



T.C.

MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİUM ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ
ve ADENOKARSİNOMLARINDA PTEN VE PIK3CA
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat TOPRAK

PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ

HATAY – 2014

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

ENDOMETRİUM ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ
ve ADENOKARSİNOMLARINDA PTEN VE PIK3CA
EKSPRESYONUNUN PROGNOSTİK FAKTÖRLERLE
İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat TOPRAK
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyonu
Birimi tarafından 11521 proje numarası ile desteklenmiştir

TEZ ONAY SAYFASI
T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**Tez Adı: Endometrium Atipili Kompleks Hiperplazi Ve
Adenokarsinomlarında PTEN ve PIK3CA Ekspresyonunun
Prognostik Faktörlerle İlişkisi**

Tezi Hazırlayanın Adı: Dr. Serhat TOPRAK

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

.....
Prof.Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Mehmet YALDIZ
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

.....
Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Mehmet YALDIZ
2. Doç.Dr. Sibel HAKVERDİ
3. Doç Dr. Esin ATİK

III-İÇİNDEKİLER

III-

III-İÇİNDEKİLER	İİİ
IV-TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	VI
V-RESİM LİSTESİ.....	VIII
VI-KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ	IX
VII-İTHAF.....	XI
VIII-TEŞEKKÜR.....	XII
IX-ÖZET	XIII
X-ABSTRACT.....	XIV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Uterus embriyoloji:	4
2.2. Uterus anatomi:	4
2.3. Normal endometriyum morfolojisi ve fizyolojisi.....	8
2.3.1. Proliferatif dönem	8
2.3.2. Sekretuar dönem:.....	9
2.4. Endometrial karsinomun prekürsör lezyonları	10
2.4.1. Endometrial hiperplazi.....	10
2.4.2. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN)	16

2.4.3. Endometrial intraepitelyal karsinom	18
2.5. Endometrial karsinom	19
2.5.1. İnsidans	19
2.5.2. Etiyoloji	20
2.5.3. Endometrial karsinomlarda morfolojik sınıflaması	22
2.5.4. Endometrioid tip endometriyal karsinom.....	22
2.5.5. American joint committee on cancer (AJCC) TMN kategorileri ve FİGO evreleri sınıflaması	25
2.5.6. Endometrioid tip adenokarsinom varyantları.....	28
2.5.6.1. Skuamöz diferansiasyon gösteren varyant	28
2.5.6.2. Villoglandüler varyant.....	28
2.5.6.3. Silialı hücreli varyantta	28
2.5.6.4. Sekretuar varyant	29
2.5.7. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	29
2.5.8. Endometriyal karsinomda prognostik faktörler	29
2.5.8.1. İmmünohistokimyasal prognostik faktörler	31
2.5.8.2. Onkogenler:	32
2.5.8.3. Proliferasyon belirleyicileri:.....	33
2.5.8.4. Protein yapısındaki prognostik belirleyiciler:	34
2.5.8.5. Enzim yapısındaki prognostik belirleyiciler:.....	34
2.5.8.6. Anjiogenezis	35
2.5.9. Endometrioid karsinomda tedavi	35
2.6. PTEN ve PI3kinaz /AKT sinyal yolağı	36
2.6.1. PTEN	36
2.6.2. PI3 kinaz	38

2.6.3. PIK3CA (Fosfatidil İnositol 3 Kinaz Katalitik Alfa) geni	39
2.6.4. PI3K/AKT sinyal iletim yolu.....	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	45
3.1. Hasta seçimi.....	45
3.2. İncelenen parametreler.....	46
3.3. Parametrelerin değerlendirilmesi.....	47
3.4. İmmünohistokimyasal çalışma	47
3.5. PTEN antikoru ile boyanmanın yorumlanması	47
3.6. PIK3C antikoru ile boyanmanın yorumlanması.....	49
3.7. İstatistiksel analiz.....	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR.....	67
8. ÖZGEÇMİŞ.....	76
Daha Önceki Görev Yerleri.....	76
Katıldığı Kurslar	76
Katıldığı Kongreler	77
Üyelikler.....	77

IV-TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLO 1-ENDOMETRİAL HİPERPLAZİ İÇİN ÖNERİLEN BAZI SINIFLANDIRMALARIN KARŞILAŞTIRILMASI (26-33).	11
TABLO 2-ENDOMETRİYAL HİPERPLAZİLERİN DOĞAL SEYRİ VE MALİGN DÖNÜŞÜMÜ(WHO-94).	12
TABLO 3-ENDOMETRİAL HİPERPLAZİLERDE SINIFLAMA SİSTEMLERİ.	17
TABLO 4-EİN TANI KRİTERLERİ.....	17
TABLO 5-ENDOMETRİAL KARSİNOMUN PATOJENİK ÖZELLİKLERİ.	21
TABLO 6-EK' LARDA 2003-DÜNYA SAĞLIK ÖRGÜTÜ SINIFLAMASI.....	22
TABLO 7-FIGO YAPISAL DERECELENDİRME.	23
TABLO 8- FIGO NÜKLEER DERECELENDİRME.	23
TABLO 9-ULUSLARARASI JİNEKOLOJİ VE ONKOLOJİ FEDERASYONU EVRELEME (FIGO 2009).....	26
TABLO 10-PRİMER TÜMÖR (T) CERRAHİ PATOLOJİK BULGULAR	26
TABLO 11-BÖLGESEL LENF NODLARI (N)	27
TABLO 12-UZAK METASTAZLAR (M).....	27
TABLO 13-ANATOMİK EVRE / PROGNOSTİK GRUPLAR	27
TABLO 14-HİSTOLOJİK DERECE (G)	28

TABLO 15-UTERİN VE EKSTRAUTERİN FAKTÖRLER;	29
TABLO 16- ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN YAŞ ORTALAMALARI	45
TABLO 17- OLGULARIN MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİ	46
TABLO 18- OLGULARIN FİGO EVRE VE DERECE SAYILARI	46
TABLO 19- ÇALIŞMAYA ALINAN OLGULARIN YAŞ ORTALAMASI	51
TABLO 20-KAH VE EEK LU OLGULARDA PTEN EKSPRESYONU	51
TABLO 21- KAH VE EEK LU OLGULARDA PIK3C EKSPRESYONU	52
TABLO 22- EEK LU OLGULARDA YAŞ İLE PTEN EKSPRESYONU	52
TABLO 23- EEK LU OLGULARDA YAŞ İLE PIK3C EKSPRESYONU	53
TABLO 24- EEK LU OLGULARDA TÜMÖR BOYUTU İLE PTEN EKSPRESYONU	53
TABLO 25-EEK LU OLGULARIN TÜMÖR BOYUTU PIK3C EKSPRESYONU.....	53
TABLO 26- EEK LU OLGULARDA MYOMETRİAL İNVAZYON DURUMUNA GÖRE PTEN EKSPRESYON	53
TABLO 27-EEK LU OLGULARDA MYOMETRİAL İNVAZYON DERİNLİĞİ VE PIK3C EKSPRESYON	54
TABLO 28- EEK LU OLGULARDA FIGO DERECE PTEN EKSPRESYONU	54
TABLO 29- EEK LU OLGULARDA FIGO DERECE İLE PIK3C EKSPRESYONU	54
TABLO 30- EEK'LU OLGULARDA LENFOVASKÜLER İNVAZYON DURUMUNA GÖRE PTEN EKSPRESYONU	55
TABLO 31- EEK LU OLGULARDA LENFOVASKÜLER İNVAZYON DURUMUNA GÖRE PIK3C EKSPRESYONU	55
TABLO 32- EEK OLGULARDA LENF NODU TUTULUMU VE PTEN EKSPRESYONU	56
TABLO 33-EEK OLGULARDA LENF NODU TUTULUMU VE PIK3C EKSPRESYONU	56
TABLO 34- EEK LU OLGULARDA FIGO EVRESİ VE PTEN EKSPRESYON DURUMU.....	57
TABLO 35- EEK LU OLGULARDA FIGO EVRESİ VE PIK3C EKSPRESYON DURUMU.....	57
ŞEKİL 1-UTERUSUN ANATOMİK LOKALİZASYONU (18).....	5
ŞEKİL 2-UTERUSUN ÖNDEN GÖRÜNÜMÜ(18).....	5
ŞEKİL 3-UTERUSUN ARKADAN GÖRÜNÜMÜ(18).....	6
ŞEKİL 4-PTEN'İN PIP3'TI PIP2'TA DÖNÜŞTÜRMEŞİ	37
ŞEKİL 5- PI3K İZOFORMLARI	38
ŞEKİL 6- PIK3CA'NIN (FOSFATİDİL İNOSİTOL 3 KİNAZ KATALİTİK ALFA) LOKALİZASYONU(69).	39
ŞEKİL 7-P110A PROTEİN YAPISI VE MUTASYON DAĞILIMI	40
ŞEKİL 8- PROTEİN KİNAZ B/AKT YOLUNUN İŞLEVLERİ	43
ŞEKİL 9- PTEN PIP3'E YÜKSEK DERECEDE ÖZGÜDÜR VE D3 FOSFATINI İNOZİTOL HALKASINDAN AYIRIR.	44
ŞEKİL 10-EEK VE KAH'Lİ HASTALARIN YAŞ ORTALAMALARI	51
ŞEKİL 11-PTEN VE PIK3C EKSPRESYONUN MYOMETRİAL İNVAZYON (MMİ) VE KAH KARŞILAŞTIRMASI	52
ŞEKİL 12-PTEN VE PIK3C NİN DERECE İLE İLİŞKİSİ	55
ŞEKİL 13-PTEN VE PIK3C NİN LENFOVASKÜLER TUTULUMA GÖRE ESPRESYON DÜZEYİ	56
ŞEKİL 14-LENF NODU TUTULUMUNA GÖRE PTEN VE PIK3C EKSPRESYONU	58
ŞEKİL 15-FİGO EVRELERİNE GÖRE PTEN VE PIK3C EKSPRESYON YÜZDESİ.....	58

V-RESİM LİSTESİ

RESİM 1-ATİPİSİZ BASİT HİPERPLAZİ	13
RESİM 2-ATİPİSİZ KOMPLEKS HİPERPLAZİ	14
RESİM 3-ATİPİLİ KOMPLEKS HİPERPLAZİ	15
RESİM 4-DERECE I ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM	23
RESİM 5-DERECE II ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM	24
RESİM 6-DERECE III ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM.....	24
RESİM 7-ENDOMETRİOİD ENDOMETRİAL ADEKARSİNOMDA PTEN POZİTİF VE PTEN NEGATİF GLANDLAR	48
RESİM 8-STROMADA PTEN POZİTİFLİĞİ, GLANDLARDA PTEN NEGATİFLİĞİ	48

RESİM 9-PIK3CA POZİTİF ENDOMETRİÖİD ENDOMETRİAL ADENOKARSİNOM GLANDLARI.....	50
RESİM 10-HİPERPLAZİ OLGUSUNDA PIK3CA POZİTİF VE NEGATİF GLANDLAR.	50

VI-KISALTMALAR VE SEMBOLLER LİSTESİ

EK	:Endomerium kanseri
EEK	:Endometrioid tip endometriyal karsinom
PTEN	:Phosphatase and tensin homolog
KAH	:Kompleks atipik hiperplazi
EİN	:Endometrial intraepitelyal neoplazi

EIC	:Endometrial intraepitelyal karsinom
PIP3	:Fosfatidil inositol trifosfat
PIK3CA	:Fosfatidil inositol 3 kinaz katalitik alfa
PI3K	:Fosfatidil inositol-3 kinaz (PI-3K)
CK	:Sitokeratin
WHO	:World Health Organisation (DÜnya Sağlık Örgütü)
mTOR	: Mammalian target of rapamycin
ISGP	:International Society of Gynecological Pathologists (Uluslararası Jinekopatologlar Birliği)
H&E	:Hematoksilen & Eozin
CIS	:Karsinoma insitu
İHK	:İmmünohistokimyasal
ABD	:Amerika Birleşik Devletleri
FIGO	:International Federation of Gynecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)
AJCC	:American Joint Committee on Cancer
TNM	:TNM Classification of Malignant Tumours
EMA	:Epitelyal Membran Antijen
CEA	:Karsinoembriyonik antijen
ER	:Östrojen (Estrogen) reseptör
PR	:Progesteron reseptörü
HER-2	:Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
AgNOR	:Nucleolar organizer region
PCNA	:Proliferating cell nuclear antigen
GSH-Px	:Glutasyon peroksidaz aktivitesi
RTK	:Reseptör tirozin kinaz
PP14	:Plasental protein-14
PDK	:Phosphoinositide-dependent kinase

VEGF	:Vasküler endoteliyal büyüme faktörü
PKB	: Protein Kinase B
EGFR	:Epidermal büyüme faktörü
PDGFR	:Plateled-derived growth faktör reseptör (trombositten türemiş büyüme faktörü reseptörü)
IGFR	:İnsülin benzeri büyüme faktörü reseptörü
VPS	:Volume percentage stroma
SDSNA	:Standard deviation of short nuclear axis
OSD	:Outer Surface Area
MMP	:Matriks metalloproteinazları

VII-İTHAF

Sevgili eşim Nuray biricik kızlarım Seray ve Sarya' ya.

VIII-TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım; Prof. Dr. Mehmet YALDIZ, Doç. Dr. Esin ATİK, Yrd. Doç.Dr. Hasan GÖKÇE, Yrd. Doç. Dr. Tümay ÖZGÜR'e,

Tez çalışmamda, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Doç. Dr. Sibel HAKVERDİ'ye,

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımları için Halk sağlığı Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Tacettin İNANDI'ya,

Olgulara ait dokuların kesit alınmasından immünohistokimya boyaması aşamalarında özverili, titiz çalışmaları ayrıca tüm eğitim süreci boyunca sağladıkları kolaylıklar için Işıl KÜNEFECİ, Adurrahman AKDAĞ ve İsmail SARIÇAM arkadaşlarıma,

Rapor-bölüm sekreterlerimize ve tüm bölüm çalışanlarına,

Asistanlık sürecini paylaştığım, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, bölümümüzden mezun olmuş ve halen asistan olarak görev yapan arkadaşlarıma,

Verdiği destek için eşime, bu günlere gelmemi sağlayan aileme ve neşe kaynağım çocuklarıma teşekkürlerimi sunarım.

IX-ÖZET

Amaç: Endometrium atipili kompleks hiperplazi (KAH) ve endometrioid endometrial adenokarsinomlarında (EEK), PTEN (Phosphatase and tensin homolog) ve PIK3CA (Fosfatidil inositol 3 kinaz katalitik alfa) ekspresyonun prognostik faktörlerle ilişkisini araştırmak.

Yöntem: Atipili kompleks hiperplazi ve çeşitli evrelerde EEK tanısı almış hastalara ait parafin blokların immünohistokimyasal olarak PTEN ve PIK3C

antikorları ile boyanma sonuçlarının prognostik faktörlerle ilişkilerinin istatistiksel olarak saptanması.

Bulgular: PTEN ekspresyon kaybını KAH'de %28, EEK'de %86 olarak, EEK da derece I, II, III te sırasıyla %92,3, %81,5,%90, FİGO evre IA, IB, II, IIIA, IIIC1, ve IVB de sırasıyla %84,6, %86,4, %100, %100, %80, %100, myometrial invazyon derinliği <1/2 olanlarda %86,2, >1/2'den fazla olanlarda %85,7, lenfovasküler invazyonu mevcut olanlarda %100, olmayanlarda %82,1 bulduk.

PIK3C ekspresyonu KAH'da %4, EEK'da %68 olarak, EEK da derece I, II, III'te sırasıyla %84, %66,7, %50, FİGO evre IA, IB, II, IIIA, IIIC1, ve IVB de sırasıyla, %65, %76,9, %0, %66,7, %80, %50, myometrial invazyon derinliği >1/2 olanlarda %71,4, <1/2 olanlarda %65,5, lenfovasküler invazyonu mevcut olanlarda %72,7, olmayanlarda % 66,7 oranında bulduk.

Sonuçlar: PTEN ekspresyon kaybının EEK'lu olgularda, KAH'li olgulara daha yüksek olduğu, PTEN ekspresyonun histolojik derece ile ilişkili olmadığı, evre artıkça PTEN ekspresyonun azaldığı, PIK3C ekspresyonun tümör derecesi, evresi, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon, myometrial invazyon derinliği gibi kötü prognostik faktörlerin varlığında arttığı bulundu, fakat bu korelasyonun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulundu.

Anahtar kelimeler: PTEN, PIK3CA, endometrium karsinomu, kompleks atipili hiperplazi

X-ABSTRACT

Background and aim: Evaluating the relationship between PTEN (Phosphatase and tensin homolog) and PIK3CA (Fosfatidil inositol 3 kinaz katalitik alfa) expressions in Complex atypical endometrial hyperplasia (CAH) and uterin endometrioid adenocarcinomas (UEC) and the prognostic factors.

Methods: Determining statistically the relationship between prognostic factors and immunohistochemical results of PTEN and PIK3C antibodies in patients with CAH and UEC at various stages.

Results: Loss of PTEN expressions were found 28% in CAH; 86% in UEC; 92.3%, 81.5%, 90% in UEC grade I, II, III; FIGO stage IA, IB, II, IIIA, IIIC1, IVB were 84.6%, 86.4%, 100%, 100%, 80%, 100% ; the rates with myometrial invasion depth < 1/2 was 86.2% and 85.7% at >1/2; in patients with and without lymphovascular invasion were 100% and 82.1% respectively.

PIK3C expressions were found 4% in CAH; 68% UEC ; %84, %66,7, %50, UEC grade I, II, III; FIGO stage IA, IB, II, IIIA, IIIC1, IVB were 65%, 76,9%,0%, 66,7%, 80%, 50%; the rates with myometrial invasion depth < 1/2 was 65,5% and 71,4% at >1/2; in patients with and without lymphovascular invasion were 72,7% and 66,7% respectively.

Conclusion: Loss of PTEN expression in patients with UEC was found quite high compared to CAH patients. Expression of PTEN was not associated with histological grade and was found to decrease with increasing stage. Highly expression of PIK3C in the presence of poor prognostic factors such as high tumor grade and stage, lymph node involvement, lymphovascular invasion were found. But these findings were not found to be statistically significant.

Keywords: PIK3CA; PTEN Endometrial carcinoma; complex atypical endometrial hyperplasia;

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyal karsinomlar (EK) kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörü olup, kadınlarda dünya genelinde en yaygın yedinci ve gelişmiş ülkelerde meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra dördüncü kanserdir (1). Endometriyal karsinomlar tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Endometriyal karsinogenezin iki yolu için iki tip prekürsör lezyon tarif edilmiştir (2-5).

Tip I endometriyal karsinomlar kronik anovulasyon ya da östrojen replasman tedavisi öyküsüne sahip 40-60 yaşları arasındaki genç hasta grubunda görülür. Genellikle iyi diferansiye, myometriyum invazyonu olmayan ve endometriyal hiperplazi ile ilişkili olan karsinomlardır. Bu grubun prototipi endometrioid tip endometriyal karsinom (EEK) olup müsinöz ve sekretuar karsinomlar da bu gruba dahildir. Endometrioid tipte endometriyal karsinom için prekürsör lezyon atipik hiperplazidir (2, 3, 6-9).

Tip II endometriyal karsinomlar ise hiperplazi ve östrojen fazlası ile ilişkisi olmayan kötücül tümörlerdir. Bunlar endometriyal atrofi zemininden gelişirler. Hastalar daha çok postmenapozal dönemde olup, tip I tümörlere göre daha ileri yaştaadır. Genellikle östrojen ve progesteron negatif, p53 pozitif tümörlerdir. Ki-67 proliferasyon indeksleri yüksektir. Tanı sırasında derin myometriyal invazyon gösterme eğiliminde olan kötü prognozlu tümörlerdir. Seröz ve berrak hücreli adenokarsinomlar ile az diferansiye karsinomlar bu gruptadırlar (2, 3, 6-9).

Phosphatase-tensin homolog (PTEN) tümör baskılayıcı gendir ve 10. kromozom üzerinde yer almaktadır (10q 23). Mutasyon veya heterozigot kaybına bağlı olarak ekspresyonunda bozulma olur. Bu bozulma endometrioid tip adenokarsinomların %83 kadarında bulunabilmektedir. Endometriyum kanseri ve prekanseröz lezyonlarında tespit edilmiş en sık mutasyona uğrayan gendir (7, 10-12).

Fosfotidil inositol-3 kinaz (PI3K) ailesi büyüme ve yaşama sinyallerinin iletiminden sorumlu proteinlerdir. PI3K'ların çeşitli subunitleri mevcuttur. Sınıf I çok iyi tanımlanmıştır, p85 ve p110 katalitik subunitlerine sahiptir. PIK3CA tarafından kodlanan bir katalitik alt birimi (p110 α) ve PIK3R1 tarafından kodlanan bir düzenleyici alt birimden (p85 α) oluşur. Sessiz hücrelerde, p85 α p110 α ile bağlanarak stabilizasyon sağlar ve p110 α katalitik inhibisyonuna da yol açmaktadırlar. PIK3CA somatik mutasyonu, endometriyal kanser dahil olmak üzere birçok tümör türlerinde ortaya çıkar, oysa somatik PIK3R1 mutasyonlar birkaç tümör türleri ile sınırlıdır (13).

Erken evre endometrium kanseri cerrahi tedavisi pelvik ve paraaortik lenfadenektomi dahil olmak üzere tam evreleme içerir. Erken evre endometrium kanseri olan kadınların çoğu sadece cerrahi ile tedavi olabilirken, hastaların az bir kısmında, derin invazyonu olan veya yüksek dereceli tümörler, lokal, bölgesel rekürrensler veya metastazlarla karşılaşacaklardır. Bu nedenle, bu hastalar için adjuvan tedaviler önerilmiştir. Radyoterapi, yerel ve bölgesel tümör nüksü riskinin azaltılmasında etkili olsa da, çalışmalar survi üzerinde bir gelişme göstermemiştir. Bu yüksek risk, erken evre hasta popülasyonunda sistemik adjuvan kemoterapinin rolü birçok randomize çalışmanın odak noktasını oluşturuyor. Buna ek olarak, atipik histoloji ile erken evre tümörlerde, papiller seröz ve berrak hücreli malignitelerde, adjuvan tedavinin rolü belirsizdir. Birçok EEK erken bir aşamada tespit edilir ve cerrahi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilirken, gelişmiş tedavi stratejileri tekrarlayan hastalık ve ileri evre EEK için gereklidir (13, 14).

Hücre büyümesi ve hayatta kalmada önemli bir rol oynayan bir sinyal yolu olan PI3K/AKT/mTOR yolunun aşırı aktivasyonu, son zamanlarda, endometriyal kanser patogeneğinde sorumlu tutulmuştur ve bu şekilde PI3K/AKT/mTOR yolun engellenmesi kanser tedavisinde ilgi çekmektedir (15).

Klinik öncesi ve klinik çalışmalar, farklı PI3K/AKT/mTOR yolu inhibitörlerinin anti-tümör etkilerinin aydınlatılmasında yarar sağlayacaktır. KRAS mutasyonlarının direnci önceden tahmin edilirken, preklinik çok sayıda çalışmada alınan veriler, PTEN kaybı veya PIK3CA genetik değişikliğinin PI3K/AKT/mTOR

yolu inhibisyonuna duyarlılık göstergeleri olabileceğini düşündürmektedir. İkinci durumda, RAS / RAF / MEK ve PI3K/AKT/mTOR yollarının kombine engellenmesi terapötik bir strateji olarak önerilmiştir. Buna ek olarak, PI3K/AKT/mTOR yolu konvansiyonel tedavilere direnç kazandırmada sorumlu tutulmuştur ve bu PI3K/AKT/mTOR yolu önleyicileri hormonal ve / veya sitotoksik maddeler ile bir arada değerlendirilmektedir (15).

Patolojide özellikle küretaj materyallerinde iyi diferansiye EEK ve KAH ayırımı çoğu zaman güçtür. Bu patolojilerin ayırımında PIK3C ve PTEN ekspresyonları yol gösterici olabilir.

Çalışmamızda küretaj ve ameliyat materyallerinde çeşitli evrelerde EEK tanısı verilmiş 50 olgu ve KAH tanısı verilmiş 25 olgu PTEN ve PIK3C ekspresyonları ve prognostik faktörlerle ilişkisini değerlendirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus embriyoloji:

Müllerian (paramezonefrik) kanallar insan embriyosunda gebeliğin yaklaşık 40'inci gününde ortaya çıkarlar. Başlangıçta kalınlaşmalar şeklinde gözlenirler, daha sonra mezonefrozun sefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çölemik epitelde invajinasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta katı hücre kortları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar. İki müllerian kanal merkezi lümen meydana getirirler. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Müllerian kanallar 63'üncü günde birleşip uterusu oluştururlar. Aralarında oluşan kontrüksiyonla korpus ve serviks bölünmeye başlarlar (16, 17).

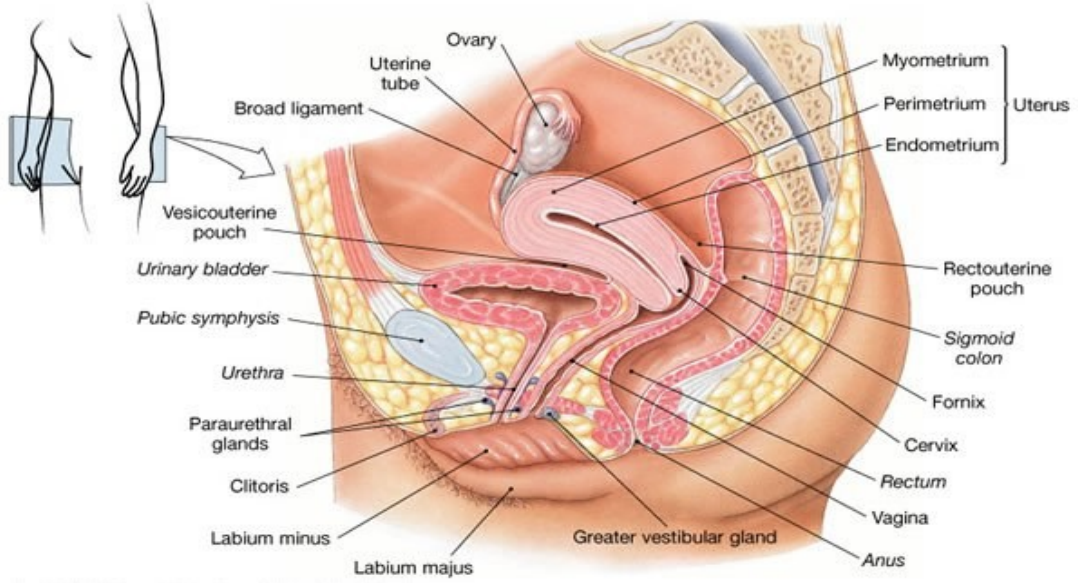
Endometrium ve myometrium mezodermal kökenlidir, postovulator 8. ve 9. hafta arasında müllerian (paramezonefrik) kanalların füzyonuna sekonder oluşur. Gebeliğin 20. haftasına kadar endometrium, kalın bir fibroblastik stroma ile desteklenen tek sıralı kolumnar epitelten oluşmaktadır. 20. haftadan sonra yüzey epitelinin alttaki stromaya invajinasyonu ile myometriuma uzanan glandular yapılar oluşur (4).

2.2. Uterus anatomi:

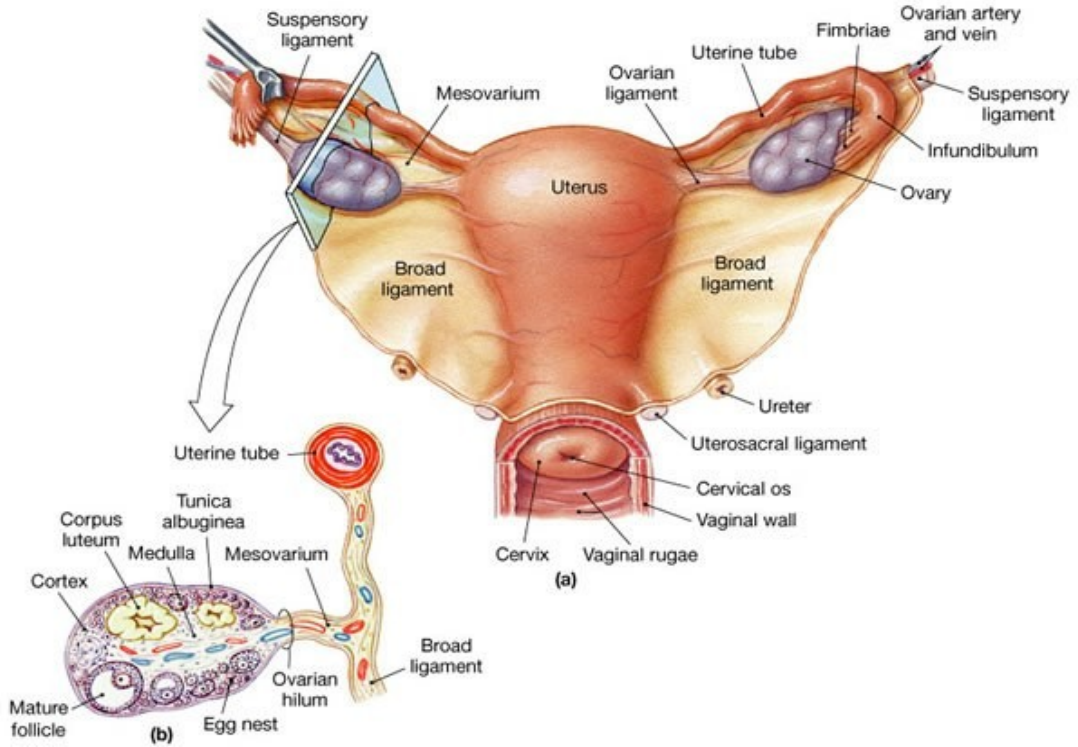
Uterus rektumun önünde ve mesanenin arkasında yer alır. Ön ve arka yüzü yanlarda broad ligamentin ön ve arka yaprakları olarak devam eden pelvik peritonun uzantısıyla kaplıdır. Arka periton yaprağı Douglas poşunun uterin duvarını oluşturur ve ön peritoneal yaprağa göre uterus istmusunun daha uzun bir segmentini örter.

Overlerin her birisi utero-overyan ligament ile ipsilateral uterin kornuya bağlıdır. Fallop tüpleri de bu posterolateral ve inferiör uterin bağlantılar civarında

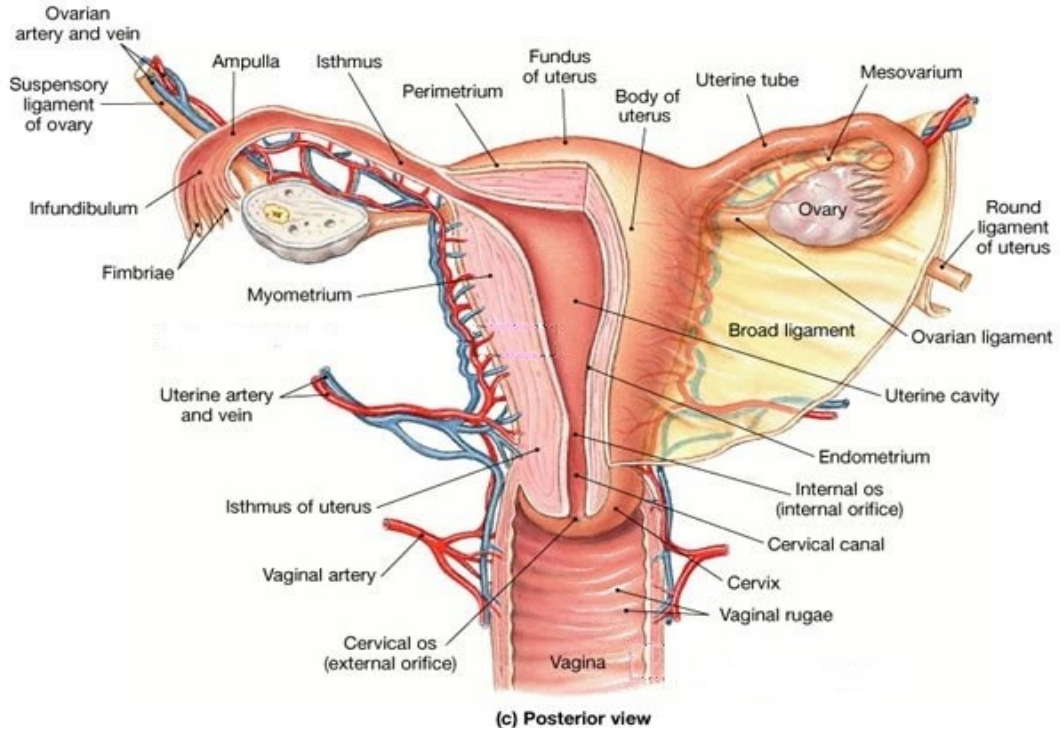
lokalizedir. Round ligament fallop tüplerinin anterolateral ve inferior kısmında bağlıdır.



Şekil 1-Uterusun anatomik lokalizasyonu (18)



Şekil 2-Uterusun önden görünümü(18)



Şekil 3-Uterusun arkadan görünümü(18)

Bunun yanında uterusun çevreye tutunmasını sağlayan çok sayıda bağ doku ligamentleri vardır, bunlar kardinal, uterosakral ve pubosakral ligamentlerdir.

Erişkin nullipar uterusu 40-80 gram ağırlıkta, uzun eksen boyunca 7-8 cm, iki broad ligament arası 5 cm (kornu-kornu arası), ön-arka eksenini 2,5 cm olan armut şeklinde muskuler bir organdır. Bu ölçümler yaş, menstrüel siklus ve pariteye göre değişkenlik göstermektedir. Genel olarak genç yaş ve yüksek parite ile uterin kavite boyutu korelasyon göstermektedir (4).

Prepubertal evrede endometriyal mukoza inaktif durumdadır ve serviks uterusun predominant kısmını oluşturur (2, 4).

Yetişkin uterusu geniş bir gövde ve daha küçük serviksten oluşur. Gövdenin iki fallop tüpü arasında çizilen hayali çizgi üstünde kalan kısmına fundus denir. Fundusun her iki yanında fallop tüplerinin intramural bölümüyle ilişkili parçasına kornu, uterin korpus ile endoserviks arasındaki şerit şeklindeki bölüme istmus (ya da alt uterin segment) denir. İstmus ile fundus arasındaki kısma ise korpus adı verilir.

Uterin kavite üçgen şeklidir ve uzunluğu yaklaşık 6 cm'dir. Bu uzunluk pariteye göre kişiden kişiye farklılık gösterir (3, 4, 19).

Serviks kabaca silindirik şekilde olup uzunluğu 3-4 cm'dir. Ortasından endoservikal kanal geçer. Bu kanalın dış açıklığı (ya da eksternal os) ektoservikse açılır, internal os ise endometriyal kaviteyi endoserviksten ayırır. Uterusun lateralinde bulunan bağ doku eklerine parametriyum denir. Parametriyum damar, sinir, lenfatik ve lenf düğümlerini içerir. Uterus lenfatikleri oldukça bol lenf nodu ağına akar. Bu lenf nodlarından başlıcaları; parametriyal, paraservikal, internal (hipogastrik), eksternal ve kommon iliak, periaortik ve inguinal lenf nodlarıdır (3, 4).

Uterin kavitenin içini endometriyal mukoza döşer. Bu endometriyal kavite çevresinde kalın muskuler tabaka (ya da myometriyum) ve serozal örtü bulunur. Normal myometriyum dışta longitudinal içte ise internal os ve tubal ostiuma kadar uzanan sirküler submukozal düz kas tabakasından oluşur. Bu iki kas tabakası arasında rastgele demetlerden oluşan damardan zengin orta kas tabakası bulunur.

Endometriyal mukoza gland ve stromadan oluşmaktadır. Derinde bazal tabaka ve yüzeyde fonksiyonel tabaka olmak üzere iki tabakaya ayrılmaktadır. Bazal tabaka diğer epitellerin rezerv hücre tabakasına benzer ve menstruasyon sonrası endometriyumun rejenerasyonundan sorumludur. Bazal tabakayı zayıf proliferatif glandlar ve içsi stroma oluşturur. Fonksiyonel tabaka yüzeyde kompakt ve derinde spongios bölüm olmak üzere ikiye ayrılır. Stroma başlıca endometriyal stromal hücreler ve damarlardan oluşur. Granüositler ve lipid içeren stromal köpüksü hücreler diğer komponentlerdir.

Uterusun ana arterleri iki yanda hipogastrik (internal iliak) arterlerin dalları olan sağ ve sol uterin arterlerdir. Bu arterler yanlarda istmus seviyesinde inen ve çıkan dallara ayrılırlar. Çıkan dal overyan arter, inen dal ise vajinal arter ile anastomoz yapar. İnen ve çıkan uterin arterler subserozada çepeçevre kompleks bir ağ oluşturan arkuat arterler ile devam ederler. Bunlar da myometriyuma penetre olarak radial arterlere dönüşürler. Radial arterler myometriyumun iç 1/3'ünde düz ve spiral arter olarak devam ederler. Venöz drenaj arteryal kaynağın paralelinde

seyreder. Hem korpus hem de servikste lenfatik ağ bulunur. Endometriyumda bu damarlar fonksiyonel tabakanın bezleri ile yakın ilişki içindedir (3, 4).

2.3. Normal endometriyum morfolojisi ve fizyolojisi

Normal siklik değişiklikler gösteren endometriyum proliferatif ve sekretuar olmak üzere iki devreye sahiptir. Adetin birinci günü siklusun ilk günüdür ve 14. günde ovulasyon olması ile sekresyon dönemi başlar (2).

2.3.1. Proliferatif dönem

Proliferatif endometriyum, glandlarda, stromal hücrelerde ve vasküler endotelial hücrelerde proliferasyon ile karakterizedir. Bu da uterin mukoza hacminde artışı sağlamaktadır. Bu dönemde DNA sentezi ve mitoz artar. Sonuç olarak erken proliferatif fazda glandlar düzdür, orta ve geç proliferatif fazda ise ilerleyici artan bir hacme ve bezlerde kıvrılmaya dönüşüm görülür (2).

Erken proliferatif dönemde endometriyum ince (yaklaşık 1-2 mm), bez stroma oranı 1/1'den küçüktür. Bezler düz, küçük lümenli, dar tübüler şekillidir. Stroma granülasyon dokusunu andırır şekilde bazofilik matriks içinde fibroblast benzeri işi hücrelerden oluşur. Arteriol ve venüller belirsiz, lenfositler az sayıdadır. Midproliferatif dönemde endometriyum yaklaşık 3 mm'ye ulaşmıştır. Bez/stroma oranı 1/1'den hafifçe küçüktür. Stroma içinde rastgele dağılmış bezler düz, hafifçe yuvarlaklaşmış, dar, dallanmayan tübüller halindedir. Stroma eozinofilik ve hafif granülerdir. Damarlar henüz belirgin değildir. Stromada tek tek veya küçük agregatlar halinde lenfositler izlenebilir (20).

Geç proliferatif dönemde endometriyum yaklaşık 4 mm kalınlığa, bez/stroma oranı ise 1/1'e ulaşır. Bezler düz ve hafif kıvrımlıdır. Psödostratifiye-yüksek kolumnar, küçük nükleollü hücreler ile döşeli epitel seçilmektedir. Apikal mitoz siktir, stroma selülerdir. Stromal mitoz midproliferatif dönemden daha azdır.

Damarlar belirgin değildir. Lenfoid hücreler artmıştır. Bu dönemde yüzey ve bez epitel hücrelerinde özellikle bezlerin ağız kısımlarında pek çok silia izlenir (2, 20).

2.3.2. Sekretuar dönem:

Ovulasyondan sonra östrodiol ve progesteron etkisi altındaki endometriyum hızlı bir şekilde sekretuar farklılaşmaya uğrar. Daha önce östrodiol etkisi ile proliferasyon göstermiş olan endometriyum ovulasyondan sonra progesteron etkisi ile hızla sekretuar diferansiasyon göstermeye başlar. Siklusun 14. ve 15. günlerindeki değişiklikler kayda değer değildir. On altıncı günde fonksiyonel tabaka gland hücrelerinin bazalinde küçük silindirik vakuoller belirmeye başlar (sub-nükleer vakuolizasyon). Bu vakuoller anovulatuvar sikluslarda östradiol etkisi ile de oluşabilir (2, 4, 21).

Gland hücreleri uzun ve nükleusları psödostratifiedir. On yedinci günde olan değişiklikler ovulasyonun olduğunu ilk gösteren delillerdir. Bunlar iyi gelişmiş subnükleer vakuoller ve gland nükleusundaki palizadik dizilimdir (2, 20, 21).

On sekizinci günde oluşan supranükleer vakuoller 19-20. günde apokrin tipte sekresyon ile glandüler lümene geçmeye başlarlar. Postovulatuvar progesteronun artışı ile mitoz engellenir (2, 22).

Yirminci günden itibaren stromal değişiklikler ön plana geçer, sırasıyla ödem (20-23.gün), spiral arteriollerin belirginleşmesi (22-25.gün) ve stromada perdesidualizasyon (23-28.gün) gözlenir. Desidualize hücreler sıklıkla hem progesteron, hem de Ki-67 ile kuvvetli reaksiyon verirler. Yirmi altı ve 27. günlerde stroma ekstravaze nötrofil lökositler ve granüositlerce infiltre edilir. Yirmi sekizinci günde başlayan normal menstrual dönem 4 gün sürer. Menstrual kanama bazal tabakadaki bazal arterler ve myometriyumdaki radial ve arkuat arterlerdeki vazokonstrüksiyon ile kontrol altında tutulur. Endometriyumun hızla dejenerasyonu sırasında önce stromal kanama ve artmış lökosit infiltrasyonu izlenir. Daha sonra fonksiyonel tabaka büzülür ve küçülür. Damar içlerinde ve stromada fibrin

trombüsleri görülür. Stroma ayrıştığından bezler rastgele ancak birbirine yakın dağılmıştır. Bu dejenerasyon atipisi malignite ile karıştırılmamalıdır (2, 4, 22).

2.4. Endometrial karsinomun prekürsör lezyonları

Endometriyal karsinogenezin iki yolu için iki tip prekürsör lezyon tarif edilmiştir. Endometrioid tipte endometriyal karsinom için prekürsör lezyon atipik hiperplazidir (2-5).

Endometriyal intraepitelyal karsinom ise nonendometrioid endometriyal karsinomların ve bunların sık görülen prototipi olan seröz karsinomun prekürsörüdür (2, 5).

2.4.1. Endometrial hiperplazi

Endometriyal hiperplazi değişik büyüklük ve görünüşteki endometriyal glandların fizyolojik olmayan, invazyon göstermeyen proliferasyonu olarak tanımlanabilir. Proliferatif endometriyumla karşılaştırıldığında gland/stroma oranında artış vardır. Tanı anormal proliferasyon, glandüler yapılarıdaki değişiklikler ve azalmış stroma ile saptanır. Bu değişik patern üzerinde sitolojik atipi olabilir ya da olmayabilir. Endometriyal hiperplazi genellikle perimenopozal dönemde gelişir ve anovulasyon ile ilişkilidir. Tipik olarak hastalarda anormal kanama bulunur. Anovulatuvar siklusu olan genç yetişkinlerde, hatta adolesan çağda tanımlanmıştır (3, 20, 22-24).

Birçoğu endojen ve eksojen kaynaklı yükselmiş veya uzamış östrojenik stimülasyona verilen proliferatif bir cevap olarak ortaya çıkmaktadır (5, 8). Sonuçta hiperplazili hastaların birçoğu ya dirençli anovulatuvar siklusa veya eksojen, karşılanmamış östrojen kullanım öyküsüne sahiptir (8).

Endometriyal hiperplazi geniş bir spektrum oluşturan heterojen özellikte anormal proliferasyonlar grubudur. Bir kısmının endometriyal karsinomun öncül lezyonları olduğu bilinmektedir (25).

Tablo 1’de hiperplazi sınıflamalarının tarihi incelendiğinde Camphell ve Barter (1961), Beutler (1963), Gusberg ve Kaplan (1966), Vellios (1972)’un sunduğu değişik sınıflama ve tanımlamalar dikkati çekmektedir.

Tablo 1-Endometrial Hiperplazi İçin Önerilen Bazı sınıflandırmaların karşılaştırılması (26-33).

Campbell ve Barter(1961) Benign Hiperplazi Atipik hiperplazi tip I Atipik hiperplazi tip II Atipik hiperplazi tip III	Vellios (1972) Kistik hiperplazi Adenomatöz hiperplazi Atipik hiperplazi
Beutler, Dockerty and Randall (1963) Kistik proliferasyon Glandüler hiperplazi Glandüler hiperplazi (atipik epitelyal proliferasyon içeren)	Tavassoli and Kraus (1978) Kistik hiperplazi Adenomatöz hiperplazi Atipik hiperplazi
Gusberg and Kaplan(1963) Hafif adenomatöz hiperplazi Orta adenomatöz hiperplazi Belirgin adenomatöz hiperplazi	Hendrickson and Kempson(1980) Hiperplazi Atipisiz Hafif atipili Orta atipili Şiddetli atipili
Gore and Hertig(1966) Kistik hiperplazi Adenomatöz hiperplazi Anaplazi Karsinoma insitu	Kurman and Norris (1986) Hiperplazi Basit Kompleks Atipik Hiperplazi Basit Kompleks

Bunlardan Vellios’un sınıflaması uzun yıllar boyunca kullanılmıştır. Ancak bu sınıflama her zaman objektif olmamıştır.

Hendrikson ve Kempson 1980’de yaptığı sınıflama da tanı karışıklıklarını önleyememiştir.

Günümüzde 1985’te Kurman ve Norris tarafından sunulan Dünya Sağlık Örgütü ‘World Health Organisation’ (WHO) ve Uluslararası Jinekopatologlar Birliği ‘International Society of Gynecological Pathologists’ (ISGP) tarafından kabul gören hiperplazi sınıflaması kullanılmaktadır (34).

Buna göre hiperplaziler yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks hiperplazi olarak ayrıldıkları gibi, sitolojik ve nükleer atipiye göre atipisiz ve atipili olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Böylece her iki tip hiperplazi kabaca atipik ve nonatipik, ayrıca glandüler kalabalıklaşma ve kompleksiteye dayanılarak basit ve kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılırlar (34).

Ancak basit atipili hiperplazinin nadir görülmesi sebebiyle ISGP hiperplazilerin üç grupta incelenmesini önermiş, atipili hiperplazi grubunu alt sınıfa ayırmadan ‘atipik hiperplazi’ terimi altında basit ve kompleks atipik hiperplaziyi birleştirmiştir (8, 34).

Sitolojik atipi içermeyen hiperplazilerin %1’i karsinoma ilerlerken sitolojik atipisi olanların %29’unda karsinoma ilerleme görülür (2).

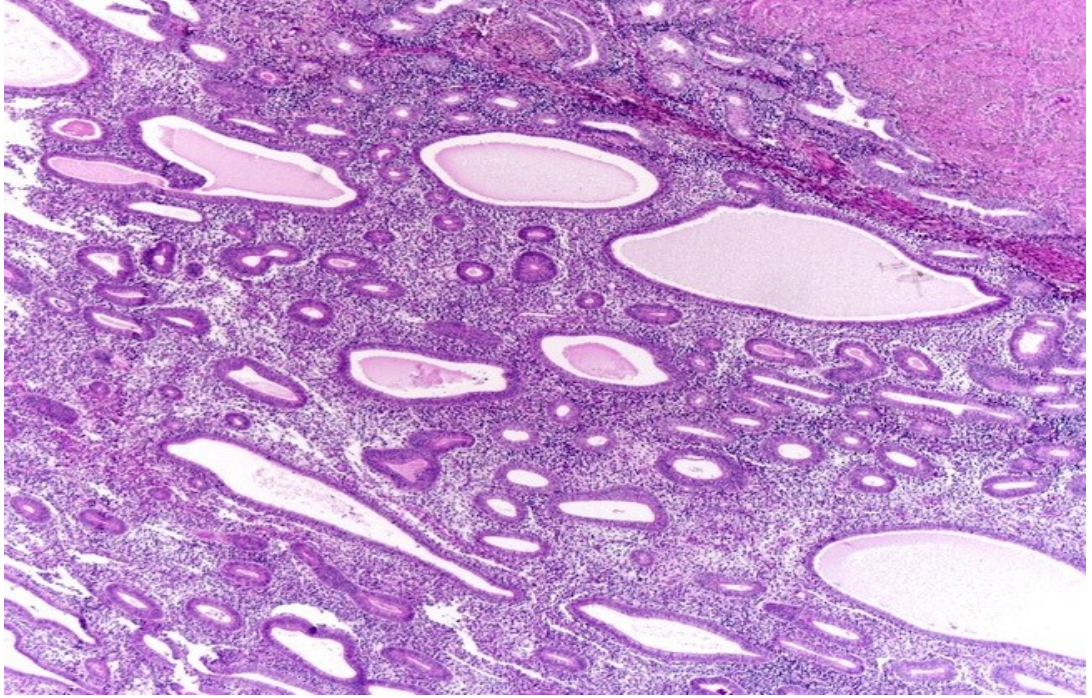
Glandüler kompleksitenin de bir miktar etkisi olmasına karşılık, bu etki sitolojik atipi kadar değildir. Atipisiz hiperplazi için karsinoma ilerleme ortalama 10 yıl gerektirirken, atipik hiperplaziden klinik olarak belirgin karsinoma ilerleme 4-5 yıl gerektirmektedir. Tablo-2’de endometrial hiperplazilerin histolojik tiplerine göre malign dönüşüm potansiyelleri izlenmektedir. Küretajında atipik hiperplazi tanısı alan hastalara bir ay içerisinde histerektomi uygulandığında, bu hastaların %17-25’inde iyi differansiye karsinom görülmektedir (2).

Tablo 2-Endometriyal Hiperplazilerin doğal seyri ve malign dönüşümü(WHO-94).

Histoloji	Regresyon	Persistans	Karsinoma ilerleyen
Basit Hiperplazi	% 80	% 19	% 1
Kompleks Hiperplazi	% 80	% 17	% 3
Atipik Basit Hiperplazi	% 69	% 23	% 8
Atipik Kompleks Hiperplazi	% 57	% 14	% 29

Hiperplastik endometriyum makroskopik olarak ayırt edici özellikte değildir. Histerektomi materyallerinde hiperplastik mukoza genellikle kadifemsi, soluk, yumuşak spongios doku görünümündedir. Diffüz kalınlaşma tipiktir, fakat fokal kabalaşma veya polipoid gelişimi taklit edebilir. Dilatasyon ve küretajda elde edilen

doku hacmi genellikle artmıştır, ancak çok değişken de olabilir. Normal siklusun sekretuar fazı boyunca elde edilen materyalden daha az olabilir.



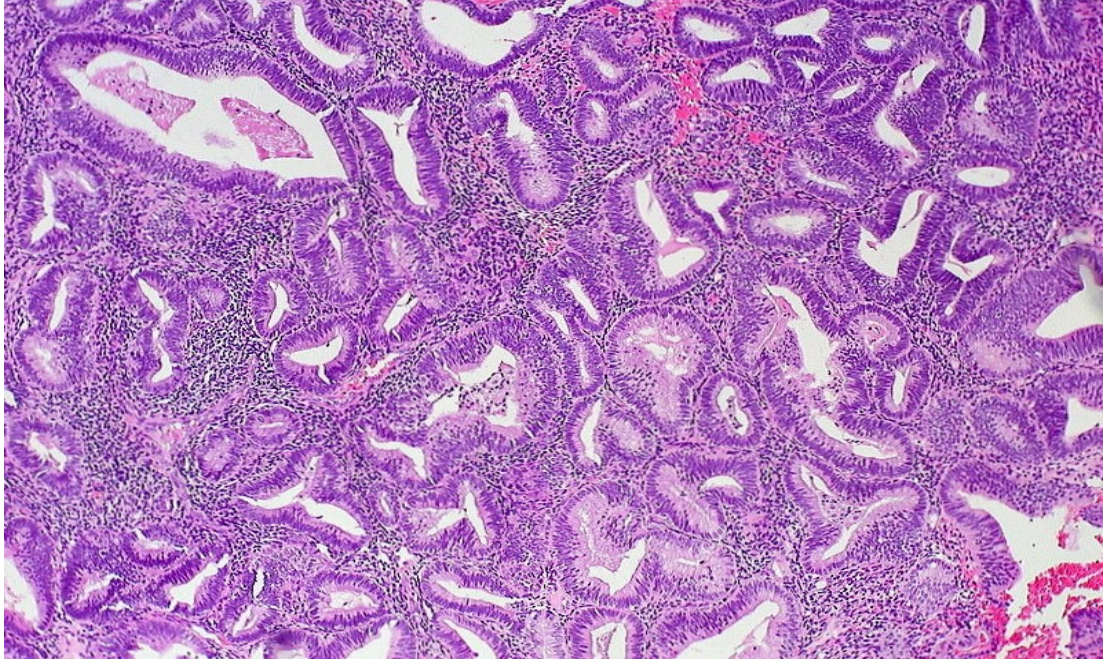
Resim 1-Atipisiz basit hiperplazi

Genel olarak hiperplazilerde gland/stroma oranı bozulmuştur. Farklı yapısal şekillerde, sayıca artmış glandüler yapılar izlenir. Yapısal anormalliğin artan derecesi ile glandlar kompleksleşir, glandüler proliferasyonlara, tomurcuklanma ve dallanmalara neden olurlar. Artmış proliferasyon ile glandlar kalabalıklaşıp stromayı sıkıştırır, azaltır.

Basit hiperplazilerde glandlar kistik dilate olup, epitel sıklıkla dışarıya doğru çıkıntılar yapacak şekilde genişleme gösterir ve bunlar bol, selüler stroma ile çevrilidir (Resim 1). Kompleks hiperplazi az miktardaki stroma içerisinde kalabalıklaşma gösteren glandlardan oluşur. Sırt sırta vermiş glandlar ve papiller intraluminal tomurcuklanmalar ile karakterizedir (Resim 2). Epitelyal stratifikasyon ve mitotik aktivite genellikle kompleks yapıya paraleldir, fakat bazen düzensizlik de olabilir. Mitotik aktivite genellikle 10 büyük büyütme alanında 5'ten azdır.

Atipili basit hiperplazilerdeki glandlar atipisiz basit hiperplazilerde görülenlere benzerler. Glandlar geniş stroma ile ayrılırlar. Kompleks hiperplazide

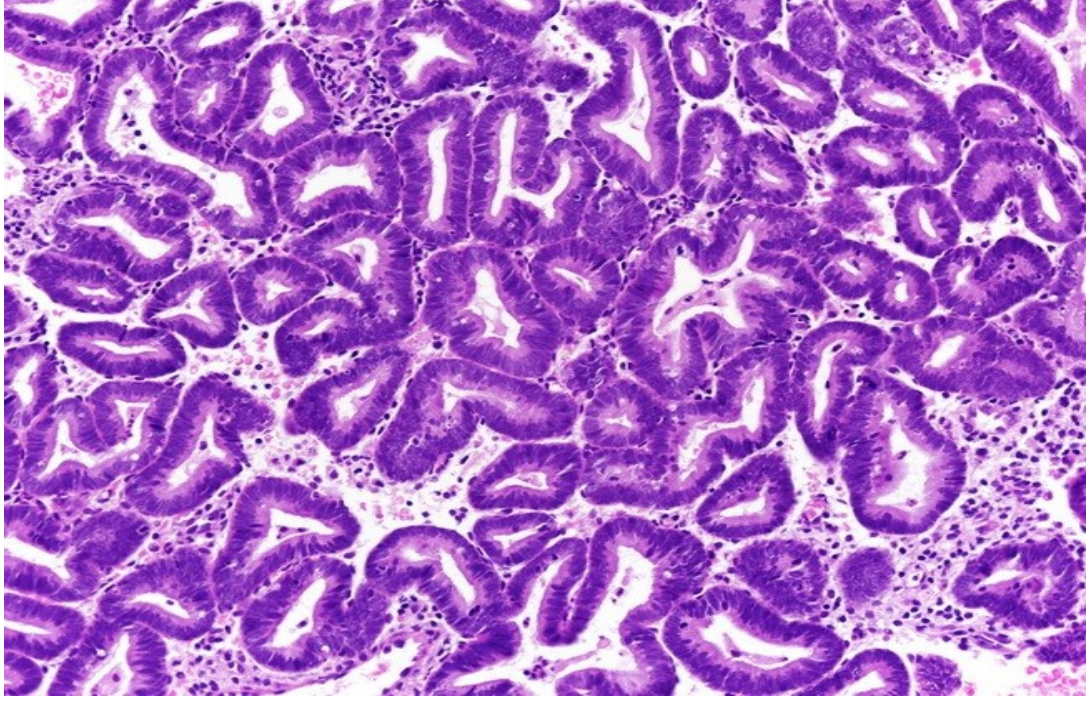
görülen sırt sırta verme yoktur. Sadece hücrelerde sitolojik ve nükleer atipi mevcuttur.



Resim 2-Atipisiz kompleks hiperplazi

Atipili kompleks hiperplazide ise glandların şekil ve boyutları birbirinden çok farklıdır (Resim 3). Glandların çevresinde ince bazal membran görülür. Stromaya ve lümeneye doğru uzanımlar, papiller yapılar ve köprüleşmeler izlenir. Glandlar düzensiz sınırlara sahiptir, belirgin yapısal kompleksite ile sırt sırta verme eğilimi gösterirler. Lümenlerinde ne köpük hücresi ne de akut inflamatuvar eksuda bulunur.

Atipili hiperplaziyi değerlendirmede en önemli özellik nükleer atipinin değerlendirilmesidir. Epitelde hücreler sıralanma artmıştır, polarite kaybı vardır. Nükleositoplazmik oran artmıştır, nükleus büyük, yuvarlak, veziküle, bazen şeffaf, kromatin kaba granülerdir. Kromatin nükleer membrana yakın kondensasyon gösterir. Belirgin nükleol ile kalınlaşmış irregüler nükleer membran izlenir. Atipi bulguları glandların hepsinde olmayabileceği gibi bir glandın tamamında da olmayabilir. Mitozun az veya çok olması atipiyi belirlemez, ancak atipik mitotik figür olması önemlidir.



Resim 3-Atipili kompleks hiperplazi

Hiperplazide stroma hücreden zengindir. Proliferasyon fazındaki stromal hücrelere benzerler ve bazal membrana paralel seyrederek. Basit hiperplazideki stroma proliferatif endometriyumdan daha kompakttır. Hücreler iğsi görünümde, fakat şişkin, genişlemiş nükleusludur. Sitoplazma belirsizdir, mitoz değişkendir. Kompleks formda stromal hücreler glandüler proliferasyon tarafından baskıya uğramıştır.

Hiperplazilerin ayırıcı tanısında düzensiz proliferatif endometriyum, polipler, silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi), kistik atrofi ve endometriyal glandüler ve stromal yıkım göz önüne alınmalıdır.

Bazı iyi diferansiye karsinomların atipik hiperplaziden ayırımı güç olabilir. Burada ayırma öncelikle yardımcı olan stromal reaksiyon ve stromal invazyondur. Stromal invazyonu anlayabilmek için üç kriter vardır;

- 1) Dezmozplastik yanıt,
- 2) Yer yer kribriform yapı oluşturacak şekilde birleşik glandüler pattern oluşması,
- 3) Yaygın papiller pattern.

Sonuç olarak, hiperplaziler yapısal değişikliklerine göre basit ve kompleks hiperplazi olarak ayrıldıkları gibi, sitolojik ve nükleer atipiye göre atipisiz ve atipili olmak üzere sınıflandırılmaktadır. Böylece her iki tip hiperplazi kabaca atipik ve nonatipik, ayrıca glandüler kalabalıklaşma ve kompleksiteye dayanılarak basit ve kompleks hiperplazi olarak sınıflandırılırlar (2, 3, 8, 20, 21, 23, 33-36).

2.4.2. Endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN)

WHO klasifikasyonuna alternatif olarak son dönemde, endometrial kollaboratif (kitleli işbirliği) grup tarafından, endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak adlandırılan bir kavram geliştirilmiştir (9, 12, 37-39).

EIN sistemi WHO 94'e göre gerçek kanser prekürsörlerinin daha iyi saptanabilmesi ve hiperplazisi olan hastaların tedavisinin daha iyi yönlendirilebilmesi için geliştirilmiş bir sınıflamadır.

Bu sınıflamada endometrial patolojiler üç ana tanıdan birine girer: (Tablo-3)

1. Benign hiperplaziler (karşılanmamış östrojene bağlı benign yapısal değişiklikler)
2. EIN (önce lokal sonra difüz olan, monoklonal ve neoplazik bir gelişim)
3. Karsinoma

EEK (Tip I) malign transformasyona eğilimli mimari ve sitolojik olarak değişmiş premalign endometrial bezlerin bir klonal yaygınlaşmasıdır. EIN, Tip II endometrium papiller seröz adenokarsinomun erken aşaması olan seröz intraepitelyal karsinom (EIC) ile karıştırılmamalıdır (38).

EIN lezyonlar, invaziv olmayan, fokal olarak ortaya çıkan genetik olarak değişmiş neoplazmlardır ve ek genetik hasar kazanılması ile malign fenotipe dönüşebilir.

Tablo 3-Endometrial Hiperplazilerde Sınıflama Sistemleri.

EİN Sistemi			
EİN terimleri	Topografi	Fonksiyonel kategori	Tedavi
Endometrial Benign Hiperplazi	Fokal	Östrojen etkisi	Hormonal
EİN	Fokal, Diffüz	Prekanser	Hormonal veya cerrahi
EEK iyi differansiye	Fokal, Diffüz	Kanser	Cerrahi

EİN endometrium kompleks atipik hiperplaziye (KAH) kavramsal benzer ve EİN'in çoğunluğu KAH ile örtüşmektedir. EİN kompleks hiperplaziye özgü değildir ve tüm atipili kompleks hiperplazilerde EİN yoktur. EİN sınıflaması günümüzde iki şekilde (subjektif ya da objektif kriterler ile) uygulanmaktadır. (Tablo-4)

Tablo 4-EİN Tam Kriterleri.

Subjektif Kriterler	
Kriter	Yorum
Yapı	Gland > Stroma Alanı (VPS <%55)
Sitoloji	Geri kalan endometrium ile sitolojik farklılık
Boyut	Maksimal lineer çap >1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme
Objektif Kriterler	
Kriter	Yorum
D-Skoru	D-Skoru <1 ise EİN, >1 ise Benign Hiperplazi
Boyut	Maksimal lineer çap >1 mm
Taklit eden lezyonlar ekarte edilir	Sekretuar, polip, onarım
Kanser ekarte edilir	Solid alanlar, belirgin kribriform büyüme

VPS= Volume percentage stroma

D-Skoru= $+0.6229+0.0439 \times VPS-3.9934 \times \ln(\text{SDSNA})-0.1592 \times \text{OSD}$

SDSNA=Standard deviation of short nuclear axis OSD=Outer Surface Area

EIN sınıflaması ile daha standardize tanımlar konularak daha uygun tedaviler başlanabilmektedir. Ancak, EIN kullanımının günlük pratikte uygulanabilirliği ve maliyet zarar analizleri bilinmemektedir. Bu nedenle EIN sınıflamasının günümüzde rutin uygulanması halen tartışılır durumdadır.

2.4.3. Endometrial intraepitelyal karsinom

Östrojen stimülasyonuna bağlı olmadan tipik olarak endometriyal atrofi zemininden gelişen nonendometrioid karsinomların prototipi seröz karsinomdur. Seröz karsinom sıklıkla prekürsör bir lezyon olan endometriyal intraepitelyal karsinom ile ilişkilidir. Genellikle, bir atrofik endometriyum ortamında, postmenopozal kadınlarda görülür, tipik endometrial polip gibi küçük bir alanda sınırlı da olabilir. Stromaya invaze olmadan endometriyum yüzeyinde, invaziv seröz karsinoma benzeyen oldukça malign hücreler ile karakterize edilir (9, 12).

Lezyon “in situ karsinom” veya “uterus yüzey karsinom” olarak anılır olmuştur, ama EIC terimi karsinoma insitu (CIS) terimi yerine tercih edilmiştir, çünkü EIC stromayı işgal etmese de uterus dışında görülen tipik seröz karsinom metastatik hastalığı ile ilişkili olabilir, halbuki CIS terimi metastatik potansiyele sahip olmayan bir lezyonu ima eder (12).

EIC atrofik endometriyumun yüzeyini ve bezlerini döşeyen hücrelerin nükleuslarında belirgin atipi ile karakterizedir. Yüzeyde sıklıkla hafif papiller bir görünüm vardır ve bazı hücrelerde hiperkromatik nükleusla beraber kabarcıklı morfolojisi vardır. Genişlemiş olan nükleusların granüler veya veziküle kromatin yapısı vardır ve sıklıkla genişlemiş eozinofilik nükleollere sahiptirler. Atipik de dahil olmak üzere sayısız mitotik figür bulunur. Pleomorfizm, polarite kaybı izlenir. Hücrelerde yüksek oranda Ki-67 ve p53 immünreaktivitesi bulunur (9, 12).

2.5. Endometrial karsinom

EK'lar kadın genital sisteminin en sık görülen malign tümörü olup, %80-85 olguda östrojen bağımlı iken, %10-15 olguda östrojen bağımlı değildir.

2.5.1. İnsidans

EK kadınlarda dünya genelinde en yaygın yedinci ve gelişmiş ülkelerde meme, akciğer ve kolorektal kanserden sonra dördüncü kanserdir. Bu kanser, mortaliteden ziyade yeni vaka sayısı (kadınlarda kanserden ölümlerin %1,7'sini temsil ederken yeni kanser vakalarının %3,9'unu temsil etmektedir) açısından önem taşımaktadır.

Amerika'da tüm maligniteler içinde meme, kolon ve akciğer karsinomlarından sonra dördüncü sıklıkla görülmektedir.

EK 2013 yılında Amerikan Kanser Derneği tarafından tahmin edilen yaklaşık 8.190 ölüm ile yılda 49560 yeni vaka sayısına ulaşmış, Amerika Birleşik Devleti (ABD) de en yaygın genital sistem kanseridir. Kadınlarda cilt kanseri çıkarıldığında tüm invaziv kanserlerin % 6 kadarını oluşturmaktadır (1).

İnsidansı 21/100000'dir. İnsidans Kuzey Amerika ve Avrupa'da en yüksek iken, gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya'da 4-5 kat daha düşüktür.

Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Daire Başkanlığı'nın 2005 yılında yayımlanan verilerine göre Türkiye'de EK oranı 100.000 de 5,38 ile kadın genital sistemi tümörleri içerisinde over tümörlerinin ardından ikinci sıklıkla görülmektedir. Mortalite hızı 100.000 de 1,7 olarak hesaplanmıştır (40).

2.5.2. Etiyoloji

EK'lar tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Tablo-5 te özellikleri kısaca belirtilmiştir.

Tip I endometriyal karsinomlar kronik anovulasyon ya da östrojen replasman tedavisi öyküsüne sahip 40-60 yaşları arasındaki genç hasta grubunda görülür. Genellikle iyi diferansiye, myometriyum invazyonu olmayan ve endometriyal hiperplazi ile ilişkili olan karsinomlardır. Bu grup tümörler östrojen ve progesteron reseptörleri pozitif, p53 negatif ve Ki-67 indeksi düşük olan tümörlerdir. Bu grubun prototipi EEK olup müsinöz ve sekretuar karsinomlar da bu gruba dahildir (2, 3, 6-9).

Tip II EK'lar ise hiperplazi ve östrojen fazlası ile ilişkisi olmayan saldırgan tümörlerdir. Bunlar endometriyal atrofi zemininden gelişirler. Hastalar daha çok postmenapozal dönemde olup, tip I tümörlere göre daha ileri yaşta. Genellikle östrojen ve progesteron negatif, p53 pozitif tümörlerdir. Ki-67 proliferasyon indeksleri yüksektir. Tanı sırasında derin myometriyal invazyon gösterme eğiliminde olan kötü prognozlu tümörlerdir. Seröz ve berrak hücreli adenokarsinomlar ile az diferansiye karsinomlar bu gruptadırlar (2, 3, 6-9).

EK gelişiminde pek çok risk faktörü belirlenmiştir. Bunlardan en önemlisi progesteron ile kombine edilmeden yapılan östrojen tedavisi ile gelişen hormonal stimülasyondur. İki yıldan fazla karşılanmamış östrojene maruz kalan kadınların endometrioid kanser riski 2-3 kat artmaktadır. Erken yaşta menarj, nulliparite, geç yaşta menapoz da risk faktörleri arasındadır (2, 3, 7, 8, 11, 21, 41).

Batı Avrupa ülkelerinde obesite bağımsız bir risk faktörü olup EEK ile %40'ın üzerinde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca diabetes mellitus, hipertansiyon ve yüksek hayvansal içerikli diyet de risk faktörlerindedir.

Son yıllarda meme kanserli hastalarda adjuvan tedavi amacıyla kullanılan tamoksifen de postmenapozal kadınlardaki zayıf östrojenik etkisi nedeniyle EK riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Ayrıca hayatlarının bir döneminde en az bir yıl süreyle

devamlı oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre EK riskinin %50 azaldığı tespit edilmiştir. Bu koruyucu etki 15 yıl devam etmektedir (2, 3, 7, 8, 11, 21, 41).

Tablo 5-Endometrial karsinomun patojenik özellikleri.

Özellikler	Tip 1	Tip 2
Yaş	6-7.dekad	7-8.dekad
Karşılanmamış Östrojenik Uyarı	Var	Yok
Endometrium	Anovulatuvar	Atrofik
Prekursor Lezyon	Atipik Hiperplazi	Bilinmiyor
Tümör Derece	Düşük	Yüksek
Myometrial İnvazyon	Değişken, genellikle minimal	Değişken, genellikle derin
Histolojik Alt tip	Endometrioid	Seröz ve Berrak Hücreli
Davranış	Yavaş seyirli	Agresif
Genetik değişiklikler	PTEN mutasyonu Mikrosatellit İnstabilitesi B-Katenin mutasyonu	P53 mutasyonu
Yayılım	Lenf Nodu	Periton

2.5.3. Endometrial karsinomlarda morfolojik sınıflaması

EK'lar WHO tarafından 2003 yılında tablo 6 daki gibi sınıflandırılmıştır.

Tablo 6-EK' larda 2003-Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması.

Endometrioid tip adenokarsinom -Skvamöz diferansiasyon gösteren varyant -Villoglanduler varyant -Sekretuar varyant -Siliah hücreli varyant
Müsinöz adenokarsinom
Seröz adenokarsinom
Berrak hücreli adenokarsinom
Mikst hücreli adenokarsinom
Skvamöz hücreli karsinom
Transisyonel hücreli karsinom
Küçük hücreli karsinom
Az diferansiye karsinom
Diğerleri

2.5.4. Endometrioid tip endometriyal karsinom

Endometriyumun, normal endometriyumu taklit eden bez yapıları oluşturan primer adenokarsinomudur (6). Tüm EK'ların dörtte üçünü oluşturmaktadır (2, 7, 8). Tanım olarak bu tümörler %10'dan fazla skuamöz, seröz, müsinöz veya berrak hücre değişiklikleri göstermezler. Tanı sırasında %50 iyi, %35 orta, %15 ise kötü diferansiasyon gösterir.

Endometrioid karsinomlu olguların %80'i postmenapozaldır ve yaş ortalamaları 59'dur, sadece %1-8'i 40 yaşın altındadır. Genç hastalarda tümör genellikle düşük derecedir ve minimal invazivdir. Makroskopik olarak endometrioid karsinom derin invazyon gösterdiğinde bile genellikle uniform olarak ekzofitiktir. Alt uterin segmente uzanım siktir, olguların yaklaşık %20'sinde servikal tutulum vardır (2, 3, 7, 8, 11, 21, 41).

“Tip 1 (endometrioid ve müsinöz) endometrial adenokarsinomlar International Federation of Gynecology and Obstetrics” (FIGO) evreleme sistemi ve

WHO'nun uterus karsinomu histopatolojik sınıflamasının en son revizyonunda, tümör derecelendirmesinin hem yapısal patterne, hem de nükleer özelliklere (tablo 8) veya her ikisine birden dayandırılması önerilmektedir.

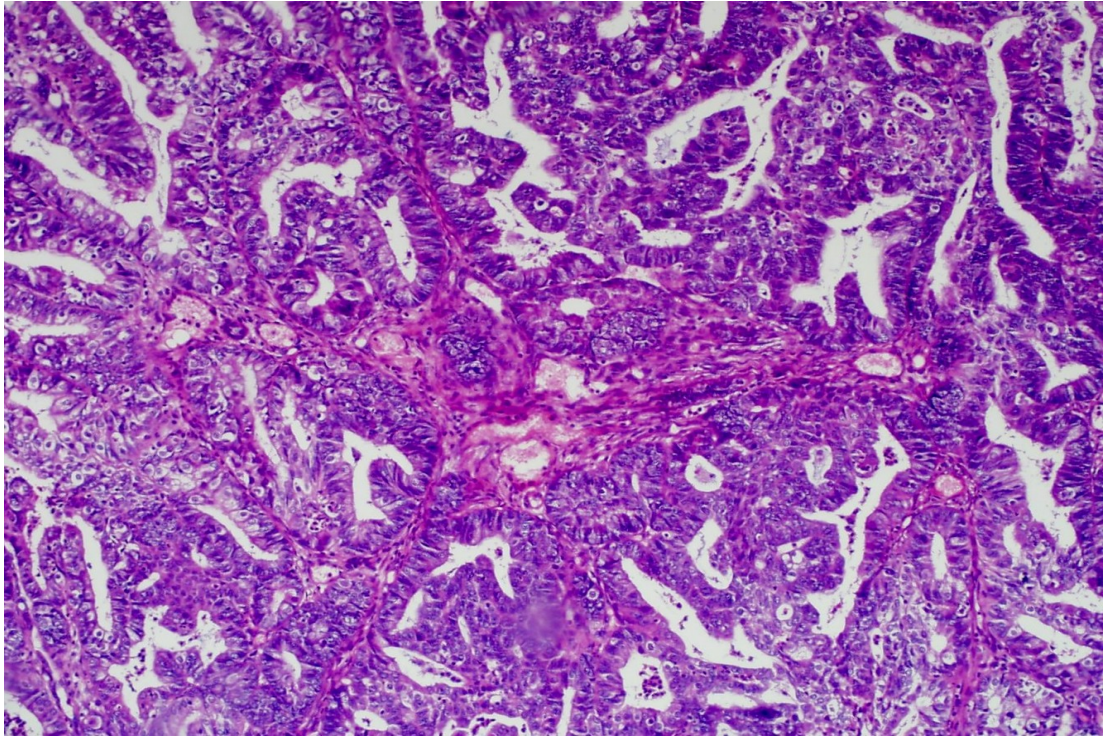
Yapısal derecelendirmede solid alanların tüm tümör içinde kapladığı alana bakılır ve % olarak ifade edilir (tablo-7) (3, 6-8, 11).

Tablo 7-FIGO Yapısal Derecelendirme.

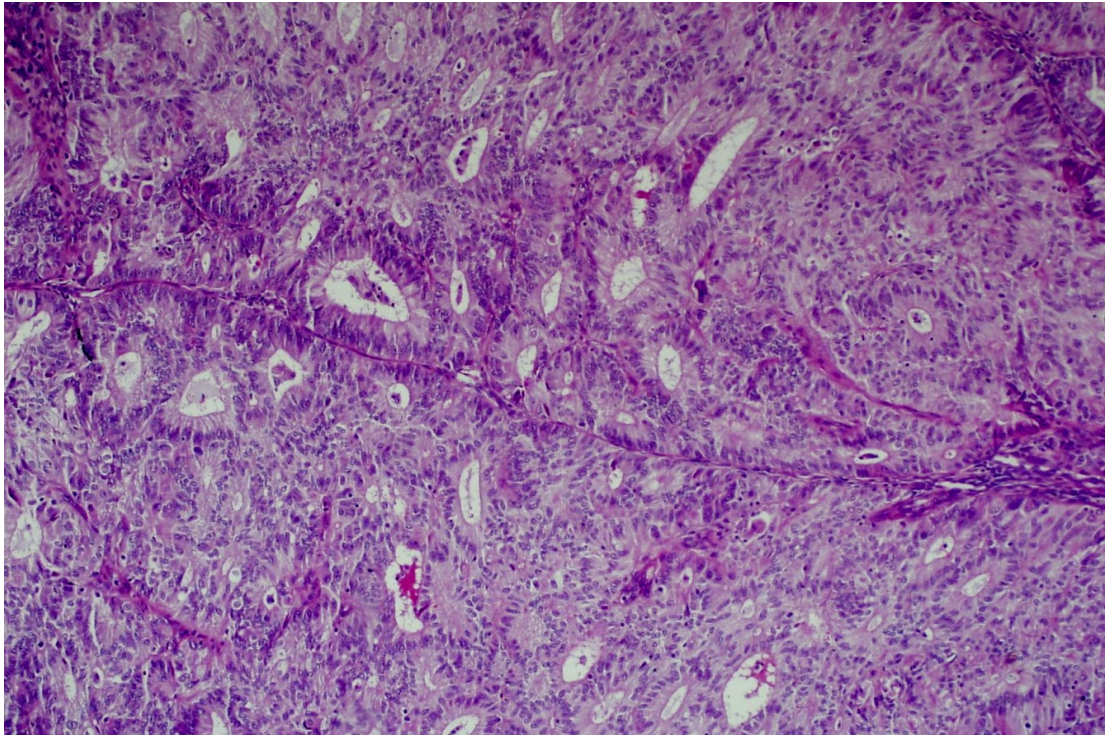
Derece I	Solid alanlar tümörün %5 veya daha azını oluşturur (resim 4).
Derece II	Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur (resim 5).
Derece III	Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur (resim 6).

Tablo 8- FIGO nükleer derecelendirme.

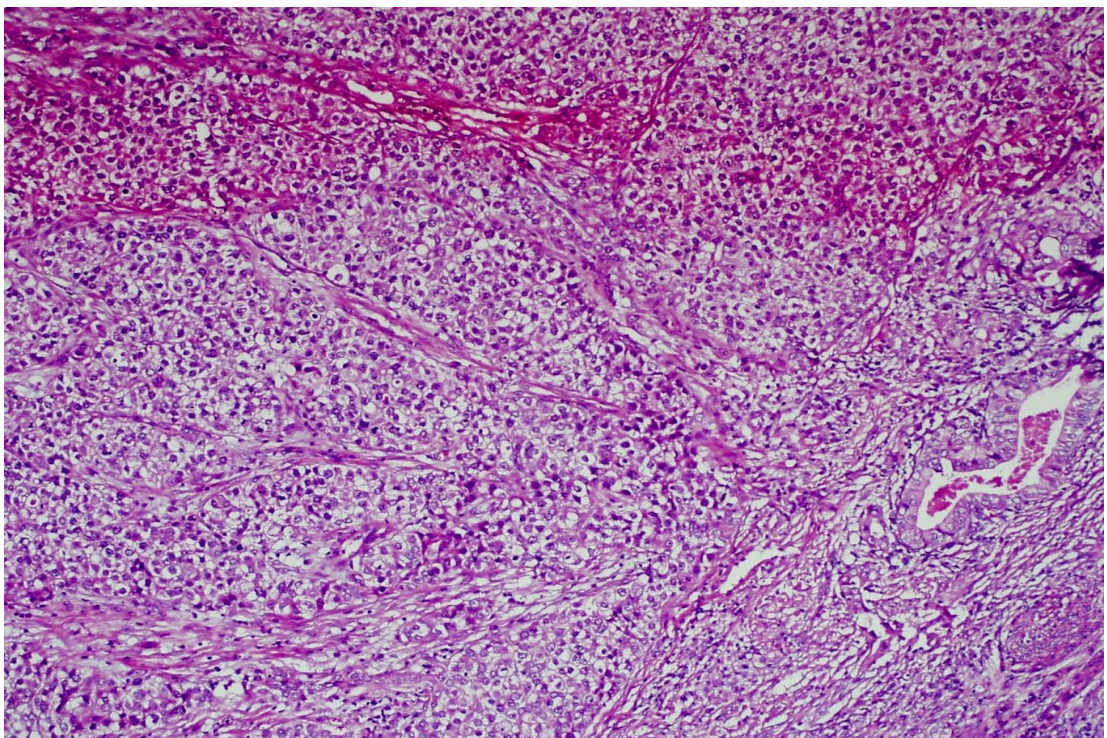
Derece I	Oval-yuvarlak nükleus, düzgün kromatin dağılımı, belirgin olmayan nükleolus içerir.
Derece II	Düzensiz oval nükleus, kromatin kümelenmesi ve orta büyüklükte nükleolus dikkati çeker.
Derece III	İri-pleomorfik nükleus, kaba kromatin ve iri-düzensiz nükleolus izlenir.



Resim 4-Derece I endometrioid endometrial adenokarsinom



Resim 5-Derece II endometrioid endometrial adenokarsinom.



Resim 6-Derece III endometrioid endometrial adenokarsinom

Bu solid adaların benign solid adalar olan morüller veya skuamöz adalarla karıştırılmaması gerekir. Ayrıca yapısal dereceyle uyumsuz yüksek nükleer atipi varlığında histolojik derece bir derece yükselir (6-9, 11).

Bu nükleer atipinin aynı zamanda tip 2 EK'ları temsil edebileceği akılda tutulmalıdır. Tip 2 EK'larda nükleer derece daha ön plandadır (6-9, 11).

Endometrioid karsinomlar metaplazi olarak da adlandırılan çeşitli tiplerde hücrel diferansiasyon da gösterebilirler. Diferansiye hücre tipleri sitolojik olarak sakin müsinoz, sekretuar veya tubal (silialı) hücre tiplerini içerirler. Bu tümörler genellikle düşük dereceli karsinomlarla ilişkilidir ve çok iyi pronozu sahiptirler.

Seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom gibi klinik olarak agresif olan özel alt tiplerin derecelendirilmesine gerek yoktur, çünkü bunlar doğal olarak yüksek dereceli tümörlerdir (7, 11, 41).

Derecelendirmeye ihtiyaç göstermeyen bir başka tümör endometrioid karsinom alt tipi olan klinik olarak düşük dereceli kabul edilen ve tanımsal olarak da derece 1 olan sekretuar karsinomdur.

Tıpkı diğer varyantlar gibi EEK'in bir komponenti olarak ya da baskın komponent olarak izlenebilir. Bu tümörün kötü prognozlu berrak hücreli karsinomdan ayrılması önemlidir. Ayrıca sekretuar etki içeren atipik hiperplazilerden ayrılmaları güçlük arzedebilir (6-9, 11).

Endometrioid karsinomda nükleer ve yapısal derece arasında belirgin fark olması olağan değildir ve tümörün seröz papiller karsinom olma olasılığını akla getirmelidir. Nükleer derecenin değerlendirilmesinde nükleus şekil ve ölçüsü, kromatin dağılımı, nükleolün boyutu önemli role sahiptir (7).

2.5.5. American joint committee on cancer (AJCC) TMN kategorileri ve FIGO evreleri sınıflaması

Uterus kanserlerinin sınıflandırması FIGO tarafından endometrial adenokarsinomlar ve uterin sarkomlar için benimsenen değişikliklere uyumlu olarak TNM'in on yedinci baskısı için alt gruplara bölündü. Tablo-9, Tablo-10, Tablo-11, Tablo-12, Tablo-13'te TNM ve FIGO evrelemesi karşılaştırmaları belirtilmiştir (42).

Tablo 9-Uluslararası Jinekoloji ve Onkoloji Federasyonu Evreleme (FIGO 2009)

Evre	Özellikler
Evre I	Tümör uterusu sınırlı, uterin serozaya uzanım yok
IA	Tümör endometriuma sınırlı veya < %50'nin altında myometrial invazyon var
IB	Myometrium yarısı veya %50'nin üzerinde myometrial invazyon var
Evre II	Servikal stromal tutulum (+) fakat uterus dışına yayılım yok.
Evre III	Tümörün lokal ve/veya rejyonel yayılımı mevcut.
IIIA	Tümör uterin serozaya ulaşmış ve/veya adnekslerde tutulum mevcut.
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum mevcut
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik metastaz mevcut
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodu
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodu ve (+/-)pozitif pelvik lenf nodu
Evre IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulum ve/veya uzak organ tutulumu
IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukoza tutulumu
IVB	İntraabdominal ve/veya extra-abdominal metastaz (intraperitoneal hastalık, inguinal lenf nodu metastazı, ya da akciğer, karaciğer veya kemik dahil. Paraaaortik lenf nodu, vajina, pelvik seroza veya adneks metastazlar dahil değil)

Tablo 10-Primer Tümör (T) Cerrahi patolojik bulgular

TNM kategorileri	FIGO evreleri	
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümör kanıtı yok
Tis*		Karsinoma in situ
T1	I	Tümör korpus uteriye sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun yarısından azına invaze
T1b	IB	Myometrium yarısı veya daha fazlasına invazyon
T2	II	Tümör serviks stromal bağ dokusuna invaze fakat uterus dışına yayılım yok**
T3a	IIIA	Tümör seroza ve/veya adneksleri tutmuş (direkt yayılım veya metastazla)
T3b	IIIB	Vajinal tutulum (direkt yayılım veya metastazla) veya parametrial tutulum
T4	IVA	Tümör mesane veya barsak mukozasına yayılmış (büllöz ödem evre 4 olarak kabul edilmek için yeterlidir.

* Not: FIGO artık Evre 0 (Tis) içermemektedir.

** Endoservikal glandüler tutulum sadece Evre I olarak düşünölmelidir.

Tablo 11-Bölgesel lenf nodları (N)

TNM kategorileri	FİGO evreleri	
Nx		Bölgesel lenf nodları değeriendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı

Tablo 12-Uzak Metastazlar (M)

TNM kategorileri	FİGO evreleri	
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz var (intraperitoneal hastalık, inguinal lenf nodu metastazı, ya da akciğer, karaciğer veya kemik dahil. Paraaortik lenf nodu, vajina, pelvik seroza veya adneксе metastazlar dahil değil)

Tablo 13-Anatomik Evre / Prognostik gruplar

FIGO Evre	TNM sınıflaması
Evre 0*	Tis, N0, M0
Evre I	T1, N0, M0
Evre IA	T1a, N0, M0
Evre IB	T1b, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre III	T3, N0, M0
Evre IIIA	T3a, N0, M0
Evre IIIB	T3b, N0, M0
Evre IIIC1	T1-T3, N1, M0
Evre IIIC2	T1-T3, N2, M0
Evre IVA	T4, herhangi bir N, M0
Evre IVB	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1

Not: FIGO artık Evre 0 (Tis) içermemektedir.

Tablo 14-Histolojik Derece (G)

Gx	Derece değerlendirilemiyor
G1	İyi diferansiye
G2	Orta derecede diferansiye
G3-4	Zayıf diferansiye veya undiferansiye

2.5.6. Endometrioid tip adenokarsinom varyantları

2.5.6.1. Skuamöz diferansiyasyon gösteren varyant

EEK'ların %20-50'sinde çeşitli miktarlarda görülebilir. Skuamöz varyant tanısının konabilmesi için skuamöz komponentin tümörün en az %10'unu oluşturması gerekir. Aslında skuamöz diferansiyasyonun klinik ya da prognostik önemi olmamakla birlikte tanınması solid büyüme paterninden ayrılması için önemlidir (6, 7, 9).

2.5.6.2. Villoglandüler varyant

İkinci sıklıkla görülen EEK varyantıdır. Genellikle EEK'ların fokal bir komponenti olmakla birlikte tümörün çoğunluğunu oluşturduğunda varyant olarak tanımlanır. İnce fibrovasküler kor çevresinde dizilmiş genel olarak düşük derecede sitolojik atipi gösteren epitelyal hücrelerin oluşturduğu papiller yapılardan oluşur. Davranışları düşük dereceli EEK ile benzerdir. Bu varyantın daha agresif seyir gösteren uterusun seröz papiller adenokarsinomlarından ayrılması önemlidir (6, 7, 9).

2.5.6.3. Silialı hücreli varyantta

EEK'larda silialı hücreler görülebilmese rağmen silialı hücreli varyantta malign bezlerin çoğu ya da tamamı tubal epitele benzer silialı hücreler ile döşelidir. Her zaman iyi diferansiye olup kribriiform patern gösterir. Bu varyant özellikle silialı hücre metaplazisi gösteren benign proliferasyonlar ile karıştırılmamalıdır (6, 7, 9).

2.5.6.4. Sekretuar varyant

Bu karsinom EEK'ların %1-2'sini oluşturur. Tümörü oluşturan bezleri döşeyen epitelde sekretuar endometriyuma benzer şekilde subnükleer veya supranükleer glikojen vakuelleri görülür. Prognozu çok iyi olan sekretuar karsinomun, berrak hücreli karsinomdan ayrımı önemlidir (6, 7, 9).

2.5.7. İmmünohistokimyasal Bulgular

EK pan-sitokeratin, epitelyal membran antijeni (EMA) ve glikoprotein ile ilişkilendirilmiş belirteçler arasında CA125, Ber EP4 ve B72.3 gibi markerleri eksprese ederler. Karsinoembriyonik antijen (CEA) ekspresyonu nadirdir, hemen hemen her zaman apikal hücre zarlarında sınırlı olmasına rağmen, yoğun müsinöz diferansiyasyon gösteren tümörlerde diffüz olarak bu antijeni eksprese edebilir. Neredeyse tüm endometrioid karsinomlar sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftir. Müsinöz çeşitleri arasında CDX2 eksprese eder. Diğer birçok adenokarsinomlarının aksine endometrioid tümörler sıklıkla vimentin ile güçlü boyanma gösterir (3, 7-9, 41).

2.5.8. Endometriyal karsinomda prognostik faktörler

Endometriyal karsinomda risk faktörleri uterin ve ekstaüterin faktörler olmak üzere ikiye ayrılabilir (tablo 15) (3, 7, 9, 43).

Tablo 15-Uterin ve

Ekstraüterin faktörler;

Histolojik tip,	Adneksial tutulum
Derece,	İntraperitoneal metastaz
Myometriyal invazyonun derinliği,	Pozitif peritoneal sitoloji
Vasküler invazyon, atipik endometriyal hiperplazinin varlığı,	Pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı
Servikal tutulum,	
Hormon reseptör durumu, DNA ploidi	

Ekstrauterin hastalık bulgusu, servikal tutulum veya vasküler invazyon bulunan kadınlar yüksek risk grubunu oluştururlar. Hastalığın tekrarlama oranı eğer bu faktörlerden bir tanesi varsa %20, iki tanesi varsa %43, her üçü de varsa %63'tür. Klinik faktörler arasında yaş, ırk, sosyoekonomik durum EK'da prognostik faktörler arasındadır. En önemli prognostik faktör yaştır. Bunu FIGO evresi, tümör derecesi, ırk ve sosyoekonomik durum takip eder (43).

Non-endometrioid karsinomlar tanım olarak yüksek dereceli kabul edildiklerinden derecelendirilmelerine gerek olmasa da EEK'ların derecelendirilmesi prognoz açısından önemlidir. Ancak histolojik derece, yaş, evre, myometriyal invazyon derinliği gibi diğer prognostik faktörlerle korelasyon gösterdiğinden bağımsız bir belirleyici değildir (43).

Tümör derecesinden bağımsız olarak myometriyal invazyon prognozun önemli bir belirleyicisidir. Gerçekte evre 1 ve evre 2 hastalıklarda myometriyal invazyon prognozun tek ve en önemli belirleyicisidir (3, 7, 43).

Myometriyal invazyona %25 olguda ileri tanı verildiği tespit edilmiştir. Bunun önlenmesinin en iyi yolu endomyometriyal bileşkenin düz bir çizgi olmayıp endometriyumun yer yer myometriyuma giren dalgalı bir çizgi olduğunun hatırlanmasıdır (3, 7, 9).

Adenomyozis zemininde gelişen EK'lar da gerçek invazyondan ayrılmalıdır. Çünkü adenomyozis odağında %25 olguda tümör gelişmekte olup bu kötü prognoz göstergesi değildir (43).

Lenf bezi diseksiyonuna karar verilebilmesi için öncelikle myometriyal invazyon derinliği olmak üzere, tümör tipi ve histolojik derece intraoperatif olarak değerlendirilmelidir (43).

Atipik endometriyal hiperplazi, silialı veya eozinofilik metaplazi ile birlikte olan EEK'lar daha iyi prognozludurlar (3, 43).

Servikal tutulum hastalığın tekrarlama riski ile ilişkilidir. Ekstrauterin hastalık yokluğunda servikal tutulum tekrarlama riskini %16 artırır (7, 44).

Ekstrauterin risk faktörleri arasında pozitif aortik lenf nodları en önemli prognoz belirleyicisidir. Aortik lenf bezleri pozitif olanlarda 5 yıllık sağkalım %36 iken, negatif olanlarda bu oran %85'e çıkar (7).

Endometrioid karsinomlar immunohistokimyasal olarak östrojen reseptör (ER) ve progesteron reseptör (PR) antikoları ile sıklıkla pozitif reaksiyon verirken, seröz ve berrak hücreli karsinomlar bu antikolarla hemen daima negatif reaksiyon verir. Steroid reseptör miktarı ve varlığı FIGO evresi, histolojik derece ve sağkalım ile koreledir (7, 8, 43-46).

Ki-67, PCNA ya da MIB-1 ile araştırılan tümör hücre proliferasyon düzeylerinin yüksek oluşunun özellikle evre 1 endometriyal karsinomlarda histolojik derece ve myometriyal invazyon ile ilişkili olarak rekürrens riskini arttırdığı gösterilmiştir (43).

2.5.8.1. İmmünohistokimyasal prognostik faktörler

Karmaşık bir patogenezi olan endometrium kanserinin prognozunu belirlemede güçlü prognostik faktörler bulunmaktadır. Bunların yanında immünohistokimyasal çalışmaları ilerlemesiyle beraber, endometriyal dokuda birçok prognostik belirleyicinin rolü araştırılmaya başlanmıştır. Özellikle, ileri evre olgularda prognozu önceden belirleyebilmek için prognostik faktörlere olan gereksinim, son yıllarda yoğun bir ilgi odağı haline gelmiştir. Dolayısıyla, endometrium kanseri, jinekolojik kanserler içinde prognostik özellikleri en çok araştırılan kanserlerden birisi olmuştur.

Endometrium kanserli olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı ana rolü oynamakta, bunun yanı sıra cerrahi evrelendirme çok sayıda prognostik faktörün değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör

durumu, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir (7-9, 43-46).

Ancak erken evre endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmaların yaygınlaşmasından sonra, prognozu belirlemede yeni kavramlar ortaya çıkmış ve yeni prognostik faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır. Günümüzde, onkogenler, ploidi ve moleküler belirleyicilerin prognoz üzerine etkileri halen araştırılmaktadır (7, 41, 43, 45).

2.5.8.2. Onkogenler:

1) Endometrium kanserinde önemli bazı genlerin mutasyonları, p53, WAF 1 / CİP 1, PTEN, bcl-2, HER-2/neu (c-erbB-2), gibi bilinmektedir. Bu mutasyonların çoğu immünohistokimyasal olarak araştırılabilmektedir. HER-2/neu (c-erbB-2) protoonkogeni, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen transmembran glikoproteinini kodlamaktadır. HER-2/neu'nun ekspresyonunun artması endometrium kanserinde kötü prognostik faktördür ve HER-2/neu amplifikasyonunun, endometrium kanserinin histolojik derece ile koreledir. C-erbB-2'nin normal dokuda % 8, hiperplastik dokuda % 48, malign örneklerde % 63 oranında amplifikasyonu saptanmıştır (7, 43, 45, 47).

2) Bcl-2 proto-onkogeni ise, programlanmış hücre ölümünü (apoptosis) inhibe etmektedir. Araştırmalar, neoplastik dokuların normal dokulara göre daha yüksek miktarlarda bcl-2 proteini içerdiğini göstermektedir.

Bcl-2 kaybının kötü prognoz, artmış myometriyal invazyon, yüksek FIGO evresi, agresif tümör tipi ve yüksek lenf nodu metastazı ile birlikte olduğu bildirilmiştir.

Yine, Bcl-2 ekspresyonu, endometriyal adenokarsinomada (%1,7), atipik hiperplazi (%4,2) ve non-atipik hiperplaziye (%5,3) göre anlamlı olarak daha düşüktür (7, 41, 43, 47).

3) p53 proto-onkogeni: Endometriyum kanserinde p53 protein seviyeleri normal endometrium örneklerine göre anlamlı olarak yüksektir. p53 tümör supresyon geninin mutasyonu ya da artmış ekspresyonu özellikle seröz karsinomlarda görülmekte olup kötü prognoz belirleyicisidir.

Uterus tümörlerinde p53 ekspresyonu bağımsız bir prognostik faktör olup, kötü prognozu göstermektedir. Hasta evre 1 ve 2 olup, p53 eksprese ediyorsa yüksek riskli kabul edilmelidir (7, 8, 19, 43).

2.5.8.3. Proliferasyon belirleyicileri:

1) Ki-67: Ki-67 bağımsız prognostik önem taşımaktadır. Ki-67 kötü prognoz göstergesidir (7, 43, 45).

2) AgNOR: Nucleolar organizatör region'lar (NOR) protein sentezinin dolayısıyla da hücrenin metabolik ve proliferatif aktivitesinin kontrolünde rol oynar. AgNOR düzeyleri, 4,5 ve üzerinde olan hastalarda sağkalım daha kısa olmaktadır (45, 48).

3) Proliferating cell nuclear antigen (PCNA): PCNA, DNA replikasyonu ve hücre proliferasyonu için gerekmektedir. PCNA değeri %30'un altında olan olgularda sağkalım sürelerinin uzun olması bu parametrenin prognozu etkileyebileceği kanısını uyandırmaktadır (45).

4) DNA özellikleri: İnsan tümörlerinde, tümör hücresinin içerdiği DNA'nın özellikleri (anöploidi, diploidi, proliferatif indeks, DNA indeksi) hastalığın seyrinde prognostik önem taşımaktadır. Nitekim tümör ploidi endometrial kanseri olan olgularda güçlü bir prognostik faktördür. Ama çoğunlukla sadece cerrahi sonrası değerlendirilebilmektedir. Bununla birlikte, endometrial biopsiye dayanan preoperatif ploidi değerlendirilmesinin, postoperatif değerlendirme kadar önemli olduğu rapor edilmektedir (45).

EEK'ların %67'sinin diploid DNA paternine sahip olduğu bulunmuştur. Böyle tümörler düşük dereceli, yüzeysel invazyon yapan ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkili tümörlerdir (45).

2.5.8.4. Protein yapısındaki prognostik belirleyiciler:

1) Plasental protein-14 (PP14): Bir endometriyal proteindir. Normalde sekretuar endometriumda ve plasental dokuda bulunmaktadır (45, 49).

İn vivo çalışmalar da, PP14 konsantrasyonları, endometriyal adenokarsinomada artmaktadır (49).

2) Tenaskin: Ekstraselüler matriks glikoproteini olup, embriyogenez, karsinogenez ve yara iyileşmesinde rol almaktadır. Tenaskin, proliferatif fazda endometrial bezleri çevreleyen stromada mevcutken, sekretuar fazda saptanmamaktadır. Bu endometrium kanserinde rolü olduğunu göstermektedir. Tenaskin ve PCNA'nin lokalizasyonu sıklıkla birarada bulunmaktadır (45, 50).

3) Makrofaj koloni stimulan faktörün (M-CSF) serum seviyeleri endometrium kanserinde anlamlı olarak artmaktadır. M-CSF seviyesi, tümörün derecesi ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki içindedir (45, 51).

2.5.8.5. Enzim yapısındaki prognostik belirleyiciler:

1) Telomeraz aktivitesi: Telomeraz, telomerik DNA sentezinde rol alan bir ribonükleoproteindir. Telomeraz aktivitesi, endometriyal basit hiperplazi vakalarının tümünde, kanserlerin ise hemen hepsinde saptanmaktadır. Ancak hiperplazisi olmayan postmenopozal kadınlarda görülmemektedir. Bu durum, telomeraz aktivitesinin endometrium kanserinin erken tanısında önemli olabileceğini göstermektedir (45, 52, 53).

2-Glutatyon peroksidaz aktivitesi (GSH-Px): GSH-Px immunoreaktivitesi normal endometriyumda glandüler epitelde lokalize olur. GSH-Px aktivitesi, endometriyum kanser dokusunda normal dokuya göre anlamlı olarak yüksektir (45, 54).

3-Matriks metalloproteinazları (MMP): MMP ekstraselüler matriks döngüsünü düzenlemektedir. Tüm metalloproteinazlar içinde özellikle matrilizinin, endometriyum kanserinin invazyonu ve lenf nodu metastazında anahtar rolü oynadığı ileri sürülmektedir. Datalar anjiogenesis ve ekstraselüler matriks yıkımının derece ve invazyon derinliği arttıkça eş zamanlı ortaya çıkmaya başladığını göstermektedir (45).

2.5.8.6. Anjiogenesis

Anjiogenesis, tümörün büyümesi ve yayılımında önemli bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (7, 45). Çalışmalar, artmış mikrodamar dansitesi olan hastalarda 5 yıllık yaşam süresinin anlamlı olarak azaldığını göstermektedir (7, 45, 55).

2.5.9. Endometrioid karsinomda tedavi

Endometrioid karsinomun yayılımı, lenfatik ve vasküler dağılım, komşu organlara doğrudan invazyon, transperitoneal ve transtubal ekim yollarıyla olur. Lenfatik metastaz hematogen yayılımdan daha siktir. Bu nedenle hastaların mevcut tedavisi histerektomi ve lenfadenektomiye içerir.

Pelvik ve paraaortik lenf bezi diseksiyonu şu durumlarda uygulanmalıdır; %50'den fazla myometriyal invazyon, derece 3 tümör, servikal tutulum, ekstaterin yayılım, seröz papiller, berrak hücreli veya andiferansiye karsinom, palpasyonla büyümüş lenf bezlerinin varlığı.

Kötü prognostik faktörler bulunduran hastalara postoperatif radyoterapi uygulanır. Adjuvan hormonal veya sitotoksik kemoterapinin radyoterapi ve cerrahiye ek olarak yaşamı uzatmadığı görüldüğünden endometriyal karsinomun tedavi protokolünde yeri yoktur.

Derece 1 veya derece 2, endometriyumla sınırlı veya minimal invaziv tümörü olan hastalar düşük risk grubu olarak tanımlanırlar ve histerektomiden sonra daha ileri tedaviye ihtiyaçları yoktur (3, 7, 11, 19, 41, 42).

2.6. PTEN ve PI3kinaz /AKT sinyal yolağı

2.6.1. PTEN

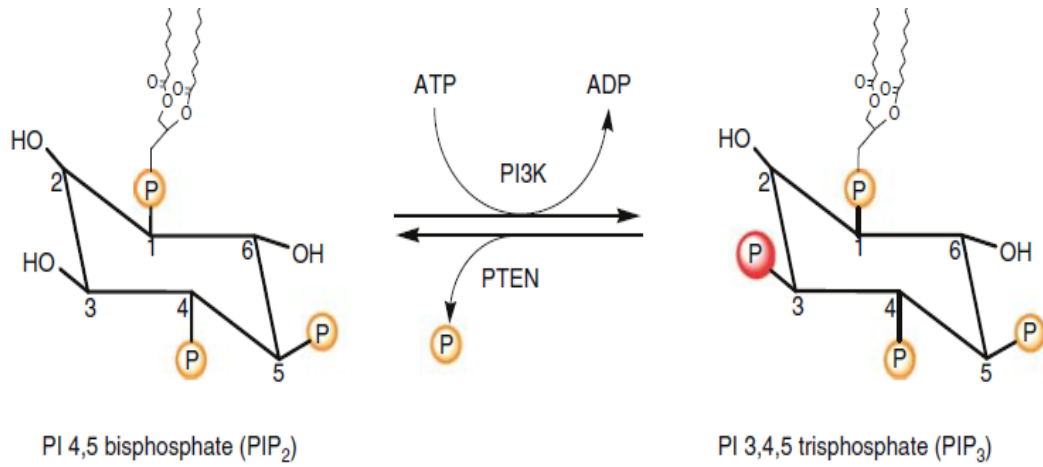
Tümör baskılayıcı genidir ve 10. Kromozom üzerinde yer almaktadır (10q 23). Endometriyum kanseri ve prekanseröz lezyonlarında tespit edilmiş en sık mutasyona uğrayan genidir (7, 10-12).

Mutasyon veya heterozigot kaybına bağlı olarak ekspresyonunda bozulma olur. Bu bozulma endometroid tip adenokarsinomların %83 kadarında bulunabilmektedir. EIN lezyonlarında PTEN mutasyonu lezyonların %55 kadarında bulunmaktadır.

PTEN'nin normal endometriyumdaki ekspresyonu hormon bağımlıdır ve siklusun değişik dönemlerinde farklılık gösterir. Östrojenik uyarı PTEN'nin epitelde yüksek oranda sentezlenmesine yol açmaktadır (11, 56, 57).

Sekratuar fazdaki progesteron maruziyeti ise PTEN'den yoksun sekretuar vakuoller meydana getirmektedir. Stromal ekspresyonu ise tüm siklus boyunca yüksek seyretmektedir. Progesteron ile PTEN ekspresyonunun azalması aslında fonksiyonel bir ihtiyacın ortadan kalktığını göstermektedir. Çünkü progesteron etkisi altındaki endometriyumda PTEN'nin tümör baskılayıcı etkisine ihtiyaç kalmamaktadır (56, 57).

PTEN mutasyonları veya inaktivasyonu her geçen gün artan sayıda birçok tümörde ve bunların özellikle erken evrelerinde saptanabilmektedir. p53 de olduğu gibi PTEN geninin her iki allelinin de etkilenmesi gerekmektedir. PTEN in vitro ortamda çift özelliğe sahip bir trozin fosfataz bölgesi içerir; protein fosfataz ve lipid fosfataz. Lipid fosfataz aktivitesinin substratı olan fosfotidil inositol trifosfata (PIP₃) karşı PTEN yüksek derecede özgüdür ve D3 fosfatını inositol halkasından ayırır (şekil 4) (58-60).



Şekil 4-PTEN'in PIP₃'ü PIP₂'ta dönüştürmesi

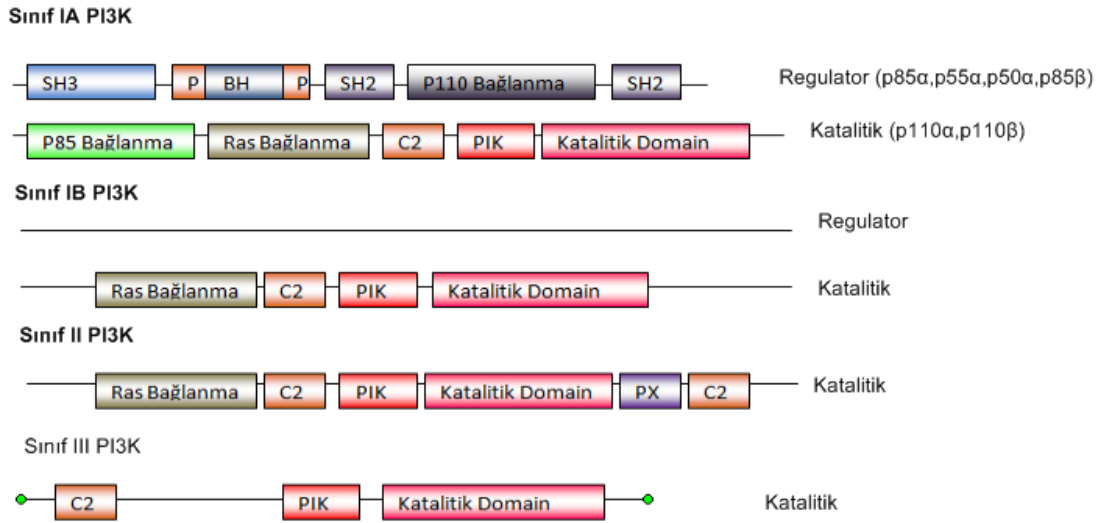
Normal koşullarda dinlenme halindeki bir hücrede PTEN seviyeleri düşüktür. Hücre yüzeyindeki reseptörlerin aktivasyonu sonucu fosfotidil inositol 3 kinaz (PI3 kinaz) da aktif hale gelir. Böylece PTEN ve D5 fosfatazların substratı olan PIP₃ meydana gelir. PIP₃ güçlü bir hücre içi habercidir ve pleckstrin homolojisi (PH) olan proteinlere bağlanır (57).

PTEN mutasyonuna bağlı PIP₃ ün hücre içinde kontrolsüz artışı onkogeneze eğilim yaratan hücre içi değişikliklere neden olur. PIP₃ ile aynı PH bölgesi içeren proteinler içinde en önemli olan ise AKT ailesidir (AKT1, AKT2, AKT3) ve bunların düzenleyicisi fosfoinozotid bağımlı kinaz 1 (PIDK 1) dir. PTEN aktivitesinin kaybı hücre içinde PI3-kinaz /AKT sinyal yolağının sürekli olarak aktif kalması ile sonuçlanır (59).

2.6.2. PI3 kinaz

Fosfatidilinositol-3-kinazlar (PI3K), hücre çoğalmasında yer alan sinyal iletim yolları, hayatta kalma, hücre motilitesi ve adezyonu, değişim hücresel iskeletin yeniden ayarlanması ve hücreler arası trafiği düzenleyen lipid kinaz ailesidir (13, 60-62).

Hem lipid hem protein kinaz aktivitesi gösterirler (63). Memeli hücreleri üç sınıfa ayrılan PI3K'nın çoklu izoformunu içerirler (şekil 5).



Şekil 5- PI3K İzoformları

Sınıf I PI3K'lar bir p110 katalitik alt birim ve bir de düzenleyici adaptör alt birimden meydana gelir (64).

Katalitik alt birim de birkaç düzenleyici domainden oluşur ve çoğu PI3K üyeleri bu 4 bölgeyi homolog olarak paylaşır: katalitik lipid kinaz domaini, helikal domain, C2-domaini ve Ras-bağlanma domaini (RBD) ve regülatör altbirimle etkileşim içinde olan NH₂- terminal domaini. Katalitik lipid kinaz domaini protein kinazlarla zayıf bir homoloji gösterir (Şekil 4) (61, 62, 65).

Sınıf I PI3K'lar yapıları ve aktivasyon durumları göz önüne alınarak, sınıf Ia ve sınıf Ib olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar (62). Sınıf Ia enzimleri regülatör altbirim; p85α, p85β, p85γ ve intron kesim varyantları p55α ve p50α ile katalitik

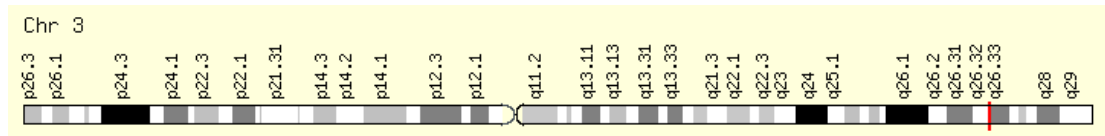
altbirim; p110 α , p110 β ya da p110 γ 'nın heterodimerleridir (66) . Sınıf Ia PI3K'lar öncelikle hücre içi tirozin kinaz aktivitesi olan reseptörlerin, ilerisindeki sinyalleri düzenlemek ve reseptörlerle ilgili olmayan tirozin kinazlarla bağlanmakla ilişkilendirilmiştir (61, 66).

Karsinogenez sürecinde sürekli ve kontrolsüz reseptör tirozin kinaz aktivitesi söz konusudur (61).

PI3K'lar uzun süredir kanser ile ilişkili bulunmaktadırlar. Bu bağlantının ilk kanıtları, Rous sarkoma virüsteki Src protein ve polyoma virüsteki orta T protein gibi iki onkoprotein fosfatidilinositol kinaz aktivitesi göstermesidir. PI3K'nın kanser ile bağlantısı hakkındaki en kesin kanıt, kuş retrovirüs olan ASV16 ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkmıştır. Bu virüs bir tavukta bulunan spontan bir sarkomdan izole edilmiştir ve tavuklarda yüksek oranda tümörigendir, kültürde tavuk embriyo fibroblastlarını transforme etmektedir. P110 α proteinini onkogenik yapan en önemli modifikasyon, viral Gag dizisinin birleşmesi ile sağlayan membrana yönelim sinyalinin eklenmesidir (63).

2.6.3. PIK3CA (Fosfatidil İnositol 3 Kinaz Katalitik Alfa) geni

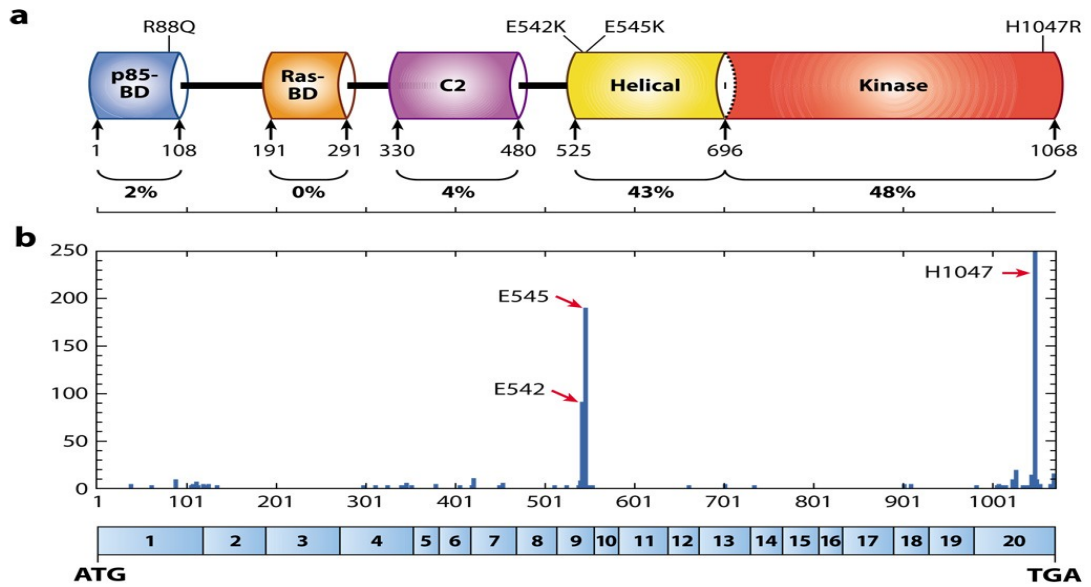
PIK3CA, fosfatidil inositol kinazın katalitik alt birimini kodlayan gendir (64). Gen 3q26.3 de bulunmaktadır (şekil 6). Gen 21 ekzondan oluşur ve 1068 aminoasitten oluşan 124kDa'luk proteini kodlar. Kolon, meme, beyin, karaciğer, mide ve akciğer kanseri gibi birçok kanser tipinde bu gene ait gen amplifikasyonları, delesyonları ve daha sıklıkla somatik yanlış anlamlı mutasyonları tanımlanmıştır (60, 67, 68).



Şekil 6- PIK3CA'nın (Fosfatidil İnositol 3 Kinaz Katalitik Alfa) Lokalizasyonu(69).

PIK3CA, prostat, baş ve boyun, üriner sistem, meme, serviks ve endometrium kanser tiplerinde %30 oranında mutasyona uğramıştır (61, 62). Bu mutasyonlardan en bilinenleri helikal veya kinaz domaininde tekli aminoasit yer değişimleridir. Bunlar enzimatik fonksiyonda artış dolayısıyla aktif AKT sinyal iletimi ve artmış onkogenik transformasyona neden olurlar. Bu da mutant PIK3CA'nın birçok kanser tipinde önemli bir onkogen gibi davrandığını öne sürer (61, 62, 65).

Bir grup araştırmacı PIK3CA'nın tam uzunlukta dizisini çıkarttılar ve PIK3CA genine ait somatik mutasyonları tanımladılar (70). En sık rastlanılan mutasyonların ekzon 9 (helikal domain) ve ekzon 20 (katalitik domainin kuyruk bölgesinde) olduğunu belirttiler. 74 kolorektal tümörün %32'sinde, 15 gliblastomanın %27'sinde, 12 mide kanserinin %12'sinde, 12 meme kanserinin %8'inde 24 akciğer kanserinin %4'ünde PIK3CA somatik mutasyonu tanımladılar. Buna karşın 11 pankreas kanseri ve 12 medullablastomadan hiçbirinde mutasyon tespit edilmemiştir (67, 70).



Şekil 7-p110a protein yapısı ve mutasyon dağılımı.

A) p110 proteinini beş farklı domain alanları: p85 bağlanma domaini, Ras-bağlanma domaini (RBD), C2-domaini, katalitik lipid kinaz domaini ve tanımlanan mutasyonlarının yüzdesi her domain alt kısmında gösterilmiştir.

B) PIK3CA kansere özgü mutasyonların ve domainlerin göre sıklık oranı. Mutasyonlar (E542, e545, H1047) için üç sıcak noktalar gösterilmektedir. Amino asit sayılar, aşağıda kutu içinde gösterilen ilgili PIK3CA ekson yapısı.

Çalışılan kanser tiplerinde PIK3CA mutasyonları p85 domaini (ekzon 1), helikal domain (ekzon 9) ve kinaz domaini (ekzon 20) bölgelerindeki sıcak noktalarda kümelenmiştir. Bunlar 545. (glutamik asit) aminosit ve 1047. (histidin) aminoasittir (şekil 7) (60, 61, 65, 71).

2.6.4. PI3K\AKT sinyal iletim yolu

Reseptör tirozin kinaz (RTK) aktivasyonu, reseptörün kendi kendini aktive etmesi ile başlar. İkinci aşamada ise bu fosforlanan bölgelere çeşitli adaptör proteinler bağlanırlar ve uyarının hücre içine iletimini sağlarlar. Adaptör proteinlerin ortak yapısal özelliği SH2 (Src-homology) bölgeleri içermeleridir. Bu proteinler, SH2 bölgeleri aracılığı ile reseptöre bağlanarak, RTK ile sitoplazmadaki efektör proteinleri arasında köprü görevi yapmaktadır. RTK aktivasyonunun sonlanmasında fosfataz grubu proteinler sorumludur (60, 61).

PI3K sinyal iletim yolu en büyük sinyal yollarından biridir. PI3-kinaz yolağının uyarılması hücre büyümesi ve sağkalım sinyalleri alındığında başlar. Alınan sinyaller hücre içi ortama plazma membranını tam kat olarak geçen tirozin kinaz reseptörleri ile aktarılır. Bu reseptörlerin örnekleri arasında epidermal büyüme faktörü reseptörü, Her2/neu reseptörü, c-kit reseptörü ve IGF 1 reseptörü yer almaktadır. Mitojenik ligantlara yanıt olarak p85 SH2 domaininin reseptörlerle veya diğer sinyal proteinlerle spesifik fosfotirozin residulere bağlanması PI3K'yı aktive eder ve sitosolik kompleksin plazma membranına girmesini sağlar. Membranda PI3K fosfatidilinositol-4,5-bifosfatı (PIP2) fosforile eder ve fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfata (PIP3) çevirir (13, 60-62, 65, 71).

PIP3, PIP3-bağımlı kinazlar (PDK) ve protein kinaz B (PKB)'nin aktivasyonundan sorumludur. Protein kinaz B (PKB) diğer adı ile Akt proteini PI3K'nın hedef proteinidir. Akt çoğalma, apoptoz ve büyümede birçok sinyal iletim yolunu da düzenleyen bir serin\treonin kinazdır. PIP3, Akt ve PDK'yi membrana alır. PDK sonuç olarak Akt'ı fosforile eder ve aktifleştirir. Bu da ilerideki birçok hedeflerini düzenler. Protein kinaz B, Akt1 ve Akt2 genleri tarafından kodlanır.

Sitokinler ve büyüme faktörleri PI3K ve PKB yolunu aktive ederek hücreler için yaşama sinyalleri oluştururlar (şekil 8) (13, 60-62, 65, 71).

Akt, PH domainindeki (N-terminal plekstrin homoloji) PIP3 etkileşimi ile sitosolden plazma membranına transloke olur ve PDK1 ve ardından PDK2 tarafından fosforile edilerek aktive edilir. Aktivasyonu takiben, Akt hücre zarından ayrılarak BAD ve mTOR'u (mammalian target of rapamycin) aktive ve fosforile ettiği sitosole ve çekirdeğe hareket eder. BAD'ın aktivasyonu apoptozisin engellenmesi ve mTOR'un aktivasyonu hücre büyümesini etkiler (61, 62, 67, 72).

AKT sinyal iletim yolu aynı zamanda yağ asidi sentetaz (FASN) ekspresyonunu da düzenler ve kolorektal kanser de dâhil olmak üzere birçok kanser gelişimine dâhil olur (61, 63).

PI3K-Akt sinyal iletim yolu normal hücre fonksiyonu için önemlidir ve yolağın farklı bölgelerindeki kontrol kaybı insan kanserlerinde sık rastlanmaktadır (62, 67, 73). Tümör baskılayıcı proteinlerden PTEN ise, lipid fosfataz aktivitesi ile fosfoinositol 3,4,5 P3 'ü D3 pozisyonundan defosforile ederek inhibe eder (şekil 9). Hücrede PTEN kaybı durumlarında PIP3 seviyesinde aşırı artış olur. PIP3 oluşumunu engelleyerek negatif düzenleyici rol oynar (61, 62, 74).

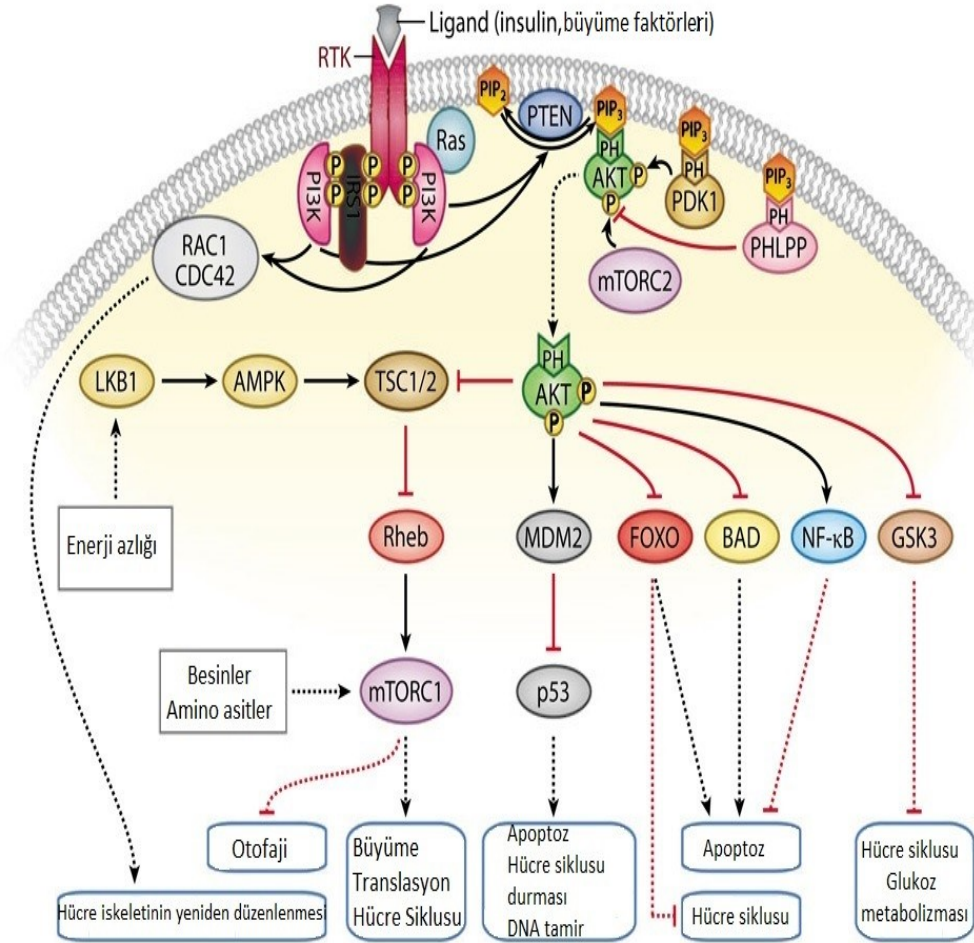
PI3K sinyal yolunun insan kanserlerindeki önemi PTEN tümör süpresör geninin lipid fosfataz aktivitesi ile PI3K ve AKT inhibisyonu yaptığıının ortaya konması ile anlaşılmıştır (58).

Karsinogenezde etkili olan PI3K sinyal yolu değişimleri şöyle sıralanmaktadır:

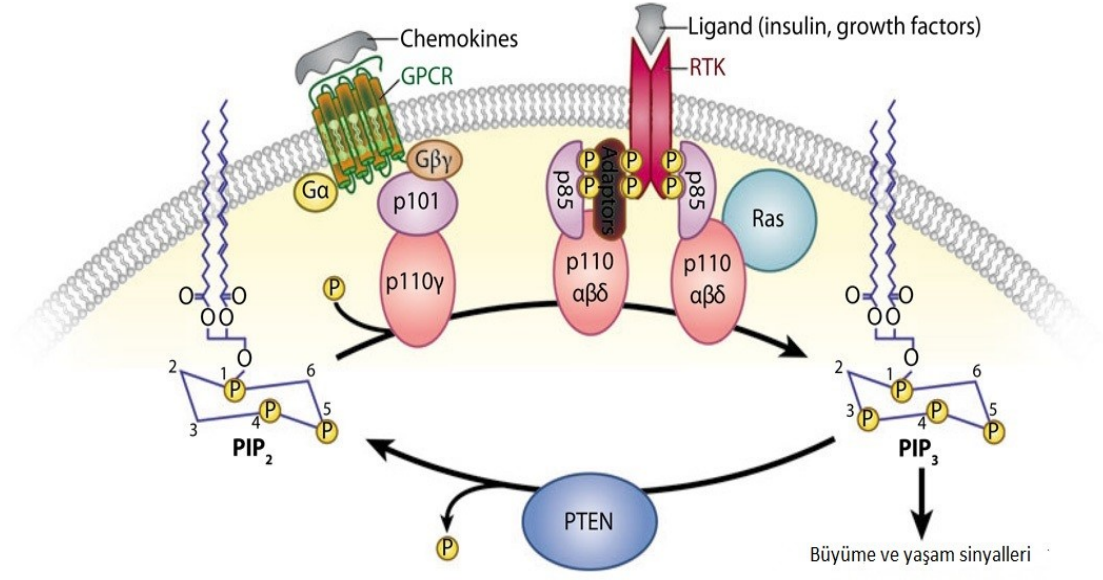
- i. PI3K'nın sentezi artabilir.
- ii. PTEN tümör baskılayıcı proteini mutasyon ile fonksiyon kaybına uğrayabilir.
- iii. PKB sentezi kanser hücrelerinde (meme, over, mide, pankreas, prostat) artabilir.
- iv. PTEN'in işlev kaybı veya PKB'nin aşırı sentezlenmesi sürekli mTOR aktivasyonuna yol açmaktadır (61).

PI3K'ların aktivasyonu, epidermal büyüme faktörü (EGFR), trombositten türemiş büyüme faktörü reseptörü (platelet-derived growth faktör reseptör (PDGFR)) ve insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü (IGFR) gibi birçok büyüme faktörü tarafından düzenlenmektedir (60, 61, 67).

PI3K aktivasyonunun diğer bir modeli de Ras'ın p110 altbirimine bağlanmasıdır. Ras'ın bağlanması enzimi plazma membranına yönlendirir ve lipid kinaz aktivasyonuna yol açan katalitik domainin yapısının yeniden düzenlenmesini sağlayan konformasyonel değişiklikleri artırır (61).



Şekil 8- Protein kinaz B/Akt yolunun işlevleri.



Şekil 9- PTEN PIP₃'e yüksek derecede özgüdür ve D3 fosfatını inozitol halkasından ayırır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada atipili kompleks hiperplazili ve endometrioid adenokarsinom tanılı endometriyum kanserli hastalarda PTEN ve PIK3C ekspresyonu değerlendirildi ve bu belirteçlerin klinik ve patolojik prognostik faktörler ile arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun izni alındı.

3.1. Hasta seçimi

Çalışma iki farklı hasta grubuyla yapıldı. Birinci gruba; menometroroji ve postmenopozal kanama endikasyonu ile histerektomi veya dilatasyon/küretaj yapılmış olan hastalardan nihai patoloji sonucu atipili kompleks endometriyal hiperplazi olarak rapor edilmiş 25 olgu dâhil edildi. Bu grubun yaş ortalaması 51,4 bulundu (Tablo 15).

İkinci gruba; total abdominal histerektomi, salpingooferektomi, omentektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış, nihai patoloji sonucu endometroid tip endometriyum kanseri olan 50 olgu dahil edildi. Bu grubun yaş ortalaması 56 olarak bulundu (Tablo 15).

Tablo 16- Çalışmaya alınan olguların yaş ortalamaları.

	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
EEK	56,0000	50	8,59758
KAH	51,4000	25	12,07615
Total	54,4667	75	10,05032

Tablo 17- Olguların myometrial invazyon derinliği.

Myometrial İnvazyon Derinliği	Myometrium ½ den az	29	%58
	Myometrium ½ den fazla	21	%42
	Toplam	50	100

Kanser grubundaki olgular farklı evrelerden seçildi. 50 olgudan; 26' sı evreIA, 13'ü evre IB, 1'i evre II, 3'ü evre IIIA, 5'i IIIC1 ve 2'si evre IVB idi (Tablo 16-17).

Tablo 18- Olguların FIGO Evre ve Derece sayıları.

		FIGO Histolojik derece				
		I	II	III	Toplam	%
FIGO EVRE	IA	13	11	2	26	52
	IIB	2	9	2	13	26
	II	0	0	1	1	2
	IIIA	0	3	0	3	6
	IIIC1		2	3	5	10
	IVB			2	2	4
	Toplam	15	25	10	50	100
	%	30	50	20	100	

3.2. İncelenen parametreler

Tümörler, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, FIGO Evresi, lenfovasküler invazyon, lenf tutulumu yönünden incelenmiş; PTEN, PIK3C ekspresyonları immunhistokimyasal olarak değerlendirilmiştir.

3.3. Parametrelerin değerlendirilmesi

Histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ve evre, FIGO tarafından önerilen şekilde yapılmıştır (75).

3.4. İmmünohistokimyasal çalışma

Olgulara ait hematoksilen eozin (HE) boyalı preparatlar Olympus BX50 marka ışık mikroskopunda incelendi. Her olgu için uygun parafin bloklar seçildi. Parafin bloklardan immünohistokimyasal çalışma için rotary mikrotom cihazı ile 4 mikron kalınlığında parafin kesitler, pozitif yüklü lamlara alınarak, 70 °C de 30 dakika bekletildi. Sırasıyla 1. ksilen de 5 dk, 2. ksilen de 5 dk ve absolu alkolde 5 dk bekletildikten sonra Dako AutostainerLink 48 cihazında PTEN (Biocare marka 6H2.1 klon, kullanıma hazır) antikor ve PI 3-kinase p110 α (Santa Cruze marka klon (N-20):sc-1332), antikor 1:50 oranında dilüe edilerek kullanıldı.

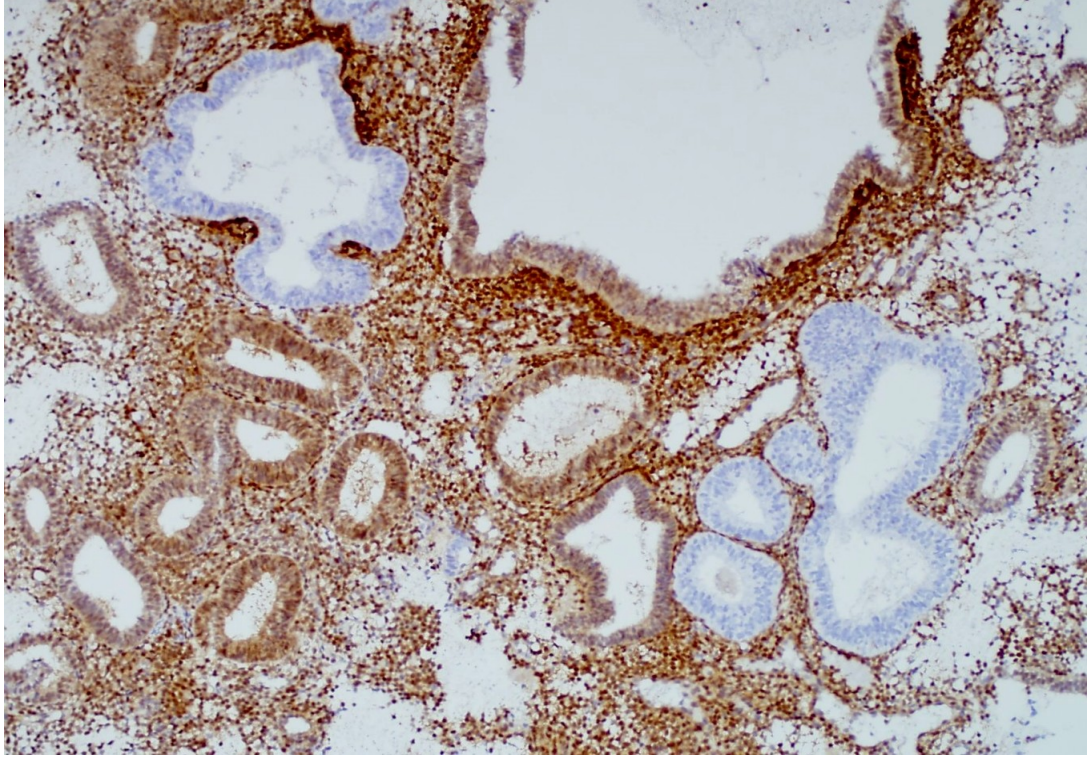
3.5. PTEN antikoruna ile boyanmanın yorumlanması

PTEN immunhistokimyasal boyama, tümör epiteli ve çevre stroma için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PTEN, eksprese eden hücrelerin boyanma yoğunlukları, 3-dereceli ölçek (1, hafif; 2, orta ve 3, yoğun) ile yapılmıştır.

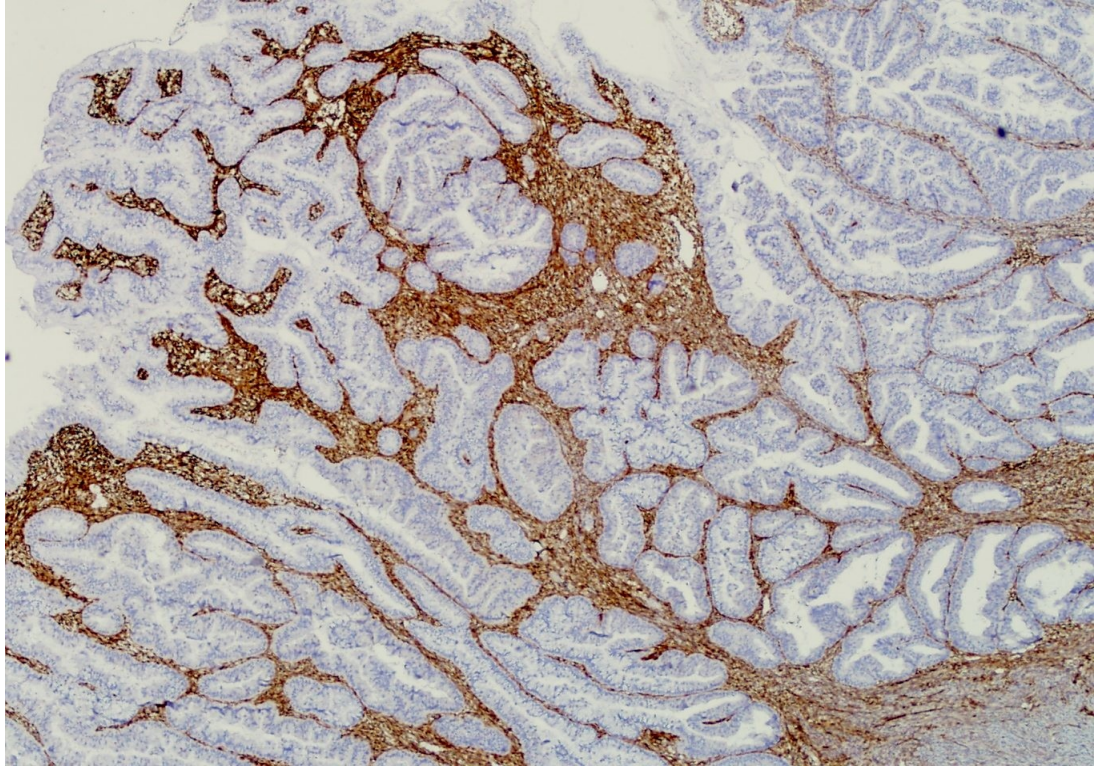
Dokulardaki boyanma yüzdesi ve yoğunluğu dikkate alınarak. Immunoreaktivitesi semikantitatif derecelendirildi. Histolojik skoru her bir olgu için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı,

H skor = 1x (hafif boyanma %'si) + 2x (orta boyanma %'si) + 3x (yoğun boyanma %'si) (76).

0 (reaksiyon yok) ile 300 (maksimum reaksiyon) arasında değişen sonuçlar elde edildi. 0-100 arası skorlar negatif, 100-200 arası skorlar 1+, 200-300 arası skorlar 2+ olarak değerlendirildi.



Resim 7-Endometrioid endometrial adekarsinomda PTEN pozitif ve PTEN negatif glandlar



Resim 8-Stromada PTEN pozitifliği, glandlarda PTEN negatifliği

3.6. PIK3C antikoruna ile boyanmanın yorumlanması

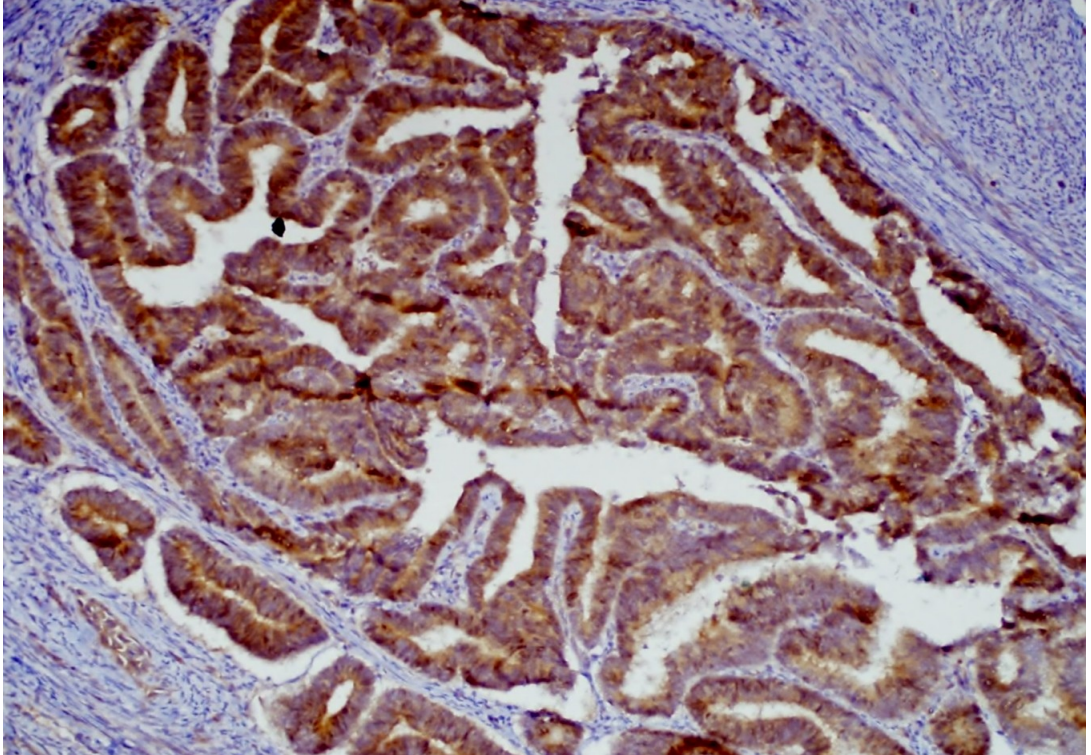
PIK3C yapılan immunhistokimyasal boyalar, tümör epiteli ve çevre stroma için ayrı ayrı değerlendirilmiştir. PI3K varlığı sarı-kahverengi bir veya kahverengi granüller olarak sitoplazmada eksprese edildi. Bu PIK3C proteininin dağılımı gözlemlendi ve örnekler skorlandı.

PIK3C, eksprese eden hücrelerin boyanma yoğunlukları, 3-dereceli ölçek (1, hafif; 2, orta ve 3, yoğun) ile yapılmıştır. Dokulardaki boyanma yüzdesi ve yoğunluğu dikkate alınarak. Immunreaktivitesi semikantitatif derecelendirildi. Histolojik skoru her bir olgu için aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı;

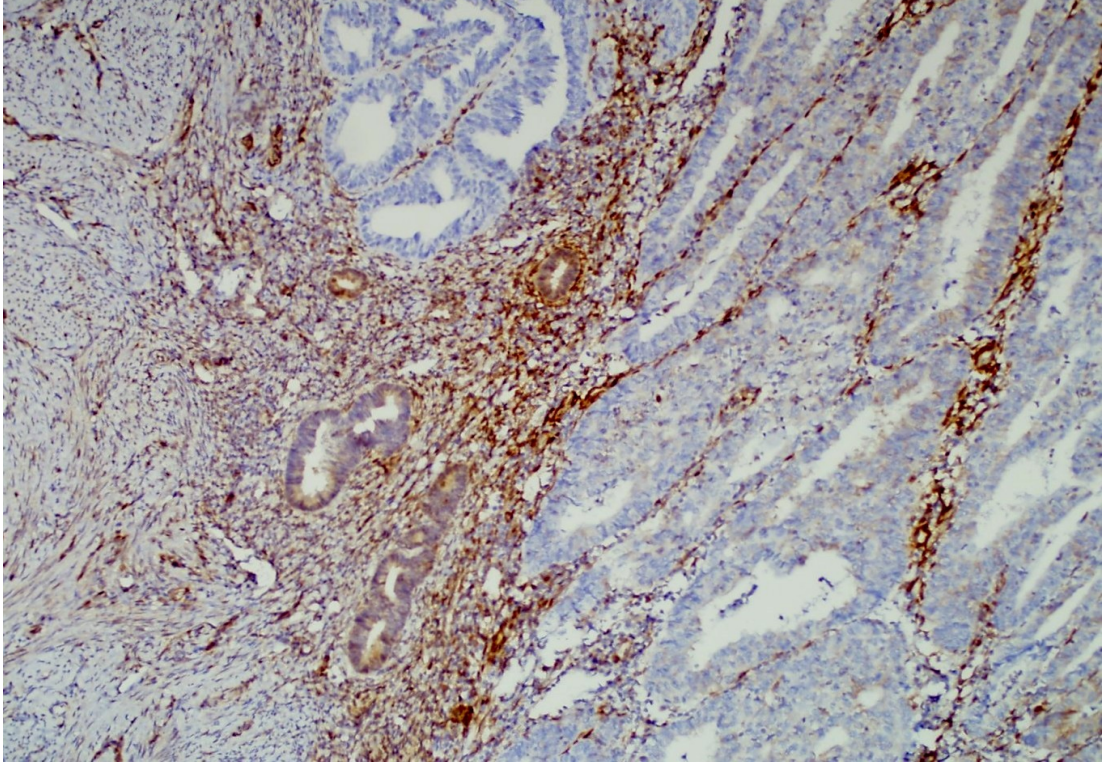
H skor = 1x (hafif boyanma %'si) + 2x (orta boyanma %'si) + 3x (yoğun boyanma %'si).

0 (reaksiyon yok) ile 300 (maksimum reaksiyon) arasında değişen sonuçlar elde edildi (77).

0-150 arası negatif, 150-300 arası skorlar pozitif kabul edildi.



Resim 9-PIK3CA pozitif endometrioid endometrial adenokarsinom glandları



Resim 10-Hiperplazi olgusunda PIK3CA pozitif ve negatif glandlar.

3.7. İstatistiksel analiz

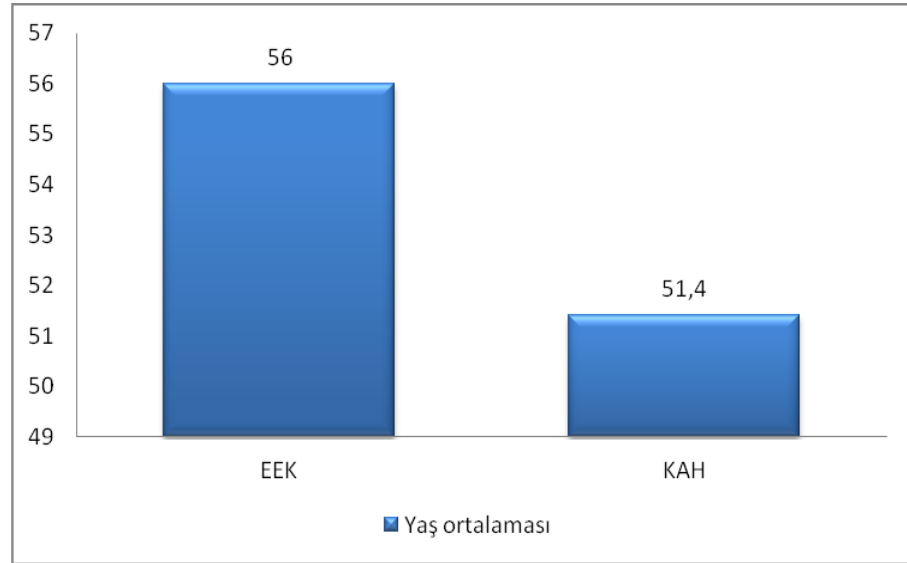
Elde edilen bulgular istatistiksel analizde Ki-Kare Uygunluk Testi ve Mann-Whitney U Testi kullanılarak çalışılmıştır.

4. BULGULAR

Bulgularımız aşağıda tablolar halinde yazılmıştır. Çalışmaya alınan EEK ve KAH olguların yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p=0,029$) diğer tüm karşılaştırmalarımız istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 19- Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması

	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
EEK	56,0000	50	8,59758
KAH	51,4000	25	12,07615
Total	54,4667	75	10,05032



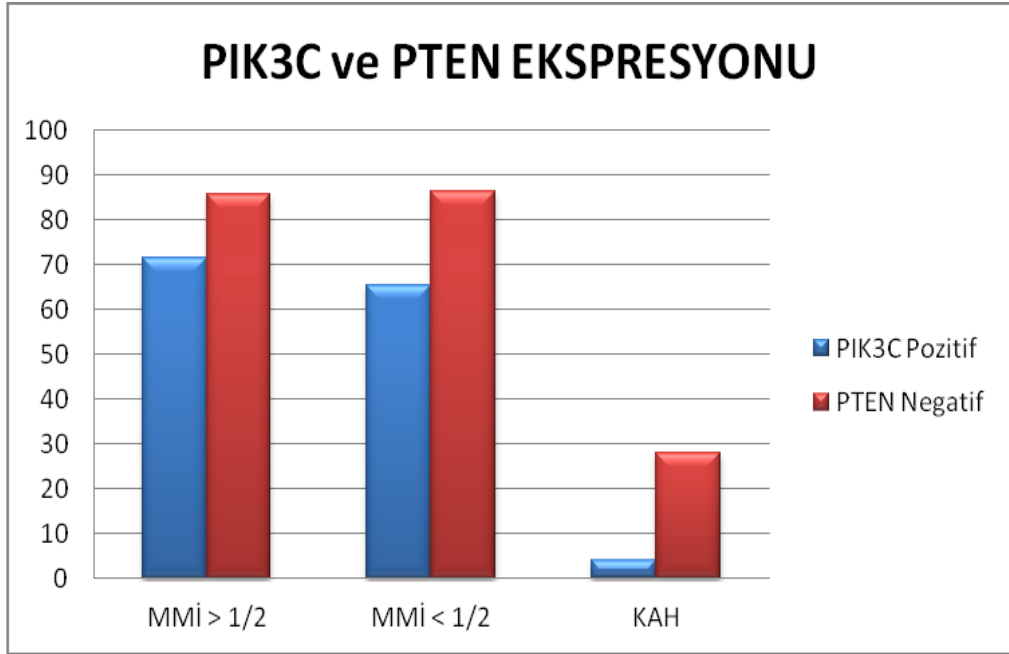
Şekil 10-EEK ve KAH'li hastaların yaş ortalamaları

Tablo 20-KAH ve EEK lu olgularda PTEN ekspresyonu

	PTEN		Toplam
	Negatif	Pozitif	
EEK	43(%86,0)	7(%14,0)	50(%100)
KAH	7(%28,0)	18(%72,0)	25(%100,0)
Toplam	50(%66,7)	25(%33,3)	75(%100,0)

Tablo 21- KAH ve EEK lu olgularda PIK3C ekspresyonu

	PIK3C		Toplam
	Negatif	Pozitif	
EEK	16(%32,0)	34(%68,0)	50(%100,0)
KAH	24(%96,0)	1(%4,0)	25(%100,0)
Toplam	40(%53,3)	35(%46,7)	75(%100,0)



Şekil 11-PTEN ve PIK3C ekspresyonunun Myometrial invazyon (MMİ) ve KAH karşılaştırması

Tablo 22- EEK lu olgularda yaş ile PTEN ekspresyonu

(p=0,476)

PTEN	Yaş		
	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
Negatif	55,5116	43	8,70241
Pozitif	59,0000	7	7,83156
Total	56,0000	50	8,59758

Tablo 23- EEK lu olgularda yaş ile PIK3C ekspresyonu

(p=0,183)

Yaş			
PIK3C	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
Negatif	58,6250	16	8,90599
Pozitif	54,7647	34	8,29406
Toplam	56,0000	50	8,59758

Tablo 24- EEK lu olgularda tümör boyutu ile PTEN ekspresyonu

(p=0,426)

Tümör boyutu			
PTEN	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
Negatif	4,0395	43	1,46404
Pozitif	4,4714	7	2,07100
Total	4,1000	50	1,54444

Tablo 25-EEK lu olguların tümör boyutu PIK3C ekspresyonu

(p=0,599)

Boyut			
PIK3C	Ortalama	Sayı	Standart Deviasyon
Negatif	4,1563	16	1,19330
Pozitif	4,0735	34	1,70068
Toplam	4,1000	50	1,54444

Tablo 26- EEK lu olgularda myometrial invazyon durumuna göre PTEN ekspresyon

(p=1.000)

Myometrial invazyon		PTEN		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Myometrial invazyon	>1/2	18(%85,7)	3(%14,3)	21(%100,0)
	< 1/2	25(%86,2)	4(%13,8)	29(%100,0)
	Toplam	43(%86,0)	7(%14,0)	50(%100,0)

Tablo 27-EEK lu olgularda myometrial invazyon derinliği ve PIK3C ekspresyon

(p=0,763)

Myometrial Invazyon		PIK3C		Toplam
		Negatif	Pozitif	
	> 1/2	6(%28,6)	15(%71,4)	21(%100,0)
	< 1/2	10(%34,5)	19(%65,5)	29(%100,0)
	Toplam	16(%32,0)	34(%68,0)	50(%100,0)

Tablo 28- EEK lu olgularda FIGO derece PTEN ekspresyonu

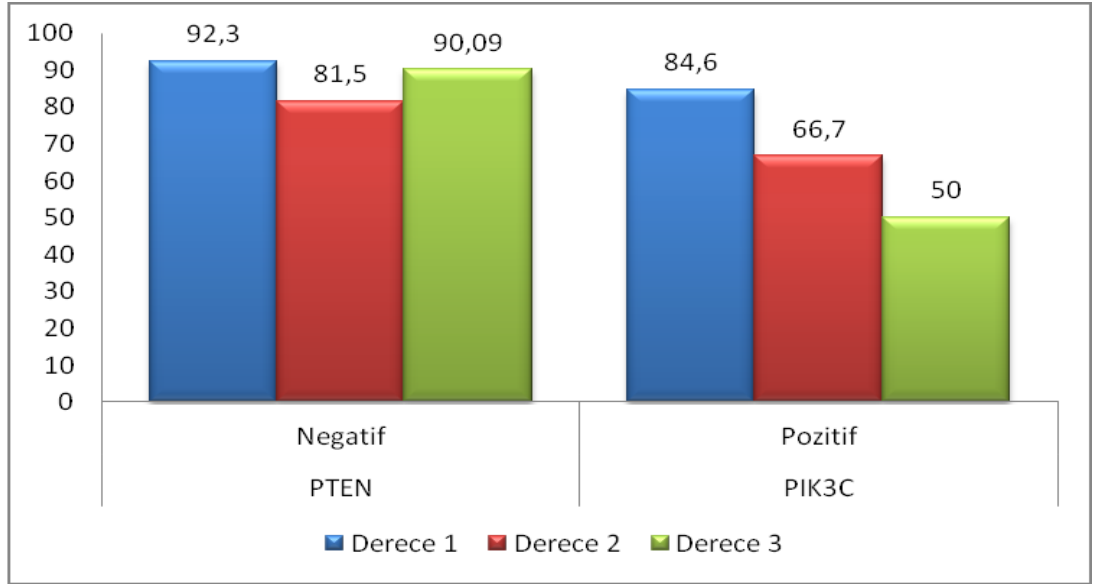
(p=0,600)

Derece		PTEN		Toplam
		Negatif	Pozitif	
	1	12(%92,3)	1(%7,7)	13(%100,0)
	2	22(%81,5)	5(%18,5)	27(%100,0)
	3	9(%90,09)	1(%10,0)	10(%100,0)
	Toplam	43(%86,0)	7(%14,0)	50(%100,0)

Tablo 29- EEK lu olgularda FIGO derece ile PIK3C ekspresyonu

(p=0,216)

Derece		PIK3C		Toplam
		Negatif	Pozitif	
	1	2(%15,4)	11(%84,6)	13(%100,0)
	2	9(%33,3)	18(%66,7)	27(%100,0)
	3	5(%50,0)	5(%50,0)	10(%100,0)
	Toplam	16(%32,0)	34(%68,0)	50(%100,0)



Şekil 12-PTEN ve PIK3C nin derece ile ilişkisi

Tablo 30- EEK'lu olgularda lenfovasküler invazyon durumuna göre PTEN ekspresyonu

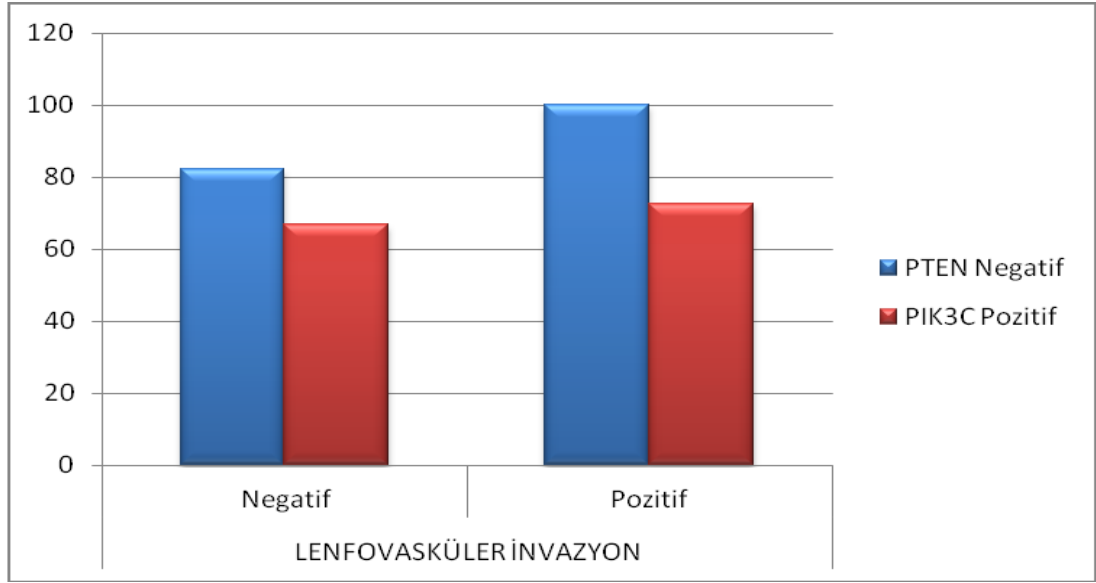
(p=0,324)

Lenfovasküler invazyon		PTEN		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Lenfovasküler invazyon	Negatif	32(%82,1)	7(%17,9)	39(%100,0)
	Pozitif	11(%100,0)	0(%0,0)	11(%100,0)
	Toplam	43(%86,0)	7(%14,0)	50(%100,0)

Tablo 31- EEK lu olgularda lenfovasküler invazyon durumuna göre PIK3C ekspresyonu

(p=1,00)

Lenfovasküler invazyon		PIK3C		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Lenfovasküler invazyon	Negatif	13(%33,3)	26(%66,7)	39(%100,0)
	Pozitif	3(%27,3)	8(%72,7)	11(%100,0)
	Toplam	16(%32,0)	34(%68,0)	50(%100,0)



Şekil 13-PTEN ve PIK3C nin lenfovasküler tutulumuna göre ekspresyon düzeyi

Tablo 32- EEK olgularda lenf nodu tutulumu ve PTEN ekspresyonu

(p=1.000)

Lenf nodu tutulumu		PTEN		Toplam
		Negatif	Pozitif	
	Negatif	37(%86,0)	6(%14,0)	43(%100,0)
	Pozitif	6(%85,7)	1(%14,3)	7(%100,0)
	Total	43(%86,0)	7(%14,0)	50(%100,0)

Tablo 33-EEK olgularda lenf nodu tutulumu ve PIK3C ekspresyonu

(p=1.000)

Lenf nodutu tutulumu		PIK3C		Toplam
		Negatif	Pozitif	
	Negatif	14(%32,6)	29(%67,4)	43(%100,0)
	Pozitif	2(%28,6)	5(%71,4)	7(%100,0)
	Toplam	16(%32,0)	34(%68,0)	50(%100,0)

Tablo 34- EEK lu olgularda FIGO evresi ve PTEN ekspresyon durumu

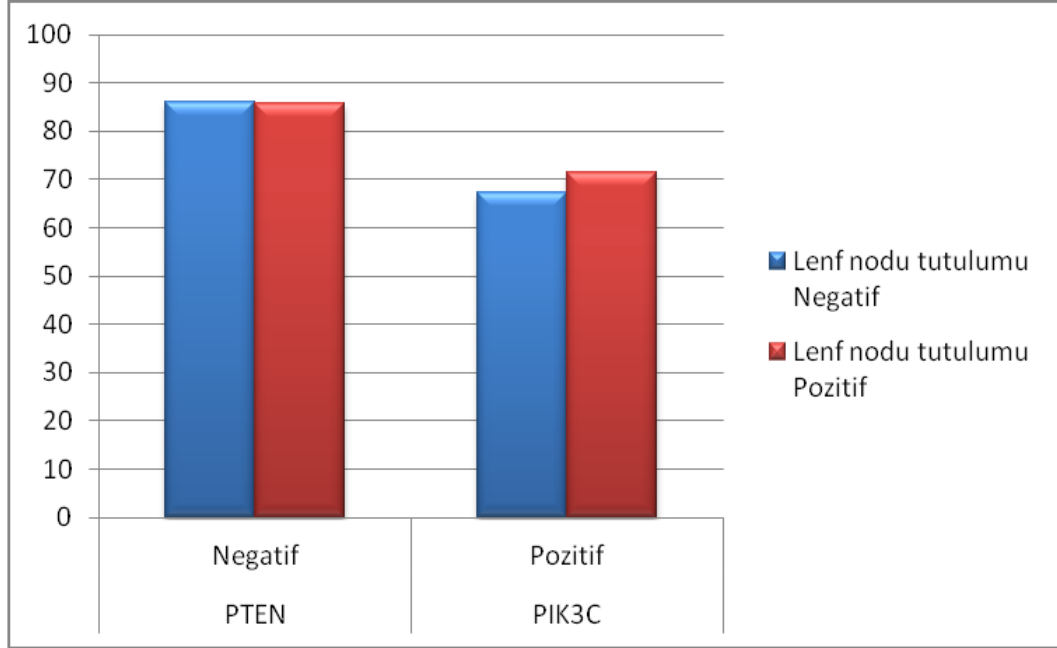
(p=0,848)

		PTEN		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Evre	IA	22 (%84,6)	4 (%15,49)	26 (%100,0)
	IB	11 (%84,6)	28 (%15,4)	13 (%100,0)
	II	1 (%100,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
	IIIA	3 (%100,0)	0 (%0,0)	3 (%100,0)
	IIIC1	4 (%80,0)	1(%20,0)	5 (%100,0)
	IVB	2 (%100,0)	0 (%0,0)	2 (%100,0)
Toplam		43 (%86,0)	7 (%14,0)	50 (%100,0)

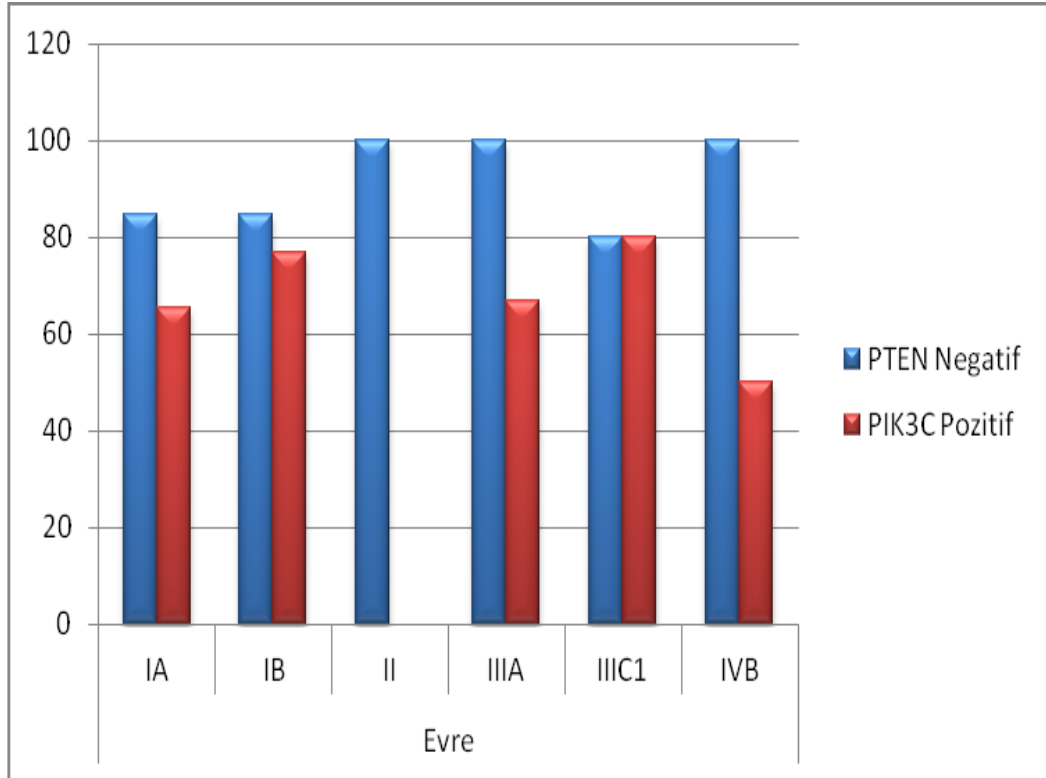
Tablo 35- EEK lu olgularda FIGO evresi ve PIK3C ekspresyon durumu

(p=0,652)

		PIK3C		Toplam
		Negatif	Pozitif	
Evre	IA	9 (%34,6)	17 (%65,4)	26 (%100,0)
	IB	3 (%23,1)	10 (%76,9)	13 (%100,0)
	II	1 (%100,0)	0 (%0,0)	1 (%100,0)
	IIIA	1 (%33,3)	2(%66,7)	3(%100,0)
	IIIC1	1 (%20,0)	4 (%80,0)	5 (%100,0)
	IVB	1 (%50,0)	1 (%50,0)	2 (%100,0)
Toplam		16 (%32,0)	34 (%68,0)	50 (%100,0)



Şekil 14-Lenf nodu tutulumuna göre PTEN ve PIK3C ekspresyonu



Şekil 15-FİGO evrelerine göre PTEN ve PIK3C ekspresyon yüzdesi

5. TARTIŞMA

Endometrium kanserleri jinekolojik malignensiler içinde en sık görülen kanser tipidir (1). Endometrial adenokarsinomların %80'inden fazlasını ise EEK'lar oluşturur. Anovulatuvar siklus ve östrojen kullanımının EH ve EEK insidansında artışa neden olduğu bilinmektedir. EH'lerin sınıflandırılması; glandların arşitektürel yapısına ve glandüler epitelin sitolojik özelliklerine göre yapılmaktadır (23, 24).

Sınıflamanın asıl amacı karsinoma progresyon gösterme riskini belirlemektir. 1994 WHO sınıflamasının karsinoma progresyonu belirlemede yetersiz olduğu iddia edilse de halen yaygın olarak kullanılmaktadır(6, 12). Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör evredir. İlk olarak 1971 yılında klinik ağırlıklı tanımlanan FİGO evreleme sistemi 1988 yılında patolojik parametrelerin eklenmesi ile klinikopatolojik evreleme şeklini almıştır. 20 yıl boyunca geçerliliğini koruyan FİGO 1988 evreleme sistemi 2009 yılında bazı değişiklikler yapılarak yenilenmiştir (75).

1988 FİGO sınıflamasında Evre 1 olgular myometrium invazyon derinliğine göre 3 alt gruba ayrılmaktadır: 1A: Endometrium içine sınırlı, 1B: % 50'den az myometrial invazyon, 1C: % 50 ya da daha fazla invazyon olarak sınıflanmıştır. Endomyometrial bileşkenin düzensiz oluşunun özellikle yüzeysel myometrial invazyonu değerlendirmede zorluk yaratması ve hatalara yol açması ve en son FİGO verilerinin 5 yıllık survival açısından Evre 1A ve Evre 1B olguları arasında fark olmadığını göstermesi (% 92, % 91) yeni evrelemede 1A ve 1B alt gruplarının birleştirilmesi ile sonuçlanmıştır (78).

Endometrial karsinomun patogenezi iyi anlaşılamamıştır (79). Kolorektal karsinom gibi, diğer malignitelerde tanımlanan selüler regülatör yollarda (apoptoz gibi), disfonksiyonel hücre büyümesine yol açan değişimlerinin birikimiyle normal endometriümdan karsinoma geçiş olduğu düşünülmektedir. Endometrial karsinomda görülen tip spesifik genetik değişikliklerin çoğu, başka tümörlerle analogi yapılarak araştırılmaya başlanıp, sonrasında endometrial karsinomda da değiştikleri

gösterilmiştir. Histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, servikal invazyon, lenf nodu metastazı prognozu belirlemede rutin olarak kullanılan parametrelerdir. Tümör gelişiminde erken basamaklarda gelişen genetik değişiklikler ve prognozu etkileyen invaziv davranışına neden olan, invazyonu kolaylaştıran mekanizmalar rutin prognostik parametrelerle karşılaştırılarak, endometrial karsinogenez daha iyi anlaşılmasına başlanmıştır.

Literatürde oldukça proliferatif ve siklik rejeneratif doku olan endometriumda PTEN tümör supresor gen fonksiyon kaybının, çok basamaklı olan karsinogenezin erken dönemlerinde olduğu belirtilmiştir (80). PTEN tümör supresor gen mutasyonel inaktivasyonunun, sporadik endometrial karsinomlarda saptanan en sık genetik defekt olduğunu ve bu tümörlerde, PTEN inaktivasyonunun örnek seçimine bağlı olarak %34-83 oranında izlendiğini bildirmiştir (81). Matias-Guiu ve arkadaşları çalışmalarında, endometrial karsinomlarda immun boyama ile PTEN ekspresyon kaybının sık olduğunu, PTEN gen mutasyon, ya da delesyonu yokluğunda dahil görüldüğünü vurgulamıştır (82). Mutter ve arkadaşları çalışmalarında, endometrial karsinomlarda PTEN geninin her 2 alelinde, mutasyon veya delesyon sonucu oluşan inaktivasyonu %33, PTEN protein ekspresyon kaybını ise %61 olarak bulmuştur (83). Sonuçlar arasındaki farkı yorumlarken, endometrial karsinomlarda daha sık hemizigot PTEN genotipi görüldüğünü ve bunlarda ikinci allelin inaktivasyonunun, regülatör bölge mutasyonu, komşu DNA sekanslarında modifikasyonlar ya da azalmış translasyon olabileceğini belirtmişlerdir.

Özcan M.'nin 2008 yılı tez çalışmasında, %46,4 olguda PTEN ekspresyon kaybı izlendi. (84). Genetik analiz yapılmadığı için, bu olgulardaki PTEN gen mutasyon ya da delesyon oranı bilinmemektedir. Ancak birçok çalışma, immunhistokimyasal PTEN ekspresyon kaybını, PTEN mutasyon ve/veya delesyonunu iyi yansıtan, efektif bir değerlendirme yöntemi olduğunu bildirmiştir (80, 83, 85, 86).

Biz çalışmamızda PTEN ekspresyon kaybını KAH li olgularda % 28 oranında, EEK olgularda %86 olarak bulduk (tablo 20)

İnsan tümörlerinde büyük oranda görülen PTEN kaybının, genellikle ileri evre tümörlerle ilişkili olmasına rağmen endometrioid tip endometrial karsinomda oldukça erken dönemde geliştiğini belirtilmiştir. Çoğu çalışma, PTEN mutasyonlarının, daha çok, FIGO evre I-II ve histolojik derece 1-2 tümörlerle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (87-89).

Özcan M.'nin tez çalışmasında PTEN ekspresyon kaybı gösteren olgular derece 1'de %45, derece 2'de %40 olarak bulunmuş (84).

Çalışmamızda EEK lu olgularda PTEN ekspresyon kaybı histolojik derece I tümörlerde % 92,3 derece II tümörlerde %81,5 ve derece III tümörlerde % 90 olarak bulundu (tablo 28).

Konopka ve arkadaşlarının çalışmalarında, endometrioid karsinomlarda, PTEN gen mutasyonunun tüm FIGO evrelerinde görüldüğünü ancak, düşük evrede daha sık olduğunu izlemişlerdir (81). Athanasiadu ve arkadaşları ise, immunhistokimyasal PTEN pozitifliğini, düşük evre ile ilişkili bulmuştur (90). Özcan M.'nin çalışmasında FIGO evre 1'de PTEN ekspresyon kaybı %43.18, evre II'de %58,3 bulunmuştur. PTEN boyanma skorlarında da evre ilerledikçe azalma izlendi ($p=0,3$) (84) .

Çalışmamızda EEK' lu olgularda PTEN ekspresyon kaybının FIGO evre IA'da %84,6 evre IB'de %86,4 evre II'de %100, evre IIIA'da %100 evre IIIC1'de %80 evre IVB' de %100 olarak bulunmuştur. Literatürle uyumlu bulunmuştur (tablo 34).

Salvesen ve arkadaşları, PTEN ekspresyon kaybı olan yaklaşık %20 oranında tümörde anormal promoter metilasyonu bulunduğunu ve bu olguların sıklıkla ileri evre olduğunu bildirmiştir (91).

Liu ve arkadaşları, mutasyonel PTEN inaktivasyonunun, erken evre ve iyi prognozla ilişkili olduğu ve 5 yıllık sağkalım oranı mutasyon olmayan olgularda %50 iken, mutasyonlu olgularda %80 civarında olduğu belirtilmiştir (92).

Erkanlı ve arkadaşları, PTEN ekspresyonunu derece ve myometrial invazyon ile ilişkili bulmamıştır (93).

An ve arkadaşlarının çalışmasında, 61 endometrioid karsinom olgusunun %66'sında izledikleri PTEN ekspresyon değişiklikleri, histolojik derece ile ilişkili bulunmamıştır (94).

Özcan M.'nin tez çalışmasında endometriuma sınırlı tümörlerde PTEN ekspresyon kaybı %37,5, 1/2'den az myometrial invazyon varlığında %48,3 myometrial invazyon derinliğinin 1/2'den fazla olduğu olgularda %47 oranında bulunmuşlardır (84).

Çalışmamızda EEK lu olgularda endometrium sınırlı tümörlerde PTEN ekspresyon kaybını %84,6, myometrial invazyon derinliği 1/2'den az olanlarda %86,2, invazyon derinliği 1/2'den fazla olanlarda %85,7 olarak bulduk (tablo 26).

Xu ve arkadaşları, derece 1-2 ve myometriuma yarıdan az invaze tümörlerde PTEN gen mutasyon oranının, derece 3 ve myometrial invazyon derinliği yarıdan fazla olan tümörlere oranla yüksek olduğunu ancak; PTEN protein ekspresyon kaybının, derece 3 tümörlere oranla, derece 1-2 tümörlerde daha düşük olduğunu izlemişlerdir. Mutasyon ve pozitif protein ekspresyonunun, erken evrede daha sık olduğunu bildirmişlerdir (95).

Çeşitli çalışmalarda, endometrial karsinomlarda PTEN gen mutasyon sıklığı ve PTEN ekspresyonu ile histolojik derece arasında negatif korelasyon izlenmiştir (76, 81).

Konopka ve arkadaşlarının çalışmasında, derece 1 endometrial karsinomlarda, PTEN gen mutasyon sıklığı, derece 2 karsinomda görülen oranın yarısı kadar bulunmuş ve bu veri, PTEN gen defektinin, endometrial hücre diferansiyasyon kaybı ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (96).

Kimura ve arkadaşları, PTEN boyanma skorunun lenfovasküler invazyon ya da lenf nodu metastazı ile korelasyon olmadığını belirtmiştir (97).

Özcan M.'nin tez çalışmasında lenfovasküler invazyon izlenmeyen olgularda PTEN boyanma skoru daha düşük olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya alınan 56 olgunun hiçbirinde lenf nodu metastazı izlenmemiş (84).

Çalışmamızda EEK'lu olgularda lenfovasküler tutulumu pozitif olan tümörlerde PTEN ekspresyon kaybı %100, lenfovasküler tutulumu negatif olan tümörlerde PTEN ekspresyon kaybı %82,1 olarak bulundu (tablo 30).

Hayes ve arkadaşların 29 KAH ve 44 EK olgusunun alındığı bir çalışmada KAH olguların 2'sinde (%7), EK olguların 17'sinde (%39) PIK3CA mutasyonu saptanmıştır. Saptanan bu mutasyonların 8'i ekson 9 da, 9'u ekzon 20 de olduğu bulunmuştur (98). 29 KAH olgusunun 14 tanesinde (%48) PTEN mutasyonu saptanmış ancak, hem PTEN hem de PIK3CA mutasyonu içeren olgu bulunmamıştır. KAH ve EK ları PTEN mutasyonu sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamış. Analiz edilen 44 EK olgusunun 25'inde (%57) PTEN mutasyonu bulunmuş ve bu 25 olgunun 12'sinde (%48) aynı zamanda bir PIK3CA mutasyonu saptanmış. PTEN mutasyonu ve PIK3CA mutasyonları arasında anlamlı kümeleşme bulunmamıştır. EK'lu olguların 23' ü derece I olan tümörlerin 11'inde (%48), 14'ü derece II olan tümörlerin 4'ünde (%29), 7'si derece III olan tümörlerin 2'sinde (%29) PIK3CA mutasyonu saptanmış, PIK3CA mutasyon dağılımı EK'larının derece ve evresi ile ilişkili bulunmamış (98).

Dong ve arkadaşlarının çalışmasında EK'lu olgularında PIK3CA mutasyonlar derece 1 (% 48,4, 15/31) ve derece 2 (% 31,2, 10/32) de, derece 3'e göre (% 18,2, 2/11), daha sık bulunmuş, ancak istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış ($p = 0,145$) (99). Buna ek olarak, PIK3CA mutasyonlar ve hayatta kalma veya diğer klinikopatolojik değişkenler arasında ilişki bulunamadı (99). EK'da PTEN kaybı ile bir arada PIK3CA mutasyonlar % 28,0 (23/82) olarak saptanmışlar ve 2 biyomarkerler arasındaki ilişkiyi ($p = 0,057$) sınırda anlamlı olarak bulmuşlar (99) .

Catusus ve arkadaşlarının çalışmasında; yaşları 35 ila 88 arasında değişen (ortalama yaş: 66), tümör boyutu 0,4 cm den 8,8cm (ortalama:4 cm) ve, 102 (%94) endometrioid adenokarsinom, 7 (%6) mikst karsinom (5 tanesi clear cel endometrioid karsinom, 2 tanesi seröz endometrioid karsinom) 109 olguluk bir çalışmada, 32

olguda PIK3CA mutasyonu saptanmış. Derece 1, karsinomlarda %37, derece II karsinomlarda %22, derece III karsinomlarda %41 oranında mutasyon saptanmıştır. Derece III EK'larda ekzon 20'deki mutasyon daha yüksek bulunmuştur. Ekzon 9 mutasyonu derece I endometrium karsinomlarında daha yüksek bulunmuştur (100).

EK da PTEN mutasyonu (59/109) %54 saptanmış, PIK3CA ve PTEN mutasyonları birlikteliği, % 17 (19/109) bulunmuş, PIK3CA mutasyonları % 32 olarak PTEN mutasyonu olan tümörlerde daha sık tespit edilmiştir (19/59) (100).

Yine aynı çalışmada derece 1 tümörlerdeki mutasyonlar, ekson 9 (% 57,1), derece 3 tümörlerdeki mutasyonların büyük kısmı (% 60) ekson 20 de tespit edilmiştir. Buna ek olarak myometrial invazyonu bulunan tüm tümörlerde PIK3CA mutasyonlar tespit edilmiş ve myometrial invazyon derinliği $\leq 1/2$ olan 14 EK 9'unda PIK3CA mutasyonu ekson 9 da, myometrial invazyonu $> 1/2$ olan 15 tümörden 11'inde PIK3CA mutasyonu ekson 20 de tespit edilmiş ve myometrial invazyon derinliği eksonlardaki mutasyonlarla arasında korelasyon bulunmuştur ($P = 0.032$). PIK3CA mutasyonu evre ile ilişkili bulunmuş. Evre IA da PIK3CA mutasyonu bulunmazken, evre IB de %64, daha ileri evrelerde %73 oranında mutasyon tespit edilmiştir (100). Ayrıca, mutasyona tespit edilmiş tümörlerde lenfovasküler invazyon %28, mutasyona tespit edilmeyen tümörlerde lenfovasküler invazyon %18 oranında bulunmuş (100).

Çalışmamızda PIK3C ekspresyonu 25 KAH olgunun 1'inde (%4), 50 EEK'lu olgunun 34'ünde (%68) oranında bulundu (tablo 21). Derece I tümörlerde %84, derece II tümörlerde %66,7 derece III tümörlerde %50 oranında bulduk (tablo 29). Lenfovasküler invazyonu mevcut olan 11 tümörün 8'inde (%72,7), lenfovasküler invazyonu bulunmayan 39 EEK'un 26'sında (% 66,7) PIK3C ekspresyonu bulduk (tablo 31). Lenf nodu tutulumu olan 7 olgunun 5'inde (%71,4), lenf nodu tutulumu olmayan 43 olgunun 29'unda (%67,4) PIK3C ekspresyonu bulduk (tablo 33). Myometrial invazyon derinliği $> 1/2$ olan 21 olgunun 15'inde (%71,4), invazyon derinliği $< 1/2$ olan 29 olgunun 19'unda (%65,5) PIK3C ekspresyonu bulduk (tablo 27). Evrelere göre IA da %65 (17/26), IB de %76,9 (10/13) evre IIIA da %66,7 (2/3), evre IIIC1 de %80 (4/5), evre IVB de %50 (1/2) olarak bulduk (tablo 35).

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

EK'li olguların prognozunu belirlemede tümörün histopatolojik tipi ve yayılımı faktördür. Endometrium kanserinde prognoz üzerine etkili faktörler; yaş, histolojik tip, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal, adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir.

Ancak erken evre endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri, bizler yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir. İmmunohistokimyasal çalışmaların yaygınlaşmasından sonra, prognozu belirlemede yeni kavramlar ortaya çıkmış ve yeni prognostik faktörler tanımlanmaya çalışılmıştır.

Erken evre endometrium kanseri cerrahi tedavisi pelvik ve paraaortik lenfadenektomi dahil olmak üzere tam evreleme içerir. Erken evre endometrium kanseri olan kadınların çoğu sadece cerrahi ile tedavi olabilirken, hastaların az bir kısmında, derin invazyonu olan veya yüksek dereceli tümörler lokal, bölgesel rekürrensler veya metastazlarla karşılaşacaklardır. Bu nedenle, bu hastalar için adjuvan tedaviler önerilmiştir. Radyoterapi, yerel ve bölgesel tümör nüksü riskinin azaltılmasında etkili olsa da, çalışmalar survi üzerinde bir gelişme göstermemiştir. Birçok EEK erken bir aşamada tespit edilir ve cerrahi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir. Buna rağmen, gelişmiş tedavi stratejileri tekrarlayan hastalık ve ileri evre EEK için gereklidir

PTEN EK ve prekanseröz lezyonlarında tespit edilmiş en sık mutasyona uğrayan genidir. PTEN mutasyonuna bağlı PTEN aktivitesinin kaybı hücre içinde PI3-kinaz /AKT sinyal yolağının sürekli olarak aktif kalması ile sonuçlanır ve

PIP3'ün hücre içinde artışı onkogeneze eğilim yaratan hücre içi değişikliklere neden olur.

PIK3CA EEK'larda en sık mutasyona uğramış onkojen olmakla birlikte, mutasyon KAH'de yaygın değildir. PIK3CA mutasyonları, PTEN mutasyonlarından farklı olarak, invazyon ile ilişkilidir. Bu nedenle PIK3CA mutasyonunun endometrial invazyonun bir belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Genetik çalışmalar sonucunda PTEN mutasyonu bulunan olgularda PIK3CA mutasyonlarının birlikteliğinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Çoğu çalışmada ve bizim çalışmamızda PTEN mutasyonlarının histolojik derecesi düşük olan tümörlerde daha yüksek oranlarda tespit edilmiştir. PTEN mutasyonu myometrial invazyonu 1/2 den az olanlarda daha yüksek, 1/2 den fazla olanlarda daha düşük bulunmuştur.

PIK3CA mutasyonlarının, EK'larında tümörlerin histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, FIGO evre düzeyi gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiş, ayrıca ekson 9 ve ya ekson 20 mutasyon durumuna göre farklı prognostik özellikleri taşıdığı bulunmuştur. Tanımlanan farklı mutasyonlar farklı mekanizmalarla PI3K işlevinin düzenlendiğini düşündürmekte ve bu mekanizmaların belirlenmesi, hastalar açısından takip ve tedavide farklı yaklaşımları ortaya çıkaracaktır.

Bu nedenle özellikle küretaj materyalinde iyi diferansiye EK ile KAH ayırımında PIK3C ve PTEN immünohistokimyasal olarak kullanılabilir. Aynı zamanda küretaj materyallerinde veya cerrahi spesimde PIK3CA mutasyonun bakılması, neoadjuvan tedavilerin uygulanabilirliği hakkında fikir verebilir.

Son zamanlarda popülerliği artan PIK3/AKT/mTOR inhibitörlerinin EEK da mekanizmalar daha iyi anlaşıldıkça kullanımının artacağı aşikardır. Bu mekanizmaların anlaşılması ve inhibitör kullanımının yaygınlaşması için çalışmalar hala devam etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA: a cancer journal for clinicians. 2013;63(1):11-30. Epub 2013/01/22.
2. Hendrickson MR, Atkins KA, Kempson RL. Uterus and fallopian tubes. In: Mills SE, editor. Histology for Pathologists. 3rd ed: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 1012-56.
3. Rosai J. Female reproductive system. In: Rosai J, editor. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10th ed. USA: Elsevier Health Sciences; 2011. p. 1436-519.
4. McCluggage WG. Embryology and Anatomy. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Springer Science+Business Media; 2011. p. 307-54.
5. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2000;13(3):295-308. Epub 2000/04/11.
6. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, Kubik-Huch RA, Nogales F, Tavassoli FA. Tumours of the Uterine Corpus. In: Tavassoli FA, Devilee P, editors. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. 3 ed. Lyon: IARCPress International Agency for Research on Cancer (IARC); 2003. p. 219-57.
7. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Zaino RJ, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Springer Science+Business Media LLC; 2011. p. 394-441.
8. Longocre TA, Atkins KA, Kempson RL, Hendrickson MR. The Uterin Corpus. In: Mills SE, editor. Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 2184-267.
9. Matias-Guiu X. Endometrial Neoplasia. In: Nucci MR, Oliva E, editors. Gynecologic Pathology. 1 ed. USA: Elsevier Churchill Livingstone; 2009. p. 233-59.
10. Lacey JV, Jr., Mutter GL, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Rush BB, et al. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. Cancer research. 2008;68(14):6014-20. Epub 2008/07/18.
11. Crum CP, Duska LR, Nucci MR. Adenocarcinoma, Carcinosarcoma, and Other Epithelial Tumors of the Endometrium. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR,

editors. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 517-76.

12. Mutter GL, Duska LR, Crum CP. Preinvasive Endometrial Neoplasia. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR, editors. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 457-86.

13. Urlick ME, Rudd ML, Godwin AK, Sgroi D, Merino M, Bell DW. PIK3R1 (p85alpha) is somatically mutated at high frequency in primary endometrial cancer. *Cancer research*. 2011;71(12):4061-7. Epub 2011/04/12.

14. Lu KH. Management of early-stage endometrial cancer. *Seminars in oncology*. 2009;36(2):137-44. Epub 2009/04/01.

15. Slomovitz BM, Coleman RL. The PI3K/AKT/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(21):5856-64. Epub 2012/10/20.

16. S.W J, GS J. Anatomy. In: Novak's textbooks of gynecology. Baltimore: Williams & Wilkins; 10 th edition; 1981. p. 1-6.

17. Boyd TK, Quade BJ, Crum CP. Female Genital Tract Development and Disorders of Childhood. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR, editors. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 1-19.

18. Cummings B. Reproductive System. 2004; Available from: http://www.as.miami.edu/chemistry/2086/chap28/NewChap28-Female_files.

19. Peterson M, Dabbs DJ, Weidner N. Uterus. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM, editors. *Modern Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2009. p. 1295-333.

20. Mazur M, Kurman RJ. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach*: Springer; 2005.

21. Zaino RJ. *Interpretation of Endometrial Biopsies and Curettings*: Lippincott Williams & Wilkins; 1996.

22. Mills SE. Female Reproductive system and peritoneum. In: *Diagnostic Surgical Pathology*. 5 th. ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 2184-267.

23. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursor Lesions of Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's*

Pathology of the Female Genital Tract. 6th ed. New York: Springer Science+Business Media LLC; 2011. p. 360-78.

24. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2010;27(4):199-214.

25. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2000;13(3):309-27. Epub 2000/04/11.

26. Campbell P, Barter R. The Significance of atypical endometrial hyperplasia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1961;68(4):668-72.

27. Beutler HK, Dockerty MB, Randall LM. Precancerous Lesions of the Endometrium. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1963;18(6):987-91.

28. Gusberg S, Kaplan A. Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage 0 carcinoma of the endometrium. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1963;87:662.

29. Gore H, Hertig AT. Carcinoma in situ of the endometrium. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1966;94(1):134-55.

30. Vellios F. Endometrial hyperplasias, precursors of endometrial carcinoma. *Pathology annual*. 1972;7:201.

31. Tavassoli F, Kraus F. Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *American journal of clinical pathology*. 1978;70(5):770.

32. Hendrickson M, Kempson R. Endometrial hyperplasia. *Surgical Pathology of the uterine corpus*" WB Saunders Eds, Philadelphia. 1980:285-318.

33. Kurman RJ, Norris H. Endometrium. The pathology of incipient neoplasia Saunders, Philadelphia. 1986:265-77.

34. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12. Epub 1985/07/15.

35. Giuntoli RL, Zacur HA. Classification and diagnosis of endometrial hyperplasia2014. Available from: <http://www.uptodate.com>.

36. Huang E, Hornstein MD, Stewart EA, Crum CP. Evaluation of the Cyclic Endometrium and Benign Endometrial Disorders. In: Crum CP, Nucci MR, Lee KR, editors. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 407-55.

37. Baak JP, Mutter GL. EIN and WHO94. Journal of clinical pathology. 2005;58(1):1-6. Epub 2004/12/30.
38. Mutter GL. EIN (Endometrial Intraepithelial Neoplasia) and Ambiguous Premalignant Endometrial Lesions In: Mutter GL, editor. ASCP Course 1341; Chicago, IL: G Mutter, and www.endometrium.org; 2009.
39. Gültekin M, Dursun P, Yüce K, Ayhan A. Endometrial Hiperplazi Yönetiminde Güncel Yaklaşım. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi. 2007;10(1):1-8.
40. Tuncer AM. Türkiyede Kanser Kontrolü. In: Başkanlığı KSD, editor. Ankara: Bakanlık yayım numarası 777; 2009. p. 46-8.
41. Zaino RJ, Mutter GL, Ellenson LH. Endometrial Cancer. In: Giordano A, Bovicelli A, Kurman RJ, editors. Molecular Pathology of Gynecologic Cancer. New Jersey: Humana Press; 2007. p. 51-99.
42. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. Corpus Uteri. In: AJCC Cancer Staging Atlas. 2nd ed. London: Springer; 2012. p. 477-82.
43. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Human pathology. 2004;35(6):649-62.
44. GÖK FS. Endometrial Hiperplaziler Ve Tip 1 Endometriyum Kanserlerinde Foxo3a Ekspresyonunun Klinik Patolojik Değişkenlerle Değerlendirilmesi [Uzmalık Tezi]. Ankara: Başkent Üniversitesi; 2011.
45. Engin Y, Tezcan S, Üstün Y, Dünder İ. Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası. 2001;1(54):57-63.
46. Kounelis S, Kapranos N, Kouri E, Coppola D, Papadaki H, Jones MW. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2000;13(4):379-88. Epub 2000/04/29.
47. 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. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 2003;22(3):254-60. Epub 2003/06/24.
48. Elagöz Ş, Arıcı DS, Aker H. Relationship between FIGO grade and AgNOR, S100-positive Langerhans cells in endometrial adenocarcinoma. Pathology International. 2000;50(8):616-9.

49. Li TC, Okon MA, Dalton CF, Heatley M, Laird SM. Is the measurement of placental protein-14 and CA-125 in plasma and uterine flushings useful in the evaluation of peri-menopausal and post-menopausal bleeding? *Human reproduction* (Oxford, England). 1998;13(10):2895-901. Epub 1998/11/06.
50. Yamanaka M, Taga M, Minaguchi H. Immunohistological localization of tenascin in the human endometrium. *Gynecologic and obstetric investigation*. 1996;41(4):247-52. Epub 1996/01/01.
51. Suzuki M, Ohwada M, Sato I, Nagatomo M. Serum level of macrophage colony-stimulating factor as a marker for gynecologic malignancies. *Oncology*. 1995;52(2):128-33. Epub 1995/03/01.
52. Ebina Y, Yamada H, Fujino T, Furuta I, Sakuragi N, Yamamoto R, et al. Telomerase activity correlates with histo-pathological factors in uterine endometrial carcinoma. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 1999;84(5):529-32. Epub 1999/09/30.
53. Brien TP, Kallakury BV, Lowry CV, Ambros RA, Muraca PJ, Malfetano JH, et al. Telomerase activity in benign endometrium and endometrial carcinoma. *Cancer research*. 1997;57(13):2760-4. Epub 1997/07/01.
54. Ohwada M, Suzuki M, Sato I, Tsukamoto H, Watanabe K. Glutathione peroxidase activity in endometrium: effects of sex hormones and cancer. *Gynecologic oncology*. 1996;60(2):277-82. Epub 1996/02/01.
55. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Independent prognostic importance of microvessel density in endometrial carcinoma. *British journal of cancer*. 1998;77(7):1140-4. Epub 1998/05/06.
56. Guzeloglu-Kayisli O, Kayisli UA, Al-Rejjal R, Zheng W, Luleci G, Arici A. Regulation of PTEN (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10) expression by estradiol and progesterone in human endometrium. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(10):5017-26. Epub 2003/10/15.
57. Chow LM, Baker SJ. PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer letters*. 2006;241(2):184-96. Epub 2006/01/18.
58. Terakawa N, Kanamori Y, Yoshida S. Loss of PTEN expression followed by Akt phosphorylation is a poor prognostic factor for patients with endometrial cancer. *Endocrine-related cancer*. 2003;10(2):203-8. Epub 2003/06/07.
59. Paez J, Sellers WR. PI3K/PTEN/Akt Pathway. In: Frank DA, editor. *Signal Transduction in Cancer*. USA: Springer US; 2003. p. 145-67.
60. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annual review of pathology*. 2009;4:127-50. Epub 2008/09/05.

61. Doğan AL, Güç D. Sinyal iletimi mekanizmaları ve kanser. Hacettepe Tıp Dergisi. 2004;35:34-42.
62. Brader S, Eccles SA. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathways in tumor progression, invasion and angiogenesis. Tumori. 2004;90(1):2-8. Epub 2004/05/18.
63. Vogt PK, Kang S, Elsliger MA, Gymnopoulos M. Cancer-specific mutations in phosphatidylinositol 3-kinase. Trends in biochemical sciences. 2007;32(7):342-9. Epub 2007/06/15.
64. Liu Z, Roberts TM. Human tumor mutants in the p110alpha subunit of PI3K. Cell cycle (Georgetown, Tex). 2006;5(7):675-7. Epub 2006/04/22.
65. Özcan Ö. Türk Populasyonunda Gastrointestinal Sistem Kanseri Olgularında Fosfatidilinositol-3-Kinaz Katalitik Alfa (Pik3ca) Gen Mutasyonları Ve Metilentetrahidrofolat Redüktaz (Mthfr) C677t Polimorfizminin İncelenmesi [Yüksek Lisans Tezi]. Balıkesir: Balıkesir Üniversitesi; 2009.
66. Geering B, Cutillas PR, Nock G, Gharbi SI, Vanhaesebroeck B. Class IA phosphoinositide 3-kinases are obligate p85-p110 heterodimers. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007;104(19):7809-14. Epub 2007/05/02.
67. Karakas B, Bachman KE, Park BH. Mutation of the PIK3CA oncogene in human cancers. British journal of cancer. 2006;94(4):455-9. Epub 2006/02/02.
68. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/54792081>.
69. <http://www.genecards.org/pics/loc/PIK3CA-gene.png>.
70. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. Science. 2004;304(5670):554. Epub 2004/03/16.
71. Paez J, Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. A critical mediator of oncogenic signaling. Cancer treatment and research. 2003;115:145-67. Epub 2003/03/05.
72. Steelman LS, Stadelman KM, Chappell WH, Horn S, Basecke J, Cervello M, et al. Akt as a therapeutic target in cancer. Expert opinion on therapeutic targets. 2008;12(9):1139-65. Epub 2008/08/13.
73. Falasca M, Chiozzotto D, Godage HY, Mazzeletti M, Riley AM, Previdi S, et al. A novel inhibitor of the PI3K/Akt pathway based on the structure of inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate. British journal of cancer. 2010;102(1):104-14. Epub 2010/01/07.

74. Gao Q, Ye F, Xia X, Xing H, Lu Y, Zhou J, et al. Correlation between PTEN expression and PI3K/Akt signal pathway in endometrial carcinoma. *Journal of Huazhong University of Science and Technology Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao Yixue Yingdewen ban.* 2009;29(1):59-63. Epub 2009/02/19.
75. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2009;105(2):103-4. Epub 2009/04/16.
76. Kapucuoglu N, Aktepe F, Kaya H, Bircan S, Karahan N, Ciris M. Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index. *Pathology, research and practice.* 2007;203(3):153-62. Epub 2007/02/24.
77. Kerfoot C, Huang W, Rotenberg SA. Immunohistochemical analysis of advanced human breast carcinomas reveals downregulation of protein kinase C alpha. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society.* 2004;52(3):419-22. Epub 2004/02/18.
78. Kim HS, Song YS. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) staging system revised: what should be considered critically for gynecologic cancer? *Journal of gynecologic oncology.* 2009;20(3):135-6. Epub 2009/10/08.
79. Hecht JL, Mutter GL. Molecular and pathologic aspects of endometrial carcinogenesis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2006;24(29):4783-91. Epub 2006/10/10.
80. Mutter GL, Ince TA, Baak JP, Kust GA, Zhou XP, Eng C. Molecular identification of latent precancers in histologically normal endometrium. *Cancer research.* 2001;61(11):4311-4. Epub 2001/06/05.
81. Konopka B, Janiec-Jankowska A, Czapczak D, Paszko Z, Bidzinski M, Olszewski W, et al. Molecular genetic defects in endometrial carcinomas: microsatellite instability, PTEN and beta-catenin (CTNNB1) genes mutations. *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2007;133(6):361-71. Epub 2007/01/16.
82. Matias-Guiu X, Catusus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, et al. Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Human pathology.* 2001;32(6):569-77. Epub 2001/06/30.
83. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Baak JP, Lees JA, et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *Journal of the National Cancer Institute.* 2000;92(11):924-30. Epub 2000/06/08.

84. Özcan M. Endometrioid Karsinom Olgularında Pten, B-Catenin, Mmp-2, Mmp-9 Ve Tımp-2 Ekspresyonunun Rutin Prognostik Parametreler İle Karşılaştırılarak Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. İstanbul: İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği; 2008.
85. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2000;19(4):301-9. Epub 2000/12/08.
86. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(6):2334-8. Epub 2000/06/14.
87. Bussaglia E, del Rio E, Matias-Guiu X, Prat J. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Human pathology*. 2000;31(3):312-7. Epub 2000/04/04.
88. Risinger JJ, Hayes K, Maxwell GL, Carney ME, Dodge RK, Barrett JC, et al. PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1998;4(12):3005-10. Epub 1998/12/29.
89. Salvesen HB, Stefansson I, Kretzschmar EI, Gruber P, MacDonald ND, Ryan A, et al. Significance of PTEN alterations in endometrial carcinoma: a population-based study of mutations, promoter methylation and PTEN protein expression. *International journal of oncology*. 2004;25(6):1615-23. Epub 2004/11/18.
90. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(3):697-704. Epub 2007/05/17.
91. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Jacobs IJ, Lynch ED, Akslen LA, et al. PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2001;91(1):22-6. Epub 2001/01/10.
92. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2007;46(1):26-32. Epub 2007/03/29.
93. Erkanli S, Kayaselcuk F, Kuscu E, Bagis T, Bolat F, Haberal A, et al. Expression of survivin, PTEN and p27 in normal, hyperplastic, and carcinomatous endometrium. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(3):1412-8. Epub 2006/06/29.

94. An HJ, Lee YH, Cho NH, Shim JY, Kim JY, Lee C, et al. Alteration of PTEN expression in endometrial carcinoma is associated with down-regulation of cyclin-dependent kinase inhibitor, p27. *Histopathology*. 2002;41(5):437-45. Epub 2002/10/31.
95. Xu B, Yao Q, Dai SZ. [Detection of mutation and protein expression of PTEN gene in endometrial carcinoma]. *Ai zheng = Aizheng = Chinese journal of cancer*. 2004;23(1):69-73. Epub 2004/01/15.
96. Konopka B, Paszko Z, Janiec-Jankowska A, Goluda M. Assessment of the quality and frequency of mutations occurrence in PTEN gene in endometrial carcinomas and hyperplasias. *Cancer letters*. 2002;178(1):43-51. Epub 2002/02/19.
97. Kimura F, Watanabe J, Hata H, Fujisawa T, Kamata Y, Nishimura Y, et al. PTEN immunohistochemical expression is suppressed in G1 endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2004;130(3):161-8. Epub 2003/12/23.
98. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ, et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(20 Pt 1):5932-5. Epub 2006/10/26.
99. Dong Y, Yang X, Wong O, Zhang X, Liang Y, Zhang Y, et al. PIK3CA mutations in endometrial carcinomas in Chinese women: phosphatidylinositol 3'-kinase pathway alterations might be associated with favorable prognosis. *Human pathology*. 2012;43(8):1197-205. Epub 2012/01/03.
100. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2008;21(2):131-9. Epub 2007/12/18.

8. ÖZGEÇMİŞ

Doğum Tarihi/ Yeri: 02.12.1975 Siirt

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Dicle Üniversitesi	1994-2001
Tıpta Uzmanlık	Tıp Fakültesi Patoloji AD.	Mustafa Kemal Üniversitesi	2009-Halen

Daha Önceki Görev Yerleri

2001-2002: Tatvan 1. Nolu Sağlık Ocağı Hükümet Tabibliği

2002-2003: Bitlis İl Sağlık Müdür Yardımcılığı

2003-2004: Tatvan Kadın Doğum Çocuk Hastanesi Başhekim Yardımcılığı

2004-2006: Özel Sağlık Sektöründe Mesul Müdürlük

2006-2009: Hatay Huzurevi ve Yaşlı-Bakım Rehabilitasyon Merkezi Kurum Hekimi

Katıldığı Kurslar

Tarih	Kursun Konusu
13 Mart 2010	Endometrial Biyopsi ve Küretaj Materyallerine Yaklaşım
10-11 Nisan 2010	Endokrin Patoloji
12-13 Haziran 2010	Jinekopatoloji Kursu
29 Eylül-3 Ekim 2010	Karaciğer İğne Biyopsilerinde Tanı Güçlükleri
14-15 Mayıs 2011	Üropatoloji
16 Kasım 2011	Kemik-Yumuşak Doku Patolojisi Kursu

22 Ocak 2011	GİS Polipleri-Polipozis Sendromları
18-19 Şubat 2012	Patoloji Kış Okulu-1
17-18 Mart 2012	Patoloji Kış Okulu-2
10-11 Mart 2012	Olgularla Uterin korpus ve Serviks Patolojisi
02-03 Mart 2013	Patoloji Kış Okulu-1
16-17 Mart 2013	Patoloji Kış Okulu-2
13-14 Nisan 2013	Surgical Pathology Current Concepts
25- 26 Ocak 2014	Dermatopatoloji Kursu

Katıldığı Kongreler

22-25 Eylül 2010	5. Ulusal Hidatidoloji Kongresi
29 Eylül-3 Ekim 2010	20. Ulusal patoloji Kongresi
16-20 Kasım 2011	21. Ulusal patoloji Kogresi
07-11 Kasım 2012	22. Ulusal Patoloji Kongresi
31 Ağustos-4 Eylül 2013	25th European Congress of Pathology

Üyelikler

Üyelik Dönemi	Üyelik Türü	Kuruluş
2009	Üye	Çukurova Patoloji Derneği
2009	Üye	Türk Patoloji Derneği