TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UTERUSUN ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOMU GRADE 1 OLGULARDA PAX2 VE BCL2 EKSPRESYONUNUN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Mehtap KIRŞAVOĞLU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

UTERUSUN ENDOMETRİOİD ADENOKARSİNOMU GRADE 1 OLGULARDA PAX2 VE BCL2 EKSPRESYONUNUN PROGNOZA ETKİSİ

Dr. Mehtap KIRŞAVOĞLU

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KÜ
GOKAEK 2016/287 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ

2017

İÇİNDEKİLER .....
TEŞEKKÜR .....
BEYAN .....
SİMGELER VE KISALTMALAR .....
ŞEKİLLER DİZİNİ.....
TABLOLAR .....
BEYAN 6
SİMGELER VE KISALTMALAR 7
ŞEKİLLER DİZİNİ 8
TABLO DİZİNİ 9
1.GENEL BİLGİLER 12
1.1.ENDOMETRİUM KANSERİ 12
1.1.1.İnsidans 12
1.1.2.Epidemiyoloji 12
1.1.3.Risk Faktörleri 13
1.1.4.Önleme 15
1.1.5.Klinik Özellikler ve Tanı 16
1.1.6.Patoloji 18
1.1.7.Endometrium ve Overin Simultane Tümörleri 22
1.1.8.Tedavi Öncesi Değerlendirme 22
1.1.9.Prognostik Faktörler 23
1.1.10.TEDAVİ 29
1.1.11.TAKİP 32
1.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER 33
1.2.1.PAX2 33
1.2.2.BCL2 34

2.GEREÇ VE YÖNTEM 36
3.BULGULAR 38
4.TARTIŞMA 53
5.SONUÇ ve ÖNERİLER 60
6.ÖZET 61
7.ABSTRACT 62
8.KAYNAKÇA ..... **Hata! Yer işareti tanımlanmamış.**

TEŞEKKÜR

Meslek hayatıma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisinde başladığım için kendimi hep şanslı hissettim. Şüphesiz ki tıp fakültesi eğitimi sonu olmayan bir süreç… Bu süreçteki ilk adımlarımı güvenle atmamı sağlayan başta Ana Bilim Dalı başkanımız Prof. Dr. İzzet YÜCESOY olmak üzere, tez danışmanım ve her zaman kahramanımız olan Prof. Dr. Aydın ÇORAKÇI'ya, tüm sevecenliği ile Prof. Dr. Gülseren YÜCESOY'a, cerrahi vizyonumuza farklı bakış açıları getiren saygıdeğer hocamız Prof. Dr. Birol VURAL'a, her zaman yanımda olduklarını bildiğim Doç. Dr. Emek DOĞER ve Doç. Dr. Ahmet Yiğit ÇAKIROĞLU'na sonsuz teşekkürler…

Tezimin yapım sürecinde benim kadar emeği geçen ve tüm kibarlığıyla bana yardımcı olan Patoloji Ana Bilim Dalı'nın değerli öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Bahar Müezzinoğlu'na, değerli arkadaşım Dr. Levent Trabzonlu'ya, pek tabii güleryüzlü teknisyenimiz Deniz'e teşekkürler…

Asistanlık hayatımın vazgeçilmezleri, dostlarım; asistan arkadaşlarım hepinize ayrı ayrı teşekkürler…

Biricik eşim Kıvanç ve aramıza katılalı henüz bir sene olan küçük kızım Cemre bana verdiğiniz bütün mutluluklar için teşekkür ederim…

28 yıllık yaşantımda hem öğretmenim, hem arkadaşım, hem annem babam olan ve beni bugünlere getiren, elimden tutan, yalnız bırakmayan İkbal Arzu ve Ramazan ALAYBEYOĞLU'na hürmetlerimle…

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Mehtap KIRŞAVOĞLU

SİMGELER VE KISALTMALAR

BCL-2: B cell leukemia/lymphoma-2

BSO: Bilateral salpingo ooferektomi

BT: Bilgisayarlı tomografi

EBRT: Eksternal beam radyoterapi

EIN: Endometrial intraepitelial neoplazi

GOG: Jinekolojik onkoloji grubu

HNPCC: Herediter nonpolipozis kolon kanseri

IORT: İntraoperatif radyasyon terapisi

LVSİ: Lenfovasküler invazyon

MELF: Microcystic elongated and fragmented

MR: Manyetik Rezonans

PAX-2: Paired Box 2

PET: pozitron emisyonel tomografi

TAH: total abdominal histerektomi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1-1: PAX gen ailesi sınıflandırması

Şekil 3-1: Evrelerin Pasta Grafiği

TABLO DİZİNİ

Tablo 1-1: Endometrium Kanseri İçin Risk faktörleri

Tablo 1-2: Postmenopozal Kanama Nedenleri

Tablo 1-3: Endometrial Karsinom Subtipleri

Tablo 1-4 :FİGO Histopatolojik Grade Derecelendirilmesi

Tablo 1-5: Endometrium Kanseri İçin Prognostik Faktörler

Tablo 1-6:2009 Figo Endometrium Kanseri Evrelemesi

Tablo 1-7: Endometrium Kanserinde Genetik Değişiklikler

Tablo2-1:İmmunohistokimyasal Belirteçler

Tablo 3-1: Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Tablo 3-2:MELF paterni ile LVSİ Karşılaştırılması

Tablo 3-3:Tümör Karakteristikleri

Tablo 3-4:İnvazyon Paternlerinin Karşılaştırılması

Tablo 3-5: Kanser ve Kontrol Gruplarında Bcl-2 Skorlarının Karşılaştrılması

Tablo 3-6: Prognostik Faktörlerle Bcl-2 Kıyaslamasının Karşılaştırılması

Tablo 3-7: Bcl-2 Skorlarının Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması

Tablo 3-8: Pax2 Skorlarının Kanser ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

Tablo 3-9: Prognostik Faktörlerle PAX2 Kıyaslamasının Karşılaştırılması

Tablo 3-10:PAX2 Skorlarının Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması

GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrium adenokarsinomu kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından 4. sırada yer almaktadır. Kadınların %2-3'ünde endometrium kanseri ortaya çıkmaktadır.[1,2]

Endometrium kanserinin iki histopatolojik tipi vardır (Tip 1 ve 2). Tip 1 endometrium kanseri olguların %75-85'ini oluşturur. Sıklıkla perimenopozal dönemde izlenmektedir, anamnezde endojen veya eksojen karşılanmamış östrojen öyküsü vardır. Hiperplastik endometriumdan köken alan iyi diferansiye bu tümörlerin en sık karşılaşılan alt grubu endometrioid tiptir. Tip 1 tümörler, östrojen bağımlı olmayan tip 2 tümörlere göre daha iyi prognoza sahiptir.[i,ii]Tip 2 endometrium kanserleri östrojen uyarısı ile ilişkisizdirler ve endometriyal hiperplazi olmadan sıklıkla atrofik endometrium zemininden gelişirler. Kötü diferansiyedirler, berrak hücreli karsinomlar ve seröz karsinomlar bu sınıftadır. Kötü prognoza sahip bu tümörler daha yaşlı, postmenopozal ve zayıf kadınlarda görülmektedir.[3]

Endometrium kanserinin risk faktörleri arasında; nulliparite, geç menopoz, obezite, diyabetes mellitus, karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen, atipik endometrial hiperplaziler ve Lynch II sendromu vardır.[iii] Bu kanserler için kötü prognostik faktörler; ileri cerrahi evre, ileri yaş, histolojik tip, ileri tümör grade'i, miyometrial invazyonun görülmesi, lenfovasküler alan invazyonunun varlığı, kanser hücreleri için pozitif periton sitolojisi ve artmış tümör boyutudur. [5]

Primer tedavi cerrahidir. Histerektomi ve bilateral salpingooferoktomi yapılarak cerrahi olarak evrelendirilmelidir.

Endometrium kanseri, olguların %75'inde evre I'de tespit edilmektedir. Evre I tümörlerde cerrahi tedavi ile elde edilen sağkalım oranı %85-90 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, erken evre ve iyi prognozlu olduğu düşünülen ve radyoterapi ya da kemoterapi gibi adjuvan tedavilere gerek duyulmayan hastaların yaklaşık %10-15'inde takip sırasında nüks görülmektedir, bu olgular kurtarma kemoterapisine zayıf cevap vermektedir ve bazı hastalar hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Ne yazık ki nükslerin sağaltımı zor olmaktadır. Bu olguların değerlendirilmesinde kötü prognozu ortaya koymak için kolay uygulanabilir, ucuz ve hızlı sonuç veren ek prognostik belirteçlere ihtiyaç olduğu açıktır. Son dönemde gelişmekte olan genomik faktörler, özellikle transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonundaki

değişimlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi, kötü prognozun belirlenmesinde ve adjuvan tedaviye ihtiyacı olan hastaların tespitinde umut verici görünmektedir. Bu yöntemler, endometriyal örneklerin değerlendirilmesi yolu ile hem cerrahinin planlanmasında, hem de cerrahi sonrası adjuvan yöntemlere olan ihtiyacın ortaya koyulmasında kullanılabilirler. Son dönemde üzerinde çalışılan iki immünohistokimyasal yöntem, PAX2 geni ve bcl-2 genlerine ait proteomiklerin ekspresyonundaki değişikliklerin tespit edilmesi esasına dayanır.

PAX2 geni ürogenital sistemin epitelyal ve mezenkimal bileşenlerinin gelişim ve farklılaşmasında gerekli olan *paired box* gen ailesinden bir nükleer transkripsiyon faktörüdür. Embriyonik PAX2 ekspresyonu, böbrek ve üreterlerin gelişiminde, kadınlarda endometrium ve duktal kanalların gelişiminde, erkeklerde vas deferens ve epididim gelişiminde görev alır. Azalmış PAX2 ekspresyonunun servikal ve endometriyal malign transformasyonla ilişkili olduğu bildirilmiştir. İlginç olarak, PAX2'nin endometriumun epitel hücrelerinde, hücre çoğalması ve yenilenmesinde tümör supresör olarak rol oynadığı tespit edilmiştir. PAX2 ekspresyonunun azalması endometrium kanseri ile ilişkili bulunmuştur.[7-12]

Diğer bir immünohistokimyasal belirteç olan bcl-2 gen ailesinin proteinleri mitokondriyal yolağın temel bileşenlerinden biridir. Anti-apoptotik olarak rol oynarlar. Bcl-2 geni endometriumda en çok hormon bağımlı gen üyesi olabilir. Bcl-2 gen ailesi üyeleri karsinogenezde çok önemli etkiye sahiptirler. Bcl-2 geninin aşırı ekspresyonu; meme, kolon, tiroid ve endometriyal kanserlere neden olur. Son yıllarda bcl-2 ekspresyonunun, kanser progresyonunda ve prognozunda da önemli rol oynadığına dair kanıtlara ulaşılmıştır.[13-17]

Çalışmamızın amacı; PAX2 ve bcl-2 gen ailesinin ekspresyonunun, iyi prognozlu olduğu varsayılan iyi diferansiye grade 1 endometrioid adenokarsinomun prognozuna etkisini saptayabilmektir. Bu immünohistokimyasal belirteçlerin cerrahi sonrası kötü prognoz gösterebilecek, adjuvan tedavi ihtiyacı olan, nüks yönünden yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kullanılabileceğini göstermeyi hedefliyoruz. Bu iki gen ailesine ait ekspresyon ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı sayıdadır. Halen literatürde, erken evre endometrioid kanserlerin prognozunu belirlemek için bu iki genomik ekspresyonu değerlendiren çalışma mevcut değildir.

1.GENEL BİLGİLER

1.1.ENDOMETRİUM KANSERİ

1.1.1.İnsidans

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen kanseridir. Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerden sonra dördüncü sırada yer alır. Kanser nedenli ölümlerde ise sekizinci sırada yer almaktadır. Yaşamları boyunca kadınların %2-3'ünde endometrium kanseri gelişmektedir. Amerika Kanser Derneği verilerine göre, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2015 yılında 54170 yeni vaka tanımlanmıştır, 10170 kişi endometrium kanseri nedeniyle kaybedilmiştir.[18]

Endometrium kanseri, vajinal kanama ile erken bulgu verir ve endometrial örnekleme ile erken tanı koyulur. Vakaların dörtte üçü tanı aldığında evre I'dedir. Endometrium kanserinde evre I için 5-yıllık sağkalım oranı %90'ın üzerindedir, özellikle evre IA-grade 1-2'de bu oran %95'in üzerine çıkmaktadır; genel sağkalım verileri iyi olsa da, ölüm oranlarındaki artış, tedavinin geliştirilmesi gerektiğini göstermektedir.

1.1.2.Epidemiyoloji

Endometrial adenokarsinom reprodüktif çağda ve menopozal dönemde görülür. Hastaların çoğu 50-59 yaş aralığındadır.[1,2]Kadınların yaklaşık %5'inde 40 yaşından önce adenokarsinom gelişmektedir ve hastaların %20-25'i menopoz öncesi dönemdedir.

Batılı ve gelişmiş toplumlardaki kadınlarda daha sıktır. Bunun nedenleri arasında, obezite ve düşük doğum sayısı gibi değişken etkenler olabileceği gibi, beslenme alışkanlıkları ile de ilişkilendirilebilir.

Amerika'da yaşam boyu endometrial kanser riski, siyah ırka mensup kadınlarda %1.3, beyaz ırka mensup kadınlarda ise %2.4 olarak bildirilmiştir; ancak sağkalım, beyaz ırka mensup kadınlarda evreden bağımsız olarak %8 daha fazladır. Jinekolojik Onkoloji Grubu(GOG) tarafından yapılan analizlerde, 600 beyaz ırk ve 91 siyah ırka mensup hastadan oluşan evre I-IIendometrium kanserli olgu grubu incelenmiştir.Siyah ırkta ortalama tanı yaşı 70'tir, histolojik tip olarak seröz papiller ve berrak hücreli kanserler daha fazladır, daha

yüksek gradelidir, invazyon ve yayılım daha fazla tespit edilmiştir. Beyaz ırkta 5 yıllık sağkalım oranı %77 iken, siyah ırkta 5 yıllık sağkalım oranı %66 olarak bulunmuştur.[3-6].

Endometrium adenokanserinin iki patolojik tipi tanımlanmıştır.

Tip 1; olguların %75-85'ini oluşturur. Temel etken karşılanmamış östrojendir. Perimenapozal dönemde endojen veya eksojen karşılanmamış östrojen öyküsü vardır. Bu tip, obez, hiperlipidemik, anovulatuar uterin kanamaları olan, infertil, geç menopozu olan hastalarda hiperplastik zeminden gelişir. İyi diferansiyedir. Prognozu tip 2 endometrium adenokanserlerine göre daha iyidir. 5 yıllık sağkalım oranı %74'tür.[5]

Tip 2; östrojen uyarısı olmadan gelişen tümörlerdir. Endometriyal hiperplazi olmadan gelişirler. Atrofik endometrium zemininden gelişebilirler. Seröz papiller karsinomlar, berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomlar bu sınıftadır. Kötü diferansiyedir. Prognozu tip 1'e göre daha kötüdür. Daha yaşlı, postmenopozal ve zayıf kadınlarda görülür. 5 yıllık sağkalım oranı %27-42'dir. [5]

1.1.3.Risk Faktörleri

Endometrium kanseri gelişimi risk faktörleri en sık endometriumun uzamış, karşılanmamış östrojen maruziyeti ile ilişkilidir(Tablo 1-1)

Tablo 1-8:Endometrium Kanseri İçin Risk faktörleri

Risk Faktörü	Tahmini Rölatif Risk
Obezite	2.5-4.5
Nulliparite	2-3
Geç menopoz	2.4
Diabetes mellitus	2.8
Karşılanmamış östrojen tedavisi	4-8
Tamoksifen kullanımı	2-3
Atipik endometrial hiperplazi	8-29
Lynch II sendromu	20

Doğum yapmamış kadınlar, doğum yapan kadınlara göre 2 ila 3 kat arası artmış riske sahiptirler. Anovulatuar sikluslara bağlı düzensiz adet kanaması olan infertil hastalar, progesteronla karşılanmamış uzamış östrojen maruziyeti nedeniyle artmış riske sahiptirler. [19-21]

Erken menarş ve geç menopoz yaşının her ikisi de artmış endometrium kanseri ile ilişkilidir. 52 yaşından sonra menopoza giren kadınlar, 49 yaşından önce menopoza girenlere göre 2.4 kat fazla endometrium kanseri riskine sahiptirler. [19-21]

Obezite endojen östrojen üretiminin en sık nedenidir. Aşırı yağ dokusu artışı androstenedionun östrona periferik aromatizasyonunu artırır. 9 ile 20 kilogram arası kilo fazlası olan kadınlarda 3 kat, 20 kilogramdan fazla kilo fazlası olan kadınlarda ise endometrium kanseri olasılığı 10 kat artmıştır. Yapılan çok merkezli bir çalışmada, 78 kilogramdan fazla olan kadınlarda, 58 kilogramdan düşük olan kadınlara göre 2.3 kat artmış risk saptanmıştır. Vücutta artan yağ hücresi miktarı; dolaşımda progesteron ve seks hormon bağlayıcı globülinin azalması ile ilişkilidir. Bu durum endometrium kanseri ihtimalinin artışını açıklamaktadır. [22,23]

Diyete bağlı endometrium kanseri riski artışının, alınan toplam kaloriye bağlı olduğu bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda vejeteryanlarda östriol, total östrojen ve ve prolaktin seviyeleri daha düşükken; seks hormon bağlayıcı globülin oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Taze sebze ve meyve, tahıllı ekmek tüketiminin endometrium kanseri açısından koruyucu olduğu bulunmuştur.

Askorbik asit ve beta karoten alımı düşük endometrium kanseri riski ile ilişkilidir.

Diyabetes mellitus, artmış endometrium kanseri sıklığı ile ilişkilidir. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 seviyelerinin yüksekliği, artmış östrojen düzeyi ile birlikte neoplastik potansiyeli artırarak endometrium kanserine zemin hazırlar. DM endometrium kanseri riskini 2.8 kat arttırır.

Fonksiyonel over tümörleri, polikistik over sendromu, uzamış östrojen maruziyetine bağlı endometrium kanseri riskini arttırır.

Postmenopozal dönemde, progestinlerle desteklenmeyen östrojen tedavisi riski 4-8 kat artırmaktadır. Yalnızca östrojen tedavisi endometrium kanseri ihtimalini artırırken,

progestinlerle kombine tedavi endometrium kanseri riskini azaltır ve tercih edilen tedavi bu olmalıdır.

Meme kanseri tedavisinde kullanılan bir ajan olan tamoksifen 2-3 kat risk artışıyla birliktedir ancak tamoksifen kullanımı olmaksızın meme kanseri olan hastalar da endometrium kanseri açısından risk altındadır.[26,27]

Endometrium kanserleri çoğunlukla sporadik olarak gelişir. Herediter olarak gelişenler ise, Lynch II olarak bilinen herediter nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC) türü ile ilişkilidir. Bu sendrom otozomal dominant kalıtılır. MLH1 ve MLH2 hata onarım genlerindeki germline mutasyonlardan kaynaklanır. HNPCC tüm kolorektal kanserlerin %1 -5'ini kapsamakla beraber, Lynch II sendromunda yaşam boyu endometrium kanseri riski %30-61'dir. Ailesel olguların çoğu premenopozal dönemde ortaya çıkmaktadır.[29]

Oral kontraseptif kullanımı endometrium kanseri riskini 0.5kat azaltır. En az 12 ay boyunca oral kontraseptif kullanıldığı takdirde, koruyuculuk 10 yıl boyunca devam eder. Progesteronlu rahim içi araçların ve medroksiprogesteron asetatlı kontraseptiflerin endometrium kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. [30,31,32]

Sigara kullanımı, endometrium kanserine karşı koruyucu olmakla birlikte, zararları fazla olduğu için kullanılmamalıdır.[31]

1.1.4.Önleme

1.1.4.1.Tarama

Endometrium kanseri için rutin tarama önerilmemektedir.[33,34]Rutin Papanicolaou (Pap) testi endometrial sitoloji için nonspesifiktir ve kullanışlı değildir.[33-37]Uterusun ultrasonografik muayenesi ve endometrial biyopsi tarama için oldukça pahalı görünmektedir.

Hormon replasman tedavisi alan hastalarda, tedavi sırasında anormal uterin kanama olmazsa, endometrial biyopsiye gerek yoktur. Östrojen-progesteron tedavisinde aylık çekilme kanamaları anormal kanama olarak değerlendirilmez ancak yalnızca östrojen tedavisinde kırılma kanamaları dikkate alınmalıdır. Tüm postmenopozal kadınlar uterin kanamalara karşı bilgilendirilmelidir. Postmenopozal kanamaların %20'sinde endometrium kanseri tespit edilmektedir. Menopoz sonrasında artan yaşla birlikte uterin kanamalarda endometrium

kanseri saptanma olasılığı artmaktadır. Yüksek riskli gruptaki asemptomatik hastalar yıllık taramaya alınabilirler.[38,39]

1.1.4.2.Proflaksi

HNPCC ya da Lynch II sendromlu hastalar yüksek risk grubunda olduğu için 30-35 yaşından sonra rutin taramaya alınmalıdır. Bu gruba fertilitesini tamamladıktan sonra histerektomi ve bilateral salpingooferektomi alternatif olarak sunulabilir.

1.1.5.Klinik Özellikler ve Tanı

Endometrium kanseri, en sık yaşamın 6. ve 7. dekadında ortaya çıkar ve ortalama yaş 60'tır. Olguların %75'i 50 yaşından büyüktür.[39,40]Başvuru semptomu, vajinal kanama veya akıntıdır. Özellikle ileri yaş hastalarda servikal stenoz nedeniyle kanama olmayabilir, bu hastalarda hematometra ya da piyometra, pürülan vajinal akıntıya neden olabilir. Bu bulgu genellikle kötü prognoz ile ilişkilidir. Hastaların yalnızca %5'i asemptomatiktir. Postmenopozal kanamalar her zaman önemsenmeli ve dikkatle incelenmelidir.[39]Nongenital, genital-ekstrauterin veya uterin kanama ayırt edilmelidir. Postmenopozal kanama nedenleri tablo 1-2'de gösterilmiştir. Postmenopozal uterin kanamaların en sık nedeni endometriyal atrofidir.

Tablo 1-9:Postmenopozal Kanama Nedenleri

Kanama Nedeni	Oran(%)
Endometial atrofi	60-80
Östrojen replasman tedavisi	15-25
Endometrial polip	2-12
Endometrial hiperplazi	5-10
Endometrial kanser	10

Abdominal muayene çoğunlukla bulgu vermez ancak asit oluşmuşsa,karaciğer metastazı ya da omentum metastazı gerçekleşmişse palpe edilebilir. İleri evre tümörlerde uterusun büyümesine bağlı veya uterus dışına tümör yayılımına bağlı olarak pelvik bası ve ağrı olabilir.

.

1.1.5.1.Tanı

1.1.5.1.1Papanicolau Testi

Pap testi endometrium kanseri için tanı koydurucu değildir. Endometrium kanseri olan hastaların %50sinin pap smear testi normal bulgular vermektedir.[33-37]

1.1.5.1.2.Endometrial Örnekleme

Endometrial örnekleme anormal uterin kanaması olan veya endometrium kanseri şüphesi olan hastalarda ilk basamak tanı yöntemidir.[39] En sık tercih edilen metod, Pipelle ile biyopsidir. Eğer Pipelle ile biyopsi tanı koymak için yetersiz olursa, dilatasyon ve küretaj gerekli olabilir.[39,40]Pipelle ile biyopsi, dilatasyon-küretaj ve histerektomi ile karşılaştırıldığında, %90-98 tanı koydurucudur.[39-41]İnce plastik kanüller göreceli olarak daha ucuzdur, daha az uterin kramp ve daha başarılı doku örneklemesi olmaktadır.

1.1.5.1.3.Histeroskopi ve Dilatasyon Küretaj

Histeroskopi ve dilatasyon küretaj, servikal stenozu olan veya aspirasyon biyopsiyi tolere edemeyen, negatif endometrial biyopsiye rağmen devam eden kanaması olan hastalarda tercih edilir.[42,43]Polip ve submüköz myomların ayırıcı tanısında histeroskopi daha faydalıdır. Tanısal histeroskopinin evreleme cerrahisinde pozitif periton sitolojisinde artışa yol açtığı bulunmuştur.

1.1.5.1.4.Transvaginal Ultrasonografi

Transvajinal ultrasonografi, endometriyal örnekleme ile birlikte tanı koymada değerlidir. Endometriyal kalınlığın postmenopozal dönemde 4 mm'den fazla olması, kavitede polipoid görünüm ve kavitede sıvı varlığı ultrasonografik olarak önemli bulgulardır. Endometriyal kalınlık birçok faktörden etkilenir. Bunlardan bazıları, endojen östrojen seviyesi, vücut kitle indeksi, östrojen/progesteron tedavisi ve diyabettir. Postmenopozal kanaması olmayan ve endometriyal kalınlığı 4 mm'den az olan kadınlara endometriyal örnekleme önerilmez. Fakat atrofik endometrium zemininden gelişen kanserleri dışlamak için semptomu olan hastalara örnekleme yapmak gereklidir.[43-46]

Miyometrial invazyon derinliğini saptamak için ultrasonografi kullanılabilir ancak frozen kesitleri de yol göstericidir.

1.1.5.1.5.Laboratuar Testleri

Endometrium kanserinin yönetiminde klinik olarak en önemli belirteç CA 125 düzeyidir. Operasyon öncesi yükselmiş CA 125 düzeyleri ileri evre hastalık göstergesi olabilir.

1.1.5.1.6.Manyetik Rezonans ve Bilgisayarlı Tomografi

Manyetik rezonans(MR) veya bilgisayarlı tomografi (BT) genellikle gerekli değildir. İyi diferansiye grade 1 tümörlerde istenilecek ek görüntüleme yöntemi olarak göğüs radyografisi yeterlidir. Ancak servikse uzanmış tümörlerin saptanmasında ve ileri evre tümörlerde kanser yaygınlığını saptamada tüm batın MR veya BT faydalı görülmüştür. [45-50]

1.1.6.Patoloji

Endometrium kanserinin tanısında ve tedavisinde patolojik tip çok önemlidir. Makroskopik olarak uterusun incelenmesi sırasında, uterusun boyutları, tümörün lokalizasyonu,tümör boyutu, invazyon derinliği not edilir. Artmış uterus boyutu, artmış tümör hacmi ile ilişkili olabilir. Endometrium kanserinin histolojik tipleri tablo 1-3'te gösterilmiştir.[19,20,50-52]

Tablo 1-10:Endometrial Karsinom Subtipleri

Endometrial Karsinom Subtipleri	
Endometrioid **Varyantlar** **Skuamöz diferansiasyonlu** **Villoglanduler** **Sekretuar** **Silya hücreli**	%84
Adenoskuamöz	%4.2
Musinöz	%0.9
Papiller seröz	%4.5
Skuamöz	%0.04
Berrak hücreli	%2.5
Transisyonel hücreli	%3.8
Küçük hücreli karsinom	
Andiferansiye karsinom	

1.1.6.1.Histolojik Grade

Kanserin büyüme paterni ve nükleer değişiklerini içeren diferensiasyonuna göre tümör grade'i belirlenir. (Tablo 1-4) Grade 1 tümörler iyi diferansiye, çoğunlukla östrojen maruziyetine bağlı hiperpalstik endometrium zemininden gelişen ve iyi prognozlu tümörlerdir. Grade 3 tümörler kötü diferansiye ve kötü prognozludur. Grade 2 tümörler görece iyi diferansiye ve orta prognozlu kabul edilir. [52,53]

Tablo 1-11 FİGO Histopatolojik Grade Derecelendirilmesi

FIGO Histopatolojik Grade Derecelendirilmesi	
Grade 1	<%5 nonskuamoz nonmorular büyüme paterni
Grade 2	%5-%50 nonskuamoz nonmorular büyüme paterni
Grade 3	>%50 nonskuamoz nonmorular büyüme paterni

Yapısal grade'e oranla uygunsuz gelişmiş nükleer atipi grade 1 ve 2 tümörlerde grade'i bir derece yükseltir.

1.1.6.2.Histolojik Tipler

1.1.6.2.1.Endometriod Adenokarsinom

Endometrium kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometrial hiperplazi zemininden gelişir. Genellikle grade1 ve grade 2 tümörlerdir. Patolojik olarak azalmış stromal zeminde glandların düzensiz dizilimi ile karakterizedir. Genişlemiş çekirdek ve kromatin kümelenmesi, geniş papiller çıkıntılar ve skuamöz epitel diferansiasyonu mevcuttur. Adenokarsinom diferansiasyonu ve tümör evresi prognostik olarak önemlidir.

Endometrioid karsinomların %15-25'inde skuamöz farklılaşma vardır. Geçmişte skuamöz paternin benign veya malign vasıfta olmasına göre adenoakantom-adenoskuamöz karsinom olarak adlandırılırdı. Günümüzde terminoloji; prognoz glandüler komponentle paralellik gösterdiği için skuamöz diferansiasyon gösteren endometriyal karsinom olarak düzeltilmiştir.[52]

Villoglandüler alt tip endometrioid karsinomların %2'sini oluşturur. Bu tümörlerde fibrovasküler dallanma boyunca uzanan papiller çıkıntılar görülür fakat hücreler endometrioid yapıdadır. Villoglandüler tip adenokanserler iyi diferansiyedir ve seröz karsinomdan ayırt edilmelidir.

Sekretuar karsinom, endometrioid adenokarsinomun nadir bir türüdür. %1'den az görülür. Sıklıkla erken postmenopozal dönemde ortaya çıkar. Bu tümörler, iyi diferansiye glandlar, intrasitoplazmik vakuoller içerir ve sekretuar endometrium benzeri görünüm vardır. Mükemmel prognoza sahiptirler. Berrak hücreli tümörlerden ayırtedilmesi gerekir. [52,53]

1.1.6.2.2.Müsinöz Karsinom

Tüm endometriyal kanserlerin %5'ini oluşturur. İntrasitoplazmik müsin birikimi ile karakterizedir. İyi diferansiye glandüler paterni vardır. Çoğunlukla prognozu iyi grade 1-2 tümörlerdir. İyi diferansiye servikal adenokarsinomlardan ayırmak gerekir. Endometriyal kaynaklı tümörler immünohistokimyasal olarak vimentin ile perinükleer boyanırlar. [52,53]

1.1.6.2.3.Seröz Karsinom

Endometrial kanserlerin %3-4'ünü oluşturur.[52] Oldukça agresif tümörlerdir. Hiperöstrojenizm ile ilgisi yoktur, atrofik endometrium zemininden gelişirler ve tip 2 tümörleri temsil ederler. Makroskopik olarak uterus büyüklüğü normaldir, atrofik bir endometriumdan köken alan papiller görünüşlü ekzofitik tümöral yapı mevcuttur. Histolojik görünümü epitelyal over tümörlerine benzemektedir. %30'unda psammoma cisimcikleri görülür. Miyometrial ve lenfatik invazyona yatkınlığı vardır. Miyometrial ve lenfovasküler yayılım olmasa bile bu tümörler agresif davranış gösterirler. Evre I ve evre II tümörlerde bile %21 nüks olasılığı vardır.[54,57,58]

1.1.6.2.4.Berrak Hücreli Karsinom

Endometrial kanserlerin %5'inden daha azını oluşturur.[55] Berrak hücreli karsinomlar geniş polihedral epitelyal hücrelerle karakterizedir. Genellikle miks histolojik paternleri vardır; papiller, tubulokistik, glandüler ve solid komponentleri bulunabilir. Seröz karsinom gibi yaşlı kadınlarda daha sık görülür ve kötü prognozludur. Yüksek grade'li ve invazyon yapma eğiliminde olan tümörlerdir. Sağkalımları oldukça düşüktür (%33-64). Evre I hastalarda bile metastatik hastalık oranı %52'dir.[56]

.

1.1.6.2.5.Mikst Karsinom

İki veya daha fazla saf tipin birlikte olmasıdır. Mikst karsinom olarak adlandırılabilmesi için tümörün bileşenlerinden birisinin %10'dan fazla olması gerekir.

1.1.6.2.6.Andiferansiye Karsinom

Endometrial kanserlerin %1-2'sidir. Belirli bir paterni olmayan solid tabakada tekdüze büyüyen epitel hücrelerinin, orta derecede diferansiasyonu ile karakterizedir. Prognoz az diferansiye endometrium kanserlerine göre daha kötüdür.

1.1.6.2.7.Skuamöz Karsinom

Endometrial kanserlerin oldukça nadir bir çeşididir. Skuamöz karsinom sıklıkla, servikal stenoz, kronik inflamasyon ve piyometra ile ilişkilidir. Kötü prognozludur ve 5 yıllık sağkalımı %36'dır.[59]

1.1.7.Endometrium ve Overin Simultane Tümörleri

Eş zamanlı over ve endometrium tümörleri en sık birlikte saptanan genital malignitelerdir. İnsidansı %1.4 ile %3.8 arasındadır. Endometrium ve over tümörleri senkron olduğunda sıklıkla, düşük evreli, iyi diferansiye endometrioid tiptir ve iyi prognozludur. Hastalar genellikle premenopozaldir ve anormal uterin kanama ile erken evrede belirti verirler. Endometrium kanserinin erken evrede bulgu vermesi nedeniyle, over tümörü de erken evrede tanı alır.

1.1.8.Tedavi Öncesi Değerlendirme

Tanı koyulmasının ardından en önemli aşama en iyi ve en güvenli tedavi sürecini belirlemektir. Endometrium kanseri olan hastalar genelde yaşlı ve obez hastalardır ve eşlik eden DM, hipertansiyon gibi komorbid hastalıklar bulunur.

Üriner ve gastrointestinal sistemle ilgili bulgular tedavi öncesi değerlendirilmelidir. Abdominal kitle varlığı, servikal muayene ve inguinal bölgeyi içeren lenf nodu muayenesi yapılmalıdır. Servikal tutulum veya parametriyal tutulum tedavi şeklini değiştirmektedir.

Göğüs radyografisi, akciğer metastazı ve hastanın kardiyopulmoner durumunu değerlendirmek için önemlidir. Preoperatif değerlendirmede ekokardiografi, tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve kan grubu istenir. Abdominal ve pelvik bilgisayarlı tomografi tip 2 tümörlerde hastalığın yaygınlığını tespit etmek için tercih edilebilir. Miyometrial invazyon derinliğinin saptanmasında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Serum CA 125 düzeyleri over tümörlerinde %80 oranında artarken, metastatik endometrium kanserinde de artış saptanabilir.

1.1.9.Prognostik Faktörler

Endometrium kanseri için birçok prognostik etken tanımlanmıştır (Tablo 1-5). Özellikle tümör evresi, yaygınlığı, tümör grade'i ve invazyon derinliği en önemli prognostik faktörlerdir.

Tablo 1-12:Endometrium Kanseri İçin Prognostik Faktörler

Endometrium Kanseri İçin Prognostik Faktörler
Yaş
Histolojik tip
Evre
Histolojik grade
Tümör çapı
Hormon reseptör durumu
DNA proliferatif indeksi
Miyometrial invazyon
Lenfovasküler invazyon
Isthmus/serviks tutulumu
Lenf nodu metastazı
Peritoneal sitoloji
Genetik/moleküler tümör markerları
MELF

1.1.9.1.Yaş

Genç hastalar genellikle yaşlı hastalara göre daha iyi prognoza sahiptir. Yapılan çalışmalarda 70 yaş üstü hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı %60.9 iken, 50 yaşın altında bu oran %92.1 olarak bulunmuştur.[60] GOG ise 5 yıllık sağkalım oranını, 50 yaşın altındaki hastalarda %96.3, 51-60 yaş arası hastalarda %87.3, 61-70 yaş hastalarda %78, 71-80 yaş arası hastalarda %70.7, 80 yaş üzeri hastalarda ise %53.6 olarak bildirmiştir.[67]50 yaşından sonra her yaş artışı nüks riskini %1 arttırmaktadır. 50 yaş altında nüks riski saptanmamıştır, 50-75 yaş arasında risk %12, 75 yaşından sonra %33 olarak bulunmuştur.[60]

1.1.9.2.Histolojik Tip

Nonendometrioid histolojik alt tipler tüm endometrial kanserlerin %10'unu oluşturur ve artmış nüks riski ile birliktedir. Mayo Clinic'in endometrium kanseri tanısı ile tedavi olmuş 388 hasta üzerinde yaptığı retrospektif bir çalışmada, endometrioid tip adenokanserlerde beş yıllık sağkalım oranı %92 iken, yaygın olmayan tiplerde bu oran %33 olarak saptanmıştır.[53,55]

1.1.9.3.Evre

Tümör evresi endometrium kanserinde en önemli prognostik faktörlerdendir. Endometrium kanserinin evrelemesi, cerrahi evrelemedir. 2009 FİGO evreleme sistemine göre endometrium kanseri evrelemesi tablo 1-6'te gösterilmiştir. Hastaların %75'inde başvuru sırasında tümör uterusta sınırlıdır. Evre I tümörlerde en önemli prognostik faktör miyometrial invazyon derinliğidir. [63]

Tablo 1-13:2009 Figo Endometrium Kanseri Evrelemesi

2009 FİGO Endometrium Kanseri Evrelemesi	
Evre I*	Tümör uterusta sınırlı
Evre IA*	Tümör uterusta sınırlı, miyometrial invazyon ½'den az
Evre IB*	Tümör uterusta sınırlı, miyometrial invazyon ½'den fazla
Evre II*	Servikal stromal yayılım**
Evre III*	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
Evre IIIA*	Seroza veya adneksial tutulum***
Evre IIIB*	Vajinal veya parametrial tutulum***
Evre3IIIC1*	Pelvik lenf nodu tutulumu***
Evre3IIIC2*	Para-aortik lenf nodu tutulumu***
Evre IV*	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu, uzak metastaz
Evre IVA*	Mesane mukozası veya barsak mukozası tutulumu
Evre IVB*	Uzak metastaz, inguinal lenf nodu metastazı

*G1,G2,G3

**Tek başına endoservikal glandüler tutulum Evre I olarak kabul edilmelidir.

***Pozitif sitoloji evreyi değiştirmeksizin ayrıca rapor edilmelidir.

Endometrial kavitede tümörün yerleşimi de önemlidir. Aşağı yerleşimli tümörler fundal yerleşimli tümörlere göre daha erken servikal tutulum yapar. Servikal tutulumu olan ve alt segment yerleşimli tümörlerin daha erken lenf nodu metastazı yaptığı görülmüştür.

Seroza ve adneks tutulumu olan evre IIIA tümörler peritoneal rekürrens açısından yüksek risk taşırlar. Adneksiyal tutulumun %32 pelvik, %20 paraaortik metastaz ile birlikte olduğu saptanmıştır. Lenf nodu tutulumu da kötü prognoz göstergesidir. Lenf nodu ile birlikte adneksiyal veya serozal tutulum varsa sadece lenf nodu tutulumuna göre beklenen yaşam süresi daha düşüktür ve daha kötü prognoz görülmektedir. Lenf nodu metastazı varlığında 5 yıllık sağkalım oranı %50'dir, uzak organ metastazı ile birlikte olan evre IV tümörlerde bu oran %20'ye düşmektedir.[4,61]

1.1.9.4.Histolojik Grade

Endometrium kanserlerinde histolojik grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86 iken, grade 3 tümörlerde bu oran %64'e düşmektedir. Bununla birlikte, nüks oranları grade 1 tümörlerde %7.7, grade 2

tümörlerde %10.5 ve grade 3 tümörlerde %36.1 olarak bulunmuştur. Artmış tümör anaplazisi, derin miyometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile de ilişkilidir. [4,61]

1.1.9.5.Tümör Boyutu

Tümör boyutunun prognoz ile ilişkisi kanıtlanmıştır. 2 cm'den küçük tümörlerin lenf nodu yayılımı %4 iken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %15'e çıkmıştır. Eğer tümör tüm uterin kaviteyi kaplıyorsa, lenf nodu metastazı olasılığı %35'tir. Buna benzer olarak 5 yıllık sağkalım 2 cm'den küçük tümörlerde %98, 2 cm'den büyük tümörlerde %84, bütün uterin kaviteyi dolduran tümörlerde ise %64 bulunmuştur.[60]

1.1.9.6.Hormon Reseptör Durumu

Östrojen ve progesteron reseptörleri, grade'den bağımsız olarak prognostik faktörler arasındadır. Östrojen ve progesteron reseptörlerinden birisi pozitif olan hastalar daha iyi prognozludur. Progesteron reseptörleri, östrojen reseptörlerine göre sağkalımda daha güçlü öngörü değerine sahiptir. [4,21,53,61]

1.1.9.7.DNA Ploidi ve Proliferatif İndeks

Nondiploid tümörler artmış evre, azalmış tümör diferansiasyonu ve miyometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir. Proliferatif indeks prognoz ile ilişkili bulunmuştur. [62]

1.1.10.8.Miyometrial İnvazyon

Miyometrial invazyon ekstrauterin yayılım ve lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Miyometrial invazyonu bulunmayan vakalarda lenf nodu metastazı olguların %1'inden azında görülmüştür. İnvazyonu%50'den fazla olan hastalarda hematojen nüks riski oldukça fazladır. Bununla birlikte derin miyometrial invazyonun 5 yıllık sağkalım üzerine de olumsuz etkisi vardır.[67]

1.1.9.9.Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon tüm grade 1 tümörlerde endometrium kanseri histolojik tiplerinden bağımsız olarak nüks ve mortalite ile ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada; grade 1 tümörlerde lenfovasküler invazyon oranı %2, yüzeyel miyometrial invazyonda %5, grade 3 tümörlerde %42 ve derin miyometrial invazyonda %70 olarak bildirilmiştir.[65]

1.1.9.10.Servikal Tutulum

Tümörün endometrial kavitedeki lokasyonu önemlidir. Serviks ve isthmusa yakın yerleşimli tümörlerde ekstrauterin tümör tutulumu, lenf nodu metastazı ve rekürrens riski artar. Alt uterin segment tutulumu olan tümörlerde nüks oranı %13 iken, servikal stromal tutulumda bu oran %44'e çıkmaktadır. [66]

1.1.9.11.Peritoneal Sitoloji

Pozitif peritoneal sitoloji kötü prognostik faktördür. Genellikle ekstrauterin tutulum, adneksiyal yayılım ve lenf nodu metastazı ile birlikte görülür.[64]

1.1.9.12.Lenf Nodu Metastazı

Klinik olarak erken evre endometrium kanserlerinde en önemli prognostik faktör lenf nodu metastazıdır. Lenf nodu negatif olan endometrium kanserinde rekürrens oranı %8 iken, pelvik lenf nodu metastazında %46, para-aortik lenf nodu metastazında %64'tür. Beş yıllık sağkalım oranı lenf nodu metastazı olmayanlarda %90'ın üzerindeyken, lenf nodu tutulumunda %54 olarak saptanmıştır.[67]

1.19.13.Genetik/Moleküler Belirteçler

Tip 1 endometrium kanserlerinde en sık görülen mutasyon PTEN inaktivasyon mutasyonudur. Bunu mikrosatellit instabilitesi, K-ras mutasyonu ve e_cadherin mutasyonları takip eder.[68]

Tip 2 endometrium kanserlerinde en sık görülen mutasyon ise p53 mutasyonudur. p16 , HER-2/neu ve e_cadherin inaktivasyonları ise diğer görülen sık mutasyonlardandır. [68]

Tablo 1-14:Endometrium Kanserinde Genetik Değişiklikler

Genetik Değişiklikler	Tip 1 karsinomlar	Tip 2 karsinomlar
Microsatellite instabilitesi	20–40%	0–5%
K-ras mutasyonları	15–30%	0–5%
p53 mutasyonları	10–20%	90%
PTEN inaktivasyonu	35–50%	10%
β-catenin mutasyonları	25–40%	0–5%
P16 inaktivasyonu	10%	40%
E-cadherin alteration	10–20%	80–90%

1.1.9.14.MELF(microcystic, elongated and fragmented) Paterni

MELF' in endometrium adenokanserlerde kötü prognoz ile ilişkilidir.[68]Joehlin-Price AS ve arkadaşları FİGO grade 1 endometrioid adenokanserlerle ilgili 2011-2015 yılları arasında opere olmuş hastalarda bir çalışma yapmış ve MELF'in lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu saptamışlardır.[69] Altınpulluk D. Ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptığı çalışmada ise lenfovasküler saha invazyonu MELF pozitif olan vakalarda %78,5, MELF negatif olan hastalarda ise %13,9 olarak bulunmuştur. [70]

1.1.10.TEDAVİ

1.1.10.1.Evre I Tedavisi

Uterusta sınırlı endometrioid tip endometrium kanserinde tıbbi açıdan mümkünse primer tedavi total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve evreleme cerrahisidir. Eğer komorbid hastalıklar cerrahiye izin vermiyorsa radyoterapi ve seçilmiş hastalarda hormon tedavisi tercih edilebilir. Hormon ile tedavide yakın izlem şarttır ve 3-6 ayda bir endometrial örneklemenin tekrarlanması gerekmektedir.

Evre IA grade 1 tümörlerde cerrahi tedavi yeterlidir, kötü prognostik faktör varlığında veya grade 2, grade 3 tümörlerde vajinal brakiterapi tedaviye eklenmelidir. Evre IA grade 2 tümörlerde kötü prognostik faktör varlığında cerrahi tedavi sonrası vajinal brakiterapi ve/veya EBRT düşünülmelidir.

Evre IB grade 3 tümörlerde vajinal brakiterapi ve/veya EBRT tedaviye eklenmeli, ek kötü prognostik faktör varlığında kemoterapi değerlendirilmelidir.

Tamamlanmamış cerrahi evreleme yapılan evre IA grade 1-2 tümörler(lenfovasküler invazyon olmayan, 2 cm'den küçük tümörler) ek tedavi uygulamadan izleme alınabilir. 2 cm'den büyük tümörlerde, lenfovasküler invazyon varlığında, grade 3 tümörlerde ve evre IB tümörlerde iki yol izlenebilir. Birincisi; görüntüleme sonrası şüpheli ya da pozitif tümör varlığında yeniden cerrahi evreleme yapılabilir. Cerrahi öncesi adjuvan tedavi tercih edilebilir. İkincisi; cerrahi evrelemeyi tamamlamaktır.

1.1.10.2.Fertilite İstemi

Hastanın fertilite isteği varsa, ayrıntılı değerlendirmesi yapılmalıdır. Tümörün iyi diferansiye(grade 1), endometrioid adenokarsinom histolojisinde, MRI görüntüleme yöntemi ile sınırlı olduğu gösterilmişse ve metastatik hastalık şüphesi yoksa medikal tedavi uygulanabilir. Tedavide primer olarak megestrol asetat, medroksiprogesteron ve levonorgestrelli rahim içi araçlar kullanılır. Her 3-6 ayda bir endometrial örnekleme yapılmalıdır. Gebelik sonrası TAH+BSO+evreleme cerrahisi yapılmalıdır.

1.1.10.3.Evre II Tedavi

Servikal yayılım şüphesi mevcut ise cerrahiden önce MR tercih edilmeli veya servikal biyopsi alınmalıdır. Servikal yayılım yoksa, TAH+BSO+evreleme cerrahisi uygulanır. Servikal tutulum tespit edilirse, radikal histerektomi+BSO+evreleme cerrahisi uygulanır veya 75-80 Gy paraservikal doz radyoterapi sonrası TAH+BSO+evreleme cerrahisi tercih edilebilir. Cerrahi tedavi mümkün değilse doğrudan radyoterapi veya kemoterapi uygulanabilir.

Evre II, grade 1 ve grade 2 tümörlerde cerrahi tedavi sonrası vajinal brakiterapi planlanmalıdır. Evre II, grade 3 tümörlerde EBRT yanında vajinal brakiterapi ve kemoterapi tedavi seçenekleri arasındadır.

1.1.10.4.Evre III Tedavi

Ekstrauterin hastalık şüphesi varsa; MR/BT/PET istenmelidir. Ekstrauterin hastalık görülmezse klasik tedavi uygulanır. Asit, omental tutulum, lenf nodu tutulumu, ovarian veya peritoneal tutulum tespit edilirse, TAH+BSO+evreleme cerrahisi/debulking uygulanır, preoperatif kemoterapi tercih edilebilir. Rezeksiyon yapılamayacak ekstrauterin pelvik yayılım varlığında (vajina, mesane, rektum,parametriyum); radyoterapi+brakiterapi tercih edilir. Kemoterapi bu tedaviye eklenebilir. Hasta daha sonra cerrahi açısından yeniden değerlendirilir.

Evre IIIA tümörlerde cerrahi tedavi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi, doğrudan tümör radyoterapisi ve/veya kemoterapi, EBRT ve/veya vajinal brakiterapi seçeneklerinden birisi eklenmelidir.

Evre IIIB, evre IIIC1 ve evre IIIC2 tümörlerde kemoterapi ve/veya doğrudan tümör radyoterapisi uygulanır.

1.1.10.5.Evre IV Tedavi

Ekstra-abdominal yayılım ve karaciğer metastazı varlığında ilk tercih kemoterapidir. Kemoterapiye radyoterapi ve hormon tedavisi eklenebilir. Palyatif cerrahi düşünülebilir.

Evre IVA ve evre IVB tümörlerde kemoterapi ve/veya radyoterapi tedaviye eklenmelidir

Seröz ve Berrak Hücreli Karsinom Tedavisi

Seröz ve berrak hücreli karsinom tedavisinin planlanmasında cerrahi tedavi öncesi MR/BT/PET görüntüleme yöntemlerinin birisi ile hasta değerlendirilmelidir. TAH+BSO ve cerrahi evreleme primer tedavidir. Gross kitle varlığında maksimal tümör rezeksiyonu sağlanmalıdır. Evre IB, II, III, IV tümör varlığında cerrahi tedaviye kemoterapi eklenmektedir.

1.1.10.6.Relapsların Tedavisi

Daha önce sadece brakiterapi uygulanan hastalarda cerrahi eksplorasyon ve rezeksiyon ve/veya IORT önerilir. Tümör vajende sınırlı ise doğrudan tümör radyoterapisi ile birlikte brakiterapi/kemoterapi seçenekler arasındadır.

Öncesinde EBRT uygulanan hastalarda cerrahi eksplorasyon ve rezeksiyon ve/veya RT ya da hormon tedavisi ya da kemoterapi önerilmektedir.

Radyoterapi öyküsü yok ise radyoterapi ve brakiterapi veya cerrahi eksplorasyon ve rezeksiyon ilk seçenektir.

1.1.11.TAKİP

Tedavi sonrası ilk 2-3 yıl her 3-6 ayda bir, sonrasında her 6 ay -1 yıl aralıklarla fizik muayene yapılmadır. Yaygın hastalık öyküsünde CA 125 takibi yapılabilir. 50 yaşından küçük hastalarda ve endometrium kanseri, kolorektal kanser açısından aile öyküsü olan hastalarda genetik konsültasyonu istenmelidir.

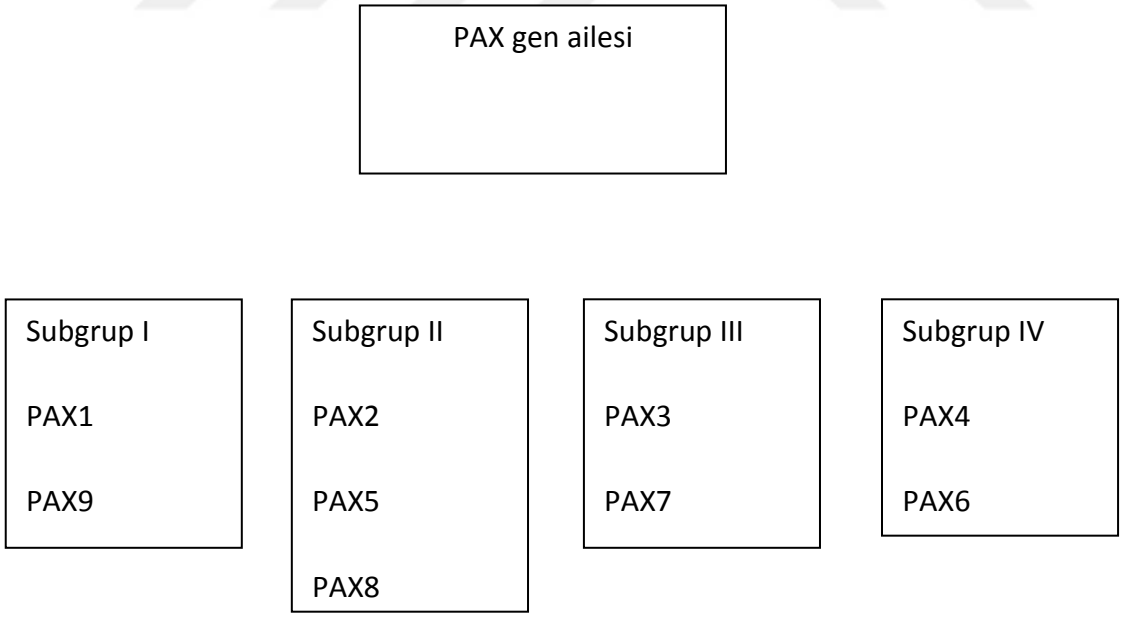
Hasta, nüks riski, yaşam tarzı, sigara, obezite ve beslenme alışkanlıkları bakımından bilgilendirilmelidir.

1.2.İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BELİRTEÇLER

1.2.1.PAX2

Paired box gen ailesi memelilerde dokuz üyesi olan bir transkripsiyon faktörü serisidir. Nükleusta bulunması ve in vitro DNA bağlayabilmesi nedeniyle transkripsiyon faktörü sınıfında yer alırlar. Embriyonel dönemde hücresel farklılaşma ve doku farklılaşmasında düzenleyici görev alırlar. Fakat bazı erişkin dokularda üretimi görülmüştür. Diferansiye dokularda aşırı PAX ekspresyonu bir takım hastalıklara neden olmaktadır.[8]PAX gen ailesi kendi içerisinde dört subgruba ayrılır(Şekil 1). Subgrup II (PAX2, PAX5 ve PAX8) ve subgrup III (PAX3 ve PAX) kanserli hücrelerde eksprese edilir ve tümör belirteci olarak kullanılmaya elverişlidir. PAX2 ve PAX8, PAX gen ailesinin en karakteristik üyeleridir.[7]Merkezi sinir sistemi farklılaşmasında hızlı büyüme fazında eksprese edilirler. Hücre büyümesi ve farklılaşmasında merkezi rol oynarlar ve farklı kanser türlerinde ekspresyonu gösterilmiştir. PAX3, PAX5, PAX7 ve PAX8'in kromozomal translokasyonu alveolar rabdomyosarkom, B-lenfoid maligniteler ve tiroid malignitelerine neden olur.

Şekil 2-1: PAX gen ailesi sınıflandırması



Yapılan bir çalışmada 54 kanser tanılı olguda PAX4 hariç diğer PAX gen ailesi üyeleri mRNA düzeyinde çalışılmış; 48 kanser dokusunun (%89) en az bir PAX geni eksprese ettiği bulunmuştur. Otuzbeş kanser dokusunda ise (%65) 3 veya daha fazla PAX gen ekspresyonu tespit edilmiştir. Yedi malign melanom dokusunun tümünde PAX3 gen ekspresyonu mevcuttu, PAX6 ekspresyonu özellikle beyin ve meme dokusunda olmak üzere diğer kanser dokularında da belirgindi. Ekspresyonuna en sık rastlanan tipler; PAX3, PAX6, PAX8 ve PAX9 olarak gözlenmiştir.[7]PAX2 primer meme kanserlerinin yaklaşık %53'ünde eksprese edilmektedir.

Paired box 2 geni embriyogenezde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. PAX2 geni, 10q22.1-q24.3 bölgesinde lokalizedir ve 12 eksondan oluşur. Merkezi sinir sistemi ve genitoüriner sistem organlarının gelişiminde üretilir.[10]PAX2 mezenkimal böbrek gelişiminde ve duktal epitel oluşumunda yoğun olarak eksprese edilir. PAX2 erişkin böbreğinin meduller kısmında, mesane ve üreter transisyonel epitel hücrelerinde eksprese edilmektedir. Kadınlarda fallop tüplerinde, erkeklerde ejakulatuvar duktustan Rete testislere kadar genital traktta sentezlenir.[10]PAX gen ekspresyonu doku tamiri ve rejenerasyonu için önemlidir. Böbrekte PAX2'nin rejeneratif fonksiyonu tübüler hücreleri apoptozdan korur. [10,11]

Erişkin dokularda anormal ekspresyonunda genellikle onkojenik özellik sergilemektedir. PAX2'nin düzensiz ekspresyonu; HEK293 hücrelerinde kaspaz 2'nin indüklediği apoptozisi bloklar. PAX2'nin anormal reekspresyonu lösemi, meme, prostat, over, böbrek ve mesane kanseri gibi malignitelere neden olabilir. PAX2'nin antiapoptotik fonksiyonu, renal hücreli kanserlerde kemoterapiye rezistans nedenlerindendir.[11]

PAX2 endometrial hücre proliferasyonunda anahtar rol oynar. Tamoksifenin indüklediği östrojen bağımlı endometrium kanserlerinde in vitro olarak PAX2 aktivasyonu gösterilmiştir. Genitoüriner sistem kanserleriyle PAX2 yakından ilişkili bulunmuştur.[11]

1.2.2.Bcl-2

Memelilerde apoptozisin indüklendiği iki yol vardır. Birincisi ekstrinsik yol ikinci ise intrinsik yol ya da mitokondrial yol olarak isimlendirilir. Bcl-2 ailesi proteinleri mitokondrial yolağa ait proteinlerdir.[13] Bcl-2 ailesinin üyeleri pro-apoptotik veya anti-apoptotik çalışabilirler. Kanser oluşumunda kilit rol oynamaktadırlar. Pro-apoptotik olan BAX, BAK ve BAD genlerinin kanser önleyici davranış inanılırken, bcl-2 geni apoptozu önleyerek kanser

oluşumuna katkıda bulunur. [13,16]bcl-2 gen ailesi ile meme, kolon, tiroid ve endometrium kanseri gibi farklı dokuların kanserleri arasında ilişki bulunmuştur.

Bcl-2 ekspresyonun mide, kolon, over, uterus gibi lenfoid olmayan proliferasyonların premalign glandüler lezyonlarında arttığı, karsinomlarında ise azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bcl-2 (The B cell lymphoma/leukemia 2 gene) ve bcl-2-associated X protein gene (BAX) birbirine karşıt çalışan onkogen-tümör supresör gen grubudur. Normal endometriumda bcl-2 ve BAX genleri arasında bir oran vardır.[17]bcl-2 mitokondriyal membran geçirgenliğini azaltarak proliferatif endometriyal glandüler epitel hücrelerinin apoptozisini önler. Mitokondriyal sitokrom c sitozole salınamaz ve proteolitik enzimlerin aktivasyonu engellenir. BAX buna karşıt olarak mitokondriyal membran geçirgenliğini arttırır ve proteolitik enzim aktivasyonunu kolaylaştırır. Kontrolsüz östrojen maruziyeti bcl-2 ekspresyonunu arttırarak bcl-2/BAX oranını bozar ve prekanseröz lezyonlar veya adenokanser oluşumuna neden olur.[16]

2.GEREÇ VE YÖNTEM

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından KÜ GOKAEK 2016/287 numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. 2009 ile 2012 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde rapor edilen tüm endometrium adenokarsinom grade 1 olguları çalışmaya dahil edildi. Vakalara Kocaeli Üniversitesi Bilgi İşlem Daire Başkanlığının patoloji rapor taraması ile ulaşıldı. Tüm vakalara ait her preparat güncel literatür bilgisi, olguya ait biyopsiler ve klinik,[1]radyolojik veriler ışığında yeniden incelendi. Tanılar yeniden gözden geçirildi. Uterusun endometrioid adenokarsinomu grade 1 olan preparatlar teyit edildi. Bölümümüzde blokları olan, tanısal açıdan sorun içermeyen 57vaka çalışmaya dahil edildi.

Hasta dosyaları arşivden temin edilerek hastaların yaş, diabet, hipertansiyon, eşlik eden malignite öyküleri, aile öyküleri geriye dönük olarak tarandı. Patoloji raporları incelenerek cerrahi evreleri, tümör boyutu, periton sitolojisi, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastazı not edildi. Ameliyat raporları taranarak lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalar, çıkarılan lenf nodu sayıları tespit edildi. HUY sistemi yardımıyla hastaya cerrahi sonrası kemoterapi, radyoterapi ya da brakiterapi uygulanan hastalar belirlendi.

Endometrial örnekleme yapılmış ve histopatolojik incelemesine benign hiperplazi tanısı almış 34 hasta çalışmaya kontrol grubu olarak dahil edildi.

Kontrol ve hasta grubu yaş, parite, DM, hipertansiyon, menopoz durumları ve bcl-2, PAX2 skorları açısından karşılaştırıldı.

Preparatların yeniden değerlendirilmesi ile MELF(microsystic, elongated and fragmented patern) oranları ve MELF sayıları tespit edildi. Çevre endometrium dokusunun histopatolojik bulguları, miyometrial invazyon varlığında invazyon paternleri yeniden gözden geçirildi.

Seçilen bloklardan alınan 4 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif yüklü lamlara alındı. Kesitler ksilen ile deparafinize edildikten sonra, dereceleri azalarak ilerleyen bir şekilde etanol çözeltileri ile muamele edilerek rehidrate edildi. "Antijen retrieval" işlemi kesitlerin sodyum sitrat tampon çözeltisinde (pH=6) 100^{o}C'de 4 dakika bekletilerek yapıldı. Endojen peroksidaz aktivitesi, kesitlerin %3 derişimde H_2O_2 çözeltisinde 15 dakika bekletilmesi ile önlendi. Daha sonra kesitler, anti-Bcl-2 (Bcl-2alpha Ab-1, klon: 100/D5, 1/50, LabVision) ve anti-PAX2 (PAX2, klon: EP235, 1/20, Zeta) antikorları ile 20 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrası streptavidin-biotin kompleksi (UltraVision Detection System Large Volume anti-Polyvalent, HRP, LabVision) ve kromojen (AEC Substrate System, LabVision) kullanılarak birincil antikor görünür hale getirildi. Bcl-2 için tonsil dokusu, PAX2 için böbrek dokusu pozitif kontrol olarak değerlendirildi. Tonsil dokusunda interfoliküler alanlarda bcl-2'nin sitoplazmik boyanması, böbrek dokusunda tübül epitelinde PAX2'nin çekirdek boyanması anlamlı olarak kabul edildi.İmmünohistokimyasal çalışma yapılan preparatlar iki patolog tarafından beraber değerlendirildi. İmmünoreaktivite, bcl-2 ve PAX2 için boyanma şiddeti ve yaygınlığı göz önünde bulundurularak yarı-nicel olarak puanlandı. Eğer varsa çevre normal endometriuma ait bezler ile göreceli boyanma şiddeti karşılaştırması (artmış, azalmış, aynı) yapıldı. Bez epitelinde boyanma şiddeti için boyanma olmayanlara 0, zayıf boyanma olanlara 1, orta şiddette boyanma olanlara 2, kuvvetli boyanma olanlara 3 puan verildi. Bez epitelinde boyanma yaygınlığı için boyanma olmayanlara 0, bez epitelinin %1-33'ünde boyanma olanlara 1, %34-66'sında boyanma olanlara 2, %67-100 arasında boyanma olanlara 3 puan verildi. Her olgu için verilen puanlar toplanarak 0 ile 6 arasında (1 puan olmaksızın) bir nihai puan belirlendi.

Tablo2-1:İmmunohistokimyasal Belirteçler

S.No.	Barkod	Açıklama	Birim	Mik.
1	5051663821452	Bcl-2a Ab-1 (100/D5) 2x0.1ml Kons.Dil.Oranı 1/50 - 1/100 100 test MS-123-P0 LabVision/ThermoScientific	Adet	1
2	KAPSAM DIŞI	Pax-2 (EP235) 1ml Kons.Dil.Oranı 1/20 200 test Z2292 Zeta	Adet	1

Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi.Kontrol grubu ile hasta grup arasındaki bcl2 ve PAX2 immunohistokimyasal boyanma skorları Mann

Whitney U istatistiksel yöntemi ile karşılaştırıldı. Bcl-2 ve PAX2'nin diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi ile değerlendirilmiştir.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.BULGULAR

Bu çalışmada 2009-2012 yılları arası Kocaeli Üniversitesi Kadın hastalıkları ve Doğum servisinde opere olup, Endometrium adenokanseri, Grade 1 tanısı almış 132 hasta incelendi. Uygun bloğu olup, verilerine ulaşılabilen ve immunohistokimyasal boyaması uygun olan 57 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların ortalama yaşı 58±8,5 idi. En düşük yaş 38 en yüksek yaş 80 olarak saptandı. Hastaların 36'sı postmenopozal dönemde tanı alırken, 15'i perimenopozal dönemde yalnızca 1 kişi ise premenopoz ve 40 yaş altında tanı alımıştır. Ortalama menapoz yaşı 49±4,6 idi. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 45,9±7,25 olarak bulundu. Endometrium kanseri hastalarında yaş anlamlı olarak daha fazlaydı($p<0,01$). Pariteler karşılaştırıldığında ortalama parite endometrium kanserinde 3.3±1,87 SD iken kontrol grubunda 3±1,39 SD idi. Hipertansiyon oranı kanserli grupta %61,4, kontrol grubunda %38,6 bulunmuştur; aralarında istatistiki olarak anlamlı fark vardır.($p=0,032$) Menopoz durumları karşılaştırıldığında kanser hastalarının çoğunluğu postmenopoz dönemde (%63,2) bulunurken kontrol grubunda olguların yalnızca 7'sinde(%20,6) post menopoz dönemde idi. İstatistiki olarak kanser grubu anlamlı olarak daha çok postmenopoz dönemde idi.($p<0,01$)

Hastaların demografik verileri Tablo 3-1'de özetlenmiştir.

Tablo 3-1:Demografik Verilerin Karşılaştırılması

Demografik veriler	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Yaş	58,7±8,5 SD*	45,5±7.25 SD*	<0,01**
Parite	3,3±1,87 SD*	3±1,39 SD*	0,709***
Sigara kullanımı	5/57 (n) (%8,8)	2/34 (n) (%5,9)	0,617***
Diabet	21/57 (n) (%36,8)	11/34 (n) (%32,4)	0,664***
Hipertansiyon	35/57 (n) (%61,4)	13/34 (n) (%38,6)	0,032***
Menopoz Durumu			
Premenopoz	1/57 (n) (%1,8)	16/34 (n) (%47,1)	
Perimenopoz	15/57 (n) (%26,3)	11/34 (n) (%32,4)	<0,01***
Postmenopoz	36/57 (n) (%63,2)	7/34 (n) (%20,6)	

*SD:standart deviasyon

**student T test

***chi-square

Eşlik eden risk faktörlerine bakıldığında 21 hastada (%36,8) diyabetes mellitus, 35 hastada (%61,4) hipertansiyon bulunmaktaydı.

Hastaların tamamına tedavi yöntemi olarak total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi yapılmış olup, 15 hastaya tümör endometriumda sınırlı veya miyometrial invazyon ½'den az olması nedeniyle tedaviye lenf nodu diseksiyonu eklenmemiştir. 29 hastaya yalnızca pelvik lenf nodu diseksiyonu yapılmış, 13 hastaya pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmıştır. Lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda en az 0 en çok 37 lenf nodu çıkarılmış olup, ortalama çıkarılan lenf nodu sayısı 15±7,7(SD) idi.

Patoloji sonuçları gözden geçirildiğinde; 1 cm'den küçük tümörü olan 22 hasta, 1 cm'den büyük tümörü olan 35 hasta mevcuttu. Kanserli endometrial dokular incelendiğinde 27 hastada çevre endometrium atrofik, 1 hastada benign hiperplazi, 25 hastada kompleks atipili hiperplazi, 1 hastada progesteron etkisinde endometrium, 1 hastada ise sekresyon döneminde endometrium olarak değerlendirilmiştir. Tümör dokusunun invazyon paterni 18 hastada infiltratif patern, 26 hastada ekspansil patern, 1 hastada ekspansil-infiltratif, 1 hastada ise destrüktif patern izlenmektedir. MELF paterni 11 hastada izlenmiştir.

10 hastada lenfovasküler invazyon görüldü. Lenfovasküler invazyon ile MELF karşılaştırıldığında anlamlı olarak birliktelik gösterdiği izlendi.($p<0,01$)

Tablo 3-2:MELF paterni ile LVSİ Karşılaştırılması

	MELF**			
	var	**yok**	**Total**	**P değeri***
LVSİ* **				<0,01
var	6	4	10	
yok	5	42	47	

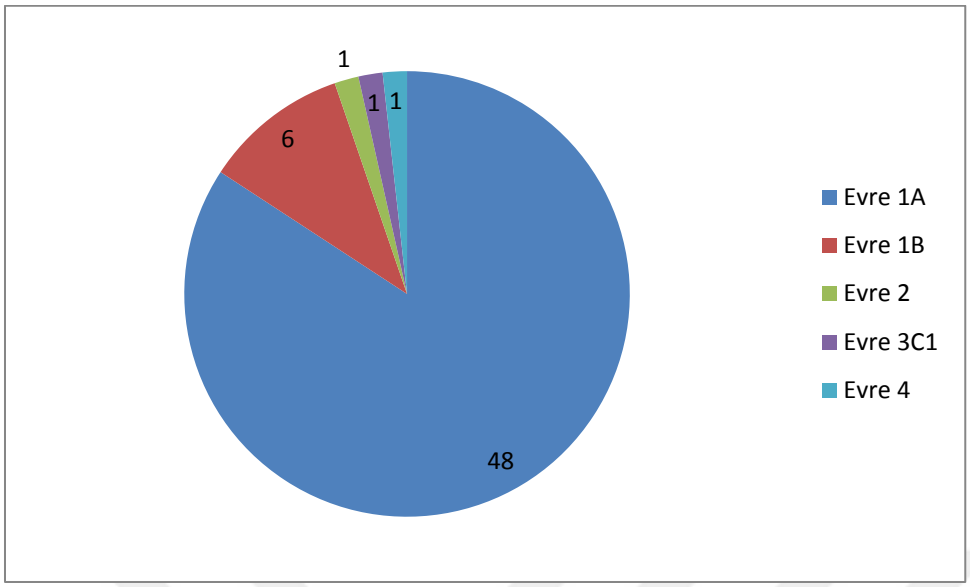
*Mann Whitney U ile hesaplanmıştır.

**MELF:micrositik elonge fragmante patern

***LVSİ:lenfovasküler invazyon

48 hastada miyometrial invazyon yok veya ½'den az; evre IA, 6 hastada miyometrial invazyon ½'den fazla; evre IB, 1 hasta evre II, 1 hasta evre IIIC1, 1 hasta ise akciğer metasazı ile evre IV olarak belirlenmiştir. Hastaların evreleri pasta grafik ile aşağıda gösterilmiştir.

Şekil 3-1:Evrelerin Pasta Grafiği



Evre IA olan 48 hastanın 10'unda hiç miyometrial invazyon izlenmeyip, tümör endometriumda sınırlıyken, 38'inde miyometrial invazyon ½'den az izlenmiştir. Bu hastaların hiçbirisine ek tedavi önerilmemiştir. Ve 5 yıl süresince jinekolojik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile takip edilmiştir. Hastalardan biri eşlik eden meme kanseri nedeniyle operasyondan sonraki 2 yıl içerisinde kaybedilmiştir.

Evre 1B olan 6 hastanın 3'üne brakiterapi planlanmış, 3 hastaya ise ek tedavi yöntemlerinden birisi başlanmamıştır . 5 yıllık takiplerinde nüks ve ya ölüm izlenmemiştir.

Evre II olan tek hastaya cerrahi sonrası radyoterapi başlanmış ve 5 yıllık takibinde nüks izlenmemiştir. Hasta operasyonun yedinci yılında koroner arter hastalığı nedeniyle kaybedilmiştir. Evre IIIC1 olan bir hastaya cerrahi sonrası radyoterapi planlanmış, 5 yıllık izleminde nüks izlenmemiştir. Evre IV olan hasta ise brakiterapi, radyoterapi ve kemoterapi almış olup akciğer metastazı nedeniyle kemoterapi tedavisi sürmektedir.

Tablo 3-3:Tümör Karakteristikleri

	Hasta Sayısı(N)	Yüzde
Evre		
Evre I	54	%94,9
Evre II	1	%1,7
Evre III	1	%1,7
Evre IV	1	%1,7
Miyometrial invazyon		
Yok	10	%17,5
½'den az	38	%66,7
½'den fazla	9	%15,8
Lenfovasküler invazyon		
Var	10	%14,5
Yok	47	%82,5
MELF		
Var	11	%19,3
Yok	46	%80,7
Tümör Boyutu		
<1 cm	22	%38,6
>1 cm	35	%61,4

Hastaların özgeçmişine baktığımızda 2 hastada meme kanseri, 1 hastada over kanseri, 3 hastada tiroid papiller kanser, 1 hastada kolon kanseri, 2 hastada ise lenfoma öyküsü bulunmaktadır.

Tablo 3-4:İnvazyon Paternlerinin Karşılaştırılması

Miyometrial İnvazyon		MELF		Total
		var	yok	
½'den az invazyon paterni				
	Destrüktif	1	0	1
	Ekspansil	0	25	25
	İnfiltratif	5	6	11
Total		6	31	37
½'den fazla invazyon paterni				
	Ekspansil	1	0	1
	Ekspansil infiltratif	0	1	1
	İnfiltratif	4	3	7
Total		5	4	9

Bcl-2 immunohistokimyasal boyanma sonuçları boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı göz önüne alınarak 0-6 arası puanlamayla skorlanmıştır.Aynı zamanda çevre endometrium dokusuna göre tümör boyanması "artmış", "azalmış","aynı" olarak sınıflandırıldı.

Tablo 3-5:Kanser ve Kontrol Gruplarında Bcl-2 Skorlarının Karşılaştırılması

	Sayı(n)	Median	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P değeri
Kanser Grubu	57	2,25	2,12	1,67	0	6	
Kontrol grubu	34	4,05	4,06	1,043	0	6	<0,01*

* Mann Whitney U ile hesaplanmıştır

Kontrol grubu ile kanserli doku bcl2 boyanmaları Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve tümör dokusunun kontrol grubuna göre bcl-2 skorunun anlamlı derecede az olduğu gösterildi.*(p<0,01)*

Tümör boyutu 1 cm'nin üzeri ve 1 cm'nin altı olarak iki gruba ayrıldığında 1 cm'nin altındaki tümörlerle 1 cm'nin üzerindeki tümörler arasında bcl-2 immunohistokimyasal boyanma skorları karşılaştırıldığında benzer boyanma skorları elde edilmiş olup istatistiki olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır*(p=0,594)*. Aynı istatistiki yöntem ile lenfovasküler invazyon varlığı ve tümör dokusunun bcl-2 skoru değerlendirilmiş ve anlamlı fark bulunmamıştır*(p=0,737)*. Lenfovasküler invazyon ile bcl2 'nin çevre endometriuma göre boyanma durumu ki-kare testi ile değerlendirilmiş, lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan grupların her ikisinde de bcl-2'nin çevre endometriuma göre boyanmasının azalmış olduğu görülmüş ki grup arasında anlamlı fark gösterilmemiştir*(p=0,384)*.MELF paterni ile tümör dokusunun bcl-2 boyanma skoru ile kıyaslanması analiz edildiğinde BCL2 immunohistokimyasal boyanmasının azalması ile MELF paterni arasında sınırda anlamlı ilişki saptanmıştır*(p=0,05)*. MELF paterni mevcut olan tümör dokusunda bcl- 2 boyanma skoru, MELF paterni olmayanlara göre daha yüksek izlenmekteydi. Ancak çevre endometriuma göre bcl-2 boyanma durumu ile MELF paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında, MELF paterni olan ve olmayan grupların her ikisinde bcl-2 çevre endometriuma göre azalmış olduğundan Pearson ki-kare testi ile anlamlı ilişki bulunamamıştır.*(p=0,688)*. Miyometrial invazyon durumu "yok"," ½'den az","½'den fazla" olarak sınıflandırıldı. Kruskal-Wallis istatistiksel

yöntemi ile değerlendirildiğinde tümör dokusunun bcl-2 boyanma skorları ve miyometrial invazyon derinliği arasında anlamlı fark gösterilmedi*(p=0,832)*. Tüm dokularda bcl-2 boyanma skorları benzer olup, sağlam dokuya göre azalmıştı. Miyometrial invazyon ile bcl-2'nin çevre endometriuma göre durumu karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlenmiştir. *(p=0,045)*. İnvazyon paternleri ile bcl-2 skorları karşılaştırıldığında infiltratif ve ekspansil invazyon gösteren tümörler benzer boyanma skorlarına sahipti ve anlamlı fark yoktu*(p=0,488).)*. Hem infiltratif hem ekspansil invazyon paterni gösteren tümörlerde bcl-2 boyanması çevre endometriuma göre azalmıştır ve anlamlı fark bulunmamıştır*(p=0,077)*. Çevre endometrium histopatolojisi ile bcl-2 skorları karşılaştırıldığında hiperplazik endometriumdan gelişen tümörlerle, atrofik endometriumdan gelişen tümörler arasında anlamlı fark gösterilememiştir*(p=0,355)*. Her iki endometrium zemininde gelişen tümörlerin Bcl2 skorları benzerdir ve çevre endometriuma göre boyanması azalmıştır*(p=0,187)*.

Tablo 3-6:Prognostik Faktörlerle Bcl-2 Kıyaslamasının Karşılaştırılması

	Bcl-2 kıyas*			P değeri
	artmış	azalmış	aynı	
LVSİ				
Yok	2(%4,3)	43(91,5)	2(%4,3)	
Var	1(%12,5)	6(%75)	1(%12,5)	0,384
MELF				
Var	1(%9,1)	9(%81,9)	1(%9,1)	
yok	2(%4,5)	40(%90,9)	2(%4,5)	0,688
Miyometrial invazyon				
Yok	1(%10)	9(%90)	0	
½'den az	1(%2,8)	34(%94,4)	1(%2,8)	
½'den fazla	1(%11,1)	6(%66,7)	2(%22,2)	0,045
İnvazyon Paterni				
İnfiltarif	1(%5.9)	13(%76,5)	3(%17,6)	
Ekspansil	1(%3,8)	25(%96,2)	0	0,077
Çevre Endometrium				
Hiperplazik	1(%4,1)	23(%95,9)	0(%0)	
Atrofik	2(%7,7)	21(%80,8)	3(%11,5)	0,187

*BCL2 boyanmasının çevre endometriuma göre boyanması kıyaslanmıştır

Tablo 3-7:Bcl-2 Skorlarının Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması

	Sayı (n)	Median BCL2 skoru	Minimum BCL2 skoru	Maksimum BCL2 skoru	P değeri
Tümör boyutu					
<1 cm	22	2	0	6	0,594*
>1 cm	35	2	0	5	
Miyometrial invazyon					
yok	10	2	0	6	
<1/2	38	2	0	6	0,832**
>1/2	9	3	0	4	
LVSİ* **					
Var	10	2	0	4	
Yok	47	2	0	6	0,737*
MELF** **					
Var	11	3	2	4	
Yok	46	2	0	6	0,05*
İnvazyon paterni					
Ekspansil	27	2	0	6	
İnfiltratif	18	3	0	4	0,488*
Çevre endometrium					
Hiperplazi	25	3	0	5	
Atrofi	27	2	0	6	0,355*

* *Mann Whitney U ile hesaplanmıştır

**Kruskal Wallis ile hesaplanmıştır.

***LVSİ:lenfovasküler invazyon

****MELF:mikrositik, elonge,fragmante patern

PAX2 immunohistokimyasal boyanma sonuçları boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı göz önüne alınarak 0-6 arası puanlamayla skorlanmıştır. Aynı zamanda çevre endometrium dokusuna göre tümör boyanması "artmış", "azalmış","aynı" olarak sınıflandırıldı.

Kontrol grubu ile kanserli doku PAX2 boyanmaları Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı ve tümör dokusunun kontrol grubuna göre PAX2 skorunun anlamlı derecede az olduğu gösterildi.*(p<0,01)*

Tablo 3-8: Pax2 Skorlarının Kanser ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

	Sayı(n)	Median	Ortalama	SD	Minimum	Maksimum	P değeri
Kanser Grubu	57	0,40	0,58	1,336	0	5	
Kontrol grubu	34	4,29	4,32	1,065	2	6	<0,01*

* Mann Whitney U ile hesaplanmıştır

Tümör boyutu 1 cm'nin üzeri ve 1 cm'nin altı olarak iki gruba ayrıldığında 1 cm'nin altındaki tümörlerle 1 cm'nin üzerindeki tümörler arasında PAX2 immunohistokimyasal boyanma skorları karşılaştırıldığında benzer boyanma skorları elde edilmiş olup istatistiki olarak anlamlı sonuca ulaşılamamıştır*(p=0,980)*. Aynı istatistiki yöntem ile lenfovasküler invazyon ve PAX2 boyanma skoru ile kıyaslanması değerlendirilmiş ve anlamlı fark bulunmamıştır*(p=0,261).)*. Lenfovasküler invazyon ile PAX2 'nin çevre endometriuma göre boyanma durumu ki-kare testi ile değerlendirilmiş, lenfovasküler invazyonu olan ve olmayan grupların her ikisinde de PAX2'nin çevre endometriuma göre boyanmasının azalmış olduğu görülmüş ki grup arasında anlamlı fark gösterilmemiştir*(p=0,145)*. MELF paterni varlığı ile tümör dokusunun PAX2 boyanma skoru ile kıyaslanması analiz edildiğinde PAX2 immunohistokimyasal boyanmasının azalması ile MELF paterni arasında anlamlı ilişki saptanmıştır*(p=0,007)*. MELF paterni mevcut olan tümör dokusunda PAX 2 boyanma skoru, MELF paterni olmayanlara göre daha yüksek izlenmekteydi. Ancak çevre endometriuma göre PAX2 boyanma durumu ile MELF paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında, MELF paterni olan ve olmayan grupların her ikisinde PAX2 çevre endometriuma göre azalmış olduğundan Pearson ki-kare testi ile anlamlı ilişki bulunamamıştır*(p=0,2)*. Miyometrial invazyon durumu "yok"," ½'den az","½'den fazla" olarak sınıflandırıldı. Kruskal-Wallis istatistiksel yöntemi ile değerlendirildiğinde tümör dokusunun PAX2 boyanma skorları ve miyometrial invazyon derinliği arasında anlamlı fark gösterilmedi*(p=0,369)*. Tüm dokularda PAX2 boyanma skorları benzer olup, sağlam dokuya göre azalmıştı. Miyometrial invazyon ile PAX2'nin çevre endometriuma göre durumu karşılaştırıldığında ise anlamlı fark izlenmemiştir*(p=0,083)*. İnvazyon paternleri ile PAX2 skorları karşılaştırıldığında infiltratif ve ekspansil invazyon gösteren tümörler benzer boyanma skorlarına sahipti ve anlamlı fark yoktu*(p=0,330)*. Hem infiltratif hem ekspansil invazyon paterni gösteren tümörlerde PAX2 boyanması çevre endometriuma göre azalmıştır ve anlamlı fark

bulunmamıştır*(p=0,211)*.Çevre endometrium histopatolojisi ile PAX2 skorları karşılaştırıldığında hiperplazik endometriumdan gelişen tümörlerle, atrofik endometriumdan gelişen tümörler arasında anlamlı fark gösterilememiştir*(p=0,317)*. Her iki endometrium zemininde gelişen tümörlerin PAX2 skorları benzerdir ve çevre endometriuma göre boyanması azalmıştır*(p=0,332)*.

Tablo 3-9: Prognostik Faktörlerle PAX2 Kıyaslamasının Karşılaştırılması

	PAX2 kıyas*		P Değeri
	artmış	azalmış	
LVSİ			
Yok	0(%0)	47(%100)	
Var	1(%12,5)	7(%87,5)	0,145**
MELF			
Var	1(%9,1)	10(%90,9)	
yok	0(%0)	44(%100)	0,2**
Miyometrial invazyon			
Yok	0(%0)	10(%100)	
½'den az	0(%0)	36(%100)	
½'den fazla	1(%11,1)	8(%88,9)	0,083***
İnvazyon Paterni			
İnfiltarif	1(%5,9)	16(%94,1)	
Ekspansil	0(%0)	26 (%100)	0,211*
Çevre endometrium			
Hiperplazik	0(%100)	24(%100)	
Atrofik	1(%3,8)	25(%96,2)	0,332**

*PAX2 boyanmasının çevre endometriuma göre boyanması kıyaslanmıştır

Tablo 3-10:PAX2 Skorlarının Prognostik Faktörlerle Karşılaştırılması

	Sayı (n)	Median PAX2 skoru	Minimum PAX 2 skoru	Maksimum PAX2 skoru	P değeri
Tümör boyutu					
<1 cm	22	0,55	0	4	
>1 cm	35	0,00	0	6	0,980*
Miyometrial invazyon					
Yok	10	0,60	0	4	
½'den az	38	0,00	0	4	
½'den fazla	9	0,00	0	5	0,369**
LVSİ* **					
Var	10	0,00	0	5	
Yok	47	0,00	0	4	0,261*
MELF** **					
Var	11	0,00	0	5	
Yok	46	0,00	0	4	0,007*
İnvazyon paterni					
Ekspansil	27	0,00	0	4	
İnfiltratif	18	0,00	0	5	0,330*
Çevre endometrium	25	0,00	0	4	
Hiperplazi	27	0,00	0	5	0,317*
Atrofi					

* Mann Whitney U ile hesaplanmıştır

**Kruskal Wallis ile hesaplanmıştır.

***LVSİ:lenfovasküler invazyon

****MELF:mikrositik, elonge,fragmante patern

4.TARTIŞMA

Endometrium kanseri kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Kadınların %2-3'ü yaşamları boyunca endometrium kanseri olacaktır.[1,2] Özellikle serviks kanserinin tarama yöntemleri ile azaltılması, endometrium kanserine verilen önemi arttırmıştır. İngiltere'de 2015 yılında 9000 yeni endometrium kanseri vakası bildirilmiş olup, veriler endometrium kanserinin üzerinde durulması gereken bir hastalık olduğunu vurgulamaktadır.[72] 2016 yılıda Cancer Epidemiology dergisinde yayınlanan aralarında İzmir'inde olduğu çok merkezli bir çalışmada Türkiye'de kadınlar arasında %6.1oran ile endometrium kanseri 4. Sırada bulunmuştur.[92] Amerika Birleşik Devletleri'nde 2017 yılında 61,380 yeni endometrium kanseri tanısı ve 10920 endometrium kanserine bağlı ölüm öngörülmektedir.[73]

Endometrium kanseri için rutin tarama önerilmemektedir.[33,34] Rutin Papanicolaou (Pap) testi endometrial sitoloji için nonspesifiktir ve kullanışlı değildir.[33-37] Uterusun ultrasonografik muayenesi ve endometrial biyopsi tarama için oldukça pahalı görünmektedir

Endometrioid adenokarsinom endometrium kanserinin en yaygın tipidir. Tüm endometrial kanserlerin %80'ini oluşturur. Çoğunlukla atipik endometrial hiperplazi zemininden gelişir. Genellikle grade1 ve grade 2 tümörlerdir. Patolojik olarak azalmış stromal zeminde glandların düzensiz dizilimi ile karakterizedir. Genişlemiş çekirdek ve kromatin kümelenmesi, geniş papiller çıkıntılar ve skuamöz epitel diferansiasyonu mevcuttur. Adenokarsinom diferansiasyonu ve tümör evresi prognostik olarak önemlidir.

Endometrium kanserlerinde histolojik grade'in prognoz ile güçlü bir ilişkisi vardır. Beş yıllık sağkalım grade 1 tümörlerde %92, grade 2 tümörlerde %86 iken, grade 3 tümörlerde bu oran %64'e düşmektedir. Bununla birlikte, nüks oranları grade 1 tümörlerde %7.7, grade 2 tümörlerde %10.5 ve grade 3 tümörlerde %36.1 olarak bulunmuştur. Artmış tümör anaplazisi, derin miyometrial invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz ile de ilişkilidir. [4,61]

Bu çalışma retrospektif olarak 57 hasta üzerinde yapıldı. Kontrol grubu olarak tamamı endometrial örnekleme yapılan ve patoloji sonucu benign hiperplazi olan 34 hasta seçildi. Hasta ve kontrol grupları, yaş, parite, diyabet, hipertansiyon, menopoz durumu, bcl-2 ve PAX2 skorları yönünden karşılaştırıldı. Endometrium kanseri tanısı alan hastaların yaş

ortalaması 58,7±8,5 SD, kontrol grubunun ise 45,5±7.25 SD idi. Kanser tanısı alan hastaların yaş ortalaması anlamlı olarak yüksekti.

Demografik veriler literatür bilgileri ile karşılaştırıldığında Adrian A. Suarez ve arkadaşlarının 2016 yılında 356 hasta üzerinden yaptıkları çalışmada endometrium kanserini diabet ve hipertansiyon ile ilişkilendirmişler, hastaların %60,5'unda diabetes mellitus, %49'unda hipertansiyon olduğunu belirtmişlerdir. Özellikle tip 1 endometrium kanserinde bu risk faktörlerinin aşikar olduğu, tip 2 endometrium kanserinde ise daha az görüldüğü vurgulanmıştır.[32,73]Diabetes mellitus artmış endometrium kanseri sıklığı ile ilişkilidir. İnsulin benzeri büyüme faktörü 1 seviyelerinin yüksekliği artmış östrojen düzeyi ile birlikte neoplastik potansiyeli arttırarak endometrium kanserine zemin hazırlar. Diabet endometrium kanseri riskini 2.8 kat arttırır. Bizim sonuçlarımızda diabetes mellitus oranı %36,8, hipertansiyon oranı ise %61,4 idi ve hipertansiyon açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark mevcuttu.($p<0,01$ sırasıyla %61,4-%38,4)

Endometrium kanseri, olguların %75'inde evre I'de tespit edilmektedir. Evre I tümörlerde cerrahi tedavi ile elde edilen sağkalım oranı %85-90 olarak bildirilmektedir. Bununla birlikte, erken evre ve iyi prognozlu olduğu düşünülen ve radyoterapi ya da kemoterapi gibi adjuvan tedavilere gerek duyulmayan hastaların yaklaşık %10-15'inde takip sırasında nüks görülmektedir, bu olgular kurtarma kemoterapisine zayıf cevap vermektedir ve bazı hastalar hastalık nedeniyle kaybedilmektedir. Ne yazık ki nükslerin sağaltımı zor olmaktadır. Bu olguların değerlendirilmesinde kötü prognozu ortaya koymak için kolay uygulanabilir, ucuz ve hızlı sonuç veren ek prognostik belirteçlere ihtiyaç olduğu açıktır. Son dönemde gelişmekte olan genomik faktörler, özellikle transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonundaki değişimlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi, kötü prognozun belirlenmesinde ve adjuvan tedaviye ihtiyacı olan hastaların tespitinde umut verici görünmektedir. Bu yöntemler, endometriyal örneklerin değerlendirilmesi yolu ile hem cerrahinin planlanmasında, hem de cerrahi sonrası adjuvan yöntemlere olan ihtiyacın ortaya koyulmasında kullanılabilirler. Son dönemde üzerinde çalışılan iki immünohistokimyasal yöntem, PAX2 geni ve bcl-2 genlerine ait proteomiklerin ekspresyonundaki değişikliklerin tespit edilmesi esasına dayanır.

Evre endometrium kanserinde en önemli prognostik faktördür. Jeppesen MM ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı kohort çalışmasında erken evre endometrium kanserlerinde 5 yıllık beklenen yaşam yüzdesi evre 1A için %87,5, evre 1B için %77,5 ve

evre 2 için %69 bulunmuştur.[74] Örneklememizde hastaların %84,2'si evre 1A olarak bulunmuş ve ek tedavi almadan hastalık remisyonla sonuçlanmıştır. 5 yıllık takiplerinde 2 hasta ek morbid hastalıklar nedeniyle kaybedilmiştir. Birincil neden olarak endometrium kanseri nedeniyle ölen hasta yoktur.

Endometrium kanserinde bir çok genetik mutasyon çalışılmıştır. Bunlardan birisi çoğunlukla tip 1 endometrium kanserlerinde görülen PTEN inaktivasyonudur. Endometrium kanserlerinde PTEN ekspresyonu çoğunlukla azalmış olarak görülmektedir. Evre ve histolojik grade'den bağımsız bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. İyi prognostik faktörler arasındadır.[75-77]

Saito T ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada E-cadherin ekspresyonu atipisiz hiperplazilerde normal olarak izlenirken, atipi li hiperlazilerde %40 değiştiği görülmüş, ve atipili hiperplazilerin endometrium kanserine dönüşümünde etkili olduğu öngörülmüştür. [78]

Tashiro H. ve arkadaşları seröz karsinoma ilerleyecek olan endometrial intraepitelyal tümörlerin %80'ninde p53 mutasyonu olduğunu ve p53 mutasyonunun seröz karsinomlara ilerlemede bir belirteç olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir.[79] Buna karşılık Matias-Guiu X. ve arkadaşları endometrioid karsinomların p53 mutasyonu olması ile birlikte seröz karsinoma dönüebileceğini ve endometrioid ve seröz karsinomların mix olabileceğini iddia etmiştir. [80]

Endometrium kanserinde K-ras mutasyonu %19-46 oranında gösterilmiştir.En sık tip 1 endometrium kanserlerinde görülürken, tip 2 endometrium kanserlerinde neredeyse hiç görülmektedir. Endometrial hiperplazilerde de K-ras mutasyonlarının değişik oranlarda saptanması K-ras'ın endometrial kanserleri öngörmede belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.[81,82]

Bcl2 ailesi proteinleri mitokondriyal yolağa ait proteinlerdir.[13,14] Bcl2 ailesinin üyeleri pro-apoptotik veya anti-apoptotik çalışabilirler. Kanser oluşumunda kilit rol oynamaktadırlar. Pro-apoptotik olan BAX, BAK ve BAD genlerinin kanser önleyici davranış inanılırken, bcl-2 geni apoptozu önleyerek kanser oluşumuna katkıda bulunur.[13]Bcl-2 mitokondrial membran geçirgenliğini azaltarak proliferatif endometrial glanduler epitel hücrelerinin apoptozisini önler. Mitokontrial sitokrom c sitozole salınamaz ve proteolitik enzimlerin aktivasyonu engellenir. BAX buna karşıt olarak mitokondrial membran permeabilitesini arttırır ve proteolitik enzim aktivasyonunu kolaylaştırır. Kontrolsüz östrojen maruziyeti bcl-2

ekspresyonunu arttırarak Bcl-2/BAX oranını bozar ve prekanseröz lezyonlar veya adenokanser oluşumuna neden olur. [88]

Bir çok çalışma farklı malignitelerde p53 ile bcl-2'nin korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır.[83] Bcl-2 gen ailesi proteinleri mitokontrial permeabiliteyi kontrol ederek apoptozisi düzenler. Bcl-2 ekspresyonunun küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde, kolorektal kanserlerde ve leiomiyosarkomlarda iyi prognozla ilişkisi gösterilmiştir.[84-86]Shukla S. Ve arkadaşları 2014 yılında serviksin malign ve premalign lezyonlarında bcl-2 ve p53 ekspresyonlarını karşılaştıran bir çalışma yapmış ancak hastalığın ilerleyişi ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı fark bulamamıştır.[87]Endometrial dokularda yapılan bcl-2 ekspresyonu çalışmalarında birbiri ile çelişkili sonuçlar mevcuttur ancak genel görüş endometrium kanserinde bcl-2 ekspresyonunun azaldığı yönündedir. [88-100]Bizim çalışmamızda endometrium kanseri hastalarında benign hiperplazi olgularına göre bcl-2 ekspresyonları aşikar şekilde azalmıştır.($p<0,01$)

Paired box(pax) 2 embriyogenezde kritik rol oynayan bir transkripsiyon faktörüdür. PAX2 geni, 10q22.1-q24.3 bölgesinde lokalizedir ve 12 eksondan oluşur.[9] Santral sinir sistemi ve genitoüriner sistem organlarının gelişiminde üretilir.[10] PAX2 endometrial hücre proliferasyonunda anahtar rol oynar. Tamoksifenin indüklediği östrojen bağımlı endometrium kanserlerinde in vitro olarak PAX2 aktivasyonu gösterilmiştir. [101]Genitoüriner sistem kanserleriyle PAX2 yakından ilişkili bulunmuştur.

Stewart CJ ve Crook ML'nin 2015 yılında yaptığı çalışmada endometrium kanserinde PAX2 ekspresyonu kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu yayınlanmıştır.[91] Jonier, Amy K.M.D ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada endometrial neoplazilerin WHO ve EIN sınıflandırmasında PAX2 ekspresyonunu incelemiş, WHO 1994 klasifikasyonu ile PAX2 ekspresyonu arasında korelasyon bulmamış ancak EIN olgularında PAX2 ekspresyonunun azalması ilişkili bulunmuş, maligniteye ilerlemede PAX2 ekspresyonun azalmasının bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermiştir. [92]Kahraman K. ve arkadaşları ise 2012 yılında hiperplazik ve kanserli endometrium dokularında PAX2 ekspresyonunu incelemişler ve bizim çalışmamızın aksine PAX2 ekspresyonunun kanserli dokuda arttığını iddia etmişlerdir.[93]

Markowska A. Ve arkadaşlarınının 2013 yılında diabetes mellitus ve endometrium kanserinin birlikte bulunduğu hastalarla diabetes mellitusu olmayan endometrium kanseri

hastalarında PAX2 ekspresyonunu karşılaştırdığı çalışmada; PAX2 ekspresyonu açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.($p>0,05$)[94]

Ordóñez NG'nin 2012 yılında yayınladığı rewiev'de PAX2'nin endometriumun seröz karsinomu ve over seröz karsinomunun mezotelyoma ile ayırt edilmesinde faydalı olduğunu belirtmiş ancak endometrium adenokanserlerle ilgili bilgi vermemiştir.[95]Quick CM. ve arkadaşları EİN vakalarında PAX2 ekspresyonu çalışmışlar ve EIN tanısında PAX2 ekspresyonun azalmasının değerli olduğunu bulmuşlardır.EIN; endometrium kanserine öncül premalign lezyonların tanısıdır.[96]

PAX 2 ekspresyonu kanserli dokularda sağlam kontrol dokularına göre anlamlı olarak azalmıştır.($p<0,01$) Literatürde PAX 2 ile ilgili bilgiler çelişkili olmakla birlikte hem arttığı hem azaldığı yönünde çalışmalar yayınlanmıştır.[94-96] Biz sağlam dokuya göre kanserli dokuda PAX2 ekspresonunun azaldığını gördük. Ancak prognoza etkisi üzerine diğer prognostik faktörlerle karşılaştırıldığında MELF paterni haricindekilerle anlamlı korelasyon gösterilmemiştir. MELF paterni ile PAX2 ekspresyonu arasında ise anlamlı istatstiksel korelasyon izlenmiştir. Yine bir hasta hariç hepsinin remisyonda olması, hastalık nedeniyle ölen hasta bulunmaması çalışmanın tek histolojik grade üzerinde yapılması kısıtlayıcı faktörler arasında görülmektedir. Dolayısıyla uterusun endometrioid adenokanseri grade 1 olgularında rutin PAX 2 immunohistokimyasal boyanmasını önermemekle birlikte MELF paterni mevcut olah hastalarda PAX 2 ekspresyonu değerlendirilmesinin lenf nodu tutulumu ve lenfovasküler alan invazyonunun tespiti açısından faydalı olabileceğini düşünmekteyiz.

Patolojik olarak son yıllarda gündeme gelen kriterlerden olan MELF paterni ile Bcl 2 ekspresyon skorlarınınartmış olması anlamlı olarak tespit edilmiştir. MELF paterni literatürlerde kötü prognostik faktör olarak geçmekte ve özellikle ailesel nonpolipozis koli ve Lynch sendromlarında hastaların %50'sinde kolon kanserinden önce endometrium kanseri çıkması ve bu hastalarda MELF paterninin yüksek/var olarak saptanması bu konuyu önemli hale getirmektedir. MELF paterni ile aynı zamanda lenfovasküler invazyonda bizim çalışmamızda korale ve anlamlı saptanmıştır($p<0,01$). Bu da MELF paterninin kötü prognostik faktörler arasında olduğunu bizim açımızdan desteklemektedir. Aynı zamanda bizim çalışmamızda MELF paterni bulunan hastalarda bcl-2 skoru, MELF paterni bulunmayanlara göre sınırda anlamlı olarak yüksek hesaplanmıştır($p=0,05$) PAX2 skorları ile MELF paterni olan ve olmayan grupları karşılaştırdığımızda ise MELF paterni olan grupta

PAX2 ekspresyonlarının anlamlı derecede yüksek olduğunu saptadık.(p=0,007) ancak çevre endometriuma göre PAX2 boyanma durumları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark yoktu.(p=0,2) Sonuç olarak MELF paterninde hem bcl-2 hem de PAX2 skorları göreceli olarak artmakla birlikte çevre endometriuma göre her iki durumda ekspresyonu azalmış izlenmektedir. Sağlam dokuda hem PAX2, hem bcl-2 skorları tümör dokusuna göre artmıştır.

LVSİ evrelendirmede yer almayan ancak prognostik faktör olarak kabul edilen bir parametredir. Lenfovasküler invazyon grade 1 tümörlerde endometrium kanseri histolojik tiplerinden bağımsız olarak rekürrens ve mortaliteyle ilişkilidir.Hanson MB ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada grade 1 tümörlerde lenfovasküler invazyon oranı %2, yüzeyel miyometrial invazyonda %5, grade 3 tümörlerde %42 ve derin miyometrial invazyonda %70 olarak raporlanmıştır. [65] Bizim çalışmamızda miyometrial invazyonu olmayan hastalarda (n=10) hiç lenfovasküler invazyon yoktu. ½'den az invazyon olanlarda bu oran %10,5(n=4/38) , ½'den fazla miyometrial invazyon varlığında ise %66,7(n=6/9) idi. Fakat gruplar arasında bcl-2 skorları arasında anlamlı fark mevcut değildi. (p=0,257) PAX2 skorları ile de anlamlı fark gösterilemedi.(p=0,145) her iki grupta hem bcl-2 hem PAX2 ekspresyonu çevre endometriuma göre azalmıştı.

Tümör boyutu da endometrium kanserinde prognozu etkileyen faktörlerdendir. 2 cm'den küçük tümörler lenf nodu yayılımı açısından daha düşük riske sahipken(%4), 2 cm'den büyük tümörlerde bu oran %15'e çıkmıştır. Eğer tümör tüm uterin kaviteyi kaplıyorsa lenf nodu metastazı olasılığı %35'tir. Buna benzer olarak 5 yıllık sağkalımda 2 cm'den küçük tümörlerde %98, 2 cm'den büyük tümörlerde %84, bütün uterin kaviteyi dolduran tümörlerde ise %64 bulunmuştur.[94] biz tümör boyutunu 1 cm'den büyük ve 1 cm'den küçük olarak sınıfladık. Tümör boyutu 1 cm'den küçük olan 22 hasta var iken, 1 cm'den büyük olan 35 hasta vardı. Bcl-2 skorları hasta gruplarına göre karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemişti(p=0,594). PAX2 ekspresyonu içinde aynı durum geçerli olarak bulundu(p=0,98)

Miyometrial invazyon endometrium kanserinde evreyi değiştiren, aynı zamanda lenf nodu metastazı ile birlikte beklenen yaşam süresini düşüren prognostik faktörlerdendir.[98]Kaku T. Ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada non invazif veya yüzeyel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım %90 iken derin miyometrial invazyonda %60'a düşmektedir.[91] Bu bilgiler ışığında biz miyometrial invazyon ile bcl-2 skorlarını karşılaştırdık. Miyometrial invazyon

olmayanlarda bcl2 çevre endometrium tümör boyanmaları kıyaslandığında %90'nında tümör dokusu boyanması çevre endometriuma göre azalmıştı. ½ den fazla miyometrial invazyon olanlarda ise bu oran %66'ya düşmekteydi.(p=0,045) Ancak bcl-2 skorları karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı. (p=0,832) PAX2 ekspresyonu ile miyometrial invazyon durumu arasında da ilişki bulunamadı.(p=0,369) çevre endometrium dokusu ile tümör dokusu PAX2 ekspresyonu karşılaştırıldığında da anlamlı istatistiki fark yoktu(p=0,083)

Hasta ve kontrol grupları incelendiğinde malign tümöral gelişim göstermeyen dokularda yani benign hiperplazilerde bcl-2 ve PAX2 skorları kanserli dokuya göre daha yüksek izlenmektedir.

Ancak endometrium kanseri grade 1 olan olguların histopatolojik incelenmesinde belirlenen prognostik faktörlerle bcl-2 ve PAX2 skorları değerlendirildiğinde bcl-2 ve PAX2'yi prognostik faktör olarak değerlendiremeyeceğimizi bu çalışmada saptadık. MELF paterni'nde skorlar daha yüksek çıkmış olsa da örneklem sayımızın az olması bu bulgunun daha geniş örneklem gruplarında çalışılması gerektiğini göstermektedir. Miyometrial invazyonu ½'den fazla olan hastalarda da bcl-2 skorları daha yüksek saptanmıştır. Aslında kanser dokusunda bcl-2 ve PAX2 skorları azalsa da, bu iki kötü prognostik faktörle ile birlikte artması; ekspresyondaki artışın kötü prognozla birlikte olabileceğini akıllara getirmektedir.

Uterusun endometrioid adenokanseri grade 1 tanılı olgularda 5 yıllık sağkalımın yüksek olması, hastalığın kendisinin oldukça iyi prognozlu olması ve bizim çalışma grubumuzda primer olarak endometrium kanserinden ölen hasta olmaması, nüks olan hasta sayısının yanlızca bir olması çalışma sonuçlarımızı kısıtlamıştır.

5.SONUÇ ve ÖNERİLER

Endometrium adenokarsinomu kadın genital sisteminin en sık görülen malignitesidir. Kadınlarda meme, akciğer ve kolorektal kanserlerin ardından 4. sırada yer almaktadır. Kadınların %2-3'ünde endometrium kanseri ortaya çıkmaktadır.

Son dönemde gelişmekte olan genomik faktörler, özellikle transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonundaki değişimlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi, kötü prognozun belirlenmesinde ve adjuvan tedaviye ihtiyacı olan hastaların tespitinde umut verici görünmektedir. Bu yöntemler, endometriyal örneklerin değerlendirilmesi yolu ile hem cerrahinin planlanmasında, hem de cerrahi sonrası adjuvan yöntemlere olan ihtiyacın ortaya koyulmasında kullanılabilirler. Son dönemde üzerinde çalışılan iki immünohistokimyasal yöntem, PAX2 geni ve bcl-2 genlerine ait proteomiklerin ekspresyonundaki değişikliklerin tespit edilmesi esasına dayanır.

Hasta ve kontrol grupları incelendiğinde malign tümöral gelişim göstermeyen dokularda yani benign hiperplazilerde bcl-2 ve PAX2 skorları kanserli dokuya göre daha yüksek izlenmektedir. Ancak endometrium kanseri grade 1 olan olguların histopatolojik incelenmesinde belirlenen prognostik faktörlerle bcl-2 ve PAX2 skorları değerlendirildiğinde bcl-2 ve PAX2'yi prognostik faktör olarak değerlendiremeyeceğimizi bu çalışmada saptadık.

Bcl-2 ve PAX2 sağlam doku ile kanser dokusunu ayırmada anlamlı görünürken, prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6.ÖZET

Amaç: Endometrium adenokarsinomu grade 1 olgularında bcl-2 ve PAX2 ekspresyonlarının prognoza etkisini saptamak

Gereç ve Yöntem: Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından numaralı bilimsel araştırma projesi olarak desteklendi ve etik kurul onayı alındı. Bölümümüzde blokları olan, tanısal açıdan sorun içermeyen 57 vaka çalışmaya dahil edildi. Veriler IBM SPSS Statistics 21 istatistiksel veri programı ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile hasta grup arasındaki bcl2 ve PAX2 immunohistokimyasal boyanma skorları Mann Whitney U istatistiksel yöntemi ile karşılaştırıldı. Bcl2 ve PAX2'nin diğer prognostik faktörlerle karşılaştırılması ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher's Exact Testi ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında Spearman korelasyon testi ile normal olduğunda Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda kontrol grubu ile endometrium kanseri karşılaştırıldığında hem bcl-2 hem PAX2 için ekspresyon anlamlı şekilde azalırken($p<0,01$), tümör boyutu, miyometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ile anlamlı ilişki yoktur. MELF paterni saptanan hastalarda bcl-2 ve PAX2 skorları anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

Sonuç: Son dönemde gelişmekte olan genomik faktörler, özellikle transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonundaki değişimlerin immünohistokimyasal değerlendirilmesi, kötü prognozun belirlenmesinde ve adjuvan tedaviye ihtiyacı olan hastaların tespitinde umut verici görünmektedir. Bu yöntemler, endometriyal örneklerin değerlendirilmesi yolu ile hem cerrahinin planlanmasında, hem de cerrahi sonrası adjuvan yöntemlere olan ihtiyacın ortaya koyulmasında kullanılabilirler. Bcl-2 ve PAX2 sağlam doku ile kanser dokusunu ayırmada anlamlı görünürken, prognostik faktör olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: endometrium kanseri, PAX2, Bcl-2

7.ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to determine the effect of bcl-2 and PPAX2 expressions in Grade 1 endometrium adenocarcinoma cases

Material and Method: All Grade 1 endometrium adenocarcinoma cases reported in Kocaeli University Medical Faculty between the years of 2009 -2012 were included in the study. 57 cases which were diagnostically proper and whose blocks were present in our department. The data was evaluated with IBM SPSS statistics 21 statistical data software. Bcl-2 and PAX2 immunohistochemically staining scores of the control group and the patient group were compared with a Mann Whitney U test. The comparison of Bcl-2 and PAX2 to other prognostic factors was evaluated with Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests. Nominal variables were evaluated with Pearson Ki-square test or Fisher's exact test. The relationship between the constant variables was evaluated with Spearmen correlation test when the distribution wasn't normal and was evaluated with Pearson correlation test when the distribution was normal. The results were statistically significant when $p<0.05$.

Results: In our study when the control group and endometrium cancer patients were compared, both bcl-2 and PAX2 expressions were significantly decreased ($p<0.01$), tumor size, myometrial invasion, lenfovascular invasion were not significantly related. Bcl2 and PAX2 scores were determined significantly higher in patients who had MELF pattern.

Discussion: In recent years, developing genomic factors, especially immunohistochemically evaluating the change of the expressions of transcription factors are promising in determining bad prognosis and identifying patients who need adjuvant treatment. These methods can be used both in the planning of the surgery and revealing the need for the adjuvant methods after the surgery by evaluating the endometrial samples. Although bcl-2 and PAX2 were significant in distinguishing the healthy tissue from the cancer tissue, in order to use them as prognostic factors, more studies are necessary.

Key words: endometrium cancer, paired box gene 2, bcl-2

8.KAYNAKÇA

[3]N.Bansal, V.Yendluri, R. M.Wenham. The molecular biology of endometriyal cancers and the implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies. Cancer Control. 2009;16:8-13,2009.

[4] P.Uhar. Prognostic factors in endometriyal carsinoma. J Obs Gyn Res. 2008;34:776-783

[6]Parazzini, F., et al., The epidemiology of endometriyal cancer. Gynecol Oncol. 1991; 41(1):1-16.

[7]Muratovska A[1], Zhou C, He S, Goodyer P, Eccles MR. Oncogene. 2003 Sep 11;22(39):7989-97.Paired-Box genes are frequently expressed in cancer and often required for cancer cell survival.

[8]Stuart ET, Gruss P. PAX: developmental control genes in cell growth and differentiation.Cell Growth Differ. 1996 Mar;7(3):405-12. Review.

[9]Zhang LP, Shi XY, Zhao CY, Liu YZ, Cheng P. Chin J RNA interference of pax2 inhibits growth of transplanted human endometriyal cancer cells in nude mice.Cancer. 2011 Jun;30(6):400-6.

[10]Patrício P[1], Ramalho-Carvalho J, Costa-Pinheiro P, Almeida M, Barros-Silva JD, Vieira J, Dias PC, Lobo F, Oliveira J, Teixeira MR, Henrique R, Jeronimo C. J Deregulation of PAX2 expression in renal cell tumours: mechanisms and potential use in differential diagnosis.Cell Mol Med. 2013 Aug;17(8):1048-58. doi: 10.1111/jcmm.12090. Epub 2013 Jul 26.

[11]Caiyun G. Li 1 and Michael R. Eccles PAX genes in cancer; friends or foes 2* 1 Department of Pediatrics, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA 2 Developmental Genetics and Pathology Laboratory, Department of Pathology, Dunedin School of Medicine, University of Otago, Dunedin, New Zealand

[12]Zhang HS[1], Yan B, Li XB, Fan L, Zhang YF, Wu GH, Li M, Fang J(2012)PAX2 protein induces expression of cyclin D1 through activating AP-1 protein and promotes proliferation of colon cancer cells.J Biol Chem. 2012 Dec 28;287(53):44164-72. doi: 10.1074/jbc.M112.401521. Epub 2012 Nov 7.

[13]Chao DT[1], Korsmeyer SJBCL-2 family: regulators of cell death.Annu Rev Immunol. 1998;16:395-419.

[14]Bukholm IK, Nesland JM.Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas.Virchows Arch. 2000 Mar;436(3):224-8.

[15]Linjawi A, Kontogiannea M, Halwani F, Edwardes M, Meterissian S.Prognostic significance of p53, bcl-2, and Bax expression in early breast cancer.J Am Coll Surg. 2004 Jan;198(1):83-90.

[16]Zhang R, He Y, Zhang X, Xing B, Sheng Y, Lu H, Wei Z.Estrogen receptor-regulated microRNAs contribute to the BCL2/BAX imbalance in endometriyal adenocarcinoma and precancerous lesions.Cancer Lett. 2012 Jan 28;314(2):155-65. doi: 10.1016/j.canlet.2011.09.027

[17]Antonsson B, Martinou JC.The Bcl-2 protein family.Exp Cell Res. 2000 Apr 10;256(1):50-7.

[18]Siegel RL, Miller KD, Jemal AJA Cancer Statistics, 2015 Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.

[19] Brinton LA, Berman ML, Mortel R , et al. Reproductive, menstrual and medical risk factors of endometriyal cancer; results from a case control study. Am J Obstet Gynecol. 1993;81:265-271

[20] Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Menstrual and reproductive factors and endometriyal cancer risk: Results from a populationbased casecontrol study in urban Shanghai. Int J Cancer. 2004;10;108(4):613-9.

[21] MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. Gynecol oncol. 1974;2:122-129

[22] Austin H, Austin JM Jr, Partridge EE ve ark. Endometriyal cancer, obesity andbody fat distribution. Cancer Research. 1991;51:568-572.

[23] Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. Lancet. 2008;16;371(9612):569-78.

[26] Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometriyal carcinoma. Int J Gynecol Obstet. 1995;49:241-257.

[27] Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometriyal carcinoma. Int J Gynecol Obstet. 1995;49:241-257.

[28] Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNAmismatch-repair genes . Int J Cancer. 1999;81:214-218

[29] Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometriyal cancer: a systematic review. Endocr Relat Cancer. 2010;17-263.

[30] Tao MH, Xu WH, Zheng W, Zhang ZF, Gao YT, Ruan ZX, Cheng JR, Gao J, Xiang YB, Shu XO. Oral contraceptive and IUD use and endometriyal cancer: a population-based casecontrol study in Shanghai, China. Int J Cancer. 2006;1;119(9):2142-7

[31] Parslov M, Lidegaard O, Klintorp S, et al. Risk factors among young women with endometriyal cancer: a Danish case-control study. Am J Obstet Gynecol. 2000;182:23.

[32]Jeppesen MM[1], Jensen PT[2], Gilså Hansen D[3], Iachina M[4], Mogensen O[5]The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study.Eur J Cancer. 2016 Dec;69:51-60. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.033. Epub 2016 Nov 4.

[33] Koss LG, Schreiber K, Oberlander SG, et al. Detection of endometriyal carcinoma and hyperplasia in asymptomatic women. Obstet Gynecol. 1984;64:1-11

[34] Abayomi O, Dritschilo A, Emami B, et al. The value of "rutine tests" in the staging evaluation of gynecologic malignancies: a cost effective analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1982;8:241-244

[35] Guidos BJ, Selvaggi SM. Detection of endometriyal adenocarcinoma with the ThinPrep Pap test. Diagn Cytopathol. 2000; 23:260.

[36] Schorge JO, Hossein Saboorian M, Hynan L, Ashfaq R. ThinPrep detection of cervical and endometriyal adenocarcinoma: a retrospective cohort study. Cancer. 2002; 96:338.

[37] Gu M, Shi W, Barakat RR, et al. Pap smears in women with endometriyal carcinoma. Acta Cytol. 2001; 45:555.

[38] Smith RA, Cokknides V, von Eschenbach AC, et al. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer. CA Cancer J Clin. 2002;52:8-22.

[39] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometriyal cancer. Obstet Gynecol. 2005; 106:413.

[40] Kimura T, Kamiura S, Yamamoto T, et al. Abnormal uterine bleeding and prognosis of endometriyal cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2004; 85:145.

[41] Seebacher V, Schmid M, Polterauer S, et al. The presence of postmenopausal bleeding as prognostic parameter in patients with endometriyal cancer: a retrospective multi-center study. BMC Cancer. 2009; 9:460.

[42] Stelmachow J. The role of hysteroscopy in gynecologic oncolog. Gyenecol Oncol. 1982;14:392-395.

[43] Clark TJ, Bakaour SH, Gupta JK, et al. Evaluation of outpatient hysteroscopy and ultrasonography in the diagnosis of endometriyal disease. Obstet Gynecol. 2002;99:1001-1007.

[44] Bourne TH, Campbell S, Steer CV, et al. Detection of endometriyal cancer by transvaginal sonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. Gynecol Oncol. 1991;40:253-259

[45] Granberg S, Wikland M, Karlsson B, et al. Endometriyal thickness as measured by endovaginal ultrasonography for identifying endometriyal abnormality. Am J Obstet Gynecol. 1991;164:47-52.

[46] Varner RE, Sparks JM, Cameron CD, et al. Transvaginal sonography of the endometrium in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1991;78:195-199

[47] Tarhan N.Ç., Aslan H. Jinekolojik kanserlerde bilgisayarlı tomografi. In: Ayhan A, ed. Jinekolojik Onkoloji: Güneş Publishing. 2012;105-115.

[48] Akin O., Mironov S., Pandit-Taskar N., Hann L.E. Imaging of uterine cancer. Radiol Clin North Am. 2007; 45:167-182.

[49] Freeman S, Aly MA, Kataoka MY et al. The Revised FIGO Staging System For Uterine Malignancies: Implications For MR Imaging. Radiographics. 2012; 32:1805-1827

[50] Barwick TD, Rockall AG, Barton DP, et al. Imaging of endometriyal adenocarcinoma. Clin Radiol. 2006;61:545-55.

[51] Parazzini F, LaVecchia C, Negri E, et al. Reproductive factors and risk of endometriyal cancer. Am J Obstet Gynecol. 1991;64:522-527

[52] Bohîlţea RE, Sajin M, Furtunescu F, Bohîlţea LC, Mihart A, Baros A, Anca AF.Clinical and pathological correlations in endometriyal pathology. J Med Life. 2015 Oct-Dec;8(4):552-62.

[53] Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Limbergen EV, Vergote I. Endometrial cancer. Lancet. 2005;366:491-500.

[54] Zaino R, Carinelli S G, Ellenson L H, Lyon. Tumours of the uterine Corpus: epithelial Tumours and Precursors. WHO. 2014;125–126.

[55] Brown L. Pathology of uterine malignancies. Clin Oncol. 2008;20:433-447.

[56] Christophenson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: a clinicopathologic study of clear cell carcinoma and secretory carcinoma. Cancer. 1982;49:1511-1523.

[57] Sherman ME, Bitterman P, Rosenshein NB, et al. Uterine serous carcinoma. Am J Surg Pathol. 1992;16:600-610.

[58] Hendrickson M, Ross J, Eifel P, et al. Uterine Papillary serous carcinoma: a highly malignant from of endometriyal adenocarcinoma. Am J Surg Pathol. 1982;6:93-108.

[59] Thomakos N, Galaal K, Godfrey KA, et al. Primary endometriyal squamous cell carcinoma. Arch Gynecol Obstet. 2008;278:177-180.

[60] Nilson PA, Koller O. Carsinoma of the endometrium in Norway 1957-1960 with special reference to treatment results Am j Obstet gynecol 1969;105:1099-1109

[61] Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, Poggensee LE, Schink JC, Miller DS. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of the endometrium.Obstet Gynecol. 1991 Jul;78(1):63-9.

[62]Homesley HD, Zaino R.Endometrial cancer: prognostic factors.Semin Oncol. 1994 Feb;21(1):71-8. Review

[63]Cahan B, Kim JH, Schultheiss TE, Wong JY, Chen YJ. Stage I and II Endometrial Adenocarcinoma: Analysis of 2009 FIGO Staging Revision and Impact on Survival by Adjuvant Therapy.Am J Clin Oncol. 2016 Feb 15.

[64] Saga Y, Imai M, Jobo T, Kuramoto H, Takahashi K, Konno R, Ohwada M, Suzuki M. Is peritoneal cytology a prognostic factor of endometrial cancer confined to the uterus? Gynecologic oncology. 2006;103(1):277-80.

[65] Hanson MB, van Nagell JR Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage I endometriyal cancer.. Cancer. 1985 Apr 15;55(8):1753-7.

[66] Fanning J, Evans MC, Peters AJ, Samuel M, Harmon ER, Bates JS. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. Gynecol Oncol. 1989 Mar;32(3):288-91.

[67] Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP.Pathologic models to predict outcome for women with endometriyal adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. Cancer. 1996 Mar 15;77(6):1115-21. Erratum in: Cancer 1997 Jan 15;79(2):422

[68]Lax SF. Molecular genetic pathways in various types of endometrial carcinoma: from a phenotypical to a molecular-based classification.2004 Mar;444(3):213-23. Epub 2004 Jan 28.
[68] Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, Mes-Masson AM, Samouelian V, Provencher DM, Rahimi K. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in FIGO grade I endometrioid endometrial cancer (EEC).Hum Pathol. 2016 Nov 15. pii: S0046-8177(16)30306-9. doi: 10.1016/j.humpath.2016.10.023.
[69]Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, Li Z, Backes FJ, Cohn DE, Cohen DW, Suarez AA. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas.Am J Surg Pathol. 2017 Jan;41(1):49-55.
[70] Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A.The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis.J Obstet Gynaecol. 2015 May;35(4):397-402. doi: 10.3109/01443615.2014.960827.
[71]Cancer Epidemiol. 2016 Oct;44:195-202. doi: 10.1016/j.canep.2016.06.004. Epub 2016 Aug 5.Cancer burden in four countries of the Middle East Cancer Consortium (Cyprus; Jordan; Israel; Izmir (Turkey)) with comparison to the United States surveillance; epidemiology and end results program.

[72]Siegel RL[1], Miller KD[2], Jemal A[3].CA Cancer J Clin. 2017 Jan;67(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21387. Epub 2017 Jan 5.Cancer Statistics, 2017.

[73]Suarez AA, Felix AS, Cohn DE Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century. Gynecol Oncol. 2016 Dec 16. pii: S0090-8258(16)31668-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.12.010.

[74]Jeppesen MM[1], Jensen PT[2], Gilså Hansen D[3], Iachina M[4], Mogensen O[5]. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence-A national cohort study.Eur J Cancer. 2016 Dec;69:51-60. doi: 10.1016/j.ejca.2016.09.033. Epub 2016 Nov 4.

[75] Risinger JI, Hayes K, Maxwell GL, Carney ME, Dodge RK, Barrett JC, Berchuck A (1998) PTEN mutation in endometrial cancers is associated with favorable clinical and pathologic characteristics. Clin Cancer Res 4:3005–3010

[76]Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Jacobs IJ, Lynch ED, Akslen LA, Das S (2001) PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. Int J Cancer 91:22–26

[77] Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W (1999) p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. Gynecol Oncol 74:468–471

[78] Saito T, Nishimura M, Yamasaki H, Kudo R (2003) Hypermethylation in promoter region of E-cadherin gene is associated with tumor dedifferention and myometrial invasion in endometrial carcinoma. Cancer 97:1002–1009

[79] Tashiro H, Isacson C, Levine R, Kurman RJ, Cho KR, Hedrick L (1997) p53 gene mutations are common in uterine serous carcinoma and occur early in their pathogenesis. Am J Pathol 150:177–185

[80] Matias-Guiu X, Catasus L, Bussaglia E, Lagarda H, Garcia A, Pons C, Munoz J, Arguelles R, Machin P, Prat J (2001) Molecular pathology of endometrial hyperplasia and carcinoma. Hum Pathol 32:569–577

[81]Semczuk A, Schneider-Stock R, Berbec H, Marzec B, Jakowicki JA, Roessner A. K-ras exon 2 point mutations in human endometrial cancer. Cancer Lett. 2001;164(2):207–12.

[82]Liu F. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwanese J Obstet Gynecol. 2007;46(1):26–32.

[83]Silvestrini R[1], Veneroni S, Daidone MG, Benini E, Boracchi P, Mezzetti M, Di Fronzo G, Rilke F, Veronesi U. The Bcl-2protein: a prognostic indicator strongly related to p53 protein in lymph node-negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst.1994 Apr 6;86(7):499-504.

[84] Kaklamanis L, Savage A, Whitehouse R, Doussis-Anagnostopoulou I, Biddolph S, Tsiotos P, Mortensen N, Gatter KC, Harris AL.Bcl-2 protein expression: association with p53 and prognosis in colorectal cancer.Br J Cancer. 1998 Jun;77(11):1864

[85] Fontanini G, Vignati S, Bigini D, Mussi A, Lucchi M, Angeletti CA, Basolo F, Bevilacqua G.Bcl-2 protein: a prognostic factor inversely correlated to p53 in non-small-cell lung cancer. Br J Cancer. 1995 May;71(5):1003-7.

[86] Zhai YL, Nikaido T, Orii A, Horiuchi A, Toki T, Fujii S. Frequent occurrence of loss of heterozygosity among tumor suppressor genes in uterine leiomyosarcoma. Gynecol Oncol. 1999 Dec;75(3):453-9.

[87]Shukla S, Dass J, Pujani M. p53 and bcl2 expression in malignant and premalignant lesions of uterine cervix and their correlation with human papilloma virus 16 and 18. South Asian J Cancer. 2014 Jan;3(1):48-53. doi: 10.4103/2278-330X.126524

[88]Chan WK, Mole MM, Levison DA, Ball RY, Lu QL, Patel K, Hanby AM.
Nuclear and cytoplasmic bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma.J Pathol. 1995 Nov;177(3):241-6.

[89]Niemann TH, Trgovac TL, McGaughy VR, Vaccarello L.bcl-2 expression in endometrial hyperplasia and carcinoma.Gynecol Oncol. 1996 Dec;63(3):318-22.

[90]Kapucuoglu N, Aktepe F, Kaya H, Bircan S, Karahan N, Ciriş M.
Immunohistochemical expression of PTEN in normal, hyperplastic and malignant endometrium and its correlation with hormone receptors, bcl-2, bax, and apoptotic index.Pathol Res Pract. 2007;203(3):153-62.

[91]Stewart CJ[1], Crook ML. PAX2 and cyclin D1 expression in the distinction between cervical microglandular hyperplasia and endometrial microglandular-like carcinoma: a comparison

with p16, vimentin, and Ki67.Int J Gynecol Pathol. 2015 Jan;34(1):90-100. doi: 10.1097/PGP.0000000000000107.

[92]Joiner AK[1], Quick CM, Jeffus SK. Pax2 expression in simultaneously diagnosed WHO and EIN classification systems. Int J Gynecol Pathol. 2015 Jan;34(1):40-6. doi: 10.1097/PGP.0000000000000185.

[93]Kahraman K[1], Kiremitci S, Taskin S, Kankaya D, Sertcelik A, Ortac F. Expression pattern of PAX2 in hyperplastic and malignant endometrium..Arch Gynecol Obstet. 2012 Jul;286(1):173-8. doi: 10.1007/s00404-012-2236-3. Epub 2012 Jan 25.

[94]Markowska A, Pawałowska M[1], Filas V, Korski K, Gryboś M, Sajdak S, Olejek A, Bednarek W, Spiewankiewicz B, Lubin J, Markowska J Does Metformin affect ER, PR, IGF-1R, β-catenin and PAX-2 expression in women with diabetes mellitus and endometrial cancer?Diabetol Metab Syndr. 2013 Dec 5;5(1):76. doi: 10.1186/1758-5996-5-76.

[95]Ordóñez NG[1]. Value of PAX2 immunostaining in tumor diagnosis: a review and update.Adv Anat Pathol. 2012 Nov;19(6):401-9. doi: 10.1097/PAP.0b013e318271a382.

[96]Quick CM, Laury AR, Monte NM, Mutter GL.Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia.Am J Clin Pathol. 2012 Nov;138(5):678-84. doi: 10.1309/AJCP8OMLT7KDWLMF.

[97]Monte NM[1], Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer.Cancer Res. 2010 Aug 1;70(15):6225-32. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-0149. Epub 2010 Jul 14.

[98]Lutz MH, Underwood PB Jr, Kreutner A Jr, Miller MC. Endometrial carcinoma: a new method of classification of therapeutic and prognostic significance. Gynecol Oncol.1978 Feb;6(1):83-94.

[99]Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H.Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1994 Dec;84(6):979-82.

[100]Anton-Culver H[1], Chang J[2], Bray F[3], Znaor A[3], Stevens L[4], Eser S[5], Silverman B[6], Nimri O[7], Pavlou P[8], Charalambous H[8], Demetriou A[8], Ward K[9], Ziogas A[2]. Cancer burden in four

countries of the Middle East Cancer Consortium (Cyprus; Jordan; Israel; Izmir (Turkey)) with comparison to the United States surveillance; epidemiology and end results program.Cancer Epidemiol. 2016 Oct;44:195-202. doi: 10.1016/j.canep.2016.06.004. Epub 2016 Aug 5.

[101]Wu H, Chen Y, Liang J, Shi B, Wu G, Zhang Y, Wang D, Li R, Yi X, Zhang H, Sun L, Shang Y.Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis.Nature. 2005 Dec 15;438(7070):981-7.

[102]Senol T, Polat M, Ozkaya E, Karateke A.Tumor Diameter for Prediction of Recurrence, Disease Free and Overall Survival in EndometrialCancer Cases.Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(17):7463-6.