

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KROMOZOMAL DELESYON-DUPLİKASYONLARIN VE
K-RAS,HER2 NEU MUTASYONLARININ
ENDOMETRİUM KANSERİNDE
PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK ÖNEMİ**

Dr.Erman SEVER

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Bilim Uzmanlığı

2011

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**KROMOZOMAL DELESYON-DUPLİKASYONLARIN VE
K-RAS,HER2 NEU MUTASYONLARININ
ENDOMETRİUM KANSERİNDE
PROGNOSTİK FAKTÖR OLARAK ÖNEMİ**

Dr.Erman SEVER

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Bilim Uzmanlığı

Prof.Dr.İzzet Yücesoy

Tez Danışmanı

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
KAPSAM DIŞI ARAŞTIRMALARI DEĞERLENDİRME KURULU
PROJE NO:2010/18, ÖN ONAY:2010/18,ONAY TARİHİ:23.09.2010

2011

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğrenimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum başta Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanım Prof. Dr. İzzet Yücesoy olmak üzere , Prof.Dr. Aydın Çorakçı'ya, Prof.Dr. Gülseren Yücesoy'a, Prof.Dr. Birol Vural'a, Doç.Dr. Sebiha Özdemir Özkan'a, Doç.Dr. Eray Çalışkan'a, Yard.Doç.Dr. Emek Doğer'e ve Yard.Doç.Dr. Yiğit Çakıroğlu'na, asistanlığım sürecinde çalışma fırsatı bulduğum ,yardımlaştığım ve tezimde emeği geçen tüm mesai arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezim sürecinde desteklerini esirgemeyen başta Doç.Dr. Hakan Savlı, Yard.Doç.Dr. Naci Çine , Uzman Biyolog Deniz Sünnetçi ve Biyolog Nevin Çalık olmak üzere tüm Kocaeli Üniversitesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de yanımda olan fedakar anneme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erman Sever
Temmuz 2011 Kocaeli

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
1.GİRİŞ.....	1
1.1. Araştırmanın hipotezi.....	2
1.2 Araştırmanın amacı.....	2
1.3 Araştırma kapsamı.....	3
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Endometrium kanserinde tarama.....	8
2.2.Endometrium kanserinde semptom.....	8
2.3.Endometrium kanserinde tanı.....	9
2.4.Endometrium Kanserlerinde Patoloji.....	10
2.5.Endometrium Kanserinde Prognostik Faktörler.....	11
2.5.1.Cerrahi evreleme.....	11
2.5.2.Yaş.....	14
2.5.3.Histolojik tip.....	15
2.5.4.Histolojik grade.....	15
2.5.5.Myometrial invazyon.....	16
2.5.6.Lenfovasküler alan invazyonu.....	16
2.5.7.İstmus-serviks yayılımı.....	16
2.5.8.Lenf nodu tutulumu.....	17
2.5.9.Adneksiyel tutulum.....	17
2.5.10.Periton sitolojisi.....	18
2.5.11.İntraperitoneal Tümör.....	18
2.5.12.Tümör Büyüklüğü.....	19
2.5.13. Hormon reseptör yapısı.....	19

2.6. Endometrium kanserinin moleküler yönü	20
2.6.1. Onkogenler	20
2.6.1.1.HER-2/neu	20
2.6.1.2.K-Ras	21
2.6.2. Tümör baskılayıcı genler	22
2.6.3.DNA tamir genleri (Mismatch repair genes-MMR)	23
2.6.4. Kromozomal Dengesizlikler	23
3. GEREÇ-YÖNTEM	24
3.1. Delesyon ve Duplikasyonların Saptanması	24
3.2. K-Ras Mutasyonunun Saptanması	27
3.3. HER2/neu Mutasyonunun Saptanması	28
4.BULGULAR	29
5.TARTIŞMA	48
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER	57
7-ÖZET	58
8-ABSTRACT	59
9.KAYNAKLAR	60

KISALTMALAR

- K-ras** : Kirsten rat sarkoma (onkogen)
Her-2/neu: İnsan epidermal büyüme faktörü geni/nöral (onkogen)
p53 : protein 53
PI3K : Fosfatidil inositol-3 kinaz
SERM : Seçici östrojen reseptör modülatörü
MMMT : Malign Miks Mesodermal Tümör
HNPCC : Hereditör non-polipozis kolorektal kanser sendromu
PKOS : Polikistik Over Sendromu
FIGO : Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
GOG : Jinekolojik Onkoloji Grubu
LVAİ : Lenfovasküler Alan İnvazyonu
DNA : Deoksiribonükleik Asit
EGF : Epidermal Büyüme Faktörü
M-CSF : Makrofaj Koloni Stimulan Faktör
GTPaz : Guanin Triamin Fosfataz
C-Myc : Myelositomatozis (onkogen)
HMLH1:Tümör baskılayıcı gen
Fms: Onkogen
PTEN: Fosfataz ve tensin (Tümör baskılayıcı gen)
Mİ : Myometrial İnvazyon
BKİ : Beden Kitle İndeksi
MMR:Yanlış eşleşmiş nükleotidleri tamir eden genler (Dna tamir genleri)
DM:Diabetes Mellitus
HT:Hipertansiyon
PCR:Polimeraz zincir reaksiyonu
CGH:Karşılaştırmalı genomik hibridizasyon tekniği

TABLÖLAR

Tablo-2.1: Endometriyum kanseri için risk faktörleri.....	5
Tablo-2.2: Endometriyal hiperplazilerin sınıflaması ve kansere dönüşüm oranları...	6
Tablo-2.3: Postmenopozal uterin kanama sebepleri.....	9
Tablo-2.4: Endometrium kanserinin sınıflaması.....	10
Tablo-2.5: Endometrium kanserinde prognostik değişkenler.....	11
Tablo-2.6: Endometrium kanseri FIGO evrelemesi.....	12
Tablo-2.7: Endometrial adenokarsinom hastalarında evreye göre 5 yıllık yaşam şansı.....	14
Tablo-2.8: Evre I endometrium kanserinde grade ve lenf nodu metastazı ilişkisi.....	15
Tablo-4.1: Hastaların Klinik Özellikleri.....	29
Tablo-4.2: Hastaların Histopatolojik Özellikleri.....	31
Tablo-4.3: Tüm hastalarda k-ras,her-2/neu onkogenlerinde görülen mutasyonlar ve kromozomal düzensizlikler.....	32
Tablo-4.4: Kromozomal düzensizlik,k-ras ve her-2/neu mutasyonlarının hastalara göre dağılımı.....	33
Tablo-4.5: Histolojik tiple k-ras,her-2/neu onkogenik mutasyonları , kromozomal düzensizlik ve dup1q arasındaki ilişki.....	36
Tablo-4.6: Evre ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki.....	37
Tablo-4.7: Evre ile Her-2/neu ampl. arasındaki ilişki.....	37
Tablo-4.8: Evre ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	38
Tablo-4.9: Evre ile dup 1q arasındaki ilişki.....	38
Tablo-4.10: Grade ile K-ras. mutasyonu arasındaki ilişki.....	39
Tablo-4.11: Grade ile Her-2/neu ampl. arasındaki ilişki.....	39
Tablo-4.12: Grade ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	39
Tablo-4.13: Grade ile dup1q arasındaki ilişki.....	40
Tablo-4.14: LVAİ ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki.....	40
Tablo-4.15: LVAİ ile Her-2/neu ampl. arasındaki ilişki.....	41
Tablo-4.16: LVAİ ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	41
Tablo-4.17: LVAİ ile dup 1q arasındaki ilişki.....	41

Tablo-4.18: Myometrial invazyon ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki.....	42
Tablo-4.19: Myometrial invazyon ile Her-2/neu ampl. arasındaki ilişki.....	42
Tablo-4.20: Myometrial invazyon ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	43
Tablo-4.21: Myometrial invazyon ile dup1q arasındaki ilişki.....	43
Tablo-4.22: Tümör Boyutu ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki.....	43
Tablo-4.23: Tümör boyutu ile Her-2/neu amplifikasyonu arasındaki ilişki.....	44
Tablo-4.24: Tümör Boyutu ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	44
Tablo-4.25: Tümör Boyutu ile dup 1q arasındaki ilişki	45
Tablo-4.26: Lenf nodu tutulumu ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki.....	45
Tablo-4.27: Lenf nodu tutulumu ile Her-2/neu.mutasyonu arasındaki ilişki.....	45
Tablo-4.28: Lenf nodu tutulumu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	46
Tablo-4.29: Lenf nodu tutulumu ile dup 1q arasındaki ilişki.....	46
Tablo-4.30: Tüm hastalarda erken-ileri evre, düşük-yüksek grade ile k-ras, her-2/neu mutasyonu ve kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki.....	47
Tablo-5.1: K-ras mutasyonunun klinikopatolojik faktörlere göre dağılımı.....	51

ŞEKİLLER

Şekil.3.1 CytoChip Focus Constitutional mikroçiplerinin tarayıcıya yerleştirilmesi.....	25
Şekil.3.2. Agilent Mikroarray Tarayıcısı G2505B Modeli.....	26
Şekil.3.3. BlueFuse Multi yazılım programı ile kromozomal kopya sayısı analizi.....	27

1.GİRİŞ

Endometrial kanser, endometrial dokunun stroma, myometrium ve vasküler boşluklara invazyonuyla giden, glandüler elementlerin belirgin hiperplazisi ve anaplazisi ile karakterize bir tümördür (1). Gelişmiş ülkelerde, endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık malign tümörü olarak karşımıza çıkmaktadır ve olgular genellikle evre 1'de semptomatik olarak başvuran ileri yaş kadınlardır. Etkin bir tarama testi olmamasına karşın, semptom vermesi nedeniyle % 75 olguda erken evrede teşhis edilebilmektedir (2). Bu da, tümörün tedaviye verdiği cevabın iyi olmasının ana nedenidir. İleri evre olgularda ise tedavi başarısı daha az oranda olmakta ve prognostik faktörler ön plana çıkmaktadır. 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 grade, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler yatak tutulumu, lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, periton sitolojisi, hormon reseptör durumu, DNA ploidi, servikal ve adneksiyal yayılım, intraperitoneal hastalık ve tedavi tipidir (2,3,4).

Ancak erken evre endometrium kanserinde bilinen prognostik faktörlerle açıklanamayan hastalık nüksleri araştırmacıları yeni prognostik belirleyicileri araştırmaya yöneltmiştir. İmmünohistokimyasal 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.

Birçok kanserde olduğu gibi endometrium kanserinde de kanser oluşumunda pek çok genetik değişikliğin etkisi bilinmektedir. Bu genetik değişikliklerin önceden saptanabilmesinin erken tanıda yararlı olacağı düşünülebilir. Endometrium kanserli olguların % 19-46'sında k-ras onkogeni mutasyonu, % 9-30'unda her-2 /neu onkogeni mutasyonu görülmektedir (5,6). Ayrıca olgularda birçok kromozomal duplikasyon ve delesyon tespit edilmiş, bu anormalliklerin sıklıkla 1,3,8,10 ve 20 no'lu kromozomlarda bulunduğu daha önce yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (7).

Bu çalışmada, endometriyum kanseri tanısı almış hastaların endometrial doku örneklerinde kromozomal delesyon-duplikasyonlar, k-ras ve her-2/neu onkogenik mutasyonları analiz edilmiştir. Analiz sonucu elde edilen veriler, klinik ve patolojik faktörlerle karşılaştırılmıştır. Tüm bu analizlerle en sık görülen jinekolojik malignite olan endometrium kanserinin genetik yönü irdelenmiş ve kliniğe etkisi tartışılmıştır.

1.1. Araştırmanın hipotezi

Kromozomal düzensizlikler, k-ras ve her-2/neu mutasyonlarının endometrial kanser genetiğindeki yeri önemlidir. Hastalığın kliniğine olan etkileri nedeniyle takip ve tedavi planını şekillendirebilecek güçlü prognostik faktörlerdir.

1.2 Araştırmanın amacı

- Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1 Nisan 2010 ve 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısıyla opere edilen hastaların endometrial doku örneklerinde kromozomal aberasyonları, k-ras ve her-2/neu mutasyonlarını analiz ederek; elde edilen sonuçları klinik ve patolojik verilerle karşılaştırmak.
- Elde edilen verilerle literatürü karşılaştırıp kromozomal aberasyonlar, k-ras ve her-2 neu mutasyonlarının kliniğe etkisini belirlemek.

1.3 Araştırmanın kapsamı

01 Nisan 2010 ve 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'na operasyon amaçlı yatışı yapılan endometrial kanser tanılı hastalardan bilgilendirilmiş onam sonrası araştırmayı kabul edenler çalışma kapsamına alındı.

2. GENEL BİLGİLER

Endometrium kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir. Gelişmiş ülkelerde meme, kolorektal ve akciğer kanserlerinden sonra 4. en sık kanserdir. Her yıl 100000 kadında 15-20 yeni endometrium kanseri olgusu bildirilmektedir (8). Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir (9). Ülkemizde kadın genital sistemi kanserleri, kanser ölümleri arasında 2. sıradadır. Tek başına endometrium kanseri 10. sırayı almaktadır.

Son yirmi yılda endometrium kanseri insidansının arttığı görülmüştür, bu durum daha çok menopoz sonrası dönemdeki kadınlar için geçerlidir. Östrojen replasman tedavisinin 1970'lerde kullanılmaya başlanması, beklenen yaşam süresinin uzaması ve toplumun yaşlı popülasyonunun artması buna sebep olarak gösterilmiştir (10).

Hastaların büyük çoğunluğu 50-59 yaş grubundadır. Olguların sadece %3-5'i 40 yaş altındadır. %20-25 olgu menopoz öncesi dönemde tanı almaktadır (11). Günümüzde menopoz sonrası dönemdeki kadınların %1-3'ünde 75 yaşına kadar endometrium kanseri gelişeceği bildirilmektedir. Bunların tanısının konulup tedavi edilmesi durumunda %20'sinin beş yıl içerisinde kaybedileceği ve yarısından fazlasının da ölüm sebebinin endometrium kanseri olacağı bildirilmektedir (12,13).

Endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unun ailesel geçişli, %90'ının sporadik olduğu kabul edilmektedir. Sporadik endometrial kanserler klinik ve prognostik açıdan iki ana alt gruba ayrılmaktadır: Birinci alt grup (tip I) premenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülür, genellikle düşük grade'li endometrioid morfolojide olan endometrial hiperplazi sonrası oluşur ve iyi prognozlu olan östrojen bağımlı tümörlerden oluşmaktadır. İkinci alt grup (tip II) esas olarak postmenopozal kadınlarda görülür, östrojenden bağımsızdır ve genellikle endometrial hiperplaziyi takiben oluşmaz. Bu tip genellikle yüksek gradeli, seröz papiller veya berrak hücre morfolojisinde olup seyri

genellikle kötüdür. Sporadik kanserlerin yaklaşık %80'i östrojen bağımlı endometrioid tip kanserlerden (tip I) oluşmaktadır (8).

Endometrium kanseri gelişiminde etkili birçok risk faktörü saptanmıştır (Tablo-2.1) (14). Endometrium kanseri yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Endometrium kanserlerinin çoğunun gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya konulmuştur. Karşılammamış östrojene maruz kalmayı arttıran tüm faktörler endometriyum kanseri riskini arttırmaktadır (15).

Tablo-2.1: Endometrium kanseri için risk faktörleri

Arttıran Faktörler	Azaltan Faktörler:
Erken yaşta menarş	Kombine oral kontraseptif
Geç menopoz yaşı	Sigara kullanımı
Nulliparite	Yağdan fakir diyet
Polikistik over sendromu	Egzersiz
Hormon replasman tedavisi	Artmış parite
Tamoksifen	Diyette yüksek protein, lifli yiyecekler ve sebze alımı
Obezite	Vitamin C, folat, karoten alımı
Hipertansiyon	
Diyabet	
Yüksek sosyoekonomik düzey	
İnfertilite	
Pelvik radyoterapi	
Yaş (>35)	
Meme kanseri	
Over kanseri	

Purdie DM, Gren AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 2001;15: 341.

Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamasına sebep olabilmeleri, östrojen üreten tümörlerle birlikte görülebilmeleri, hormonal tedavi sonucu oluşabilmeleri ve endometrial kanser ile birlikte ya da öncesinde bulunabilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Endometrial hiperplazilerin kansere ilerleme riski sitolojik atipinin varlığına ve ağırlığına bağlıdır. Kurman ve arkadaşları tedavi edilmemiş endometrial hiperplazisi olan ve ortalama 13.4 yıl takip edilmiş 170 hastanın endometrial küretaj sonuçları üzerinde çalışmışlardır. Buna göre atipisiz basit ve atipisiz kompleks hiperplazilerin endometrium kanserine ilerleme olasılıkları sırasıyla % 1 ve %3, atipili basit ve atipili kompleks hiperplazide oranlar sırasıyla %8 ve %29 olarak belirtilmiştir (16).

Hiperplazilerin sitolojik ve yapısal özelliklerine göre kansere dönüşüm oranları tablo- 2’de belirtilmiştir. Endometrial doku örneklemede atipik kompleks hiperplazi saptanan olgularda histerektomi yapılırsa yaklaşık %25 oranında genellikle iyi differansiye olmuş endometrium kanserinin eşlik ettiği görülür.

Tablo-2.2:Endometrial hiperplazilerin sınıflaması ve kansere dönüşüm oranları

Hiperplazi tipleri	Kansere dönüşüm yüzdeleri:
Basit(Atipisiz kistik)	% 1
Kompleks(atipisiz adenomatöz)	%3
Basit (atipili kistik)	%8
Kompleks(atipili adenomatöz)	%29

Kurman RJ, Kaminski PF, Norris PJ. The behavior of endometrial hyperplasia; a long term study of “untreated”hyperplasia in 170 patients. Cancer 1985; 56: 403- 412.

Obezite, yüksek vücut kitle indeksi endometrium kanseri için risk faktörüdür. Obez kadınlarda östradiol, serbest östradiol ve östron normal kilodaki kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksektir. Obez kadınlarda bulunan hiperinsülinemi de östrojen seviyesini arttırabilmesi yanında bir büyüme hormonudur ve direkt mitojenik etkisi bulunmaktadır (17). Diyabetiklerde endometrium kanseri rölatif riski 3.4 civarındadır. Kilo açısından hastalar uygun şekilde eşleştirildikten sonra endometrium kanseri rölatif riski diyabetik hastalarda 1.43'tür. Bunun sebebi insulinin karşılanmamış östrojen düzeyini arttırmasıdır (18). Sigara kullanan kadınlarda endometrium kanseri rölatif riski 0.69 civarındadır. Sigara kullanan kadınlarda dolaşımda artmış androjen seviyesi, oosit yıkımı ve prematür over yetmezliği söz konusudur (19). Tamoksifen seçici östrojen reseptör modülatörüdür (SERM) ve 1970'lerin başından beri meme kanseri tedavisinde kullanılmaktadır. Memede güçlü antiöstrojenik etkinliği olmasına rağmen endometriumda zayıf östrojenik etkinlik gösterir. Tamoksifen kullanan hastalar risk faktörleri elimine edilerek değerlendirilirse bunlarda rölatif risk 2.9 civarındadır (2.5 yıl kullanımından sonra). Tek başına meme kanseri öyküsü olması endometriyum kanseri rölatif riskini 1.3- 1.7 kat arttırmaktadır (20).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Tamoksifen kullanan hastalarda ileri evre ve daha agresif tümörlerin görüldüğü ortaya çıkmıştır. Tamoksifen kullanan hastalarda evre III ve IV hastalık %17.5 iken tamoksifen kullanmayan olgularda bu oran %5.4'tür.

Tamoksifen ile tedavi edilen hastalarda seröz papiller kanser, malign miks mesodermal tümörler (MMMT) ve şeffaf hücreli kanserler %21.4 oranında görülürken, diğerlerinde %1.5 civarındadır.

Bu özelliklerinden dolayı tamoksifen kullanan olgularda mortalite daha yüksek (%33.3'e karşı %2.6), 5 yıllık sağ kalım daha düşüktür (%40'a karşı %64) (21). Lynch sendromu veya herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) sendromu, kanser gelişimine eğilim yaratan ve otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. HNPCC sendromu endometrium kanserlerinin yaklaşık %3'ünde görülmektedir. Bu hastalarda en

sık görülen kolon dışı kanser endometrium kanseridir (22). Polikistik over sendromlu hastalarda da karşılanmamış östrojen etkisi suçlanmaktadır. İnfertil hastalarda endometrium kanseri rölatif riski 1.7 kadardır, fakat infertilite, anovulasyon gibi over kökenli sebeplere bağlı ise rölatif risk 4.2'ye yükselmektedir (23).

2.1. Endometrium kanserinde tarama

Mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir, uygun ve iyi maliyet-etkinlik oranı bulunan bir testin mevcut olmaması nedeniyle endometrium kanseri taraması yapılamamaktadır (24,25). Endometrium kanseri için birçok risk faktörü belirlenmiş olmasına rağmen yüksek riskli bireylerin taranması ile, en iyi koşullarda bile, tüm endometrial kanser olgularının sadece %50'si saptanabilecektir. Bununla beraber, endometrium kanserinde taramanın etkinliğini değerlendiren yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Endometrial kanser ve onun öncü lezyonlarının taranması sadece progesteron olmadan postmenopozal östrojen tedavisi alan ve ailesinde HNPCC hikayesi olan yüksek riskli kadınlarda uygulanabilir. Tam tersine, tamoksifen kullanan kadınlar transvajinal ultrasonografi ya da endometrial biyopsi ile rutin tarama testlerinden fayda görememektedir (26).

2.2. Endometrium kanserinde semptom

Endometrium kanseri en sık menopoz sonrası vaginal kanama şeklinde belirti verir (27). Olguların ancak %5'i adet düzensizliği şikayetiyle menopoz öncesi dönemde başvurmaktadır (28). Endometrium kanseri tanısı konulan kadınların %5'inden daha azı asemptomatiktir. Lidor ve arkadaşları 226 postmenopozal kanama şikayeti olan hastayı değerlendirmiş ve bunların % 7'sinde endometrium kanseri, %15'inde hiperplastik endometrium, %45 oranında atrofik endometrium sonucuyla karşılaşmıştır (29). Menopoz sonrası dönemde uterin kanama sebepleri tablo-2.3'de belirtilmiştir (29,30,31).

Tablo- 2.3: Postmenopozal uterin kanama sebepleri

Kanama sebepleri	sıklık (%)
Endometrial atrofi	60- 80
Östrojen etkisinde endometrium	15- 25
Endometrial polip	2- 12
Endometrial hiperplazi	5- 10
Endometrial kanser	10

* Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with postmenopausal uterine bleeding. Acta. Obstet. Gynecol. Scand. 1986;65: 41.

* Pacheco JC, Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. Obstet. Gynecol. 1968; 32: 40-46.

* Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. Clin. Obstet. Gynecol. 1986; 29: 440- 445

2.3.Endometrium kanserinde tanı

Endometrial biyopsi, endometrial patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Poliklinik şartlarında yapılan endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya dilatasyon ve küretaj bulgularıyla karşılaştırıldığında %90- 98'dir (32,33). Endometrial kanserli hastaların yalnızca %30-50'si anormal Pap test sonucuna sahip oldukları için Pap test güvenilir bir tanı yöntemi değildir (34).

Postmenopozal kanama şikayeti veya hormon replasman tedavisi sırasında irregüler kanama şikayeti ile gelen hastalarda eğer endometriyal kalınlık 4 mm. veya altında ise endometrium kanseri görülme olasılığı %1 veya daha azdır, eğer kalınlık 5 mm. veya daha üzerindeyse endometrium kanseri görülme olasılığı %18.7'dir (35). Eğer kalınlık 15 mm ve daha üzerindeyse hastaların hemen hepsinde endometrium kanseri görülür (36). Endometrium kanseri riski yaşa göre de değişmektedir. Elli yaşında postmenopozal kanama şikayeti ile gelen hastada risk %1 iken 80 yaşında aynı şikayetle gelen hastada risk %25 dolayındadır (28).

2.4.Endometrium kanserlerinde patoloji

Endometrioid tip endometrium kanseri, tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %80'inden sorumludur. Tümör diferansiyasyonu azaldıkça solid alan içeriği artar, bez yapılanması azalır ve sitolojik atipi artar. Endometrioid karsinomların yaklaşık %15-25'i skuamöz diferansiyasyonlu alanlar içerir. Sekretuar karsinom endometrioid karsinomun nadir tiplerinden olup, olguların yaklaşık %1'inden sorumludur (37). Müsinöz karsinom, papiller seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom endometrial kanserlerin %5'erlik dilimlerini oluştururken; skuamöz karsinom çok nadir görülen tipidir (38,39,40). Tablo-2.4'de endometriumdan kaynaklanan kanserlerin histolojik sınıflaması görülmektedir (41).

Tablo- 2.4: Endometrium kanserinin sınıflaması

Endometrioid adenokanser
Yaygın tip
Varyantlar
Villoglandüler/papiller
Sekretuar
Skuamöz differansiyasyonlu
Müsinöz kanser
Papiller seröz kanser
Berrak hücreli kanser
Skuamöz kanser
Andiferansiye kanser
Miks kanser

Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Oncol* 1994;21: 64-70.

Endometrium ve over kanserleri jinekolojik kanserler içerisinde en sık aynı anda bulunan kanserlerdir ve insidansları %1.4-3.8 olarak bildirilmektedir. Çoğunlukla, endometrium ve over tümörlerinin her ikisi de çok iyi prognoza sahip, düşük evreli iyi differansiye endometrioid adenokanserlerdir(42,43).

2.5.Endometrium kanserinde prognostik faktörler

En önemli prognostik faktörler arasında tümör evresi, lenf nodu tutulumu, myometrial invazyon, uterus korpusu dışına tümör yayılımı yer almaktadır. Sağ kalımı etkileyen faktörler tablo-2.5’de belirtilmiştir.

Tablo- 2.5: Endometrium kanserinde prognostik değişkenler

Yaş
Histolojik tip
Histolojik grade
Myometriyal invazyon
Lenfo vasküler alan invazyonu
İstmus-serviks yayılımı
Adneksiyal tutulum
Lenf nodu metastazı
İntraperitoneal tümör
Tümör büyüklüğü
Periton sitolojisi
Hormon reseptör yapısı
DNA ploidi
Genetik / moleküler değişiklikler

2.5.1.Cerrahi evreleme

Cerrahi evre sağ kalımı belirlemede en önemli prognostik unsurdur ve tedaviyi yönlendirmede en sık kullanılan faktördür. Günümüzde FIGO’nun (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu) cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo-2.6)(44).

Tablo-2.6: Endometrium kanseri FIGO evrelemesi

Evre	Açıklaması
Evre 0	Primer tümör bulunmuyorsa In situ karsinom varlığı(preinvaziv hastalık)
Evre I	Tümör korpus uteriye sınırlıdır
Evre IA	Tümör myometriyumun ½'sinden azına invazyon gösterir
Evre IB	Tümör myometriyumun ½'sinden fazlasına invazyon gösterir
Evre II	Serviks tutulumu vardır fakat tümör halen uterusu sınırlıdır
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım vardır
Evre IIIA	Seroza ve/veya adneksiyal tutulumu(direkt veya metastatik olarak) ve/veya batin yıkama sıvısında veya asitte kanser hücreleri saptanmıştır
Evre IIIB	Vajinal tutulum (direk veya metastatik)
Evre IIIC	Pelvik veya para-aortik lenf nodu metastazı varlığı
Evre IVA	Mesane ve/veya rektum tutulumu
Evre IVB	Uzak metastaz varlığı ve/veya inguinal lenf nodu tutulumu

FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Yapılacak cerrahi işlem minimum şekliyle: sitolojik değerlendirme için batin sıvısı örnekleme, abdomen ve pelvisin eksplorasyonu ile metastaz düşündürülen lezyonlardan biyopsi veya lezyonların eksizyonu, ekstrasfalyal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi içermelidir. Çıkarılan uterus açılarak tümör büyüklüğü, myometrial tutulum derinliği ve servikal yayılım açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli

tüm pelvik ve para-aortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır (45,46). Tümör histolojisi berrak hücreli, yassı hücreli veya grade 2-3 endometrioid, myometrial invazyon>1/2, istmus-serviks yayılımı, tümör büyüklüğü >2 cm ve ekstrauterin hastalık gibi risk faktörlerinden biri yada daha fazlası bulunan hastaların tümünde klinik olarak negatif olan retroperitoneal lenf nodlarından da örnekleme yapılmalıdır (47). FIGO evrelemesine göre hastaliksız sağ kalım evre I hastalarda %90, evre II hastalarda %83, evre III hastalarda %43'tür.

Preoperatif değerlendirme ve klinik evrelemeyle cerrahi ve patolojik bulgular arasında iyi bağlantı bulunmadığı göz önüne alındığında cerrahi evrelemenin son derece önemli olduğu anlaşılmaktadır. Preoperatif bulgular ile cerrahi sonrası patoloji bulguları karşılaştırılmış ve hastaların %27'sinde tümör histolojisinin, %34'ünde tümör grade'inin ve %51'inde evrenin değiştiğini bildirmiştir (48). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uterus dışı yayılım sıklığı klinik evre I hastalarda %19, evre II hastalarda %40 genel olarak tüm hastalarda %23.4 olarak bulunmuştur (49). Vardi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 154 klinik evre I ve II hastanın %12.3'ünde uterus dışı yayılım saptanmıştır (50). Cerrahi evreleme uterus dışı hastalığı olan hastaların büyük çoğunluğunu belirlemekte ve tedaviyle ilgili kararlarda önemli rol oynamaktadır. Cerrahi evreleme aynı zamanda derin myometrial invazyon, servikal yayılım ve lenfovasküler alan invazyonu gibi uterusu ait risk faktörlerinin de belirlenmesini sağlar. Bu faktörlerin belirlenmesi postoperatif adjuvan ışın tedavisine gerçekçi bir yaklaşım sağlayacaktır ve böylece sağkalımın arttırılacağı, birçok hastanın gereksiz yere radyasyona maruz kalmaktan korunmuş olacağı umulmaktadır.

Tablo-2.7:Endometrial adenokarsinom hastalarında evreye göre 5 yıllık yaşam şansı:

Evre	5 yıllık yaşam şansı:
I-A	90%
I-B	88%
II	69%
III-A	58%
III-B	50%
III-C	47%
IV-A	17%
IV-B	15%

American Cancer Society (2009-10-22)."How Is Endometrial Cancer Staged?".

<http://www.cancer.org/Cancer/EndometrialCancer/DetailedGuide/endometrial-uterine-cancer-staging>. Retrieved 2010-03-09 (Note Stage I definitions in ref differed from those used on Wiki page, so

adjusted table labels from 0, IA, IB, to IA, IB, IC matching definitions used here).

2.5.2.Yaş

Endometrium kanserinde, genç kadınlar yaşlı kadınlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptirler. Nilson ve arkadaşları 50 yaş altındaki hastalarda 5 yıllık sağ kalımı %92.1 oranında saptarken,70 yaş üzeri hastalarda %60.9 oranında saptamıştır (51). Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 5 yıllık sağkalımı, 50 yaş ve daha genç hastalarda %96.3, 51-60 yaş hastalarda %87.3, 61-70 yaş hastalarda %78, 71-80 yaş hastalarda %70.7 ve 80 yaşından büyük hastalarda %53.6 olarak rapor etmiştir (52). Yaşlı hastalarda artmış nüks riski, grade 3 tümör sıklığının ve kötü histolojik tiplerin daha sık olmasıyla da ilişkilidir, ancak yaş bağımsız bir prognostik değişken olarak görülmektedir.

2.5.3.Histolojik tip

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler; endometrium kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur, bu tipler artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır (53). Endometrioid tip tümürlü hastalarda %92'lik 5 yıllık sağkalım oranına karşılık, diğer tiplerde 5 yıllık sağkalım oranı sadece %33'dür. Cerrahi evreleme sırasında kötü histolojik tipli hastaların %62'sinde uterus dışı hastalık yayılımı vardır (54).

2.5.4.Histolojik grade

Tümör grade'i, myometrial invazyon ve lenf nodu yayılımı ile hastalık tekrarlama zamanı arasında ilişki vardır. Evre I hastalarda grade ve myometrial invazyon da bağımsız prognostik faktörlerdir, fakat önemli olan tümörün grade'idir, bu durum evre II hastalar için de geçerlidir. FIGO tümörleri üç grade'de gruplamıştır: grade I, tümörün %5 veya daha azı solid büyüme paterni gösterir; grade II; tümörün %6- 50'si solid büyüme paterni gösterir; grade III, tümörün %50'sinden fazlası solid büyüme paterni gösterir. Ek olarak, yapısal grade ile uyumluluk göstermeyen belirgin nükleer atipi tümörün grade'ini bir derece artırır. Evre I endometrial kanser için lenf nodu metastazı sıklığı yaklaşık olarak grade I tümörlerde %3, grade 2 tümörlerde %9 ve grade 3 tümörlerde %18 dir (Tablo-2.8).

Tablo–2.8: Evre I endometrium kanserinde grade ve lenf nodu metastazı ilişkisi

Grade	Sayı	Pelvik Lenf Nodu		Paraaortik Lenf Nodu	
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
I	180	5	3	3	2
II	288	25	9	14	5
III	153	28	18	17	11

Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987;60:2035–2041.

Lurain ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, grade I tümörlerde %7.7, grade II tümörlerde %10.5, grade III tümörlerde ise %36.1 oranında nüks geliştiği bildirilmiştir, 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 92, %86, %64'tür (55).

2.5.5.Myometrial invazyon

Myometrial invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları da azalmaktadır. Noninvazif veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-90 iken derin myometrial invazyonlu tümörlerde %60'tır. Myometrium invazyonu saptanmayan hastaların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometrial invazyonu olanlarda %25 pelvik ve %17 paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttur (56,57).

2.5.6.Lenfovasküler alan invazyonu

Lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) tümör tekrarlama ve ölüm açısından endometriyum kanserinin tüm tipleri için bağımsız bir prognostik faktördür. Hanson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAİ'ü grade I tümörlerin %2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5'inde, grade III tümörlerin %42'sinde ve derin myometrial invazyonlu tümörlerin %70'inde saptamıştır (58). Aalders ve arkadaşları LVAİ gösteren klinik evre I hastalarda %26.7 ölüm oranı bildirmiştir, bu oran LVAİ olmayan hastalarda %9.1 bulunmuştur (59). LVAİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 iken LVAİ olan hastalarda oran %64.5 dir (60).

2.5.7.İstmus-serviks yayılımı

Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, uterus dışı hastalık, lenf nodu metastazı ve tümör tekrarı riskinin artışı ile birliktelik gösterir. DiSaia ve arkadaşları, sadece fundustaki tümörde tümör tekrarı oranı %13 iken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında tümör tekrarı oranının %44 olduğunu belirtmişlerdir (61).

2.5.8.Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10' u pelvik ve %6'sı para- aortik lenf nodu metastazına sahip olacaklardır. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen altı kat fazla tekrarlayan kanser gelişme riskine sahiptir. Bir çalışmada pozitif pelvik lenf nodu ile birlikte %45, pozitif paraaortik lenf nodu ile birlikte %64 olmak üzere, lenf nodu pozitifliğiyle beraber %48 tümör tekrarlama bildirilmiştir, buna karşılık negatif lenf nodu varlığında %8 oranında tümör tekrarlama bildirilmiştir. Beş yıllık hastalıksız yaşam oranı lenf nodu metastazlı hastalarda %54 iken lenf nodu metastazı olmayan hastalarda %90'dır (55). GOG, paraaortik lenf nodu metastazının varlığı veya yokluğunun prognozunu belirlemede en önemli faktör olduğunu bildirmiştir. Kırk sekiz paraaortik lenf nodu pozitif olan hastanın 28 (%58)'inde ilerleyici veya tekrarlayıcı kanser gelişmiş ve bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %36 tespit edilmiş, paraaortik lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı %85 olarak hesaplanmıştır (62).

2.5.9.Adneksiyel tutulum

Adneksiyel yayılım çoğu zaman diğer kötü prognostik faktörlerle birliktelik gösterir. GOG'un 1180 endometrial karsinom tanılı hastayı incelediği çalışmada, adneksiyel tutulumu olan hastaların %80'inde ek olarak pelvik-paraaortik lenf nodu tutulumu ve/veya 1/2'den fazla myometrial invazyon saptanmıştır. Bu hastalarda, tedavi sonrası 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı %57.8 olarak bildirilmiştir. Hastaların %20'sinde adneksiyel tutulum diğer kötü prognostik faktörler olmadan izlenmiştir. Bu hasta grubunda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım oranı % 80 olarak bildirilmiştir. Buna göre adneksiyel tutulum 'çok faktörlü risk analizi' yöntemiyle değerlendirildiğinde uzak metastaz, myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji gibi faktörlerin predikte ettiği zayıf bir prognostik değişken olduğu görülmüştür(62).

2.5.10.Periton sitolojisi

Endometrium kanserinde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır (63). Literatürde birçok yayında artmış hastalık tekrarlama oranı ve azalmış sağ kalım oranlarıyla birlikte görülmüş ve buna dayanarak pozitif periton sitolojisinin önemi belirtilmiştir. Bu yayınların aksine, erken evre endometrium kanserli olgularda yapılan çalışmalarda malign periton sitolojisi ile hastalık tekrarı sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Periton sitolojisinin prognostik önemiyle ilgili şu çıkarımlar yapılabilir:

1. Pozitif periton sitolojisi diğer kötü prognostik faktörlerle birliktelik göstermektedir.
2. Kötü prognostik faktörler olmadan ya da uterus dışı hastalık bulgusu yokluğunda periton sitolojisinin hastalık tekrarına ve sağ kalıma istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi yoktur.
3. Pozitif periton sitolojisi diğer kötü prognostik faktörlerle birlikte olduğunda uzak abdominal hastalık tekrarlama riskini arttırmaktadır ve sağ kalım ciddi şekilde olumsuz etkilenmektedir.
4. Periton sitolojisi pozitif endometrial kanserde birçok değişik tedavi şekilleri kullanılmış fakat hastalara faydası olan bir sonuç elde edilememiştir.

2.5.11.İntraperitoneal tümör

Evre I endometrial kanserli hastaların yaklaşık % 4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren uterus dışı hastalık görülür. Yaygın intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Creasman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, yaygın intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır(47). Lenf nodu metastazından başka uterus dışı yayılım da tümör tekrarlama ile beraberdir. Bir başka çalışmada, uterus dışı tutulum olan hastaların %50'sinde, buna karşılık uterus dışı tutulum olmayan hastaların %11'inde tümör tekrarlama geliştiği ve tümör tekrarlama olasılığının uterus dışı hastalık yayılımı olan

hastalarda hemen hemen beş kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Lenfatik dışı ekstrauterin hastalık yayılımı olan hastalar için beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %50 iken ekstrauterin hastalık yayılımı olmayan grupta beş yıllık hastaliksız sağ kalım oranı %88 olarak bildirilmiştir(55).

2.5.12. Tümör büyüklüğü

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür (64,65). Schink'in 1987 yılında yaptığı çalışmada klinik evre I endometrial kanserli 142 hastada tümör büyüklüğü belirlenmiş ve tümörün < 2 cm. olduğu hastaların %4'ünde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir(45). Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2 myometrial invazyonu 1/2 den az olan hastalar) daha prognostiktir. Bu hastalarda lenf nodu metastazı riski % 10 iken, tümör <2 cm olduğunda lenf nodu metastazı riski bulunmamaktadır. Buna karşılık tümör > 2 cm olduğunda risk %18 olarak bildirilmiştir. Tümörün < 2 cm olduğu hastalar için beş yıllık sağ kalım oranı %98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64' dür(65).

2.5.13. Hormon reseptör yapısı

Birçok çalışmada östrojen reseptör ve progesteron reseptör düzeyleri endometrial kanserin grade'den bağımsız prognostik belirleyicisi olarak gösterilmiştir (66,67,68,69). Bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı hastalara göre daha uzundur. Metastazı olan hastalarda bile tümörde reseptör pozitifliğinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (69). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili gözükmektedir. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

2.6. Endometrium kanserinin moleküler yönü

Endometrium karsinogenezinde iki tip gen sınıfı önemlidir. Bunlar onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Onkogenler normal hücrelerin büyüme yollarındaki stimüle edici proteinleri kodlarlar, tümör baskılayıcı genler ise tam tersi etkiye sahiptirler. Endometrium karsinogenezinde genetik bozuklukların rol alabileceğinin ilk sinyali total hücrese DNA içeriğinin (ploidi) sitogenetik analizler ile araştırılması ile ortaya konmuştur. Aneuploidi ileri evre, kötü histolojik özellikler ve azalmış sağkalım ile beraberdir (71). Endometrium kanserinde en sık etkilenen onkogenler K-ras ve Her-2/neu, tümör baskılayıcı genler ise p53, PTEN, HMLH1 genleridir (72).

2.6.1. Onkogenler

Onkogenlerin amplifikasyonu, translokasyonu veya mutasyonu malign dönüşümü kolaylaştırır, hücrelerin çoğalma kabiliyetini sınırlandıramayacak şekilde artırır. Onkogenlerin çoğu uyarıcı büyüme sinyallerinin periferden hücreye iletiminde rol alır.

2.6.1.1.HER-2/neu

Peptid büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını uyarır. Bu bağlanma sonucu reseptör dimerizasyonu ve yapısal değişim ile sitoplazmik taraftaki tirozin kinaz aktif hale gelir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü endometriumun glandüler ve stromal hücrelerinde bulunur. EGF reseptör kaybı endometrium karsinogenezinde rol alabilir, grade I-II kanserlerde ortalama %34, grade III kanserlerde ise %90 oranında EGF reseptörünün ekspresyonunda bir azalma söz konusudur. Her-2/neu (Human EGF Receptor 2) veya diğer adıyla c-erbB2 geni EGF reseptörü benzeri bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar ve bu reseptörün ligandına ise heregulin denir. Her-2/neu geni 17.kromozomun uzun kolundadır (17q21q22). Meme ve over kanserlerinin %20-30'unda, endometrium kanserlerinin %10-15 kadarında bu molekülün aşırı çoğalması söz konusudur. Endometrium kanserinde evre I-II'de %6, evre III-IV'te %24 oranında tespit edilmiştir ve bu kötü prognozla birliktelik gösterir (71).

2.6.1.2.K-Ras

Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ras ailesi G-proteinlerinin (N,H,**K-ras**) kritik bir önemi olduğu düşünülmektedir. Bu proteinler hücre membranının sitoplazmik tarafında lokalize olur ve bunların intrinsek GTPaz aktiviteleri vardır. GTP bağlandığında aktif olan ras proteinleri sitoplazmik serine/threonine kinazları aktifleştirirler. Birçok kanserde ras genlerinin nokta mutasyonları saptanmıştır. Endometrium kanserinde en sık mutasyonu saptanan ise K- ras genidir (kodon 12 ve kodon 13 mutasyonları). K-ras geni 12.kromozomun kısa kolundadır(12p12.1). Endometrium kanserinde bu mutasyona %10–37 oranında rastlanır. K-ras mutasyonu az differansiye tümörler ve kötü prognoz ile ilişkili olabilmektedir. K-ras mutasyonları ayrıca endometriyal hiperplazilerde de saptanmıştır, bu durum karsinogenezde erken bir olay olduğunu düşündürür. Hiperplazi derecesi arttıkça mutasyonlar daha sık görülür. K-ras mutasyonu basit hiperplazilerde %10, adenomatöz hiperplazide %14 ve atipik hiperplazide %16–22 oranında saptanır (70).

Hücre çevresindeki sinyallere bağlı olarak hücre nükleusunda gen ekspresyonu ve DNA sentezinde değişiklikler meydana gelir. Bu grupta insanlarda görülen kanserlerde en çok üzerinde durulan ise myc ailesidir. **C-myc** onkogeni normal endometriyumda proliferatif dönemde daha fazla olmak üzere üretilir. Endometrial kanserlerin %11-37'sinde c-myc geninin ekspresyonu görülür (71).

Fms onkogeni de bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar, ligandı ise M-CSF'dir (makrofaj koloni stimüle edici faktör). Endometrium kanserinde fms ekspresyonu ileri evre, kötü grade, derin myometriyal invazyon ile birliktelik gösterir. Bu reseptör ve ligandının otokrin stimulatör yolda rol alabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotez lehine olarak endometrium kanserli hastaların serum M-CSF seviyeleri yüksek oranda tespit edilmiştir (71).

Beta-catenin, E-cadherin-catenin ünitesinin bir elemanı olup embriyonal gelişim, hücre farklılaşması ve normal doku yapısının korunmasında önemli rol oynar. Ayrıca sinyal iletiminde de görev almaktadır. Beta-catenin ilk olarak cadherin ilişkili bir hücreler arası adhezyon sisteminin parçası olarak tanımlanmıştır(73). Daha sonra yapılan çalışmalarda Wnt/Wingless sinyal yolağında rol oynayan bir transkripsiyon faktörü olduğu ve onkogen fonksiyonu gördüğü gösterilmiştir (74).

2.6.2. Tümör Baskılayıcı Genler

Bu genler normal olarak çoğalmayı baskılayan proteinleri kodlarlar. Baskılayıcı etkilerinin kaybolması için bu genlerin her iki kopyasının da inaktif olması gerekir. Tümör baskılayıcı etkilerinin kaybolması delesyon ve mutasyonlar ile olabilmektedir. İnsan kanserlerinde en sık saptanan moleküler genetik olay **p53** geni mutasyonudur. P53 proteini DNA 'daki transkripsiyonu düzenleyici elemanlara bağlanarak çoğalmayı engeller. Bu bağlanma hücre siklusunun çoğalmasını durdurur ve hücre siklusun G1 fazında durur. Bunun sonucunda hücre genetik hasarın tamiri için süre kazanır, eğer hasar düzeltilemiyorsa p53 apoptozu indükler. Birçok kanserde p53 geni nokta mutasyonları saptanmıştır bunun sonucunda inaktif protein DNA'ya bağlanamaz hale gelir. P53 mutasyonu endometriyum adenokanserlerinin %20'sinde görülür. Bu mutasyonun sıklığı evre ilerledikçe artar, evre I–II olgularda %9, evre III–IV olgularda %41 oranında saptanır. Endometriyum hiperplazilerinde p53 mutasyonu çok nadir olarak görülür. Ayrıca p53 mutasyonu uterus dışı hastalık ile bağlantılıdır.

Bu sebeplerden dolayı Berchuck ve arkadaşlarına göre p53 mutasyonu endometriyum karsinogenezinde geç gelişen olaylardandır (71). PTEN geni bir tümör baskılayıcı gendir. PTEN lipid fosfataz etkisi ile PI3K/AKT sinyal yolunun ikincil ulağı olan PIP 3'ün (fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfat) D3 konumundaki fosfatı ayırır. Bunun sonucunda PTEN hücrenin büyümesi, çoğalması, yaşamı ve migrasyonu gibi çok sayıda hücre fonksiyonu denetler . PTEN geni ilk olarak 1997 yılında 10.'nuncu kromozomun uzun kolunda bulunmuştur (10q23).

2.6.3.DNA Tamir Genleri (Mismatch repair genes-MMR)

Hereditör kolorektal kanserlerin iki temel şekli vardır: Familial adenomatöz polipozis ve hereditör nonpolipozis kolorektal kanser (HNPCC). HNPCC lokusları mikrosatellit belirleyicileri kullanılarak belirlenmiştir. Bazı endometriyum kanserlerinde mikrosatellit lokuslarda mutasyonlar görülebilir. Bu bölgelerin instabilitesi endometriyal kanserlerin %14-20'sinde görülebilmektedir (71).

2.6.4. Kromozomal Dengesizlikler

Endometriyum karsinogenezinde genetik bozuklukların rol alabileceğinin ilk sinyali total hücresel DNA içeriğinin (ploidi) sitogenetik analizler ile araştırılması ile ortaya konmuştur. Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %20'sinde sitogenetik anormallikler saptanmıştır. Musio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 1p21, 1p22, 1p36, 1q21, 1q31, 1q32, 2p13, 2q11, 2q21, 2q35, 3p14, 3p21, 3p23, 3q21, 3q25, 4p15, 4q21, 5p15, 5q22, 5q31, 6q21, 7q21, 7q22, 9q22, 9q34, 10p13, 11p15, 11q23, 11q24, 12p12, 12q13, 12q24, 13q14, 13q22, 16p13, 17p12, 17q21, 21p13, Xq26 ve Xq27 bölgelerinde duplikasyon; 1p36, 1q32, 2p12, 3p21, 7q22, 9q34, 11p15, 11q23, 12q13, 14q11, 14q32, 16p13 ve 21q22 bölgelerinde delesyon saptanmıştır. Bu durum ileri evre ve kötü histoloji ile ilişkilidir (75,76).

3. GEREÇ-YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 01 Nisan 2010 ve 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısıyla opere edilen 54 olgu çalışmaya alındı. Neo-adjuvan tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı. Evrenmesi tam yapılmış, yeterli doku bloğu bulunan ve düzenli takipleri yapılan 54 olguya ait veriler prospektif olarak değerlendirildi.

54 olgunun 8 tanesine tah+bso,14 tanesine tah+bso+bilateral pelvik lenfadenektomi +omentektomi, 14 tanesine tah+bso+pelvik-paraaortik lenfadenektomi+omentektomi, 16 tanesine tah+bso+bilateral pelvik lenfadenektomi, 2 tanesine tah+bso+omentektomi yapıldı. Olguların tamamında uterus frozen-section inceleme için patolojiye gönderildi. Frozen-section esnasında yeterli tümöral dokusu olan hastalardan endometrial örnekleme yapıldı ve alınan endometrial doku tıbbi genetik anabilim dalı laboratuvarında incelenmek üzere -80°C'de muhafaza edildi. Örnekleme ve saklama işlemleri steril şartlarda yapıldı.

3.1. Delesyon ve Duplikasyonların Saptanması

Çalışmada, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarına gönderilen her bir hastaya ait doku örneklerinde delesyon ve duplikasyonların saptanması amacıyla array tabanlı Karşılaştırmalı Genomik Hibridizasyon (array CGH-aCGH) yöntemi kullanıldı. Doku örneklerinden DNeasy Blood&Tissue kiti (Qiagen, Hilden, Germany) kullanılarak genomik DNA izole edildi. DNA kalitesi agaroz jel elektroforezi ile kantitesi ise spektrofotometre (NanoDrop ND-1000; NanoDrop Technologies, Wilmington, DE) kullanılarak tayin edildi. aCGH platformu olarak CytoChip Focus Constitutional (BlueGnome, Cambridge, U.K.) kullanıldı. Yeterli kalite ve kantiteye sahip hasta DNA'sı ve referans DNA (Human Genomic DNA: Female; Promega Corporation, Madison, USA) CytoChip protokolüne

uygun olarak işaretlendi. İşaretlenen hasta DNA'sı ile referans DNA birleştirildi ve protokole uygun olarak aCGH mikroçipleri ile 47°C'de 20 saat boyunca hibridizasyona bırakıldı. Hibridizasyon süresi sonunda 20XSSC'nin farklı dilüsyonları kullanılarak protokole uygun olarak yıkanan mikroçipler, Agilent Mikroarray tarayıcı (Agilent Microarray Scanner; Agilent Technologies, Palo Alto, CA) ile tarandı. Taranan görüntüler sayısal olarak incelendi ve tüm kromozomal kopya sayısı oranları, BlueFuse Multi v2.2 (BlueGnome) yazılım programındaki sabit CytoChip algoritma ayarları kullanılarak delesyon ve duplikasyon bakımından analiz edildi.

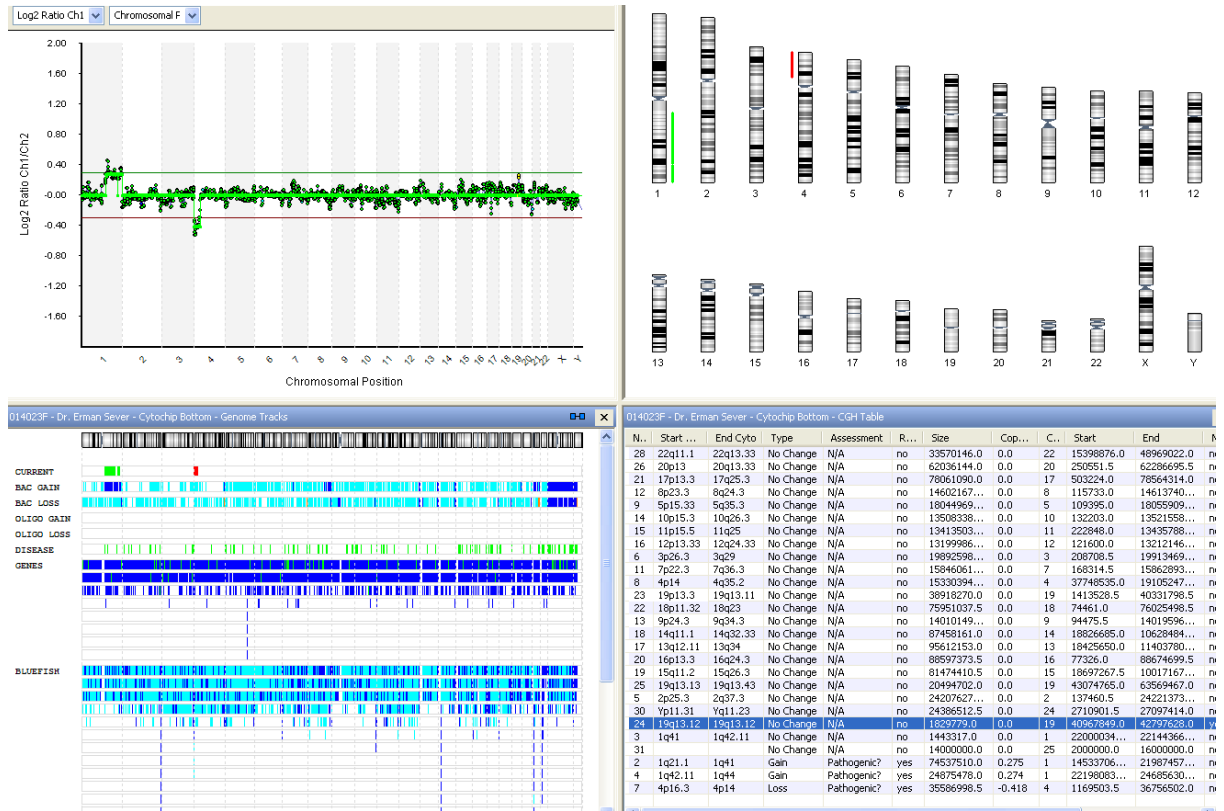
Çalışmanın etik açıdan uygunluğu, Kocaeli Üniversitesi Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve onaylandı. Çalışmada yer alan her hasta, aydınlatılmış onam formunu imzalamış ve çalışmada yer almayı kabul etmiştir.



Şekil.3.1. CytoChip Focus Constitutional mikroçiplerinin tarayıcıya yerleştirilmesi



Şekil.3.2. Agilent Mikroarray Tarayıcısı G2505B Modeli



Şekil.3.3. BlueFuse Multi yazılım programı ile kromozomal kopya sayısı analizi

3.2. K-Ras Mutasyonunun Saptanması

Hasta dokularından elde edilen genomik DNA’larda TheraScreen K-Ras Mutasyon kiti (Diagnostic Innovations Ltd, UK) kullanılarak LightCycler 480 Real-Time PCR (Roche Diagnostic, GmbH, Germany) cihazında kodon 12 ve 13’teki 7 adet K-ras mutasyonu tarandı. Örneklere ait ΔC_t (Cycle threshold-siklus eşik değeri) mutasyon Ct ile kontrol Ct arasındaki farka dayanarak yapıldı. ΔC_t , bu deneyin 1% ΔC_t ’sinden düşük olduğu takdirde “mutasyon pozitif” olarak tanımlanmıştır.

3.3. HER2/neu Mutasyonunun Saptanması

Hasta dokularından elde edilen genomik DNA'lardaki 101 bç büyüklüğündeki her-2/neu fragmentleri, Way2Gene protokolüne uygun olarak spesifik primerler ile çoğaltıldı ve işaretli probalar ile LightCycler 480 Real-Time PCR (Roche Diagnostic, GmbH, Germany) cihazında standart örneklerle karşılaştırılarak analiz edildi. Amplifikasyon oranı 2'den küçük olanlar negatif, 2'den büyük olanlar ise pozitif olarak değerlendirildi.

4.BULGULAR

Olguların tanı esnasındaki yaşı 62.6 ± 11.5 (33-85 yaş) idi. Hastaların % 80'i postmenopozal, %20'si premenopozal dönemdeydi. BKİ ortalaması 34 ± 9.07 (23.4-48.2) kg/m^2 idi. Olguların %40'ında ek hastalık olarak sadece hipertansiyon(HT), %7.2'sinde sadece diabetes mellitus(DM) ve %21.8'inde DM ve HT birlikteliği mevcuttu.Hastalık tekrarlama hastaların %11'inde,hastalığa bağlı ölüm ise hastaların %5'inde görüldü.

Tablo-4.1:Hastaların Klinik Özellikleri:

	N	%
*Hasta Sayısı	54	100
*Yaş(ort±sd)	62,6±11,5	
*BKİ	34±9.07	
*Menopoz		
premenopoz	11	20
postmenopoz	43	80
*Hastalık Tekrarlaması	6	11
*Hastalığa bağlı ölüm	3	5

BKİ:Bedensel Kitle İndeksi

Hastaların % 2'sinin servikal smear'lerinde atipik epitelyal hücre ve/veya maligniteye rastlanmıştır. Endometrial biopside endometrioid adenokarsinom tanısı alanların % 98'inde tanı değişmezken, non-endometrioid tipte bu oran % 100'dür. Endometrial örnekleme sonrası yapılan grade'lemede grade I,II ve III de histerektomi sonrası uyum oranları sırasıyla % 70, % 65, % 69 olarak belirlendi.

Ameliyat sonrası histopatolojik veriler tablo 2’de belirtilmiştir. Endometrioid tip olguların % 85’ini, non-endometrioid tip ise % 15’ini oluşturmaktaydı. Non-endometrioid tip endometrium kanserli olguların tamamı grade III kabul edildi. Tüm olgularda evre I, II, III, IV oranları sırasıyla %66, %17, %11 ve %6 olarak belirlendi. Grade I, II, III oranları sırasıyla %38, %38 ve %24 olarak belirlendi. Hastaların %80’inde myometrial invazyon ½ ‘den az, %20’sinde ½’den fazla saptandı. Hastaların %30’unda lenfovasküler alan invazyonu mevcuttu. Hastaların %75’inde tümör korpusta yerleşirken, %15’inde fundusta , %10’unda hem fundus hem korpusta yerleşmişti. Hastaların %20’sinde tümör tüm endometrial kaviteyi doldururken,%30’unda 2 cm.den küçük,%50’sinde 2 cm’den büyüktür.Hastaların %11’inde pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu pozitif saptandı.Hastaların %92’sinde batın yıkama sıvısında atipik hücre saptanmazken,%8’inde malign hücre izlendi.

Postoperatif ışın tedavisi toplam 32 hastaya (%59) uygulandı.Takipler esnasında hastaların %89’unda hastalık saptanmazken, % 11’inde hastalık tekrarlaması ve % 5’inde ölüm görülmüştür. Tüm ölen hastalarda ölüm, hastalık tekrarlaması sonucunda olmuştur.

Tablo-4.2:Hastaların Histopatolojik Özellikleri:

	N	%
*Histolojik Tip		
Endometrioid Kanser(Tip 1)	46	%8
Non-endometrioid Kanser(Tip 2)	8	%1
*Evre		
I	35	%6
II	9	%16
III	7	%13
IV	3	%6
*Grade		
I	18	%34
II	22	%40
III	14	%26
*Myometrial İnvazyon		
<1/2	43	%80
>1/2	11	%20
*Lezyon Yeri		
Korpus	41	%76
Fundus	8	%15
Fundus-korpus	5	%9
*Tümör Boyutu		
<2cm.	16	%30
>2cm.	27	%50
Tüm kavitede	11	%20
*LVAI		
Var	15	%28
Yok	39	%72
*Lenf nodu tutulumu		
Negatif	48	%89
Pozitif	6	%11
*Sitoloji		
Negatif	50	%93
Pozitif	4	%8

LVAI:Lenfovasküler Alan İnvazyonu

Olgularda k-ras, her-2/neu onkogenlerinde görülen mutasyonlar ve kromozomal düzensizlikler tablo-4.3’de irdelendi. Buna göre k-ras,her-2/neu onkogenik mutasyonları ve kromozomal düzensizlikler sırasıyla hastaların %13, %15 ve %44’ünde görüldü. K-ras, her-2/neu onkogenlerinde mutasyon görülmeyen ve kromozomal düzensizlik saptanmayan olguların yüzdeleri sırasıyla %87,%85 ve %56 idi.

Tablo-4.3:Tüm hastalarda k-ras,her-2/neu onkogenlerinde görülen mutasyonlar ve kromozomal düzensizlikler

	Negatif		Pozitif	
	N	(%)	N	(%)
K-ras	47	%87	7	%13
Her-2/neu	46	%85	8	%15
Kromozomal düzensizlik	30	%56	24	%44

Tablo-4.4 :Kromozomal düzensizlik,k-ras ve her-2/neu mutasyonlarının hastalara göre dağılımı

Hasta no:	Yaş:	Kromozomal aberasyon:	K-ras mut.	Her-2/neu amp.
1	82	del(16)(q12.1q24.3)	negatif	negatif
2	61	del16q	negatif	negatif
3	63	Yok	negatif	pozitif
4	57	Yok	negatif	negatif
5	64	dup(1)(p12q44)	pozitif	negatif
6	66	Yok	negatif	negatif
7	46	Yok	negatif	pozitif
9	85	Yok	negatif	negatif
10	69	Yok	pozitif	negatif
11	46	Yok	negatif	negatif
12	52	Yok	negatif	negatif
13	74	Yok	pozitif	negatif
14	71	Yok	negatif	negatif
15	58	del1p, dup 1q,trizomi2,monozomi4,monozomi9, trizomi10,monozomi18	negatif	negatif
16	55	Yok	negatif	negatif
17	82	dup(1)(q21.1q44),dup(7)(p11.2q36.3),monozomi X	negatif	negatif
18	65	dup 1q	negatif	negatif
19	50	Yok	negatif	negatif
20	81	dup1q	negatif	negatif
21	48	Yok	negatif	pozitif
22	75	dup(3)(q26.32q29)	negatif	negatif
23	65	Yok	negatif	negatif
24	80	dup1q	negatif	negatif
25	76	dup(5)(p15.33p12),dup(1)(q21.1q23.3)	Negatif	negatif
26	43	dup(1)(q21.1q44),del(4)(p16.3p14)	Negatif	Negatif
27	60	Yok	negatif	negatif
28	60	Yok	negatif	negatif
29	53	Yok	negatif	negatif
30	81	trizomi 10	negatif	negatif

Hasta no:	Yaş:	Kromozomal aberasyon:	K-ras mut.	Her-2/neu amp.
31	62	Yok	negatif	negatif
32	69	Trizomi8,del(4)(p16.3p16),del(20)(q11.23q13.12)	negatif	negatif
33	47	dup 1q	pozitif	negatif
34	75	miks anöploidi	negatif	negatif
35	53	Yok	negatif	negatif
36	59	Yok	negatif	negatif
37	56	Yok	negatif	pozitif
38	65	Miks anöploidi	negatif	negatif
39	78	Yok	negatif	negatif
40	71	dup(1)(p12.q44)	negatif	negatif
41	65	Miks anöploidi	negatif	pozitif
42	62	trizomi12, monozomi 22	negatif	negatif
43	47	Yok	negatif	negatif
44	67	Yok	pozitif	negatif
45	67	Yok	negatif	negatif
46	68	dup1q,trizomi7,trizomi10	negatif	pozitif
47	58	Yok	negatif	negatif
48	57	Trizomi 10	negatif	pozitif
49	33	Yok	negatif	negatif
50	68	dup1q,dup10q	negatif	negatif
51	65	Miks anöploidi	negatif	pozitif
52	49	dup1q,dup(7)(q31.1q36.3),trizomi 10	pozitif	negatif
53	62	dup(1)(q22q42.12),trizomi4,trizomi6,trizomi8, trizomi10,trizomi11	negatif	negatif
54	62	Yok	negatif	negatif

Tablo-4.4 'de hastaların kromozomal durumları ve yaşları verildi. Buna göre toplam 16 hastada 1.kromozomun uzun kolunda duplikasyon (dup 1q), 7 hastada 10.kromozomda duplikasyon (dup10), 4 hastada miks aneuploidi, 3 hastada 7.kromozomda duplikasyon (dup7), 2 hastada 16.kromozomun uzun kolunda delesyon (del 16q), 2 hastada trizomi 8, 1 hastada monozomi 4, 1 hastada monozomi 9, 1 hastada monozomi 18, 1 hastada monozomi X, 1 hastada trizomi 4, 1 hastada trizomi 6, 1 hastada trizomi 11, 1 hastada 4.kromozomun kısa kolunda delesyon(del 4p) tespit edildi.Bu tabloya göre yaş ile k-ras ve her-2/neu mutasyonları arasındaki istatistiksel ilişki anlamsızdı($p=0,610$),($p=0,555$). Ancak yaş ve kromozomal düzensizlik arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,014$).

Histolojik tip ile k-ras,her-2/neu onkogenlerinde görülen mutasyonlar, kromozomal düzensizlikler ve 1.kromozomun uzun kolundaki duplikasyon(dup1q) arasındaki ilişki tablo-4.5'de incelendi. Buna göre k-ras mutasyonu endometrioid tip endometrial kanser hastalarının %15'inde izlendi. Non-endometrioid tip endometrial kanserli hastalarda ise k-ras mutasyonu görülmedi. Bu verilerle histolojik tipler arasında k-ras mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,577$). Her-2/neu mutasyonu ise endometrioid tip kanserde %17 oranında saptandı. Non-endometrioid tip kanserli hastalarda ise her-2/neu mutasyonu saptanmadı. Bu verilerle histolojik tipler arasında her-2/neu mutasyonu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,336$). Kromozomal düzensizlik ise endometrioid tip kanserde %44 oranında, non endometrioid tip kanserde ise %50 oranında saptandı. Bu verilerle histolojik tipler arasında kromozomal düzensizlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,732$). Dup1q ise endometrioid tip kanserde %30 oranında, non endometrioid tip kanserde ise %25 oranında saptandı. Bu verilerle histolojik tipler arasında dup1q açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p=0,756$).

Tablo-4.5:Histolojik tiple k-ras,her-2/neu onkogenik mutasyonları , kromozomal düzensizlik ve dup1q arasındaki ilişki:

	ED n (%)	NED n (%)
K-ras		
negatif	39 (%85)	8 (%100)
pozitif	7 (%15)	0 (%0) (p=0,577)
Her-2/neu		
negatif	38 (%83)	8 (%100)
pozitif	8 (%17)	0 (%0) (p=0,336)
Kromozomal düzensizlik		
negatif	26 (%56)	4 (%50)
pozitif	20 (%44)	4 (%50) (p=0,732)
Dup 1q		
negatif	32 (%70)	6 (%75)
pozitif	14 (%30)	2 (%25) (p=0,756)

Cerrahi evreleme sonuçlarıyla K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.6'da gösterildi. Evre I hastaların %17'sinde ,evre III hastaların %43'ünde K-ras mutasyonu saptandı.Evre II ve evre IV hastalarda ise K-ras mutasyonu saptanmadı. Buna göre cerrahi evre ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0.065).

Tablo-4.6: Evre ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki

	<u>n(%)</u>	<u>K-ras mut</u>
*Evre		
I	35 (%65)	4 (%17)
II	9 (%16)	0 (%0)
III	7 (%13)	2 (%43)
IV	3 (%6)	0 (%0)

Cerrahi evreleme sonuçlarıyla her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.7’de gösterildi. Evre I hastaların %14’ünde , evre II hastaların %11’inde, evre III hastaların %43’ünde her-2/neu mutasyonu saptandı.Evre IV hastalarda ise her-2/neu mutasyonu saptanmadı. Buna göre cerrahi evre ile her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,585).

Tablo-4.7: Evre ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki

*Evre	<u>n(%)</u>	<u>Her-2/neu mut.</u>
I	35 (%65)	5 (%14)
II	9 (%16)	1 (%11)
III	7 (%13)	2 (%43)
IV	3 (%6)	0 (%0)

Cerrahi evreleme sonuçlarıyla kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.8’de gösterildi. Evre I hastaların %34’ünde ,evre II hastaların %44’ünde, evre III hastaların %60’ında, evre IV hastaların tamamında kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre cerrahi evre ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,044).

Tablo-4.8: Evre ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

	<u>n(%)</u>	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
*Evre		
I	35 (%65)	12 (%34)
II	9 (%16)	4 (%44)
III	7 (%13)	4 (%60)
IV	3 (%6)	3 (%100)

Cerrahi evreleme sonuçlarıyla dup1q arasındaki ilişki Tablo-4.9’da gösterildi. Evre I hastaların %23’ünde ,evre II hastaların %22’sinde, evre III hastaların %60’ında, evre IV hastaların %66’sında dup1q saptandı. Buna göre cerrahi evre ile dup1q arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,035).

Tablo-4,9: Evre ile dup 1q arasındaki ilişki

	<u>n(%)</u>	<u>dup1q</u>
*Evre		
I	35 (%65)	8 (%23)
II	9 (%16)	2 (%22)
III	7 (%13)	4 (%60)
IV	3 (%6)	2 (%66)

Histolojik grade’le K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.10’da gösterildi. Grade I hastaların %16’sında ,grade II hastaların %18’inde K-ras mutasyonu saptandı. Grade III hastalarda ise K-ras mutasyonu görülmedi. Buna göre histolojik grade ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0.102).

Tablo-4.10: Grade ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki

*Grade	<u>n(%)</u>	<u>K-ras mut</u>
I	18 (%34)	3 (%16)
II	22 (%40)	4 (%18)
III	14 (%26)	0 (%0)

Histolojik grade'le Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.11'de gösterildi. Grade I hastaların %11'inde, grade II hastaların %18'inde, grade 3 hastaların %14'ünde Her-2/neu mutasyonu saptandı. Buna göre histolojik grade ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0.818).

Tablo-4.11: Grade ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki

*Grade	<u>n(%)</u>	<u>Her-2/neu mutasyonu</u>
I	18 (%34)	2 (%11)
II	22 (%40)	4 (%18)
III	14 (%26)	2 (%14)

Histolojik grade'le kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.12'de gösterildi. Grade I hastaların %22'sinde , grade II hastaların %54'ünde, grade III hastaların %57'sinde kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre histolojik grade ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0.041).

Tablo-4.12: Grade ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

*Grade	<u>n(%)</u>	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
I	18 (%34)	4 (%22)
II	22 (%40)	12 (%54)
III	14 (%26)	8 (%57)

Histolojik grade'le dup1q arasındaki ilişki Tablo-4.13'de gösterildi. Grade I hastaların %11'inde , grade II hastaların %40'ında, grade III hastaların %36'sında dup1q saptandı. Buna göre histolojik grade ile dup1q arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0.080).

Tablo-4.13: Grade ile dup1q arasındaki ilişki

*Grade	<u>n</u> (%)	<u>dup1q</u>
I	18 (%34)	2 (%11)
II	22 (%40)	9 (%40)
III	14 (%26)	5 (%36)

Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.14'de gösterildi. LVAİ(+) hastaların %7'sinde, LVAİ(-) hastaların %15'inde K-ras mutasyonu saptandı. Buna göre LVAİ ile K-ras mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,363).

Tablo-4.14: LVAİ ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki

*LVAİ	<u>n</u> (%)	<u>K-ras mut</u>
pozitif	15 (%28)	1 (%7)
negatif	39 (%72)	6 (%15)

Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.15'de gösterildi. LVAİ(+) hastaların %7'sinde, LVAİ(-) hastaların %15'inde Her-2/neu mutasyonu saptandı. Buna göre LVAİ ile Her-2/neu mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,281)

Tablo-4,15: LVAİ ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki

*LVAİ	n(%)	Her-2/neu mut.
pozitif	15 (%28)	1 (%7)
negatif	39 (%72)	7 (%18)

Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.16’da gösterildi. LVAİ(+) hastaların %66’sında, LVAİ(-) hastaların %35’inde kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre LVAİ ile kromozomal düzensizlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı(p=0,041).

Tablo-4.16: LVAİ ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

*LVAİ	n (%)	Kromozomal düzensizlik
pozitif	15 (%28)	10 (%66)
negatif	39 (%72)	14 (%35)

Lenfovasküler Alan İnvazyonu ile dup 1q arasındaki ilişki Tablo-4.17’de gösterildi. LVAİ(+) hastaların %46’sında, LVAİ(-) hastaların %23’ünde dup 1q saptandı. Buna göre LVAİ ile dup 1q arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,089).

Tablo-4.17: LVAİ ile dup 1q arasındaki ilişki

*LVAİ	n (%)	dup 1q
pozitif	15 (%28)	7 (%46)
negatif	39 (%72)	9 (%23)

Myometrial invazyonla K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.18’de gösterildi. Mİ ½’den az olan hastaların %12’sinde, Mİ ½’den fazla olan hastaların %9’unda K-ras mutasyonu saptandı. Buna göre Mİ ile K-ras mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,621).

Tablo-4.18: Myometrial invazyon ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki

*Mİ	n (%)	K-ras mut
<1/2	43 (%80)	5 (%12)
>1/2	11 (%20)	1 (%9)

Myometrial invazyonla Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4,19’da gösterildi. Mİ ½’den az olan hastaların %14’ünde, Mİ ½’den fazla olan hastaların %18’inde Her-2/neu mutasyonu saptandı. Buna göre Mİ ile Her-2/neu mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,621).

Tablo-4,19: Myometrial invazyon ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki

*Mİ	n(%)	Her-2/neu mut.
<1/2	43 (%80)	6 (%14)
>1/2	11 (%20)	2 (%18)

Myometrial invazyonla kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.20’de gösterildi.Mİ ½’den az olan hastaların %35’inde, Mİ ½’den fazla olan hastaların %82’sinde Kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre Mİ ile kromozomal düzensizlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı(p=0,04).

Tablo-4.20: Myometrial invazyon ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

*Mİ	<u>n(%)</u>	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
<1/2	43 (%80)	15 (%35)
>1/2	11 (%20)	9 (%82)

Myometriyal invazyonla dup1q arasındaki ilişki Tablo-4.21’de gösterildi. Mİ ½’den az olan hastaların %23’ünde, Mİ ½’den fazla olan hastaların %54’ünde dup1q saptandı. Buna göre Mİ ile dup1q arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı(p=0,043).

Tablo-4.21: Myometrial invazyon ile dup1q arasındaki ilişki

*Mİ	<u>n(%)</u>	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
<1/2	43 (%80)	10 (%23)
>1/2	11 (%20)	6 (%54)

Tümör boyutu ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.22’de gösterildi. Tümör boyutu 2 cm.’den az olan hastaların %13’ünde, tümör boyutu 2 cm.’den fazla olan hastaların %13’ünde, tümörün tüm kaviteyi kapladığı hastaların %14’ünde K-ras mutasyonu saptandı. Buna göre tümör boyutu ile K-ras mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,993).

Tablo-4.22: Tümör Boyutu ile K-ras.mutasyonu arasındaki ilişki

*Tümör Boyutu	<u>n (%)</u>	<u>K-ras mut</u>
<2 cm.	16 (%30)	2 (%13)
>2 cm.	31 (%57)	4 (%13)
Tüm kavite	7 (%13)	1 (%14)

Tümör boyutu ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.23’de gösterildi. Tümör boyutu 2 cm.’den az olan hastaların %19’unda, tümör boyutu 2 cm.’den fazla olan hastaların %16’sında Her-2/neu mutasyonu saptandı. Tümörün tüm kaviteyi kapladığı olgularda ise Her-2/neu mutasyonuna rastlanmadı. Buna göre tümör boyutu ile Her-2/neu mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı(p=0,291).

Tablo-4.23: Tümör boyutu ile Her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki

*Tümör Boyutu	<u>n</u> (%)	<u>Her-2/neu ampl.</u>
<2 cm.	16 (%30)	3 (%19)
>2 cm.	31 (%57)	5 (%16)
Tüm kavite	7 (%13)	0 (%0)

Tümör boyutu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.24’de gösterildi. Tümör boyutu 2 cm.’den az olan hastaların %6’sında, tümör boyutu 2 cm.’den fazla olan hastaların %58’inde,tümörün tüm kaviteyi kapladığı olguların %71’inde kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre tümör boyutu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,001).

Tablo-4.24: Tümör Boyutu ile Kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

*Tümör Boyutu	<u>n</u> (%)	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
<2 cm.	16 (%30)	1 (%6)
>2 cm.	31 (%57)	18 (%58)
Tüm kavite	7 (%13)	5 (%71)

Tümör boyutu ile dup 1q arasındaki ilişki Tablo-4.25’de gösterildi. Tümör boyutu 2 cm.’den az olan hastaların %6’sında, tümör boyutu 2 cm.’den fazla olan hastaların %39’unda,tümörün tüm kaviteyi kapladığı olguların %43’ünde dup 1q saptandı. Buna göre tümör boyutu ile dup 1q arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı(p=0,029).

Tablo-4.25: Tümör Boyutu ile dup 1q arasındaki ilişki

*Tümör Boyutu	<u>n</u> (%)	<u>dup 1q</u>
<2 cm.	16 (%30)	1 (%6)
>2 cm.	31 (%57)	12 (%39)
Tüm kavite	7 (%13)	3 (%43)

Lenf nodu tutulumu ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.26’da gösterildi. Lenf nodu tutulumu olan hastaların %17’sinde, lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %13’ünde k-ras mutasyonu saptandı. Buna göre lenf nodu tutulumu ile k-ras mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,775).

Tablo-4.26: Lenf nodu tutulumu ile K-ras mutasyonu arasındaki ilişki

* Lenf nodu tutulumu	<u>n</u> (%)	<u>K-ras mut</u>
pozitif	6 (%11)	1 (%17)
negatif	48 (%89)	6 (%13)

Lenf nodu tutulumu ile her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki Tablo-4.27’de gösterildi. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda her-2/neu mutasyonu saptanmadı. Lenf nodu tutulumu olmayan hastalarda ise %17 oranında her-2/neu mutasyonu saptandı. Buna göre lenf nodu tutulumu ile her-2/neu mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,279).

Tablo-4.27: Lenf nodu tutulumu ile Her-2/neu.mutasyonu arasındaki ilişki

* Lenf nodu tutulumu	<u>n</u> (%)	<u>Her-2/neu mut</u>
pozitif	6 (%11)	0 (%0)
negatif	48 (%89)	8 (%17)

Lenf nodu tutulumu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki Tablo-4.28’de gösterildi. Lenf nodu tutulumu olan hastaların %83’ünde, lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %40’ında kromozomal düzensizlik saptandı. Buna göre lenf nodu tutulumu ile kromozomal düzensizlik arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,042).

Tablo-4.28: Lenf nodu tutulumu ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

* Lenf nodu tutulumu	<u>n(%)</u>	<u>Kromozomal düzensizlik</u>
pozitif	6 (%11)	5 (%83)
negatif	48 (%89)	19 (%40)

Lenf nodu tutulumu ile dup 1q arasındaki ilişki Tablo-4,29’da gösterildi. Lenf nodu tutulumu olan hastaların %66’sında, lenf nodu tutulumu olmayan hastaların %25’inde dup 1q saptandı. Buna göre lenf nodu tutulumu ile dup 1q arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (p=0,037).

Tablo-4,29: Lenf nodu tutulumu ile dup 1q arasındaki ilişki

* Lenf nodu tutulumu	<u>n(%)</u>	<u>dup 1q</u>
pozitif	6 (%11)	4 (%66)
negatif	48 (%89)	12 (%25)

Erken (evre I) ve ileri evre (evre II-III-IV), düşük(grade I) ve yüksek grade (grade II-III) olguların k-ras,her-2/neu mutasyonları ve kromozomal düzensizliklere göre dağılımı tablo-4.30’da belirtilmiştir. Erken ve ileri evre olgularda, k-ras mutasyonu sırasıyla %11 ve %16 olarak saptandı. Buna göre erken-ileri evre ile k-ras mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,687). Her-2/neu. mutasyonu oranları,

erken ve ileri evre olgularda %14 ve %16'ydi. Erken-ileri evre ile her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=1,00). Kromozomal düzensizlik oranları erken ve ileri evre olgularda sırasıyla %37 ve %58'di.Erken-ileri evre ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,238).

Düşük ve yüksek grade olgularda k-ras mutasyonu sırasıyla %17 ve %11 olarak saptandı.Buna göre düşük ve yüksek grade ile k-ras mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,684). Düşük ve yüksek grade olgularda her-2/neu mutasyonu sırasıyla %11 ve %17 olarak saptandı. Buna göre düşük ve yüksek grade ile her-2/neu mutasyonu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,588). Düşük ve yüksek grade olgularda kromozomal düzensizlik oranları sırasıyla %17 ve %11 olarak saptandı. Buna göre düşük ve yüksek grade ile kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsızdı(p=0,238).

Tablo-4.30: Tüm hastalarda erken-ileri evre, düşük-yüksek grade ile k-ras, her-2/neu mutasyonu ve kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki

Değişkenler	n(%)	<u>K-ras mut.</u>		<u>Her-2/neu mut.</u>		<u>Kromozomal düzensizlik</u>	
		negatif	pozitif	negatif	pozitif	negatif	pozitif
*Evre							
I	35(%65)	31(%89)	4(%11)	30 (%85)	5(%15)	22(%63)	13(%37)
II, III, IV	19(%35)	16(%84)	3(%16)	16 (%84)	3(%16)	8(%42)	11(%58)
			(p=0,687)		(p=1,00)		(p=0,238)
*Grade							
I	18(%33)	15(%83)	3(%17)	16(%89)	2(%11)	14(%78)	4(%22)
II, III	36(%67)	32(%89)	4(%11)	30(%83)	6(%17)	16(%45)	20(%55)
			(p=0,684)		(p=0,588)		(p=0,238)

5.TARTIŞMA:

Endometrial kanser batı dünyasında en sık görülen jinekolojik kanser olmasına rağmen jinekolojik kanserlere bağlı ölümlerin yalnızca %13'ünü oluşturmaktadır. Endometrial kanserin diğer jinekolojik malignitelere göre daha erken semptom vermesi erken tanı şansını artırmakta ve mortalitesini azaltmaktadır. Endometrial kanser hastalarının %78'i kanser uterus dışına henüz yayılmamışken tanı alırlar. Halbuki servikse, tubalara veya uterin serozaya yayılmış bir endometrial malignite bir ovaryen malignite kadar mortal olabilir(77).

Protoonkogen adını verdiğimiz normal hücre sel genler çeşitli mekanizmalarla aktive olup, kontrolsüz hücre çoğalmasını tetikleyebilir. Bu genlerin aktivasyonu ve kanserin klinik gidiş i arasındaki korelasyon çeşitli tümörler için açıklanabilmiştir. Ancak diğer tümörlerle karşılaştırıldığında, endometrial kanser gelişiminde protoonkogenlerin rolünü açıklamaya yönelik yapılmış çalışma sayısı sınırlıdır ve bu ilişki henüz tam olarak ortaya konulamamıştır. Endometrial tümörögenizde protoonkogenlerin rolünü belirlemek için yapılmış çalışmalar k-ras ve her-2/neu genleri üzerine yoğunlaşmıştır(77).

Birçok kanser tipinde k-ras protoonkogeni nokta mutasyonu görülür. Bu mutasyon nedeniyle ras geni ürünü olan ras proteinleri yapısal değişikliğe uğrayarak 'ras-gap' adı verilen, hücre içerisinde intrinsik GTPase aktivasyonu başlatan bölgelere bağlanamaz ve aktivasyon gerçekleşemez. Bunun sonucunda hücrelerde otonomik büyüme stimule olur ve neoplazi oluşur(77).

Normal endometrial dokuda ras proteinleri mevcuttur ve ekspresyonları bazı endometrial kanser tiplerinde artabilir. K-ras mutasyonu daha sıklıkla, kontrolsüz çoğalan, kanserli endometrial hücre gruplarında görülür ve sıklığı %10-30 olarak bildirilmiştir. K-ras mutasyonunun endometrial hiperplazilerde de görülmesi bu mutasyonun endometrial kanserin patogeneğinde rol aldığını ve erken dönemde bir belirteç olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir (77).

Literatür incelendiğinde, bu konuyla ilgili bazı yayınlar k-ras mutasyonunun endometrial kanser için bağımsız bir risk faktörü olduğunu bildirmiş, diğer bir kısmı ise bu ilişkiyi saptamamıştır. K-ras mutasyonunun prognostik önemini bildiren yayınların büyük bir kısmı, klinik ve epidemiyolojik karakteristikleri Avrupa ve ABD.'den farklı olan Japonya'dan yapılmıştır. ABD ve Avrupa'da endometrial kanser insidansı yaklaşık 20/100.000 iken Japonya'da bu oran 5/100.000'dir. İnsidanslar arasındaki bu belirgin farka rağmen endometrial kanserin bu iki bölgedeki mortalitesi birbirine eşittir. Bu duruma sebep olarak, Japon kadınlarının zayıf olması ve östrojen bağımlı, prognozu daha iyi olan tip 1 endometrial kanserin Japonlarda nadiren görülmesi öne sürülmüştür (77). Endometrial kanser hastalarında k-ras mutasyonu oranı Japonya'da %27 iken ABD.'de %11'dir. Bu oranlardan yola çıkarak, k-ras mutasyonunun endometrial kanser prognozu üzerindeki olumsuz etkisinin, Japonlarda endometrial kanserin daha mortal seyretmesine sebebiyet vermiş olabileceği de bildirilmiştir. (77).

Esteller ve arkadaşları İspanya'da yaptıkları çalışmada, 55 endometrial kanser ve 5 atipik endometrial hiperplazi tanılı hastada k-ras mutasyonu taramışlardır. Tamamı Avrupa kökenli olan 60 hastadan operasyon esnasında uterus açılarak taze endometrial doku örnekleri alınmış ve sonrasında PCR yöntemiyle k-ras mutasyonu analiz edilmek üzere, -80°C'de muhafaza edilmiştir. Proteinaz K ve fenol/kloroform kullanılarak dokulardan yüksek molekül ağırlıklı DNA ekstrakte edilmiştir(77). Yaşları 45 ila 86 arasında değişen hastaların hiçbiri neoadjuvan radyoterapi yada kemoterapi almamıştır. 55 endometrial kanser hastasının 3'ü premenopozal(%5), 52'si(%85) postmenopozal dönemde çalışmaya alınmıştır. Operasyon sonrası verilere göre 55 hastanın 21'i(%38) FIGO'ya göre evre I, 24'ü(%44) evre II, 10'u(%18) evre III olarak bildirilmiştir. Patolojik inceleme verilerine göre endometrial kanserli dokuların 39'unun(%70) endometrioid, 15'inin(%30) non-endometrioid morfolojiye sahip olduğu; 30'unun(%54) histolojik olarak grade I, 15'inin(%27) grade II, 10'unun(%19) grade III olduğu saptanmıştır. Ortalama 22 aylık takip periyodunda 48(%87) hastada rekürrens izlenmemiş, 1(%2) hastada rekürrens izlenmiş, 5(%9) hastalık nedeniyle, 1(%2) hastada hastalık dışı nedenlerle kaybedilmiştir. Endometrial kanser hastalarına ek olarak yaşları 38-50 yaş arası değişen, tamamı vajinal kanama şikayetiyle başvurmuş, endometrial patolojik inceleme sonuçları atipik hiperplazi ile uyumlu gelen 5 hasta da çalışmaya dahil edilmiştir. Atipik hiperplazi tanısı olan hastaların hiçbirinde k-ras mutasyonuna rastlanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca 60 hastanın tamamında k-ras geni amplifikasyonu araştırılmış hiçbir hastada amplifikasyon görülmemiştir. Endometrial kanser tanılı 8 hastada (%14.5) k-ras mutasyonu tespit edilmiştir. Bu oran ABD.'deki k-ras mutasyonu sıklığına yakın olarak bildirilmiştir (%11). Esteller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre k-ras mutasyon ile yaş, histolojik tip, FIGO evresi ve histolojik grade dahil olmak üzere hiçbir klinikopatolojik faktör arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(Tablo 5.1)(77).

Tablo-5.1:K-ras mutasyonunun klinikopatolojik faktörlere göre dağılımı.

	N	K-ras(+) n(%)	p değeri
*Tüm hastalar	55	8 (%14.5)	>0.05
*Yaş			
<53	5	0 (%0)	
54-59	8	3 (%37.5)	>0.05
>60	42	5 (%12)	
*Histolojik Tip			
Endometrioid Kanser(Tip 1)	39	6 (%15.4)	>0.05
Non-endometrioid Kanser(Tip 2)	16	2 %12.5)	
*Evre			
I	21	4 (%19)	
II	24	2 (%8.3)	>0.05
III	10	2 (%20)	
*Grade			
I	30	6 (%20)	
II	15	2 (%13.3)	>0.05
III	10	2 (%20)	

Enomoto ve arkadaşları Japonya’da yaptıkları bir çalışmada 10 endometrial karsinom vakasının 4’ünde (%40) K-ras mutasyonu saptamışlardır. Enomoto’nun yaptığı bu çalışmanın sonuçlarına göre k-ras mutasyonu ve histolojik grade arasındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) (78). Lester ve arkadaşlarının ABD’den yayınladığı bir vaka serisinde 12 endometrial kanser tanılı hastanın yalnızca 2’sinde K-ras mutasyonu tespit edilmiştir (79). Enomoto ve arkadaşları daha sonra yaptıkları bir çalışmada oligonükleotid hibridizasyon yöntemi kullanarak 19 endometrial karsinom vakasının %21’inde K-ras mutasyonu tespit etmişlerdir (80).

Mizuuchi ve arkadaşlarının Japonya’da yaptığı çalışmada 49 endometrial karsinom tanısı olan hastanın 6’sında (%12.2), K-ras mutasyonu saptanmıştır (81). Bu 6 hastanın hiçbirinde evre 3 tümör saptanmamasına rağmen, 3’ü kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir. Geriye kalan 43 hastanın yalnızca 3’ü hayatını kaybetmiştir. Bu çalışmada ölen 6 hastadan K-ras geni mutasyonu olan 3 tanesinin yaşam süresi daha kısa olduğu ve tümörlerinin daha hızlı ilerlediği bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre K-ras mutasyonu pozitifliği ile yaşam süresi kısalığı ve tümör agresifliği arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Cox orantısal risk analizi modelinde prognostik faktörler bir arada değerlendirildiğinde, K-ras mutasyonunun klinik evre, myometrial invazyon derinliği, hasta yaşı gibi faktörlerden bağımsız olarak yaşam süresini kısalttığı ve tümör agresivitesini arttırdığı görülmüştür. Çalışmaya alınan k-ras mutasyonu pozitif, endometrioid endometrial karsinom tanılı 5 hastanın 1’inin (%20) histolojik olarak grade 1, 2’sinin grade 2, diğer 2’sinin grade 3 olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık k-ras mutasyonu negatif 39 endometrioid endometrial karsinom hastasının 22’sinin (%56) grade 1 olduğu bildirilmiştir.

Enomoto ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada az differansiye histolojik tipe sahip tümörlerde k-ras mutasyonu pozitifliği dikkat çekici bulunmuştur. Bu sonuçlar k-ras mutasyonunun, mortaliteye ve tümör agresivitesine olan etkisini, histolojik grade'i değiştirerek gerçekleştirdiğini düşündürmektedir(78).

Bizim çalışmamıza alınan 54 hastadan yalnızca 7'sinde (%13) k-ras mutasyonu pozitifliği saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların 3'ü takipler esnasında hayatını kaybetmiştir ve bu 3 hastada da k-ras mutasyonu saptanmamıştır. Çalışmamıza alınan hastalarda, histolojik tip, histolojik grade, cerrahi evre, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve k-ras mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır(p<0.05).

Her-2 / neu (c-erbB-2, neu, Her-2) protoonkogeni, intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktör reseptörüne benzeyen transmembran glikoproteinini kodlamaktadır. Her-2/neu amplifikasyonu endometrium kanserinde kötü prognostik faktördür (82,83). Her-2/ neu'nun onkojenik potansiyelinin nokta mutasyonlar ve delesyonlar sonrasında ortaya çıktığı tespit edilmiştir (84).

Yapılan çalışmalarda, amplifiye her-2 / neu onkogeninin, bazı endometrium kanserlerinin erken gelişim evresinde rolü olabileceği belirtilmektedir. Her-2/neu onkogeninin normal, hiperplastik ve malign endometrium dokusunda ekspresyonu ve amplifikasyonu immünohistokimyasal teknikle araştırılmıştır. Her-2/neu'nun normal dokuda %8, hiperplastik dokuda %48, malign örneklerde %63 oranında amplifikasyonu saptanmıştır. Sonuç olarak, yüksek düzey her-2 / neu amplifikasyonunun, vasküler ya da lenfatik yayılımı olan agresif endometrium kanser grubunu belirlemede rol oynayabileceği bildirilmiştir. Her-2 / neu amplifikasyonunun, endometrium kanserinin histolojik grade'i ile korele olduğu belirtilmektedir (85,86).

1995 yılında Saffari ve arkadaşlarının yayınladıkları çalışmada 82 endometrial karsinom tanılı hastanın endometrial dokularında FISH(Florescence İn situ Hybridization) yöntemi kullanılarak her-2/neu geni amplifikasyonu araştırılmıştır. Bu hastaların 17'sinde (%21) her-2/neu geni amplifikasyonu tespit edilmiştir.FIGO evre I hastaların %16'sında,evre II hastaların %50'sinde,evre III hastaların %29'unda her-2/neu geni amplifikasyonu saptanmıştır.Evre IV hastalarda ise her-2/neu amplifikasyonu görülmemiştir.Buna göre cerrahi evreleme ile her-2/neu amplifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p<0.05$). Histolojik olarak grade I hastaların %12'sinde,grade II hastaların %12'sinde,grade III hastaların ise %29'unda her-2/neu amplifikasyonu saptanmıştır.Buna göre histolojik grade ile her-2/neu amplifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p<0.05$). Histolojik tipi endometrial adenokarsinom olan hastaların %14'ünde, malign miks müllerian tümör olan hastaların %50'sinde, adenosquamöz kanser olan hastaların tamamında her-2/neu amplifikasyonu saptanmıştır. Buna göre histolojik tip ile her-2/neu amplifikasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p:0.011$)(87).

Czerwenka ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kompleks ve atipili endometrial hiperplazilerde, basit hiperplazilere göre anlamlı ölçüde artmış her-2/neu amplifikasyonu bildirmişlerdir. Buna göre her-2/neu amplifikasyonunun endometrial kanser etyopatogenezinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (88).

Peiro ve arkadaşlarının yaptığı 59 endometrial kanser tanılı hastada her-2/neu amplifikasyonu araştırılmıştır. 59 hastanın 8'inde(%14) her-2/neu amplifikasyonu tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre her-2/neu amplifikasyonu ile yaş, histolojik tip, myometrial invazyon derinliği, cerrahi evre, histolojik grade ve lenfovasküler alan invazyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. (89).

Çalışmamıza alınan 54 endometrial kanser tanılı hastanın 8'inde (%15) her-2/neu mutasyonu saptanmıştır. Çalışmamıza alınan hastaların 3'ü takipler esnasında hayatını kaybetmiştir ve bu 3 hastada da her-2/neu mutasyonu saptanmamıştır. Çalışmamıza alınan hastalarda, histolojik tip, histolojik grade, cerrahi evre, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve her-2/neu mutasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır($p<0.05$).

Endometrium karsinogenezinde genetik bozuklukların rol alabileceğinin ilk sinyali total hücresel DNA içeriğinin (ploidy) sitogenetik analizler ile araştırılması ile ortaya konmuştur. Endometrium kanserlerinin yaklaşık %20'sinde sitogenetik anormallikler saptanmıştır. Musio ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 1p21, 1p22, 1p36, 1q21, 1q31, 1q32, 2p13, 2q11, 2q21, 2q35, 3p14, 3p21, 3p23, 3q21, 3q25, 4p15, 4q21, 5p15, 5q22, 5q31, 6q21, 7q21, 7q22, 9q22, 9q34, 10p13, 11p15, 11q23, 11q24, 12p12, 12q13, 12q24, 13q14, 13q22, 16p13, 17p12, 17q21, 21p13, xq26 ve xq27 bölgelerinde duplikasyon; 1p36, 1q32, 2p12, 3p21, 7q22, 9q34, 11p15, 11q23, 12q13, 14q11, 14q32, 16p13 ve 21q22 bölgelerinde delesyon saptanmıştır. Bu çalışmaya göre kromozomal düzensizlik ile cerrahi evre ve histolojik grade arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (90,91).

Susini ve arkadaşlarının yayınladığı 174 endometrial kanser tanılı hastanın değerlendirildiği çalışmada, aneuploidi kötü prognozun en güçlü prediktörü olarak bildirilmiştir (92).

Bizim çalışmamızda 54 endometrial kanser tanılı hastanın 24'ünde(%44) kromozomal düzensizlik tespit edilmiştir. Buna göre toplam 16 hastada 1.kromozomun uzun kolunda duplikasyon (dup 1q), 7 hastada 10.kromozomda duplikasyon (dup10), 4 hastada miks aneuploidi, 3 hastada 7.kromozomda duplikasyon (dup7), 2 hastada 16.kromozomun uzun kolunda delesyon (del 16q), 2 hastada trizomi 8, 1 hastada monozomi 4, 1 hastada monozomi 9, 1 hastada monozomi 18, 1 hastada monozomi X, 1 hastada trizomi 4, 1 hastada trizomi 6, 1 hastada trizomi 11, 1 hastada 4.kromozomun kısa kolunda delesyon(del 4p) tespit edildi. Çalışmamıza alınan hastalarda,yaş, histolojik grade, cerrahi evre, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve kromozomal düzensizlik arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı($p>0.05$). Takipler sırasında hayatını kaybeden 3 hastanın tümöral dokularında da kromozomal düzensizlik tespit edildi.

Morrison ve arkadaşlarının yaptığı 80 endometrial kanser tanılı hastanın incelendiği çalışmada dup 1q'nun pozitif olduğu hastalarda tümör agresivitesinin arttığı ve yaşam süresinin kısaldığı tespit edildi. Bu çalışmaya göre myometrial invazyon derinliği, histolojik grade, lenf nodu tutulumu ve tümör boyutu ile dup 1q arasındaki istatistiksel ilişki anlamlıydı. Bizim çalışmamızda 54 hastanın 16'sında(%30) dup 1q tespit edilmiştir. Buna göre dup1q ile myometrial invazyon derinliği,tümör boyutu ve lenf nodu tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı($p<0.05$). Takipler sırasında hayatını kaybeden toplam 3 hastanın 2'sinde dup 1q mevcuttu. Bu sonuçlarla kromozomal düzensizliklerin , özellikle dup 1q'nun klinikopatolojik faktörlerle olan ilişkisi ve prognoz üzerine olan olumsuz etkisi dikkat çekicidir.

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Endometrial kanserde kromozomal aberasyonların ve genetik mutasyonların prognoza olan etkisi üzerine yapılmış çalışmalar literatürde halen sınırlı sayıdadır.Literatür verilerine bakıldığında k-ras ve her-2 neu mutasyonlarının klinikopatolojik değişkenlerden bağımsız olarak kötü prognoza işaret ettiği görülmektedir. Kromozomal düzensizlikler ise özellikle histolojik grade ve evre ile ilişkili olarak kötü prognozla birlikte görülmektedir.

Bizim çalışmamızda kromozomal düzensizliklerin yaş,evre,histolojik grade,myometrial invazyon derinliği,lenfovasküler alan tutulumu ve lenf nodu tutulumu ile olan istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi dikkat çekicidir. Kromozomal düzensizliklerden ise dup1q sıklığı ile ön planda gözükmetedir.

Endometrial kanserin en sık görülen jinekolojik malignite olması ve doku örneklemesinin poliklinik şartlarında yapılabilmesi tümöral dokunun kromozomal yapısından faydalanabilmeyi önemli kılmaktadır. Şayet gelişen teknolojiyle kromozomal analiz teknikleri daha maliyet-etkin bir seviyeye getirilebilirse elde edilen bu verilerin endometrial kanserin gelecekteki takip ve tedavisine ışık tutacağı düşünülmektedir.

7-ÖZET

Amaç: Endometrial kanserde kromozomal düzensizliklerin,k-ras ve her-2/neu mutasyonlarının etyolojideki yerini ve prognostik önemini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda 1 Nisan 2010 ve 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında endometrium kanseri tanısıyla opere edilen 54 olgu prospektif araştırmaya alındı. Olguların tamamında uterus frozen-section inceleme için patolojiye gönderildi. Frozen-section'dan önce yeterli tümöral doku bulunan hastalardan endometrial örnekleme yapıldı ve alınan endometrial doku Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında -80°C'de muhafaza edildikten sonra kromozomal inceleme yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza alınan hastalarda, yaş , histolojik grade, cerrahi evre, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu tutulumu, tümör boyutu ve k-ras, her-2/neu mutasyonları arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptanmazken, kromozomal düzensizliklerin bu klinikopatolojik faktörlerle olan istatistiksel ilişkisi anlamlıydı. Kromozomal düzensizliklerden dup1q'nun sıklığı(%30) dikkat çekiciydi.

Tartışma: Literatürde kromozomal düzensizliklerin, k-ras ve her-2/neu mutasyonlarının endometrial kanserde tümör agresivitesini artırdığına yönelik veriler mevcuttur. Ancak bu konuda yapılmış çalışma sayısı halen sınırlıdır. Çalışmamızda kromozomal düzensizliklerin klinikopatolojik faktörlerle olan istatistiksel ilişkisi dikkat çekicidir. Endometrial kanserin en sık görülen jinekolojik malignite olması, doku biopsisinin kolaylıkla yapılabilmesi ve genetik analiz tekniklerindeki gelişmeler bu verilerin önemini artırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial kanser, Kromozomal düzensizlik, K-ras, Her-2/neu

8-ABSTRACT

Purpose: To investigate the significance of chromosomal disorders, k-ras and her-2/neu mutations in prognosis and etiology of endometrial cancer.

Materials and Methods: 54 patients who were operated with the diagnosis of endometrial cancer between April 1, 2010 and May 31, 2011 in Kocaeli University Medical School Obstetrics and Gynecology Department were enrolled for a prospective research. In all cases uterus was sent to pathology department for frozen-section examination. Endometrial sampling was performed from the uterus which had adequate tumoral tissue before frozen-section examination and the endometrial tissue was sent to medical genetics laboratory to be stored in -80°C before chromosomal examination.

Results: As a result of our study, there was no statistically significant relationship between k-ras,her-2/neu mutations and age, histological grade, surgical stage, depth of myometrial invasion, lymphovascular space invasion, lymph node involvement and tumor size. On the other hand there was a statistically significant relationship between all clinicopathological factors and chromosomal irregularities. The frequency(30%) of dup1q was remarkable in chromosomal irregularities.

Conclusion:The literature data has detected that chromosomal irregularities,k-ras and her-2/neu mutations increase endometrial cancer aggressivity. But the number of studies about this topic is still inadequate.As a result of our study the statistically significant relationship between chromosomal irregularities and clinicopathologic factors is remarkable.The high frequency of endometrial cancer, easy tissue sampling of endometrium and the improvement of genetic analysing techniques increase the importance of these data..

Keywords: Endometrial cancer, Chromosomal irregularities, K-ras, Her-2/neu

9.KAYNAKLAR:

- 1) Alan H.DeCherney, T.Murphy Goodwin, Lauran Nathan, Neri Laufer.Current Diagnosis and Treatment, McGraw-Hill, 2010.
- 2) Ayhan A.. Kişnişçi H, Gökşin. E, Durukan T ve ark. Endometrium kanseri. Temel Kadın Hast. ve Doğum Bilg, Güneş Kitabevi 1996, 963-73,
- 3) Currie LJ,Rock AJ, Tompson DJ , Malignant tumors of the uterine corpus. Te Linde's Operative Gynecology, ed, Lipincott-Rowen Publishers, 1997, 1522-29.
- 4) Uslu T. Yörükoğlu K.Oktay E. Uslu T , Endometrium Kanseri, Jinekolojik Onkoloji, Dokuz Eylül Yayınları, İzmir 1998, 126-8.
- 5) Djordjevic B. Stanojevic Z. Endometrial carcinoma and precursor lesions. Srp. Arh. Celok. Lek.2007;135(3-4):230-4
- 6) Niederacher D. An HX. Cho YJ. et al. Mutations and amplifications of oncogenes in endometrial cancer. Oncology;1999;56:59-65
- 7)S.A.O'Toole,E.Dunn,B.L.Sheppard,H.Klocker,J.Bektic,P.Smyth,C.Martin,O.Sheils,J.J .O'Leary.Genome-wide analysis of deoxyribonucleic acid in endometrial cancer using comparative genomic hybridization microarrays. Int. J. Gynecol. Cancer 2006,16,834-842.
- 8) Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. Cell tissue res.2005;322:53- 61.
- 9) Jemal A, Thomas A, Murray T, et al. Cancer statistics.CA Cancer J. Clin. 2002; 52: 23- 47.
- 10) Ortner A., Lechner A., Thoni A. Epidemiology of endometrial carcinoma in the Tyrol. Zentralbl Gynacol. 1983;105:545.
- 11) Mattingly R F. Malignant tumors of the uterus. Te Linde's Operative Gynecology, 5. Edn. Lippincott, Philadelphia, 1977, p, 779.
- 12) Muir C, Waterhaus J, Mack T. Cancer in Five Continents Volum V. IARC Scientific Publications, No: 87, Lyon, 1987.
- 13) Devessa S. S. Silverman D. T. Young J. Cancer insidance and mortality trends among whites in the United States, 1947- 84. J. Natl. Cancer Inst. 1987; 704: 724.

- 14) Purdie DM. Gren AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2001;15: 341.
- 15) Parazzini F. La Vecchia C. Bocciolone L. Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;41: 1.
- 16) Kurman RJ. Kaminski PF. Norris PJ. The behavior of endometrial hyperplasia; a long term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403- 412.
- 17) Attar Erkut, Ata Barış. Endometriyum Kanseri. *Gomel’in Jinekolojisi* 2007: 151-181.
- 18) La Vecchia C. Negri E. Franceschi S. D’ Avanzo B. Boyle P. A case-control study of diabetes mellitus and cancer risk. *Br. J. Cancer* 1994;70: 950.
- 19) Viswanathan AN. Feskanich D. De Vivo I. Hunter DJ. Barbieri RL. Rosner B. Colditz GA. Hankinson SE. Smoking and the risk of endometrial cancer: results from the nurses’Healty Study. *Int. J. Cancer* 2005; 114: 996- 1001.
- 20) Pukkala E. Kyyronen P. Sankila R. Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: A population based case control study. *Int. J. Cancer* 2002;100: 337.
- 21) Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment. *Gynecol. Oncol.* 2004;94: 256- 266.
- 22) Fornasarig M. Campugnutta E. Talamini R. Franceschi S. Boz G. Risk factors for endometrial cancer according to familial susceptibility. *Int. J. Cancer* 1998;77: 29.
- 23) Escobedo LG. Lee NC. Peterson HB. Wingo PA. Infertility associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet. Gynecol.* 1991;77: 124.
- 24) Koss LG. Schreiber K. Oberlander SG. et al. Detection of endometrial carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64: 1- 11.
- 25) Abayomi O. Dritschilo A. Emami B. et al. The value of “routine tests” in the staging evaluation of gynecologic malignancies: a cost effective analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982;8: 241- 244.

- 26)** Barakat RR. Gilewski TA. Almadrones L. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:3459- 3463.
- 27)** Sirjusingh A. Bassaw B. Roopnarinesingh S. Ali A. Risk factors and treatment of endometrial carcinoma. *West Indian Med. J.* 1993; 42: 147.
- 28)** Okaro E. Bournew T. Sporadic abnormal vaginal bleeding. *Current Obstetrics and Gynecology* 2002;12: 334- 340.
- 29)** Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65: 41.
- 30)** Pacheco JC. Kempers RD. Etiology of postmenopausal bleeding. *Obstet. Gynecol.* 1968; 32: 40- 46.
- 31)** Fortier KJ. Postmenopausal bleeding and the endometrium. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1986; 29: 440- 445.
- 32)** Chambers JT. Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? why? With what? *Clin. Obstet. Gynecol.* 1992; 35: 28- 39.
- 33)** Dijkhuizen FPHLJ. Mol BWJ. Brolmann HAM. et al. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a metaanalysis. *Cancer* 2000; 89: 1765- 1772.
- 34)** Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* 1985; 56: 2256- 2263.
- 35)** Gull B. Carlsson S. Carlsson B. Ylostalo P. Milson I. Granberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding. Is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182: 509.
- 36)** Loverro G. Bettocchi S. Cormio G. Nicolardi V. Greco P. Vimercati A. Selvaggi L. Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999;33: 139.
- 37)** Chen JL. Trost DC. Wilkinson EJ. Endometrial papillary adenocarcinomas: two clinicopathologic types. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1985; 4:279- 288.

- 38)** Goff BA, Kato D, Schmidt RA et al. Uterine papillary serous carcinoma: patterns of metastatic spread. *Gynecol. Oncol.* 1994; 54: 264- 268.
- 39)** Abeler VM, Kjorstad KE. Clear cell carcinoma of endometrium: a histopathologic and clinical study of 97 cases. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 207- 217.
- 40)** Abeler VM, Kjorstad KE. Endometrial squamous cell carcinoma: report of three cases and review of the literature. *Gynecol. Oncol.* 1990; 36: 321- 326
- 41)** Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin. Oncol.* 1994;21: 64- 70.
- 42)** Eifel P, Hendrickson M, Ross J. et al. Simultaneous presentation of carcinoma involving the ovary and the uterine corpus. *Cancer* 1982; 50:163- 170.
- 43)** Eisner RF, Nieberg RK, Berek JS. Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Gynecol. Oncol.* 1989; 33: 335- 339.
- 44)** Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int. J. Gynecol Cancer* 1999; 9: 285.
- 45)** Schink JC, Lurain JR, Wallermark CB. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 216- 219.
- 46)** Franchi M, Chezzi F, Melpignono M. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2000; 76: 357- 361.
- 47)** Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. *Cancer* 1987;60: 2035- 2041.
- 48)** Cowles TA, Magrina JF, Materson BJ, et al. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66: 413-416.
- 49)** Chen SS. Extrauterin spread in endometrial carcinoma clinically confined to the uterus. *Gynecol. Oncol.* 1985; 21: 23- 31.
- 50)** Vardi RJ, Tadros GH, Anselmo MT. et al. The value of exploratory laparotomy in patients with endometrial carcinoma according to the new International Federation of Gynecology and Obstetrics stagings. *Obstet. Gynecol.* 1992, 80: 204- 208.
- 51)** Nilson PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957- 1960 with special reference to treatment results. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1969; 105: 1099- 1109.

- 52)** Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1115- 1121.
- 53)** Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. *Gynecol. Oncol.* 1989; 32: 288- 291.
- 54)** Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 418- 426.
- 55)** Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. *Obstet. Gynecol.* 1991; 78: 63- 69.
- 56)** Lutz MH, Underwood PB, Kreutner A. Jr. et al. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. *Gynecol. Oncol.* 1978; 6:83- 94.
- 57)** Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1994; 85: 979- 982.
- 58)** Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE, et al. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753- 1757.
- 59)** Aalders J, Abeler V, Kolstad P, et al. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1980; 56: 419- 426.
- 60)** Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of total population. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1992;2: 9-32.
- 61)** DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 1009- 1015.
- 62)** Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and I I carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 55- 65.
- 63)** Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46:143- 144.

- 64)** Moore DH, Fowler WC, Walton LA. Morbidity of lymph node sampling in cancer of uterine corpus and cervix. *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 180- 184.
- 65)** Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991; 67: 2791- 2794.
- 66)** Martin JD, Hahnel R, McCartney AJ. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1983;147; 322-324.
- 67)** Zaino RJ, Satyaswaroop PG, Mortel R. The relationship of histologic and histochemical parameters to progesterone receptor status in endometrial adenocarcinomas. *Gynecol. Oncol.* 1983;16:196- 208.
- 68)** Creasman WT, Soper JT, McCarty KS. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151: 922-932.
- 69)** Liao BS, Twiggs LB, Leung BS. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors and prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67:463- 467.
- 70)** Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, Tada A, Furusato M, Terashima Y, Siegal GP, Parker SL, Kohler MF, Berchuck A, and et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 1993;53: 1906- 1910.
- 71)** Berchuck A, and Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer* 1995;76: 2034.
- 72)** Etseller M, Xercavins J, Reventos J. Advances in the molecular genetics of endometrial cancer(Review). *Oncol. Rep.* 1999;6: 1377.
- 73)** Aberle H, Butz S, Stappert J, et al. Assembly of the cadherin–catenin complex in vitro with recombinant proteins. *J. Cell. Sci.* 1994; 107: 3655–3663.
- 74)** Gumbiner BM. Signal transduction of beta-catenin. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 634–640.
- 75)** Musio A, Mariani T, Vezzoni P, Frattini A. Heterogeneous gene distribution reflects human genome complexity as detected at the cytogenetic level. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2002;134:165-171.

- 76)** Musio A, Mariani T. Chromosomes, genes and cancer breakpoints. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2002;139:141-142.
- 77)** M. Esteller, A. Garcia, M. Martinez Palones, J. Xercavins, J. Reventos. Clinicopathological Significance of K-ras Mutation and Gene Amplification in Endometrial Cancer. *European Journal of Cancer* Vol. 33, No. 10, pp. 1572-1577, 1997.
- 78)** Enomoto T. Inoue M. Perantoni A. O. Terakawa N. Tanizawa O. and Rice J. M. K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Res.* 50: 6139-6145. 1990.
- 79)** Lester D. R. , and Cauchi M. N. Point mutations at codon 12 of K-ras in human endometrial carcinomas. *Cancer Lett.* 51: 7-10, 1990.
- 80)** Enomoto T, Inoue M. Perantoni A. O, Buzard. G. S. , Miki H. Tanizawa O. and Rice M. K-ras activation in premalignant and malignant epithelial lesions of the human uterus. *Cancer Res.* 51: 5308-5314, 1991.
- 81)** Hidemitsu Mizuuchi, Suhail Nasim, Ryuichi Kudo et al. Clinical Implications of K-ras Mutations in Malignant Epithelial Tumors of the Endometrium. *Cancer Res.* 1992;52:2777-2781. Published online May 1, 1992.
- 82)** Crisano FD, Karlan BY. : The role of the Her-2/neu oncogene in gynecologic cancers. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 1996 May-Jun; 3(3): 99-105.
- 83)** Kaleli S, Öztürk M, Arvas M ve ark. : Endometrioid tip endometrium adenokarsinomunda c-erbB-2 ekspresyonunun immunohistokimyasal değerlendirilmesi. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1996; 10 (Ek 2 Supl. 2): 79-85.
- 84)** Bergmann Cl, Weinberg RA: Oncogenic activation of the neu-encoded receptor protein by point mutation and deletion. *EMBO J* 1988; 7:2043- 52.
- 85)** Lu Y. Czerwenka K. : Amplification and expression of c-erbB-2 oncogene in normal, hyperplastic and malignant endometrium. *Chung Hua Fu* 1996 Nov. 31(11): 656-9.
- 86)** Costa MJ, Walls J: Epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 oncoprotein expression in female genital tract carcinosarcomas.
- 87)** Bahman Saffari, Lovell A. Jones, Adel El-Naggar, Juan C. Felix, Jay George, and Michael F. Press. Amplification and Overexpression of Her-2/neu (c-erbB2) in

Endometrial Cancers:Correlation with Overall Survival. *Cancer Research* 55. 5693-5698. December 1. 1995.

88) Czerwenka K, Lu Y, Heuss F. Amplification and expression of the Her-2/neu oncogene in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int. J. Gynecol. Pathol* 1995;14:98–106.

89) G. Peiro', D. Mayr, P. Hillemanns, U. Lohrs and J. Diebold. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence insitu hybridization, Her-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. Institute of Pathology and Department of Gynecology and Obstetrics, Klinikum Grosshadern, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany. *Modern Pathology* (2004) 17, 277–287

90) Musio A, Mariani T, Vezzoni P, Frattini A. Heterogeneous gene distribution reflects human genome complexity as detected at the cytogenetic level. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2002;134:165-171 .

91) Musio A, Mariani T. Chromosomes, genes and cancer breakpoints. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 2002;139:141-142.

92) Tommaso Susini, MD. PhD. Gianni Amunni, MD. Cecilia Molino, MD. Carlo Carriero, MD. Stefano Rapi, CD. Francesco Branconi, MD. Mauro Marchionni MD. Gianluigi Taddei, MD. Gianfranco Scarselli, MD. Ten-Year Results of a Prospective Study on the Prognostic Role of Ploidy in Endometrial Carcinoma DNA Aneuploidy Identifies High-Risk Cases Among the So-Called 'Low-Risk' Patients With Well and Moderately Differentiated Tumors. *Cancer* 2007;109:882–90.