tataroğlu ve arkadaşlarının küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında yaptığı bir çalışmada benzer şekilde Mh sayısı ve mikrodamar sayısı arasında ilişki saptanmamıştır⁹⁶. Bu beklenmeyen sonuçlar MHY ve MDY'nu saptamada kullanılan farklı metodlar ve Mh'nin kompleks fonksiyonları ve aktivasyon derecesindeki farklılıklar nedeniyle olabilir. Ayrıca angiogenesisi Mh'leri dışında fibroblastlar, makrofajlar ve endotel hücrelerinin de etkilediği iyi bilinmektedir⁴⁴. Ancak literatürde Mh ve angiogenesis ilişkisini güçlü bir şekilde ortaya koyan bir çok çalışma mevcuttur. Yirmialtı oral skuamöz hücreli karsinom, 6 premalign displazi ve 10 hiperkeratoz içeren bir çalışmada Mh ve MDY SCC'da, normal oral mukoza ve hiperkeratozdan önemli ölçüde yüksek bulunmuştur⁹⁴. Displaziden invaziv uterin serviks kanserine doğru triptaz pozitif mast hücre sayısı ve vaskülarizasyon artmaktadır^{27,89}. Özefagus SCC'larında Mh ve MDY arasında korelasyon bulunmuştur. Endometrium tümörlerinde angiogenesis ile Mh sayısı arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur²⁸. Bu parametrelerde artma tümör progresyonu ile uyumludur²⁸. Bu sonuçlar hem daha fazla damar varlığının daha fazla mast hücre infiltrasyonuna izin vermesi, hem de Mh'nin endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon ve diferansiyasyonu etkileyerek proangiogenik etki göstermesi ile açıklanabilir⁹⁷.

Çalışmamızda MDY ile myometrial invazyon arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Myometrial invazyon derinliği arttıkça MDY da artmaktaydı. Endometrial karsinomlarda MDY'nun grade, myometrial ve lenfovasküler invazyon ve stage ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir^{29,98,99}. Mazurek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endometrial karsinomlarda stage Ib ve Ic olgularda, stage Ia ve kompleks hiperplaziye göre angiogenesis artmış olarak bulunmuştur²⁹. Domenico ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MDY evre I adenokarsinomda endometrial hiperplaziden önemli ölçüde fazladır. Yine evre IIIa'da evre I den, evre IIIb'de evre IIIa'dan daha yüksektir. Mh sayısı da bu dört

grupta önemli farklılık göstermektedir. Kötü diferansiye tümörlerde iyi diferansiye tümörlere göre daha çok küçük ve dallanan damarlar vardır. MDY ve MHY myometrial invazyon derecesi ile önemli ölçüde korelasyon göstermiştir²⁸. Ancak aksini söyleyen yayınlar da mevcuttur¹⁰⁰.

MDY; meme, kalın barsak, melanom, gliom, mide, mesane, testis germ hücreli tümörleri ve hematolojik malignansiler¹⁰¹, kolorektal karsinomlar^{48,93,102}, küçük hücreli dışı akciğer karsinomları⁴⁴, özefagus karsinomları⁹², akciğer adenokarsinomları^{82,84}, hepatoselüler karsinom, intrahepatik kolanjiokarsinomlar⁸³ ve over karsinomları¹⁰³ gibi pek çok tümörde prognostik rol oynar. MDY, memenin invaziv mikropapiller karsinomunda ve lenf nodu tutulumu olanlarda daha fazladır. Artmış MDY lenfovasküler permeasyon ve metastazda önemli rol oynuyor denebilir¹⁰⁴.

Sonuç olarak MDY endometrial karsinomlarda bağımsız ve önemli bir prognostik faktördür. Tümör anjiogenezisinin yani MDY'nin kaliteli ölçümünün prognostik değeri, çok sayıda olgu içeren prospektif çalışmalarla teyit edilmelidir. Geleneksel patolojik ölçümler ile endometrial karsinomlu hastaların prognozunu belirlemede ve özellikle gelecekteki antianjiogenik ilaçların kullanımında pratik ve değerli standart prognostik test olabilir. Ek olarak Mh'lerinin angiogenezide yukarıda bahsi geçen etkin rolleri ve myometrial invazyonla ilişkileri göz önüne alındığında, bu hücrelere ya da mikroçevreye yönelik tedavi yaklaşımlarının, endometrial karsinomlarda prognozu belirleyebileceğini söyleyebiliriz.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışma grubunu oluşturan 37 olgunun 34'ü endometrioid tip (16 adet FIGO grade I, 4 adet grade II, 1 adet grade III), 1'i şeffaf hücreli (grade III), 1'i müsinöz (grade III) ve 1'i seröz papiller (grade III) tip adenokarsinomdu.
- Otuz dört TAH+BSO materyalinin 28'inde (%82.3) myometrial invazyon mevcuttu. Bunların 10'unda (%37) myometrial invazyon %50'den fazla bulundu.
- İmmünohistokimyasal olarak c-kit antikoruna ile tümör hücrelerinde 37 olgunun 23'ünde (%62.1) boyanma saptandı. Yirmi üç olgunun 22'si endometrioid tip, 1'i seröz papiller tip adenokarsinomdu.
- Grade'ler arasında c-kit boyanma varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- C-kit boyanma varlığı ile myometrial invazyon varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. Myometrial invazyonu olan olgularda c-kit'in hafifçe daha yüksek oranda eksprese olduğu görüldü.
- Otuz yedi olgunun 20'sinde (%54) MHY ortalama 15 hücreden fazla idi. Bu 20 olgunun %80'inde (16 olgu) myometrial invazyon mevcuttu.
- MHY ile myometrial invazyon varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptandı. MHY negatif olgularda myometrial invazyon görülme olasılığı, MHY pozitif olgulardan anlamlı düzeyde yüksekti.
- MHY, grade2ler arasında anlamlı derecede farklı bulundu. Grade I ve grade III olgular arasında, grade II ve grade III arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken aynı ilişki grade I ve grade II arasında bulunamadı.
- MHY ile c-kit boyanma varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. C-kit pozitif olguların MHY açısından pozitif olma olasılığı yüksekti.
- MDY 25-134 arasında değişen değerlerde bulundu.
- MDY ile myometrial invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Myometrial invazyon derinliği arttıkça MDY değerleri artmaktaydı.
- MHY ile MDY arasında anlamlı bir istatistiksel ilişki saptanmadı.

Endometrial karsinom olgularında prognozu belirlemede kullanılan standart kriterlerin yanısıra MDY, MHY ve c-kit ekspresyonu önemli birer alternatif olabilir. Ancak bunlar diğer prognostik parametrelerle birlikte kullanılmalıdır. Mast hücreleri ve bununla ilişkili anjiogenez, endometrium kanserlerinin tedavisinde yeni ufuklar açabilir. Bunun için daha fazla sayıda,

yüksek grade ve evreye sahip hasta grupları ile çalışılmalı ve daha çok prospektif çalışma yapılmalıdır.

VII. KAYNAKLAR

1. Crum CP. The female genital tract. In: Kumar, Abbas, Fausto. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th ed, China: Elsevier Saunders, 2005: 1059-1117
2. www.saglik.gov.tr: erişim tarihi:14.04.2006
3. Majumder S, Brown K, Qiu FH, Besmer P. C-kit protein, a transmembrane identification in tissues and characterization. Mol Cell Biol 1988; 8: 4496-903
4. Migliaccio G, Migliaccio AR, Valinsky J, et al. Stem cell factor induces proliferation and differentiation of highly enriched murine hemapoietic cells. Proc Natl Acad Sci USA 1991; 88: 7420-7424
5. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Paraffin section detection of the c-kit gene production (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. Hum Path 1998; 28: 498-504
6. Tajima F, Kawatani T, Ishiga K, Nanba E, Kawasaki H. Serum soluble c-kit receptor and expression of c-kit protein and mRNA in acute myeloid leukemia. Eur J Haematol 1998; 60: 289-296
7. Palumbo C, Van Roozendaal K, Gillis AJ, et al. Expression of the PDGF α -receptor 1.5 kb transcript, OCT-4, and c-KIT in human normal and malignant tissues. Implications for the early diagnosis of testicular germ cell tumours and for our understanding of regulatory mechanisms. J Pathol 2002; 196: 467-477
8. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. Am J Surg Pathol 2000; 24: 1339-1352
9. Palmu S, Soderstrom KO, Quazi K, Isola J, Salminen E. Expression of C-KIT and HER-2 tyrosine kinase receptors in poor-prognosis breast cancer. Anticancer Res. 2002; 22: 411-414
10. Wang L, Felix JC, Lee JL, et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. Gynecol Oncol 2003; 90: 402-406
11. Rushing RS, Shajahan S, Chendil D, et al. Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation(s) in exon 11 or 17 of c-KIT. Gynecol Oncol 2003; 91:

- 12.** Winter WE, Seidman JD, Krivak TC, et al. Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 3-8
- 13.** Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. C-Kit expression in patients with uterine leiomyosarcomas: A potential alternative therapeutic treatment. *Clinical Cancer Research* 2004; 10: 3500-3503
- 14.** Leath CA, Straughn JM, Conner MG, et al. Immunohistochemical evaluation of the c-kit proto-oncogene in sarcomas of the uterus. A case series. *The J Reprod Med*, 2004; 49: 71-75
- 15.** Raspollini MR, Villanucci A, Amunni G, et al. C-kit expression in leiomyosarcomas of the uterus. An immunocytochemical study on 29 cases of malignant smooth muscle tumors of the uterus. *J Chemother* 2003; 15: 81-84
- 16.** Klein WM, Kurman RJ. Lack of expression of c-kit protein (CD117) in mesenchymal tumors of uterus and ovary. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 181-184
- 17.** Oliva E, Young RH, Amin MB, Clement PB. An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle of the uterus. A study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies. *Am J Surg Pathol* 2002; 22: 181-184
- 18.** Elmore LW, Domson K, Moore JR, Kornstein M, Burks RT. Expression of c-Kit (CD117) in benign and malignant human endometrial epithelium. *Arch Path Lab Med* 2001; 125: 146-151
- 19.** Alkushi A, Irving J, Hsu F, et al. Immunoprofile of cervical and endometrial adenocarcinomas using a tissue microarray. *Virchows Arch* 2003; 442: 271-277
- 20.** Cho NH, Park YK, Kim YT, Yang H, Kim SK. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. *Fertility and Sterility* 2004; 81: 403-407
- 21.** Matsuda R, Takahashi T, Nakamura S, et al. Expression of the c-kit protein in human solid tumors and in corresponding fetal and adult normal tissues. *Am J Pathol*. 1993; 142: 339-346
- 22.** Natali PG, Nicotra MR, Sures I, Santaro E, Bigotti A, Ullrich A. Expression of c-kit receptor in normal and transformed human nonlymphoid tissues. *Cancer Res*. 1992; 52: 6139-6143
- 23.** Kauma S, Huff T, Krystal GW, Ryan J, Takacs P, Turner T. The expression

of stem cell factor and its receptor, c-kit in human endometrium and placental tissues during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1261-1266

24. Scobie JV, Acs G, Bandera CA, et al. C-Kit immunoreactivity in endometrial adenocarcinomas and its clinicopathologic significance. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 149-155

25. Slatter A, Smallman LA, Drake-Lee AB. Increase in epithelial mast cell numbers in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. *J Laryngol Otol* 1996; 110: 929-933

26. Dabiri S, Huntsman D, Makretsov N, et al. The presence of stromal mast cells identifies a subset of invasive breast cancers with a favorable prognosis. *Mod Pathol*. 2004; 17: 690-695

27. Ribatti D, Crivellato E, Roccaro AM, Ria R, Vacca A. Mast cell contribution to angiogenesis related to tumour progression. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 16-60

28. Ribatti D, Finato N, Crivellato E, et al. Neovascularization and mast cell with tryptase activity increase simultaneously with pathologic progression in human endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1961-1965

29. Mazurek A, Kuc P, Terlikowski S, Laudanski T. Evaluation of tumor angiogenesis and thymidine phosphorylase tissue expression in patients with endometrial cancer. *Neoplasma* 2006; 53: 242-246

30. Ronnett BM, Zaino RJ, Ellenson LH, Kurman RJ. Endometrial karsinom. In: Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 5th ed, USA: Springer, 2002: 501-559

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

32. Ramirez NC, Lawrence WD. Uterus. In: Weidner, Cote, Suster, Weiss. *Modern Surgical Pathology Volume 2*. Hong Kong: Saunders, 2003: 1327-1377

33. Tavassoli FA, Devilee P. Tumours of the uterine corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Germany: IARC Press, 2003: 217-257

34. 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

- 35.** Na HJ, Jeong HJ, Hwang WJ, Cho KH, Kim HM. Effect of poncirus fructus on stem cell factor-induced mast cell migration. *Pharmacol Res* 2003; 48: 267-271
- 36.** Hendrickson MR, Longacie TA, Kempson RL. The uterine corpus. In: Mills, Carter, Greenson, Oberman, Reuter, Stoler. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Volume 3. 4th ed, India: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 2435-2542
- 37.** 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
- 38.** Burkley CH, Fox H. Carcinoma of the endometrium (endometrial müllerian epithelial tumours). In: Burkley CH, Fox H. *Biopsy Pathology of the Endometrium*. 2th ed, Italy: Arnold, 2002: 145-172
- 39.** Labonte S, Tetu B, Boucher D, Larue H. Transitional cell carcinoma of the endometrium associated with a benign ovarian Brenner tumor: a case report. *Hum Pathol* 2001; 32: 230-232
- 40.** Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. Volume 2. 9th ed, China: Mosby, 2004: 1483-1761
- 41.** Pandya NM, Dhalla NS, Santani DD. Angiogenesis-a new target for future therapy. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 265-274
- 42.** Junior GC, Puglisi F, Azambuja E, Saghir NSE, Awada A. Angiogenesis and cancer: a cross-talk between basic science and clinical trials (the "do ut des" paradigm). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 40-50
- 43.** Folkman J. Tumor angiogenesis : therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186
- 44.** Shijubo N, Kojima H, Nagata M, et al. Tumor angiogenesis of non-small cell lung cancer. *Microsc Res Tech* 2003; 60: 186-198
- 45.** Cao Y. Tumor angiogenesis and therapy. *Biomed Pharmacother* 2005; 59: 340-343
- 46.** Batra S, Perelman N, Luck LR, Shimada H, Malik P. Pediatric tumor cells express erythropoietin and a functional erythropoietin receptor that promot angiogenesis and tumor cell survival. *Lab Invest* 2003; 83: 1477-1487
- 47.** Weinstat S, Steeg PS. Angiogenesis and colonisation in the tumor metastatic process: basic and applied advances. *FASEB J* 1994; 8: 401-407

- 48.** Acikalin MF, Öner Ü, Topçu İ, Yaşar B, Kiper H, Çolak E. Tumour angiogenesis and mast cell density in the prognostic assessment of colorectal carcinomas. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 162-169
- 49.** Schmandt RE, Broaddus R, Lu KH, et al. Expression of c-ABL, c-KIT and platelet-derived growth factor receptor- β in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium. *Cancer* 2003; 98: 758-764
- 50.** Reber L, Da Silva CA, Frossard N. Stem cell factor and its receptor c-kit as targets for inflammatory diseases. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 327-340
- 51.** Feng H, Sandlow JI, Sandra A. Expression and function of the c-kit proto-oncogene protein in mouse sperm. *Biol Reprod* 1997; 57: 194-203
- 52.** Gibson PC, Cooper K. CD117 (KIT): A diverse protein with selective applications in surgical pathology. *Adv Anat Pathol* 2002; 9: 65-69
- 53.** Tonary AM, Macdonald EA, Faught W, Senterman MK, Vanderhyden BC. Lack of expression of c-KIT in ovarian cancers is associated with poor prognosis. *Int J Cancer* 2000; 89: 242-250
- 54.** Kitamura Y, Yokoyama M, Matsuda H, Ohno T, Mori KJ. Spleen colony forming cell as common precursor for tissue mast cells and granulocytes. *Nature* 1981; 291: 159-160
- 55.** Prussin C, Metcalfe DD. IgE, mast cell, basophils and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 486-494
- 56.** Nienartowicz A, Lotowska MES, Cyrta EJ, Lemancewicz D. Mast cell in neoangiogenesis. *Med Sci Monit* 2006; 12: 53-56
- 57.** Mitsui H, Furitsu T, Dvorak AM, et al. Development of human mast cell from umbilical cord blood cells by recombinant human and murine c-kit ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 90: 753-759
- 58.** Galli SC, Tsai M, Wershil BK. The c-kit receptor, stem cell factor and mast cells: what each is teaching us about the others. *Am J Pathol* 1993; 142: 965-974
- 59.** Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis-correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8
- 60.** Menczer J, Kravtsov V, Levy T, Berger E, Glezerman M, Avinoach H. Expression of c-kit in uterin carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 210-215

- 61.** Slomovitz BM, Broaddus RR, Schmandt R, et al. Expression of imatinib mesylate-targeted kinases in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 32-36
- 62.** Lucas DR, Al-Abbadi M, Tabaczka P, et al. C-KIT expression in desmoid fibromatous. Comparative immunohistochemical evaluation of two commercial antibodies. *Am J Clin Pathol* 2003; 119: 339-45
- 63.** Boldrini L, Ursino S, Gisfredi S, et al. Expression and mutational status of c-kit in small-cell lung cancer: prognostic relevance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 4101-4108
- 64.** Geller MA, Argenta P, Bradley W, et al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 632-636
- 65.** Yared MA, Middleton LP, Bernstam FM, Cristofanilli M, Sahin AA. Expression of c-kit Proto-Oncogene product in breast tissue. *Breast J* 2004; 10: 323-327
- 66.** Natali PG, Nicotra MR, Sures I, et al. Breast cancer is associated with loss of the c-kit oncogene product. *Int J Cancer* 1992; 52: 713-717
- 67.** Natali PG, Berlingieri MT, Nicotra MR, et al. Transformation of thyroid epithelium is associated with loss of c-kit receptor. *Cancer Res* 1995; 55: 1787-1791
- 68.** Diallo R, Rody A, Jackisch C, et al. C-kit expression in ductal carcinoma in situ of the breast: co-expression with HER-2/neu. *Hum Pathol* 2006; 37: 205-211
- 69.** Stefanou D, Batistatou A, Zioga A, Arkoumani E, Papachristou DJ, Agnantis NJ. Immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and C-KIT in cutaneous melanocytic lesions. *Int J Surg Pathol* 2004; 12: 133-138
- 70.** Burger H, Bakker MA, Stoter G, Verweij J, Nooter K. Lack of c-kit exon 11 activating mutations in c-KIT/CD117-positive SCLC tumour specimens. *Eur J Cancer* 2003; 39: 793-79
- 71.** Tanaka S, Tanaka H, Yamamoto T, et al. Immunohistochemical demonstration of c-Kit protooncogene product in gallbladder cancer. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 228-234

- 72.** Petit A, Castillo M, Santos M, Mellado B, Alcover JB, Mallofre C. KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 676-678
- 73.** Castillo M, Petit A, Mellado B, Palacin A, Alcover JB, Mallofre C. C-kit expression in sarcomatoid renal cell carcinoma: potential therapy with imatinib. *J Urol* 2004; 171: 2176-2180
- 74.** Pan CC, Chen PC, Chiang H. Overexpression of KIT (CD117) in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma. *J Clin Pathol* 2004; 121: 878-883
- 75.** Strobel P, Hartmann M, Jakob A, et al. Thymic carcinoma with overexpression of mutated KIT and the response to imatinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2625-2626
- 76.** Steed H, Oza A, Chapman WB, Yaron M, De Petrillo D. Female adnexal tumor of probable wolffian origin: a clinicopathological case report and a possible new treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 546-550
- 77.** Tsujimura T. Role of c-kit receptor tyrosine kinase in the development, survival and neoplastic transformation of mast cell. *Pathol Int* 1996; 46: 933-938
- 78.** Pardananani A, Akin C, Valent P. Pathogenesis, clinical features and treatment advances in mastocytosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2006; 19: 595-615
- 79.** Babina M, Rex C, Guhl S, et al. Baseline and stimulated turnover of cell surface c-kit expression in different types of human mast cell. *Exp Dermatol* 2006; 15 :530-537
- 80.** Droogendijk HJ, Nelemans HJCK, Doormaal JJ, Orange AP, Loosdrecht AA, Daele PLA. Imatinib mesylate in the treatment of systemic mastocytosis. *Cancer* 2006; 107: 345-351
- 81.** Verstovsek S, Akin C, Manshouri T, et al. Effects of AMN107, a novel aminopyrimidine tyrosine kinase inhibitor, on human mast cell bearing wild-type or mutated codon 816 c-kit. *Leuk Res* 2006; 2466: 6-11
- 82.** Imada A, Shijubo N, Kojima H, Abe S. Mast cell correlate with angiogenesis and poor outcome in stage I lung adenocarcinoma. *Eur Respir J* 2000; 15 1087-93

- 83.** Terada T, Matsunaga Y. Increased mast cell in hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2000; 33: 961-966
- 84.** Takanami I, Takeuchi K, Naruke M. Mast cell density is associated with angiogenesis and poor prognosis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer* 2000; 88: 2686-2692
- 85.** Tuna B, Yorukoglu K, Unlu M, Mungan MU, Kirkali Z. Association of mast cell with microvessel density in renal cell carcinomas. *Eur Urol* 2005; 1141: 5-9
- 86.** Bowrey PF, King J, Magarey C, et al. Histamine, mast cells and tumour cell proliferation in breast cancer: does preoperative cimetidine administration have an effect? *Br J Cancer* 2000; 82: 167-170.
- 87.** Caruso RA, Ieni A, Fabiano V, Basile G, Inferrera C. Perivascular mast cells in advanced gastric adenocarcinomas: an electron microscopic study. *Anticancer Res* 2004; 24: 2257-2263
- 88.** Jiang YA, Zhang YY, Luo HS, Xing SF. Mast cell density and the context of clinicopathological parameters and expression of p185, estrogen receptor, and proliferating cell nuclear antigen in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1005-1008
- 89.** Benitez-Bribiesca L, Wong A, Utrera D, Castellanos E. The role of mast cell tryptase in neoangiogenesis of premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 106-112
- 90.** Aydın O, Düşmez D, Cinel L, Doruk E, Kanık A. Immunohistochemical analysis of mast cell numbers in the intratumoral and peritumoral regions of prostate carcinoma compared to benign prostatic hyperplasia. *Pathol Res Pract* 2002;198: 267-271
- 91.** Ch'ng S, Wallis RA, Yuan L, Davis PF, Tan ST. Mast cell and cutaneous malignancies. *Mod Pathol* 2006; 19: 149-159
- 92.** Elpek GO, Gelen T, Aksoy NH, et al. The prognostic relevance of angiogenesis and mast cells in squamous cell carcinoma of the oesophagus. *J Clin Pathol* 2001; 54: 940-944
- 93.** Guetz GD, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. *Br J Cancer* 2006; 94: 1823-1832

- 94.** Iamaroon A, Pongsiriwet S, Jittidecharaks S, Pattanaporn K, Prapayasatok S, Wanachantararak S. Increase of mast cells and tumor angiogenesis in oral squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2003; 32:195-199
- 95.** Sawatsubashi M, Yamada T, Fukushima N, Mizokami H, Tokunaga O, Shin T. Association of vascular endothelial growth factor and mast cells with angiogenesis in laryngeal squamous cell carcinoma. *Virchows Arch* 2000; 436: 2438
- 96.** Tataroğlu C, Kargı A, Özkal S, Eşrefoğlu N, Akkoçlu A. Association of macrophages, mast cell and eosinophil leukocytes with angiogenesis and tumor stage in non-small cell lung carcinomas (NSCLC). *Lung Cancer* 2004; 43: 47-54
- 97.** Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, et al. Association of mast cell with tumor angiogenesis in esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2001; 14: 135-138
- 98.** Kaku T, Kamura T, Kinukawa N, et al. Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 741-747
- 99.** Ozalp S, Yalcin OT, Acikalin M, Tanir HM, Oner U, Akkoyunlu A. Microvessel density (MVD) as a prognosticator in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 305-308
- 100.** Erdem O, Erdem M, Dursun A, Akyol G, Erdem A. Angiogenesis, p53 and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22: 254-260
- 101.** Valente G, Mamo C, Bena A, et al. Prognostic significance of microvessel density and vascular endothelial growth factor expression in sinonasal carcinomas. *Hum Pathol* 2006; 37: 391-400
- 102.** Elagöz S, Eğilmez R, Koyuncu A, Muslehiddinoğlu A, Arıcı S. The intratumoral microvessel density and expression of bFGF and nm23-H1 in colorectal cancer. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 21-27
- 103.** Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et al. Microvessel density in ovarian carcinoma: computer image analysis in patients with shorter and longer survival. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 844-849
- 104.** Gong Y, Sun X, Huo L, Wiley EL, Rao MS. Expression of cell adhesion molecules, CD44s and E-cadherin and microvessel density in invasive micropapillary carcinoma of the breast. *Histopathology* 2005; 46: 24-30

VIII. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABF	Anjiogenik büyüme faktörleri
CD31	Cluster Designation (Endotel hücre yüzey antijeni)
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EPH	Endotelyal prekürsör hücre
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GİST	Gastrointestinal stromal tümör
H-E	Hematoksilen-eozin
IgE	İmmünglobulin E
IL	İnterlökin
KGS	Kadın genital sistemi
MDY	Mikrodamar yoğunluğu
Mh	Mast hücreleri
MHY	Mast hücre yoğunluğu
PBS	Fosfat buffered solüsyonu
PCNA	Proliferating cell nuclear antigen (Çoğalan hücre nükleer antijeni)
SCC	Skvamöz hücreli karsinom
SCF	Stem cell factor (Kök hücre faktörü)
TAH+BSO	Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

IX. ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller

	Sayfa No
Şekil 1 (Anjiogenezis s¼reci)	22
Şekil 2 (A: C-kit resept¼r¼n¼n yapısı. B: SCF homodimerinin c-kite bağlanarak dimerizasyon ve otofosforilasyona yol açması)	24
Şekil 3 (Otuz yedi endometrial adenokarsinom olgusunda MHY'e g¼re ortalama MDY değerleri)	38
Şekil 4 (Otuz yedi endometrial adenokarsinom olgusunda diferansiyasyon derecelerine g¼re ortalama MDY değerleri)	40
Şekil 5 (Otuz yedi endometrial adenokarsinom olgusunda myometrial invazyon varlığına g¼re ortalama MDY değerleri)	41

Resimler

Resim 1 (İyi diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda c-kit ile orta Şiddette subn¼kleer boyanma (c-kitx200))	34
Resim 2 (Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda c-kit ile hafif Şiddette sitoplazmik boyanma (c-kitx400))	34
Resim 3 (İyi diferansiye endometrioid adenokarsinomda sayıca artmış c-kit pozitif mast h¼creleri (c-kitx200))	36
Resim 4 (Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinomda sayıca artmış c-kit pozitif mast h¼creleri (c-kitx400))	36
Resim 5 (Orta derecede diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda artmış mikrodamar yoğunluğu (CD31x40))	39
Resim 6 (İyi diferansiye endometrioid adenokarsinom olgusunda artmış mikrodamar yoğunluğu (CD31x200))	39

X. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar

	Sayfa No
Tablo 1 (Endometrial karsinomların DSÖ 2002 Sınıflaması)	10
Tablo 2 (Anjiogenezisi uyaran ve baskılayan faktörler)	21
Tablo 3 (Olguların patolojik ve immünohistokimyasal verileri)	32
Tablo 4 (Olguların gradelerine göre c-kit ile boyanma dağılımı)	33
Tablo 5 (C-kit ekspresyonu ile MHY arasındaki ilişki)	35
Tablo 6 (C-kit ekspresyon varlığı ile myometrial invazyon ilişkisi)	35
Tablo 7 (Gradelere göre MHY dağılımı)	37
Tablo 8 (Mast hücre yoğunluğu ile myometrial invazyon arasındaki ilişki)	37
Tablo 9 (Mast hücre yoğunluğuna göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı)	38
Tablo 10 (Olguların diferansiyasyon derecelerine göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı)	38
Tablo 11 (Myometrial invazyona göre ortalama MDY değerlerinin dağılımı)	40

