

TC.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİUMUN HİPERPLASTİK LEZYONLARI VE MALİGN
TÜMÖRLERİNDE PAX2 VE PAX8 EKSPRESYONUNUN
HİSTOPATOLOJİK TANI VE SINIFLANDIRMAYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ULU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU

Manisa, 2016

TC.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİUMUN HİPERPLASTİK LEZYONLARI VE MALİGN
TÜMÖRLERİNDE PAX2 VE PAX8 EKSPRESYONUNUN
HİSTOPATOLOJİK TANI VE SINIFLANDIRMAYA KATKISI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur ULU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU

Manisa, 2016

Patoloji eğitimim ve tez hazırlığım boyunca bilgi ve deneyimini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan, bana patoloji dışında da hemen her konuda yardımcı olan, anlayış ve desteğini hep yanımda hissettiğim, bilgisine hayran olduğum ve her zaman kendime örnek alacağım tez danışmanım Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, eğitimime katkıları yanı sıra her durumda yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, sorduğu sorularla bende farkındalık oluşturan ve bana ışık tutan, enerjisine çok özendiğim Prof. Dr. Semin Ayhan'a, her konuda bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, bana yön veren Prof. Dr. Peyker Temiz'e, çalışkanlığı ve azmi ile bana örnek olan Prof. Dr. Nalan Neşe'ye, kısa süreli çalışmamızda bana bir şeyler veren Uzm. Dr. Ayça Tan'a, ilişkilerimizde dostluğun ön planda olduğu ve uyum içinde çalıştığımız, birbirimize her konuda destek olduğumuz, asistan arkadaşlarıma, eğitimim sürecindeki yardımlarını unutmayacağım, teknik destekleri olmasa bu tezi tamamlayamayacağım teknisyen ve arşiv çalışanlarına, tezimin immunohistokimyasal boyama aşamasında titizlikle çalışan Sadık Kaplan'a, hayatım boyunca bana hep yardımcı olan, zor anlarımda bana moral veren, eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen canım aileme sonsuz teşekkürler.

Dr. İlknur ULU

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Uterusun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
Vasküler Anatomi	4
Endometriumun Normal Siklusu	4
Proliferasyon Fazı	5
Sekresyon Fazı.....	5
Menstrüel Faz	7
Steroid Hormon, Steroid Hormon Reseptörü ve Endometrial Siklusa İmmunopeptidlerle Etkileşimi.....	7
Normal Endometriumda İmmunhistokimya	8
Postmenopozal Endometrium	8
Endometrial Hiperplaziler.....	9
Sınıflama ve Tanımlama	9
Klinik Özellikler	11
Hiperplazide Patolojik Bulgular	11
Endometrial Karsinomların Morfolojik Tipleri	15
Endometrioid Adenokarsinomlar.....	15
Skuamöz Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom	17
Sekretuar Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom.....	17
Endometrial Karsinomlarda FIGO Cerrahi Evrelemesi ve Prognostik Faktörler	19
PAX2	25
PAX8	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi.....	29
İmmunohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi	30
İstatistiksel Değerlendirme.....	30
BULGULAR	31
İmmunohistokimyasal Bulgular.....	34
PAX2'nin Değerlendirmesi.....	34
PAX8'in Değerlendirmesi	36

TARTIşMA	57
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	73
ÖZET	74
SUMMARY	76
KAYNAKLAR.....	78



KISALTMALAR

Bcl-2: B cell lymphoma (B hücreli lenfoma)

CD: Cluster of differentiation

DNA: Deoksiribonukleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

ER: Östrojen reseptörü

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

HER2 (HER-2/neu, c-erb-B2): İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2

H&E: Hematoksilen Eozin

HPV: Human papilloma virus

IHK: İmmunhistokimya

MIB-1: Mindbomb E3 Ubiquitin Protein Ligase 1

MSI: Mikrosatellit instabilite

Ort: Ortalama

PIK3CA: Fosfoinositid 3-kinaz

PIK3R1: Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 1

PTEN: Fosfataz ve tensin homoloğu

PR: Progesteron reseptörü

RCC: Renal hücreli karsinom

RNA: Ribonukleik asit

TTF-1: Tiroid transkripsiyon faktör

GİRİŞ

Endometrial karsinomlar genellikle karşılanmamış östrojenin etkisiyle oluşan endometrial hiperplazilerden gelişmektedir. Doğru klinik değerlendirmeler için bu zamana kadar endometrial hiperplazilerde değişik sınıflandırmalar yapılmıştır. 1994 DSÖ sınıflamasında endometrial hiperplaziler; basit atipisiz, basit atipili, kompleks atipisiz ve kompleks atipili olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Atipisiz hiperplazilerin benign bir patoloji olduğu, konservatif tedavi ile regrese olacağı ileri sürülürken, atipili hiperplazilerin büyük bölümünün invaziv karsinomla birlikteliği ya da bu lezyonlardan yıllar içinde invaziv kanser gelişebileceği düşünülmektedir. 2014 DSÖ sınıflamasında endometrial hiperplaziler iki kategoriye ayrılmıştır; atipisiz hiperplazi ve atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi.

PAX2 ve PAX8, organogenez ve embriyolojik gelişim sırasında eksprese edilen, eşleştirilmiş kutu gen ailesinin (PAX1'den PAX9'a kadar) üyelerindendir. Son çalışmalarda PAX proteinlerinin değişik malignitelerde kritik role sahip olduğu gösterilmiştir. Yakın zamanda PAX2'nin müllerian duktus türevleri (fallop tüpleri, uterus, serviks ve üst vajina) tarafından eksprese edilen bir belirteç olduğu açıklanmıştır. PAX8'in tiroid bezi, böbrek ve müllerian sistemin organogenezinde çok önemli bir transkripsiyon faktörü olduğu ve hücre proliferasyonunda gerekli bir rol oynadığı bildirilmiştir. Endometrial hiperplazilerin doğru sınıflandırılması sağaltıma yön vermek bakımından önemlidir. Ayrıca, özellikle PAX2'nin endometrium adenokarsinomlarının patogenezinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunduğu yönünde çalışmalar bulunmaktadır.

Araştırmamızda Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilen 2010-2015 yılları arasındaki, endometrial küretaj ve histerektomi materyallerinde, 10 proliferasyon fazında endometrium, 10 atrofik endometrium, 10 düzensiz proliferatif endometrium, 40 endometrial hiperplazi ve

50 endometrioid adenokarsinom olgusuna ait doku örneklerine PAX2 ve PAX8 uygulanmıştır. Çalışmamızda, atrofik endometriumdan tümöre dek uzanan yelpazedeki olgularda PAX2 ve PAX8'in anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini sınamayı amaçladık.



GENEL BİLGİLER

Uterusun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Endometrium ve myometrium mezodermal orijinli olup sekizinci ve dokuzuncu postovulatuvar haftalarda, müllerian (paramezonefrik) duktusların füzyonuna sekonder olarak şekillenir. Serviksin genellikle müllerian orijinli olduğu düşünülmektedir. Serviksin müköz membranının ürogenital sinüsten köken aldığı söylenmekle birlikte müllerian ve sinüs dokusunun katkısı belirsiz kalmaktadır (1). Gebeliğin 20. haftasına kadar endometrium, kalın fibroblastik stromal bir tabaka ile desteklenen tek sıralı silindirik epitelden oluşmaktadır. 20. haftadan sonra, yüzey epiteli, altında yatan stromaya invagine olur ve bezleri oluşturarak altta bulunan myometriuma doğru uzanır. Doğumda, korpus ve serviks segmenti bulunan uterus yaklaşık 4 cm uzunluktadır ve uterusun çoğunluğu serviksten oluşur. Endometriumun kalınlığı 0,5 mm'den azdır, yüzey epiteli ve bezler, proliferatif ya da sekretuar aktivitesi olmayan, postmenopozal kadındaki inaktif endometriuma benzer biçimde alçak silindirik ya da küboidal epitelle döşelidir.

Prepubertal yıllarda endometrium inaktif kalır, serviks uterusun büyük bölümünü oluşturmaya devam eder. Reprodüktif dönemde normal uterusun ağırlığı ve boyutları parite durumuna göre değişmektedir. Nullipar kadınlarda uterusun yaklaşık olarak uzunluğu 8 cm, genişliği fundus seviyesinde 5 cm, kalınlığı 2,5 cm'dir. Çoğunun ağırlığı 40-100 gr arasında değişmektedir. Multigravidesi olanların uteruslarının boyutu ve ağırlığı gebelik sayısı ile artar. İnternal açıklık, fibromusküler bileşke, uterusun korpusu ile fibröz serviksi birbirinden ayırır. Uterusun korpusu; fundus, gövde ve isthmus bölümlerinden oluşmaktadır. Fundus, fallop tüplerinin açıldığı seviyenin yukarısını, isthmus ise alt uterus segmentini oluşturmaktadır. Uterus, arkada rektum ile, önde mesanenin arasında yerleşmiştir. "Round" ligament ve tubo-ovarian ligament ile desteklenmekte olup pelvik periton ile döşelidir. Reprodüktif dönemde

endometrium, siklik morfolojik değişikliklere uğrar. Bu değişiklikler özellikle yüzeye doğru 2/3'lik kısımda belirgin olup bu alan fonksiyonel tabaka olarak adlandırılır. Morfolojik değişiklikler endometriumun tabanında kalan 1/3'lik kısımda minimaldir. Bu alan ise bazal tabaka olarak adlandırılır. Postmenopozal kadınlarda, endometriumun morfolojisi, prepubertal yıllarda görülenlere benzemektedir.

Vasküler Anatomi

Endometrium, altında bulunan myometriumun radial arterlerinden orijin alan bol kan damarı akımına sahiptir. Bu arterler, düzenli aralıklarla endometriumun içine girer ve bazal arterleri oluşturur. Bu da yatay ve dikey dallara ayrılır. Yatay dallar, endometriumun bazalini, dikey dallar üstteki fonksiyonel tabakayı besler. Fonksiyonel tabakadaki endometrial damarlar spiral arter olarak adlandırılır. Endometrial ve myometrial arterleri birbirinden ayıran özellik, endometrial arterlerde subendotelyal elastik dokunun olmayışdır. Venler ve lenfatikler, endometrial arterler ve bezler ile yakın ilişkilidir. Uterusun lenfatikleri subserozal uterin pleksusa, oradan da pelvik ve para-aortik lenf düğümlerine drene olur.

Endometriumun Normal Siklusu

Reprodüktif yıllarda, endometriumda, overden salgılanan östrojen ve progesterona yanıt olarak, siklik olarak büyüme, dökölme ve yeniden büyüme olur. Endometrial morfoloji, östrojen ve progesteron seviyelerindeki değişikliğe bağlı olarak sürekli değişir (2,3). Menstrüel siklusun proliferasyon fazında, endometriumun, günden güne önemli değişiklikleri bulunmayan, göreceli olarak sabit bir morfolojisi vardır. Böylelikle proliferasyon fazında kesin tarih belirlemek mümkün değildir. Ovulasyondan sonra, sekresyon fazındaki endometriumda izlenen morfolojik görünüme bakarak spesifik tarih verilebilir. Günümüzde, anormal uterin kanaması olan hastaların incelenmesinde endometrial biopsi örneklemeleri yapılmakta olup gün belirlemek yaygın değildir. Tipik olarak endometrial siklus 28 gündür ancak bu süre kadınlar arasında, hatta aynı kadında değişebilmektedir. Genellikle sikluslarda proliferasyon fazı süresi değişken olup sekresyon fazı süresi sabittir ve ovulasyondan menstrüasyona dek 14 gün sürer. Reprodüktif dönemde endometrium iki bölüme ayrılır: fonksiyonel (stratum spongiosum) ve bazal (stratum bazale). Fonksiyonel tabaka hormonlara en çok yanıt veren tabaka olup bazal ise daha çok yanıtsız kalır ve morfoloji menstrüel siklusta pek değişmez. Çoğunluğunun bazal tabakadan alındığı biopsi örnekleri, menstrüel siklus gününü belirlemek içi yetersiz kalır. Sıklıkla, endometrial bezler düzenli yerleşmiş olup

bazalden yüzeye dik uzanır. Bazal tabaka myometriuma bitişiktir ve menstrüasyon sırasında dökülen fonksiyonel tabakanın rejenerasyonunu sağlar. Bazalde, inaktif görünümlü bezler, sellüler stroma ve fonksiyonel tabakadakinden daha kalın duvarlı spiral arterler bulunur. Genellikle, polip, endometrit ya da patolojik lezyon olduğunda, endometriumun kesin tarihlemesi yapılamamaktadır.

Proliferasyon Fazı

Menstrüasyon fazının başlangıcının ilk günü başlar. Menstrüasyon sonrasında, uterus, yüzeysel bazal endometrium ve fonksiyonel tabakanın derin kısmı ile döşelidir. Siklusun üçüncü veya dördüncü gününde proliferere olmaya başlar. Proliferasyon fazı boyunca endometriumun kalınlığı 4 ya da 5 mm'ye ulaşır. 28 günlük bir siklusa 5.-14. günler arasında bezler, stroma ve damarlar gelişir, ovulasyona kadar endometriumun derinliği giderek artar. Endometrial bezler uniform olup, bezlerin aralarında geniş ve düzenli bir boşluk bulunur. Enine kesitlerde bezler tubüler görünür. Bazen bezlerin hafif genişlemesi normal bir özellik olup bir önemi yoktur. Bezlerde mitotik figürler kolaylıkla seçilebilir ve proliferasyon fazı demeden önce mitotik figürlerin varlığına bakılmalıdır. Bez epiteli, bazofilik sitoplazmalı, psödostratifiye küboidal ya da alçak silindirik hücreler oluşturmaktadır. Siklusun 8. ve 10. günlerinde proliferatif aktivite dorukta ve bu evrede bez epiteli daha stratifiye olur ve mitozlar sık izlenir. İleri proliferasyon evresinde, bezler ilerleyen biçimde daha kıvrımlı, torsiyone ve değişken büyüklük ve şekildedir. Bazen subnükleer vakuolizasyon görülebilir. Proliferasyon fazında, endometrial stroma sıklıkla yoğun sellülarite göstermekte olup stromal hücreler küçük ve oval, hiperkromatik nükleusludur, sitoplazma ve hücre sınırları belirsizdir. Stromada mitotik figürler gözlenebilir ancak bezlerdekinden daha az sayıdadır. Stromal damarlar ince duvarlıdır ve sınırlı sayıdadır. İleri proliferasyonda mitoz sayısı hem stromada hem de bezlerde azalır ve erken stromal ödem gelişir. Östrojenik aktivite ile yüzey epitel hücrelerinde odaksal silli görünüm bulunabilir. Böylece yüzeydeki silyalı hücreler normal proliferatif endometriumun bir özelliğidir ve silyalı ya da tubal metaplaziyi göstermez.

Sekresyon Fazı

Sekretuar endometriumda, postovulatuvar korpus luteumdan üretilen progesterona yanıt olarak, glandüler sekresyon, stromal matürasyon ve vasküler diferansiyasyon görülür. Endometrium kalınlığı 7-8 mm'ye ulaşır. Sekretuar faz 3

evreye ayrılabilir. Erken sekretuar faz (postovulatuar 2-4. günler, 28 günlük normal siklusun 16-18. günleri). Orta sekretuar faz (postovulatuar 5-9. günler, siklusun 19-23. günleri) ve geç sekretuar faz (postovulatuar 10-14. günler, siklusun 24-28. günleri). Bu fazlar birbiri ile sürekli olup keskin biçimde birbirinden ayrılmaz ve endometriumun bazı alanları diğerlerinden hafif daha ileri olabilir. Erken sekretuar aktivitede ilk tanınabilen morfolojik görünüm, ovulasyondan sonra 36-48 saat içinde ortaya çıkar. Erken sekretuar fazda, endometrial bezler hâlâ tubüler paterndedir ve mitotik figür izlenebilir. Ovulasyonun ilk morfolojik özelliği bez epitelinde subnükleer vakuollerin görünümüdür. Bu tipik olarak, postovulatuar 2. günde ortaya çıkar. Subnükleer vakuolizasyonlar, ilk olarak bazı hücrelerde belirir ve bu bezler düzensiz dağılımlı olup daha çok fonksiyonel tabakanın orta zonlarında izlenir. Subnükleer vakuolizasyon gösteren hücrelerde giderek bir artış saptanır ve fonksiyonel tabakadaki bezlerin çoğunda izlenir. Siklusun 17. ve 18. gününde en yüksek düzeye ulaşır. Belirtildiği gibi endometriumun bazı alanları, diğerlerinden daha ileri evrededir ve erken sekretuar fazda proliferatif ve sekretuar bezler karışık biçimde bir arada bulunabilir. Hatta bir bez hem mitotik aktivite hem de subnükleer vakuolizasyon sergileyebilir. Genellikle, hücrelerin %50'sinden fazlasında ve bezlerin %50'sinden çoğunda subnükleer vakuolizasyon ortaya çıktığında olgu ovulasyonda kabul edilir. Saçılmış subnükleer vakuolizasyonun bulunması, ovulasyonun güvenilir bir kanıtı değildir ve belirtildiği gibi geç proliferatif evrede de görülebilir. Erken sekretuar evredeki stroma, geç proliferatif evredekinden ayrılmaz.

Siklusun 19. ve 23. günleri arasında bezlerdeki sekresyon derecesi artar. Sitoplazmik vakuoller supranükleerdir ve sekresyonlar bezin lümeninde görülür. Lümendeki bu sekretuar materyal, sekresyon fazı için spesifik değildir aynı zamanda proliferatif, hiperplastik ve malign endometriumda da görülebilir. Orta-sekretuar evrede, bezler sıklıkla köşelidir ve mitotik aktivite pek belirgin değildir. Fonksiyonel tabakanın süperfisyal alanlarında daha az sekretuar aktivite vardır. Bu nedenle yüzeysel alınmış biopsiler yanlış izlenim verebilir. Stromal ödem giderek artar, 22. ve 23. günlerde, en belirgin duruma gelir. Spiral arterler belirginleşir. Bu evrede stromal hücreler daha belirgin eozinofilik sitoplazmalı olup predesidual hücreler olarak adlandırılır.

İleri sekresyon evresinde 24. ve 28. günlerde bezlerdeki sekretuar aktivitede azalma olur. Bezlerde serrasyonlar ortaya çıkar. Predesidual stromal

değişiklikler artar. İlk olarak spiral arterlerin çevresinde belirginleşir. Predesidual değişiklikler, yüzey epiteli altında, kompakt tabaka olarak adlandırılan değişikliklerle sonuçlanır. Stromanın daha derin tabakalarında ise predesidual değişiklikler daha azdır. 26. ve 27. günlerde predesidual stromal hücrelerde yeniden mitoz ortaya çıkabilir. Stromadaki lenfosit infiltrasyonu belirgin olabilir ve bazen premenstrüel evrede nötrofiller görülebilir. Bu hücrelerin görülmesi, yanlışlıkla endometrit kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. İleri sekretuar evrede bezler birbirine çok yakın konumlanır. Tanjansiyel bir kesitle bu abartılı bir görünüm alıp hiperplastik endometriumu benzeyebilir. Ancak hiperplastik endometriumdaki mitotik aktivite gibi diğer özellikler bulunmaz. İleri sekretuar dönemdeki olguların bazılarında bezlerde hipersekretuar bir görünüm olabilir ve Arias-Stella etkisini andırabilir. Bu durum, gebeliğin erken dönemine ait bir kanıt olarak yorumlanmamalıdır. Premenstrüel günlerde, bezlerde apoptotik aktivite, küçük kan damarlarında fibrin trombüsleri ve stromaya eritrosit ekstrasvazasyonu izlenir.

Menstrüel Faz

Menstrüel faz normal siklusun 28. gününde başlar ve siklusun ilk gününü oluşturur. Bezlerde ve stromada yıkımla karakterlidir. Menstrüasyon sıklıkla, yaklaşık 4 gün sürer. Endometrial bezlerde serrasyon ve yıkım gözlenir. Bazı bezlerde vakuollü ve sekretuar görünüm kalır. Stroma yoğunlaşır ve yıkıma uğrar. Stroma hücreleri agregasyona uğrayarak yuvarlak kümeler oluşturur ve bezlerden ayrılır. Bu kümelerdeki, hücreler hiperkromatik nükleusludur ve predesidual görünüm kaybolur. Diğer özellikler ise, nekrotik debrilerin varlığı, nötrofil infiltrasyonu, interstisyel hemoraji ve fibrin birikimidir. Apoptotik cisimcikler hem stromada hem de bezlerde izlenir. Menstrüel aktivite iyi geliştiğinde, stroma çok az olur ya da hiç kalmaz. Bezler yakın konumlanır ve bazen sırt sırta görünümleri olur. Alt uterin segmentte (isthmik) endometrium, steroid hormonlara daha zayıf yanıt verir ve menstrüel siklus boyunca morfoloji pek değişmez.

Steroid Hormon, Steroid Hormon Reseptörü ve Endometrial Siklusa İmmunopeptidlerle Etkileşimi

Menarş sonrası premenopozal dönemde, oluşan bütün morfolojik değişiklikler, overlerden siklik olarak salınan östradiol (E2) ve progesteron (P) ile olur. Endometrium, hipotalamus-hipofiz-over aksına duyarlıdır. Bu steroidlere

endometriumun epitelyal ve stromal hücrelerinin yanıtı östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü aracılığıyla olur.

Normal Endometriumda İmmunhistokimya

Normal endometrial bezler ve stroma ER ve PR pozitifdir. Endometrial bezler, proliferasyon fazında, bcl-2 anti-apoptotik proteini ile diffüz pozitifdir. Erken ve orta sekretuar evrede boyanmada belirgin bir azalma olmaktadır. İleri sekretuar evrede yeniden boyanma ortaya çıkmaktadır (4,5,6). Endometrial epitel hücrelerinin az bir kısmı nükleer p63 immunreaktivitesi göstermekte olup, bu hücrelerin, bazal ya da rezerv hücreler olduğu ve metaplastik endometrial epitel hücrelerinin orijinini oluşturduğu bildirilmektedir (7). Endometrial bezler sitokeratin 7 pozitif, sitokeratin 20 negatiftir. Normal endometrial stroma CD10 ve bcl-2 pozitif (8), CD34 negatiftir. Serviks stromasında ise, geniş oranda CD10 ve bcl-2 negatif, CD34 pozitifdir (9). Endoservikal bezleri çevreleyen stromada CD10 pozitifliği bulunabilir (10). Tümör orijinini çözmek sorunlu olduğunda, sergilenen bu farklı stromal immunfenotipten yararlanılabilir. Normal endometrium stroması düz kas aktini ile pozitif boyanabilir, ancak desmin ile negatiftir.

Postmenopozal Endometrium

Ovulasyonun kesilmesi sonucu overlerden hormon üretiminin azalmasına bağlı olarak menopoz başlar ve menopoz yaşı değişkendir. Sıklıkla 50 yaş dolayındadır. Postmenopozal dönemde, endojen östrojen üretimi olmadıkça ve ekzojen östrojen hormonu almadıkça endometrium incelir ve atrofiktir. Östrojenin yokluğunda, endometriumun fonksiyonel tabakası kaybolur ve yalnızca, premenarş öncesi ve reproduktif yıllardaki bazal endometriuma benzeyen bir endometrium bulunur. Postmenopozal dönemdeki endometriumun histolojik görünümü değişkendir, endometrium sıklıkla incedir. Bezler proliferatif aktivite göstermez, bütünüyle küçük, geniş boşluklu atrofik tubüllerlerden, kistik dilate bezlere (kistik atrofi/senil kistik atrofi) dek değişir. Küçük tubüller ile kistik dilate bezler karışık bulunabilir. Menopozun ardından tubüler bezlerin görülmesi daha sıktır oysa kistik atrofi daha ileri yaştaki kadınlarda saptanır. Bezleri döşeyen hücreler, küçük koyu, yuvarlak, ovoid nükleuslu ya da alçak silindirik iken kistik bezlerde nükleuslar sıklıkla basıklaşır ve seyrelir. Bazen, bezler yanlışlıkla proliferatif aktivite olarak değerlendirilecek denli nükleer psödostratifikasyon gösterebilir. Sitoplazma sıklıkla dardır. Mitotik aktivitenin olmadığını büyük büyütmede görmek gerekir. Bu özellik, proliferatif endometrium ile atrofiyi ayırt

ettirebilir. Postmenopozal endometriumda stroma, yoğun sellüler olup stromal hücreler, dar sitoplazmalı, ovoid ya da iğsidir, stroma daha fibröz iken, premenopozal endometriumda stroma daha hiposellülerdir ve yaşla fibrozis artar. Bu durum tıkanıklığa neden olarak kistik değişiklikleri ortaya çıkarır. Postmenopozal endometriumda premenopozal dönemde olduğu gibi hormon reseptörü pozitifdir ve östrojenik yanıt sürer. Prematür ovaryan yetmezlik, idiopatik nedenler, cerrahi eksizyon, kemoterapi ve radyoterapi ile de genç hastalarda atrofik endometrium görülebilir.

Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplaziler, en yaygın görülen endometrioid karsinomların öncü lezyonudur. Çalışmalarda, endometrial hiperplazilerin nulliparite ve vücut kitle indeksi artışıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (11). Ek olarak, obezite, anovulatuvar sikluslar ve ekzojen hormon kullanımı da hem endometriumun karsinomları hem de hiperplazileri ile ilişkili bulunmuştur ve ultrasonografik incelemede endometriumda kalınlık artışı saptanmaktadır (12,13). Bütün bu faktörler, endometriumun karşılanmamış östrojenle stimülasyonu sonucu olduğunu düşündürmektedir. Karşılanmamış östrojenin hiperplazi ve endometrioid karsinomun gelişimindeki rolü, çalışmalarla endometrial karsinomlu olguların serumunda östrojen yüksekliği gösterilerek desteklenmiştir (14,15). Ancak endometriumun karsinomlarının diğer histolojik tipleri, hiperplazi ya da hormonal faktörlerle ilişkili bulunmamıştır (16). Östrojenik stimülasyon ve hiperplazi ile ilişkili olmayan endometrial karsinomların prototipi seröz karsinomlardır. Endometrioid olmayan karsinomlar, zemininde sıklıkla **atrofik endometriumun** bulunduğu bir öncü lezyon olan **endometrial intraepitelyal karsinomlardan** kaynaklanmaktadır. Atipik hiperplazi endometrioid adenokarsinomların, endometrial intraepitelyal karsinom ise seröz karsinomların öncü lezyonudur.

Sınıflama ve Tanımlama

Geçmişte, değişken derecede yapısal kompleksite ve sitolojik atipi bulunan endometriumun proliferatif lezyonlarını belirtmek için, «adenomatöz hiperplazi» ve «atipik hiperplazi» terimleri kullanılmıştır (17,18,19,20,21). Buna ek olarak, invazyon olmadan, bezlerde kalabalıklaşma olsun ya da olmasın, karsinomun sitolojik özellikleri varsa küçük lezyonları tanımlamak için «karsinoma in situ» terimi bildirilmiştir (19,22,21). Yaygın kullanılan hiperplazi sınıflaması, 1986'da Kurman ve Norris tarafından yapılan araştırmaya dayandırılan ve Dünya Sağlık

Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Jinekopatologlar Birliği (International Society of Gynecological Pathologists, ISGP) tarafından kabul gören sınıflamadır (12,23). Diğer sınıflamalar endometrial intraepitelyal neoplazi (EIN) ve Avrupalılar tarafından kullanılan endometrial neoplazi sınıflamasıdır (13,24). Sitolojik ve yapısal anormalliğe göre 1994 DSÖ sınıflamasında hiperplaziler 4 gruba ayrılmaktadır.

Tablo 1. Endometrial hiperplazilerin tarihsel sınıflaması (25)

Campbell and Barter (1961)	✓ Benign hiperplazi ✓ Atipik hiperplazi tip I ✓ Atipik hiperplazi tip II ✓ Atipik hiperplazi tip III
Beutler, Dockerty, and Randall (1963)	✓ Kistik proliferasyon ✓ Glandüler hiperplazi ✓ Endometrial proliferasyonlu glandüler hiperplazi
Gusberg and Kaplan (1963)	✓ Ilımlı adenomatöz hiperplazi ✓ Orta adenomatöz hiperplazi ✓ Belirgin adenomatöz hiperplazi
Gore and Hertig (1966)	✓ Kistik hiperplazi ✓ Adenomatöz hiperplazi ✓ Anaplazi ✓ Karsinoma in situ
Vellios (1972), Tavassoli and Kraus (1978)	✓ Kistik hiperplazi ✓ Adenomatöz hiperplazi ✓ Atipik hiperplazi
Hendrickson and Kempson (1980)	✓ Hiperplazi ▪ Atipisiz ▪ Ilımlı atipili ▪ Orta atipili ▪ Şiddetli atipili
Kurman and Norris (1986)	✓ Hiperplazi • Basit • Kompleks ✓ Atipik hiperplazi • Basit • Kompleks

Klinik Özellikler

Endometrial hiperplazisi olan hastalarda tipik olarak anormal kanama görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisine başlamadan önce ve infertilite sürecinde alınan endometrial örneklerde rastlantısal olarak saptanmaktadır. Hiperplazili olguların çoğunda, persistan anovulasyon, karşılanmamış ekzojen östrojen kullanımı gibi öyküler bulunmaktadır. Menarş döneminde ve perimenopozal kadında anovulasyon olmasına karşın hiperplazi genç kadınlarda sıklıkla saptanmaz. Bunun bir nedeni kanaması olan menarştaki bir kadının endometrial örnekleme ile değerlendirilmesi seyrek, ancak literatürde 16 yaşındaki bir hastada hiperplazi bildirilmiştir (26). Doğurganlık çağındaki kadınlarda görece hiperplazi seyrek olup tipik olarak polikistik over sendromu bulunan kadınlarda görülür. Bu sendromda, anovulasyon, obezite, infertilite ve hirsutizm izlenir. Obez olup da bu sendromun bulunmadığı hastalarda hiperplazi saptanabilir, bu durumun nedeni, androstenedionun periferdeki yağ dokuda östrojene dönüştürülmesi olabilir. Anormal uterin kanaması olan postmenopozal bir kadında altta yatan neden hiperplazi ya da karsinom olabilmekle birlikte bu yaş grubundaki kadınlarda kanamanın en sık nedeni atrofidir. Postmenopozal kanaması bulunan kadınlarda yapılan bir çalışmada, olguların %7'sinde endometrial kanser, %15'inde hiperplazi, %56'sında atrofi saptanmıştır (27). Tipik olarak hiperplazi ve karsinomu bulunan hastalardaki kanama orta ya da ağır şiddetteyken, atrofiye bağlı kanamalarda lekelenme şeklindedir.

Hiperplazide Patolojik Bulgular

Makroskopik olarak endometrial hiperplazi net ayırt edilemez. Kadifemsi, yumuşak, belli belirsiz sınırı olan süngerimsi doku görülmektedir. Endometriumun diffüz biçimde kalınlaşmasına karşın hiperplazi, odaksal da olabilir ve polibi taklit edebilir. Küretaj materyallerinden elde edilen doku hacmi sıklıkla artmıştır ya da değişken olup normal siklustaki sekretuar fazda elde edilen küretaj miktarından az da olabilir. Bu nedenle hiperplazi tanısı, kürete doku miktarının hacmine değil histolojik paterne bağlıdır.

Atipisiz Hiperplazi

Endometrial hiperplaziler, proliferatif endometriuma kıyasla bez/stroma oranı artan, düzensiz büyüklük ve şekillerde bez proliferasyonu ile karakterlidir. Bu süreç genellikle diffüz olmakla birlikte odaksal da olabilir. Bez/stroma oranı artar, değişken derecede yapısal anormallik izlenir. Bezler, değişken büyüklük ve

şekildedir. Basit hiperplazide bezler kistik ve dilatedir. Bazen yoğun sellüler stroma ile çevrili dışarı itilmiş epitel izlenir. Bazı olgularda bezlerde minimal dilatasyon ancak odaksal kalabalıklaşma saptanır. Bu paternler sıklıkla karışık bir biçimde bir arada gözlenebilir. Bezleri döşeyen epitel hücreleri stratifiyedir, amfofilik sitoplazmalı ve silindiriktir. Mitotik aktivite değişkendir. Basit hiperplazide, stromal hücreler proliferatif endometriumdakinden daha yoğun biçimde sıkışmıştır ve içi şekilleri kaybolmaz. Kompleks hiperplazide bezler daha komplekstir; sınırları düzensiz dallanmalar, lümene doğru papiller projeksiyon ile buna ek olarak bezlerde, aradaki stromayı sıkıştırıp daraltan sırt sırta kalabalıklaşma ile karakterli proliferasyon dikkati çekmektedir (28). Dilatasyon olsun ya da olmasın bezler tubüler görünümündedir. Epitelde stratifikasyon (2 ya da 4 tabaka) izlenir. Mitotik aktivite değişken olup, 10 BBA'da sıklıkla 5'ten azdır. Epiteli döşeyen hücreler, bazalde sıralılık gösterir. Bezler; oval nükleuslu, uniform ve kenar düzensizliği bulunmayan, normal proliferatif bezlerdekine benzer hücrelerle döşelidir. Şiddetli kompleks hiperplazide belirgin stratifikasyon izlenir, mitoz göze çarpımayabilir. Basit hiperplazide bezleri saran stroma, proliferatif endometriumdakinden daha sıkı görünür ve içsiliğini kaybetmez ancak daha iri ve tombuldur. Stromal hücrelerdeki mitotik aktivite değişkendir ya da sayısı artar. Kompleks hiperplazide stromal hücreler içi olup bezlerdeki proliferasyonla sıkışır. Ek olarak, atipisiz ve atipili hiperplazilerde, endometrial karsinomlarda, stromada, köpüksü, lipid yüklü histiositler bulunabilir (29,30).

Atipili Hiperplazi

Endometrial hiperplazileri değerlendirirken en önemli özellik nükleer atipinin varlığı ya da yokluğunun belirlenmesidir. Nükleer atipi bulunan hücreler; stratifiyedir, polarite kaybı ve nükleus/sitoplazma oranında artma görülür. Hücreler, nükleer irileşme, biçim ve büyüklük farklılıkları, kümelenmiş kaba kromatin paterni, kalın düzensiz nükleer membran ve nükleol belirginliği sergiler. Atipisiz hiperplazi ve proliferatif endometriumdaki oval nükleusa karşın nükleuslar yuvarlak olma eğilimindedir ve berraklaşmış ya da veziküle görünümündedir. Bütün bezlerde atipik hücre bulunmayabilir. Her bir bezde de bazı hücreler atipik, diğerleri normal olabilir, seyrek atipik hücrelerin bulunması göz ardı edilmelidir (31,32). Sellüler atipi belirginse dikkate alınmalıdır. En önemli konulardan biri, atipiyi tanımlamada gözlemci içinde ve gözlemciler arasında değişkenliğin olmasıdır. Bu nedenle atipiyi

hafif, orta ya da şiddetli olarak derecelendirmek önerilmemektedir. Bu subjektiftir ve üretilebilirliği yoktur. Ayrıca metaplazide atipiyi değerlendirmek sıklıkla sorun oluşturmaktadır. Nükleer irileşme, yuvarlaklaşma ve veziküler değişiklik tubal metaplazide görülebilir bu değişiklik gerçek atipi olarak yorumlanmamalıdır. Dahası, aynı bezde metaplazi ve atipi birlikte bulunabilmektedir (33). Atipili hiperplazideki bezlerin yapısal özellikleri atipisiz hiperplazide görülenlere benzerdir. Basit atipili hiperplazide, kompleks atipili hiperplazide gözlenen, bezlerde sırt sırta kalabalıklaşma bulunmaz, bezlerin arasındaki stroma boldur. Epitelyal stratifikasyon ve mitoz değişkendir. Papiller içe katlanma da görülebilir. Bazı atipik hiperplazilerde, epitelde hafif stratifikasyon bulunur, mitoz göze çarpmayabilir. Basit atipili hiperplazi, son derece seyrek görüldüğünden, artık kompleks atipili hiperplazi sınıfına sokan çalışmalar bulunmaktadır.

Düzensiz proliferatif endometrium hiperplaziye benzer ancak normal proliferatif bezler arasına saçılmış, düzensiz ve genişlemiş bezlerden oluşan odaksal bir lezyondur. İkisini birbirinden ayıran anahtar özellik, düzensiz proliferatif bezlerdeki anormalliğin odaksal olmasıdır. Hiperplastik endometrial polipler sıklıkla basit ve kompleks hiperplazi alanları içerir. Polipler, tutulu olmayan endometriumdan keskin sınırla ayrılan, büyük yuvarlak doku parçası olarak öne çıkar. Polipler tipik olarak yoğun fibröz stromaya sahiptir ve stroma içinde kalın duvarlı damar kümeleri içerir. Ayrıca parçalanmış dokunun üç yanı endometriumun yüzey epiteli ile döşelidir. **Silyalı hücre değişikliği (tubal metaplazi)** sıklıkla basit ya da kompleks endometrial hiperplazi ile birlikte dir. Silyalı bezler sıklıkla hafif dilatedir, hiperplazi yokken izole birkaç bezde bu değişikliğin varlığında tanıda sözü edilir. Tubal metaplazide sıklıkla arada saçılmış, nükleoluslu veziküle nükleus bulunabilir, atipiden ayırt edilmelidir. Küretaj materyallerinde **kistik atrofiyi** basit hiperplaziden ayırmak seyrek olarak sorun yaratır. Histerektomi materyallerinde bezler dilate olup çoğu düzleşmiş epitelle döşelidir, mitoz bulunmaz. Bunun tersine, basit hiperplazide kolumnar epitel hücrelerinde psödostratifikasyon bulunur, mitoz vardır ama değişken olabilir. **Endometrial bezlerde ve stromada yıkım** durumunda, östrojenin kesilmesi ile oluşan bezlerdeki ve stromadaki yıkım ile, aradaki endometrial stromanın kaybıyla proliferatif tipteki bezler sırt sırta bir görünüm kazanır. Bezler sıklıkla parçalı olup apoptotik cisimcikler gözlenir. Stromal hücre kümelerinin ve parçalanmış bezlerin kanla çevrili olması belirgin bir özelliktir. Proliferatif tipteki yıkıma uğrayan bezlerin tersine, kompleks hiperplazide

bezlerin kenarları düzensiz olup tubüler değildir ve komplekstir. Ayrıca bezlerde parçalanma, apoptotik cisimler, yuvarlak stromal hücre kümeleri (stromal mavi toplar) sıklıkla hiperplazide bulunmaz. Ek olarak, biopsilerde ve küretaj materyallerinde artefakt olarak yüzey epitel parçacıklarının yan yana gelmesi yorumu güçleştirebilir ve hiperplazi sanılabilmektedir.

Çoğu endometrial karsinomlar kolayca saptanır. Ancak son çalışmalarda, bazı olgularda pre-operatif endometrial biopsi ya da küretaj materyallerinde, iyi diferansiye adenokarsinom ile atipik hiperplaziyi birbirinden ayırt etmenin zorluğu vurgulanmıştır (34). İnvazyonun varlığında, endometrial stroma, malign hücreler tarafından direkt etkilenir ve morfolojik değişikliğe uğrar. İnvaziv karsinomlarda, epitelyal ve stromal değişiklikler topluca stromal invazyon olarak belirlenir. Stromal invazyon için kriterler; değişken fibroblastik stroma (desmoplastik yanıt) ile birlikte düzensiz infiltratif bezler, aradaki stroma ile kesintiye uğramayan birbiri ile birleşen (bazen kribiformite oluşturan) bez paterni ve yoğun papiller paternidir. Bazen kompleks hiperplazilerde fibrovasküler koru bulunan papiller yapı bulunabilir. Karsinomdaki papiller paternin aksine epitelde stratifikasyon olmadan ılımlı atipi bulunur ve mitoz azdır (35) Bazı çalışmalarda, karsinomu öngörmeye invazyonun yeterince olması (küçük büyütme alanının (4,2 mm) yarısı kadar (2,1 mm) gerektiği belirtilmiştir (32,36). Ancak bu kriter, küçük biopsi örneklerinde karsinomu yakalayamama potansiyeli olduğundan katı biçimde uygulanmamalıdır. Eğer bir küçük büyütmenin yarısından daha az bir alanda stromal invazyon için açık bir kanıt varsa, iyi diferansiye karsinom tanısı konmalıdır. Stromal invazyonu düşündüren kriterler tanımlanmıştır.

Bunlardan ilki; **stromal değişikliklerdir**; yoğun biçimde paralel yerleşmiş fibroblastlar bulunur, stroma normal endometriuma göre fibrotik olup bezlerin normal paterni bozulur. Stromal hücreler proliferatif endometriumunkinden daha elonge ve iğsidir. Kollagen, stromal hücreleri basıya uğratır, eozinofilik ve dalgalı bir görünüm verir. Proliferatif ve hiperplastik endometriumda çıplak bazofilik nukleuslar görülür. Materyallerde, fibröz stromaya sahip parçalı polipler varsa ya da alt uterin segmentten alınan materyallerde bu özelliklerde dikkatli olunmalıdır. Bu olgularda karsinomu hiperplaziden ayırmak, konfluent paternin tanınmasına bağlıdır.

İkincisi; **arada stroma bırakmayan birleşen bez kümeleridir**. Her bir bez stroma ile çevrili değildir. Bunun yerine bezler birleşip kaynaşma göstererek

kompleks labirent görünüm sergiler. Epitelin prolifer olup köprüleşmesi sonucu kribriform patern izlenir.

Üçüncüsü; **kompleks papiller paterndir**. Çoklu, dallanan ve epitelle döşeli fibröz çıkıntılar stromal invazyonu temsil eder. Bu papiller yapılar çoğu zaman villoglandüler paterndedir. İntraglandüler epitelyal papillasyonlar, fibrovasküler kor yoksa invazyon olarak nitelendirilmemelidir. Bu proliferasyonlar sıklıkla kompleks hiperplazideki eozinofilik metaplazide görülür. Fibrovasküler korları olsun ya da olmasın ince papiller yapılar sıklıkla metaplastik değişikliklere (müsinöz, pembe epitel) eşlik eder. Bu sıklıkla poliplerde bulunur ve basit ile kompleks papiller hiperplazilerin özelliğidir (35) Bu lezyonlarda sitolojik atipi ılımlı olup koru döşeyen epitel stratifiye değildir. Mitotik aktivite ve Ki-67 proliferasyon indeksi çok düşüktür.

Endometrial Karsinomların Morfolojik Tipleri

Endometrial karsinomlar 2014 DSÖ'ye göre şu şekilde sınıflandırılmaktadır (37).

1-Endometrioid karsinomlar

Skumöz diferansiyasyon gösteren varyant

Villoglandüler varyant

Sekretuar varyant

2-Müsinöz karsinom

3-Seröz karsinom

4-Berrak hücreli karsinom

5-Nöroendokrin tümörler

Düşük dereceli nöroendokrin tümör

Karsinoid tümör

Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom

Küçük hücreli nöroendokrin karsinom

Büyük hücreli nöroendokrin karsinom

6-Karma hücreli adenokarsinom

7-İndiferansiye karsinom

8-Dediferansiye karsinom

Endometrioid Adenokarsinomlar

Epidemiyoloji, Sınıflama ve Etyoloji

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde kadın genital sisteminde en sık

görülen tümördür. Olguların %80-85'i östrojen bağımlı tümörler olup geri kalan % 10-15'ini östrojen bağımlı olmayan tümörler oluşturmaktadır (38).

Tanım

Klasik tip endometrioid karsinom, asiner, papiller ya da kısmen solid konfigürasyon sergileyen ancak endometrial seröz karsinomun nükleer özelliklerini göstermeyen glandüler bir neoplazidir.

Epidemiyoloji

2008'de dünya genelinde yeni tanı alan uterin korpus kanserli 288,000 olgu bildirilmiştir. Bunların %70-80'i endometrioid tiptir (39,40). Bokhman, endometrial karsinomları patogenetik olarak tip I ve tip II tümörlere ayırmıştır (41,42). Tip I karsinomlarda (düşük dereceli endometrioid adenokarsinom ve varyantları) risk faktörleri benzerdir. Östrojen üreten over tümörleri (43), erken yaşta menarş ve geç yaşta menopoz, nulliparite, obezite ve polikistik over sendromu olan yüksek östrojen konsantrasyonu bulunan postmenopozal kadınlarda endometrial karsinom riski artmıştır (11,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61). Ailede endometrial karsinom öyküsünün bulunması, Lynch sendromu (62,63,64) ya da Cowden sendromu, endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (63,65). İlk doğumun ve son doğumun geç yaşta olması (66,67,68,69,70) sürekli kombine hormon replasman tedavisi, yüksek progestin içeren oral kontraseptifler, enjekte edilen progestinler, rahim içi araçlar, sigara içimi ve tüp ligasyonu (71,72) koruyucu faktörler arasındadır

Klinik Özellikler

Ortalama tanı yaşı 63'tür (73). Hastaların %90'ında vajinal akıntı, sıklıkla da kanama görülür. Servikal stenozu olan hastalar pelvik ağrı ile başvurabilir ya da servikal sitolojide malign hücreler saptanabilmektedir (74,75). İlerlemiş hastalığı olanlarda abdominal distansiyon, pelvik basınç ya da ağrı olabilmektedir.

Makroskopi

Tümörler, ten renginde, bir ya da daha fazla ayrı nodüller oluşturabilir, bazıları ise diffüz ve ekzofitiktir. Nekroz ve hemoraji değişkendir. Tümörlerin bir bölümü primer olarak alt uterin segmentten kaynaklanır.

Histopatoloji

Endometrioid karsinomlar, tipik olarak, stratifiye silindirik epitelle döşeli, kalabalık kompleks ya da dallanan glandüler ya da villoglandüler yapı sergiler. Döşeyici hücreler, sıklıkla silindirik ve bitişigindeki hücreler ile, düzgün kenarlı

bez lümeni oluşturan, ortak apikal sınıra sahiptir. Neoplastik hücrelerin sitoplazması eozinofilik ve granülerdir. Nükleer atipi sıklıkla ılımlı ya da orta derecededir. Az diferansiye karsinomların dışında nukleol belirsizdir. Mitotik indeks çok değişkendir.

İyi diferansiye endometrioid karsinomu atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplaziden ayırım, stromal invazyonun varlığına, bezlerin arasında kalan stromanın kaybına (birleşen bezler ve kribriform patern), değişmiş stromaya (desmoplastik reaksiyon) ya da papiller yapıya (villoglandüler patern) dayanmaktadır (32,76).

Derecelendirme

Endometrioid karsinomlar primer olarak yapıya göre derecelendirilir; %5 ya da daha az solid gelişim varsa derece I, %6-%50 arasında ise derece II, %50'den fazla ise derece III'tür (77,73). Yarısından çoğunda derece III düzeyinde nukleus bulunan tümörler daha agresif davranışlıdır. Bu nedenle tümörün derecesi bir derece artırılmaktadır (78).

Myometrial İnvazyon Derinliği

Myoinvazyon endomyometrial bileşkeden invazyonun en derin noktasına dek ölçülür. Alt uterin segmenti tutan tümörler, endometrial ya da servikal orijinli olabilir.

Skumöz Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom

Endometrioid karsinomların %10-25'i, keratin inci formasyonu, intersellüler köprü ya da geniş, poligonal şekilli, yoğun eozinofilik sitoplazmalı, belirgin hücre membranı bulunan hücrelerle karakterli solid kitleler ile tanınabilen skumöz diferansiyasyon odağı içermektedir (79). Skumöz diferansiyasyon, stromal ara yüzde, dutsu yığın ya da bitişigindeki bezlerle köprüleşme biçiminde görülebilmektedir. Endometrioid adenokarsinomların derecelendirilmesinde kullanılan solid büyüme paterninden sayılmaması açısından skumöz diferansiyasyonu tanımak önemlidir.

Sekretuar Diferansiyasyon Gösteren Endometrioid Karsinom

Yapısal olarak tipik endometrioid adenokarsinomların %2'sinden azı, tek ve büyük sub- ya da supranükleer glikojen vakuolleri bulunan silindirik hücrelerden oluşmaktadır (73,80). Sonuç olarak sekresyon fazındaki endometrial bezlere benzer. Daha çok genç kadınlarda görülmesine rağmen, reproduktif yaştaki ya da progestin ile tedavi edilen kadınlarda ve tedavi almayan postmenopozal kadınlarda

görülür. Sekretuar diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom hemen her zaman iyi diferansiyedir.

İmmunhistokimya

Bazen endoservikal karsinom ile iyi diferansiye endometrial karsinomu birbirinden ayırmak zordur. İmmunhistokimyasal olarak östrojen ve progesteron ekspresyonunun varlığı endometrial orijini desteklerken bu hormonların ekspresyonunun olmaması, p16 ile diffüz eşleşmesi ya da HPV ile pozitif in situ hibridizasyonun olması endoservikal orijin ile tutarlı olduğunu göstermektedir (81,82).

Genetik Profil

En sık değişiklikler PTEN mutasyonu ya da inaktivasyonu (>%50) (83,84), PIK3CA (%30) (85,86), PIK3R1 (%20-43) (87,88), ARID1A (düşük dereceli karsinomların %40'ı) (89), KRAS (%20-26) (90), TP53 mutasyonlarıdır (derece III endometrioid karsinomların %30'u) (90). Tümörlerin yaklaşık %35'i mikrosatellit instabilite göstermektedir (91,92). Sporadik endometrioid karsinomlarda, mikrosatellit instabilite, sıklıkla MLH gen düzenleyicisinin hipermetilasyonuna bağlıdır (93). Tümörlerin yaklaşık %10'unda, çok fazla mutasyonla sonuçlanan POLE mutasyonları bulunur.

Genetik Duyarlılık

Lynch sendromu (herediter non-polipozis kolorektal kanser, HNPCC), defektif DNA yanlış eşleşmiş onarım genlerinin (MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2) germline aktarımı nedeni ile otozomal dominant kalıtım paterni ile sonuçlanmaktadır. Familyal endometrial karsinomların en yaygın nedenidir ve artmış kolon karsinom riski ile birliktedir. Yaşam boyunca %25-60 oranında karsinom gelişme riski bulunmaktadır (94,95). Lynch sendromu ile ilişkili endometrial karsinomlar, sporadik kanserlerdekine göre daha genç yaş ortalamasına sahiptir. Bu sendromun bulunduğu kadınlarda izlenen karsinomlar sıklıkla alt uterin segmentte görülmektedir (96). Cowden sendromu, PTEN germline mutasyonu sonucu oluşan otozomal dominant bir bozukluktur. Yaşam boyu karsinom gelişme riskinin %28 oranında olduğu düşünülmektedir (97). Ortalama 40'lı yaşlarda tanı almaktadırlar.

Endometrial Karsinomlarda FIGO (The International Federation Of Gynecology And Obstetrics) Cerrahi Evrelemesi ve Prognostik Faktörler

FIGO'ya göre evreleme Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Endometrial karsinomlarda 2009 FIGO cerrahi evrelendirmesi (98).

EVRE I	Tümör uterusun korpusunda sınırlı
IA	Tümör endometriuma sınırlı ya da myometrial invazyon $<1/2$
1B	Tümörün myometrial invazyonu $\geq 1/2$
EVRE II	Tümör servikal stromal invazyon yapar ancak uterusu sınırlı
EVRE III	Lokal ya da bölgesel yayılım
IIIA	Uterusun korpusunda serozal invazyon ya da adneks invazyonu (direkt yayılım ya da metastaz)
IIIB	Vajinal ya da parametrial tutulum (direkt yayılım ya da metastaz)
IIIC	Pelvik ya da paraaortik lenf düğümü metastazı
IIIC1	Pelvik lenf düğümü metastazı
IIIC2	Pelvik lenf düğümü metastazı olsun ya da olmasın paraaortik lenf düğümü metastazı
EVRE IV	Mesane / barsak mukozasında invazyon ya da uzak metastaz
IVA	Mesane / barsak mukozasında invazyon
IVB	Uzak metastaz (vajen, pelvik seroza ya da adneks dışı)

Jinekolojik onkoloji grubu çalışmaları, geniş serilere dayalı olup endometrial karsinomların rekürrensindeki risk faktörleri intrauterin ve ekstrauterin olmak üzere sınıflandırılmıştır (99,100,101). Uterin faktörler, histolojik tip, derece, myometrial invazyon derinliği, vasküler invazyon, atipik endometrial hiperplazi varlığı, serviks tutulumu, hormon reseptör durumu, DNA ploidi ve S-faz fraksiyonu iken, ekstrauterin faktörler, adneksiyel tutulum, intraperitoneal metastaz, pozitif peritoneal sitoloji ile pelvik paraaortik lenf düğümü metastazıdır (102,103).

Histolojik Derece

Non-endometrioid karsinomlar yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilmektedir ve derecelendirmeye gerek duyulmamaktadır. Endometrioid karsinomları derecelendirmek prognostik olarak önemlidir. Yüksek dereceli

tümörlerde derin myometrial invazyon ve nüks oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104). Evre I olgularda en önemli prognostik faktör derecedir. Derece III düzeyinde tümörü bulunan olgular, üç-beş kat artmış relaps ve ölüm riskine sahiptir (105). Zaino ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometrioid karsinom tanılı 600 olguda beş yıllık sağkalım, derece I tümörlerde %94, derece II tümörlerde %84, derece III tümörlerde %72 olarak bildirilmiştir (103,106).

Evre

Endometrium kanserlerinde en önemli prognostik gösterge hastalığın yayılımı hakkında fikir veren cerrahi evrelendirme olan FIGO evrelendirme sistemidir. Myometrial invazyon, adneksiyel tutulum, intaperitoneal metastaz, peritoneal sitoloji, pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı tümörün evrelendirilmesinde önemlidir (103).

Histolojik Tip

Son 15 yılda, Bokhman'ın klinik modeline dayalı olarak endometrial karsinomların patogenezi açıklanmıştır. Bu tümörler iki tip olarak sınıflandırılmıştır. Tip I tümörler (%80) endometrioid karsinomlardır ve öncesinde sıklıkla kompleks atipili hiperplazi bulunur ve östrojenik stimülasyonla birlikte. Tip I tümörler, baskın olarak premenopozal ve perimenopozal kadınlarda görülmektedir ve obezite, hiperlipidemi, anovulasyon, infertilite ve geç menopoza ile ilişkilidir. Çoğu endometrioid karsinom tipik olarak uterus sınırlıdır ve klinik gidiş iyidir. Tersine tip II tümörler (%20) non-endometrioid (baskın olarak seröz ve barak hücreli) karsinomlar bazen endometrial poliplerden ya da atrofik endometriumun yakınındaki prekanseröz lezyonlardan gelişmektedir. Tip II tümörler sıklıkla östrojen stimülasyonu ya da hiperplazi ile birlikte değildir ve hızlıca myometriumu ve vasküler boşlukları invaze etmektedir. Yüksek mortalite oranı bulunmaktadır. Skuamöz diferansiyasyon bulunan adenokarsinomların (endometrioid karsinomların %25'inde) endometrioid karsinomların varyantı olduğu ve bez komponentindeki dercelendirmenin en iyi prognostik gösterge olduğu bildirilmektedir. Bunun dışında tipik ve iyi diferansiye endometrioid karsinomlar sekretuar ve silyalı diferansiyasyon sergileyebilmektedir. Bu histolojik komponentin bulunması bu tümörlerdeki iyi prognozu değiştirmemektedir. Villoglandüler varyant klinik davranışta farklılık oluşturmeyen bir endometrioid adenokarsinom varyantıdır. Seyrek görülen müsinöz karsinomlar ise düşük dereceli olma eğilimindedir ve minimal invaziv tümörlerdir. Prognozları mükemmeldir. Bunların

tersine seröz, barrak hücreli, skuamöz ve indiferansiye karsinomlar sıklıkla ölümcüldür ve beş yıllık sağkalım oranları %30-70 arasında değişmektedir (103).

Myometrial İnvazyon

Evresi düşük (evre I ve II) endometrial karsinomlarda myometrial invazyon, klinik gidişte bağımsız bir belirleyicidir (40). JOG'nin deneyimine göre, myometrial invazyonu olmayan olgularda %1 oranında, 1/3'lik iç kısımda invazyon varsa %7, orta 1/3'lik alanda %14, dış 1/3'lik alanda ise %15 oranında rekürrens gelişmektedir. 400'den fazla olgu üzerinde yapılan çalışmada, evre I endometrioid karsinomda beş yıllık sağkalım endometriumda sınırlı tümörlerde %94, tümör 1/3'lik iç myometriumu tuttuğunda %91, orta 1/3'lik myometriumu yayıldığında %84, myometriumun dış 1/3'lik kısmını infiltre ettiğinde ise %59 dolayındadır (103).

Pelvik ve paraaortik lenf düğümü disseksiyonu uygulama kararının verilmesi, hücre tipi ve histolojik derece yanı sıra büyük oranda myometrial invazyonun derinliğine dayalıdır. İntraoperatif konsültasyonlarda myometrial invazyonun derinliği lenf düğümü disseksiyonu kararında belirleyici olmaktadır (103,107).

Vasküler invazyon

Endotelle döşeli boşluklarda tümör varlığı, histolojik derece ve myometrial invazyondan bağımsız olarak, rekürrenslerin ve tümörden ölümün belirleyicisidir. Endometrioid karsinomlarda vasküler invazyon sık görülmemektedir ancak, hücre tipi, yüksek derece ve derin myometrial invazyon ile görülme sıklığı artmaktadır. Vasküler invazyonun bulunması lenf düğümü metastazı hakkında fikir vermektedir. Vasküler invazyon seröz karsinomların %35-95'inde görülmektedir (103).

Serviks Tutulumu

FIGO evreleme sistemine göre uterusu sınırlı ancak serviks stromasını tutan tümörler evre II'dir. Endometrial karsinomlarda serviks tutulumu, olguların %6-20'sinde görülen bir bulgudur. Sıklıkla, yüzeiden veya stromadan doğrudan yayılım ile aynı zamanda sekonder implantasyon ya da lenfatik yayılım sonucu oluşabilmektedir (103). Serviks tutulumu rekürrens riskinde belirgin artışı yanında getirir. Ekstrauterin yayılım yokken yalnızca serviks tutulumunda rekürrens riski Morrow ve ark. tarafından %16 olarak saptanmıştır (108). Serviks tutulumu yüksek derece, derin invazyon ve büyük tümör hacmi ile birlikte görüldüğünden yüksek rekürrens oranı şaşırtıcı değildir. Diğer risk faktörlerinin düzenleniminden sonra,

endometrial adenokarsinomun servikal invazyonunun prognostik önemi hakkında sınırlı ve tutarsız bilgi bulunmaktadır (109,110,111,112,103).

Peritoneal Sitoloji

Peritoneal sitolojik materyallerde tümör hücrelerinin bulunması sıklıkla adneks, lenf düğümü ve omental yayılım ile birlikte. Ancak ekstrauterin yayılımın tek göstergesinin bu olması seyrek. Önceden evrenin IIIA olması, peritoneal sitolojinin pozitif olmasına dayanmaktaydı. Ancak uzun zamandır evrelemede kullanılmamaktadır. Pozitif peritoneal sitolojinin önemi, çeşitli yayınlara konu olmuştur (113,114,115,116,117,118,119,120,121). Bazı çalışmalar, pozitif peritoneal sitolojinin önemi üzerinde durmuş; pozitif peritoneal sitolojisi bulunan evre I olguların %40'ında, negatif sitolojisi bulunanların %10'unda tümör rekürrensi saptanmıştır (113,115,119). Bazı çalışmalar ise, peritoneal sitolojinin endometrial adenokarsinomdan ölümün ve rekürrensi öngörmede bir öneminin olmadığı vurgulamıştır (120,122). Pozitif peritoneal sitolojinin, rekürrenste, yüksek derece, myometrial invazyon ve ekstrauterin yayılım gibi diğer risk faktörleri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (115,117,122). Bir çalışmada pozitif peritoneal sitolojinin, FIGO evresi, histolojik alttip, myometrial invazyonun derinliği ve vasküler invazyon ile korele olmadığı ancak yalnızca evre III ve IV olgularla birlikte olduğunda bir öneminin olduğu belirtilmiştir (123). 3800 olgulu 17 çalışmayı içeren bir derlemede çok değişkenli analiz uygulanan çalışmaların 3/5'inde malign sitolojinin gerek sağkalım süresini azaltmada gerekse rekürrens oranını artırmada ayrı ayrı bağımsız değişken olduğu bildirilmiştir (124).

Ploidi

Akım ya statik sitometri ile değerlendirilen endometrioid karsinomların yaklaşık %67'si diploiddir. Tersine, non-endometrioid karsinomlar (seröz, berrak hücreli ve indiferansiye) diploid olmayan DNA paterni sergilemektedir. Yalnızca yüzeysel invazyon yapan ve anöploid karsinoma göre daha uzun sağkalımı olan diploid tümörler sıklıkla düşük dereceli endometrioid karsinomlardır (125,126,127,128). Evre I tümörlerde hastalıksız sağkalım önemli ölçüde farklı olup diploid karsinomlarda %94, anöploid karsinomlarda %64 oranındadır (129), (130,131). Bu nedenle, DNA içeriğinin yararlı bir prognostik parametre olduğu düşünülmektedir. Son zamanlarda yapılan, çok değişkenli analiz kullanan geniş çalışmaların çoğunda, ploidin, klinik gidişi güçlü bir biçimde öngören parametre olduğu ileri sürülmektedir (131,132,133,134,135,136,137,138).

Steroid Reseptörleri

Endometrioid karsinomların çoğu, diferansiyasyon göstergesi olarak östrojen ve progesteron reseptörü eksprese etmektedir. Karakteristik olarak, endometrioid karsinomlarda östrojen ve progesteron dağılımında heterojenite bulunmaktadır. Steroid reseptörlerinin varlığı ve miktarı FIGO evresi, histolojik derece ve sağkalım ile koreledir (139,140,141,142). Aynı zamanda, östrojen ve progesteron reseptörleri ile bcl-2'nin, mutant p53 yokluğu ve intratümöral anjiogenezin düşük olması arasında bir korelasyon bulunmaktadır.

Bcl-2

Bcl-2 programlı hücre ölümünü inhibe eden bir protoonkogendir. Menstrüel siklus sırasında bcl-2 proteininin ekspresyonu değişkendir; proliferatif fazda yüksek, sekretuar fazda düşük düzeydedir. Endometrial hiperplazilerde bcl-2 yüksek, adenokarsinomlarda düşük düzeydedir. Bcl-2 kaybı, kötü prognoz göstergeleri olan derin invazyon, yüksek FIGO evresi, progesteron reseptör negatifliği ve agresif hücre tipi ile birlikte (143,144,145,146,147). Çok değişkenli analizi kullanan ve diğer prognostik faktörleri araştıran iki çalışmada, bcl-2 ekspresyonunun kaybının, lenf düğümü metastazı olasılığı ve tümör rekürrensi ile önemli ölçüde ilişkili olduğu saptanmıştır (143,148).

Proliferasyon Belirteçleri

Mitoz sayısı, akım sitometrisi ile S-faz fraksiyonu ve immunhistokimyasal (PCNA ("Proliferating Cell Nuclear Antigen"), Ki-67, MIB-1) olarak proliferen hücrelerin oranı, proliferasyonu hesaplamada en çok kullanılan yöntemlerdir. Ki-67 ve MIB-1, hücre siklusundaki G1, S, G2 ve M fazlarındaki çoğu hücrede saptanmaktadır (134,149,150). Evre I endometrial karsinomlardaki Ki-67 ve PCNA ekspresyonu, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ve rekürrens riski ile koreledir. Çoğu endometrioid karsinomda Ki-67 proliferasyon indeksi düşüktür ve iyi prognozu göstermektedir ancak seröz ve berrak hücreli karsinomların çoğunda Ki-67 proliferasyon indeksi yüksektir ve bu tümörler kötü prognozludur (103).

HER-2 / neu (c-erbB-2, neu, HER-2)

Epidermal büyüme faktörü reseptörüne benzeyen bir transmembran glikoproteini kodlayan bir protoonkogendir. Ekspresyonunun artması kötü prognoz göstergesidir. HER-2/neu amplifikasyonunun endometrium kanserinin histolojik derecesi ile korele olduğu bildirilmektedir (103,151).

Anjiogenez

Tümörün gelişmesi için gerekli olan anjiogenez, önceden varolan damarlardan yeni kapiller damarların proliferasyonu ile oluşmaktadır. Bu neovaskülarizasyon, destek matriksten, neoplastik hücreler ve konak hücrelerden neoplaziye yanıt olarak salınan çeşitli faktörlerin stimülasyonu sonucu oluşmaktadır. Endometriumda stromal vaskülarite, sekretuar fazda, proliferasyon fazındakinden fazladır ancak karsinomun stromasında siklik endometriumda görüldüğünden daha fazladır (152). Tümörün vaskülaritesi, yüksek evre, düşük diferansiyasyon ve lenfatik invazyon ile birlikte olup yaygın görülen risk faktörlerinden bazılarının bağımsız olarak azalmış sağkalımı öngörmeye belirleyicidir (153,154,155,156).

P53 Aşırı Ekspresyonu

17p13.1'de lokalize p53 geni tümörlerin çoğunda mutasyona uğramıştır. Nukleusta yerleşmiş DNA bağlayıcı bir protoonkogendir. Çok sayıda genin transkripsiyonunu kontrol ederek işlev görmektedir. P53 ekspresyonundaki artış, yüksek FIGO evresi, agresif tümör tipi, yüksek histolojik derece ve derin myometrial invazyon ile ilişkili bulunmuştur (103).

Mikrosatellit İnstabilite

Mikrosatellitler, genom boyunca geniş oranda dağılan tekrarlayan DNA sekanslarıdır. Tekrarlayan yapılarından dolayı, insersiyon ya da delesyon mutasyonları ile sonuçlanan replikasyon hatalarına özellikle duyarlıdır (157). Catusus ve ark.'nın yaptığı çalışmada, mikrosatellit instabilite endometrium karsinomlarında %30 oranında saptanmış ve iyi prognoz ile ilişkili bulunmuştur (103,158,159). Mikrosatellit instabilitenin bulunduğu endometrial karsinomlarda, PTEN mutasyonu daha olası iken, non-endometrioid karsinomlarda sıklıkla bulunan p53 aşırı ekspresyonu daha az olasıdır (158).

β katenin

β katenin gen mutasyonlarının (CTNNB1) düşük dereceli endometrioid karsinomların %15-40'ında görüldüğü bildirilmiştir (160,161,162).

K-ras

Mutasyonları endometrial karsinomların yaklaşık %20'sinde, daha çok mikrosatellit instabilite bulunan endometrioid tiplerde görüldüğü ve çoğu seride ras mutasyonları evre, derece, myometrial invazyon derinliği ve sağkalım ile ilişkili olmadığı ileri sürülmüştür (163).

PTEN

PTEN/ MMAC-1/TEP1 (Phosphatase and tensin homologue) kromozom 10q23.3'te lokalize, 403 aminoasitlik, yaklaşık 47 kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Hücre siklusunun durması, hücre motilitesinin inhibisyonu ve apoptozise yol açan, lipid fosfataz ve protein tirozin fosfataz aktiviteli bir tümör supresör genidir. Fosfoinositid 3-kinaz (P13K)-AKT yolağını inhibe ederek negatif düzenleyici olarak rol almaktadır (87,164,165,166,167).

PTEN'in temel fonksiyonu fosfoinositidlerin 3. pozisyonundan fosfataz aktivitesi ile fosfatı uzaklaştırarak (yani defosforile ederek) fosfoinositid 2'ye çevirir. PTEN geninde iki allelde mutasyonla işlev kaybı oluşmaktadır ve PIP3 artışı olmaktadır. PIP3 (Phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate) üretimi sonucunda hücre proliferasyonuna katılan diğer proteinlerin fosforilasyonunda rol alan protein kinaz aktive olur ve aktivasyon kontrolsüz hücre proliferasyonu ile sonuçlanmaktadır (168,169,170,171).

Endometrial adenokarsinomun endometrioid alt tipinde en çok görülen genetik mutasyon PTEN genindedir. Endometrial adenokarsinomlarda PTEN geninde somatik mutasyon veya delesyon %40-76 oranında görülmektedir. Endometrial tümörün oluşumunda PTEN mutasyonu yüksek östrojen düzeylerinin olduğu erken dönemlerde ortaya çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda prekanseröz lezyonlarda %18-55 oranında mutasyon saptanmıştır. Ancak PTEN mutasyonu erken evrede ortaya çıktığından, prognostik belirleyici olup olmadığı konusunda tartışmalar bulunmaktadır (84,165,172,173,174,175,176,177,178,179).

PAX2

Son zamanlarda, PAX proteinlerinin çeşitli malignite tiplerinde kritik rol oynadığı ileri sürülmektedir (180,181). PAX proteinlerinin karsinogenezdeki kesin rollerinin tam anlaşılmasına karşın, PAX genleri, protoonkogenlerin aktivasyonunu sağlar. Bunu, hücre büyümesinin düzenlenmesi, hücrel transformasyon, kendine yetme ve apoptozisi tutan hedef genlerin düzenleyicilerinin transaktivasyonunu ile yapmaktadır (181,182).

Prekanseröz endometrial lezyonların tanısındaki çeşitlilik nedeni ile, en uygun tanısal sınıflamayı desteklemek için yeni belirleyicilere gereksinim duyulmuştur. PAX2, embriyogenez sırasında transkripsiyonel düzenlemede gereken, eşleştirilmiş kutu gen ailesinin üyesidir (183,182).

Transkripsiyon faktörleri fetal gelişimde ve organogenezde önemlidir. PAX3 ve PAX7 iskelet kası, santral sinir sistemi; PAX4, pankreas; PAX6, santral sinir sistemi, pankreas, burun ve göz; PAX8, santral sinir sistemi, böbrek, tiroid; PAX5, santral sinir sistemi, B lenfositler; PAX1, iskelet, timus ve paratiroid; PAX9, iskelet, timus ve diş gelişiminde gösterilmişlerdir. PAX2 ise santral sinir sistemi, göz, böbrek, mezonefrik (Wolffian) kanal ve bununla ilişkili Müller kanalının gelişiminden sorumludur (184,185).

Transkripsiyon faktörleri, hücrelerin nukleuslarında lokalize olup spesifik genlerin transkripsiyonunun kontrolünde yardımcıdır (186,187). Organogenez sırasında gelişimsel kontrolü sağlamaktadır, ancak matür dokularda sıklıkla kaybolmaktadır. Bu transkripsiyon faktörleri, neoplastik transformasyon sırasında organ spesifik tutum sergiler ve yeniden eksprese olabilmektedir. Örneğin; PAX2 nefrogenez sırasında renal blastemal hücreler tarafından bol miktarda eksprese edilir, sonra ise matür böbrekte yalnızca birkaç renal parankim hücresinde tanımlanmıştır, ancak renal hücreli karsinomda yeniden ortaya çıkmaktadır (186,187,188,189). Transkripsiyon faktörünün doku ekspresyonu, bu nedenle tümör tanısında spesifik bir belirleyici olarak kullanılmaktadır. PAX2 belirteci, normal endometrial bezlerde güçlü nükleer pozitiflik göstermektedir. PAX2'nin nükleer kaybı, klonal endometrial prekürsör lezyonların tanımlamasında yardımcı olarak kullanılmaktadır (190,191). Önceki çalışmalar, hem EIN hem de DSÖ sınıflamasında PAX2 immunhistokimyasal boyanmasının yararını değerlendirmiştir (191,192). Quick ve ark. EIN olgularının bazılarında (%53) yararlı bulmuş ancak olguların bir bölümünde kafa karıştırıcı (%41) ya da yararsız olduğunu (%6) göstermiştir. PAX2 boyasını şu durumlarda yararlı bulmuşlardır: 1- Biopsinin, saçılmış halde normal alanın bulunduğu zeminde baskın olarak EIN'den oluşması; 2- Zemindeki endometriumun sekretuar olması; 3-Lezyonlu bezlerin tanısal olarak EIN'deki ölçütlerin altında olması. Yazarlar şu durumlarda PAX2 boyanmasını, kafa karıştırıcı ya da daha az yardımcı olduğunu bulmuşlar: 1- Belirsiz immunreaktivite (zeminle karşılaştırıldığında boyanmada azalma ancak reaktivitesinin tam kaybının olmaması); 2- PAX2 kaybının yaygınlığının, H&E kesitlerdeki lezyonun ölçüsü ile tutarsızlığı; 3- Lezyonsuz endometrial bezlerde saçılmış biçimdeki PAX2 kaybı (191).

PAX2 ekspresyonu, santral sinir sistemi, göz, kulak ve genitoüriner traktüsün normal gelişiminde rol oynamaktadır. Wolff kanalının türevlerinde ve

böbrekte PAX2 ekspresyonu iyi belirlenmiştir, renal hücreli karsinomda, Wilms tümöründe ve nefrojenik adenomda tanısal bir belirleyici olarak kullanılabilir (193,194,195,196). Son zamanlarda, Müllerian duktus türevlerinde (fallop tüpleri, uterus, serviks ve üst vajen) bir belirleyici olarak ekspresyonu tanımlanmıştır. Tong ve ark. İHK'sal olarak endometriumun normal bezlerinde PAX2'nin nükleer ekspresyonunu göstermiştir (197). İlginç biçimde, hücre kültüründeki deneyimler, normal endometriumda değil ancak endometrial karsinom hücre dizisinde PAX2 geninin östrojen ve tamoksifen ile aktive olduğu ve PAX2'nin endometrial karsinogeneze olası bir anahtar düzenleyici olduğu ileri sürülmüştür (198). Monte ve ark'ları endometrial intraepitelyal neoplazinin tanısal düzenini kullanarak, endometrial prekanseröz lezyonlarda PAX2 ekspresyon kaybını açıklayarak tümör supresör rolünün olduğunu bildirmektedir (185). Ancak, endometrium lezyonlarında, DSÖ sınıflaması kullanılarak PAX2 ekspresyonuna bakılan çalışma bulunmamaktadır (199).

PAX2, PAX3, PAX6 ve PAX8'de olan mutasyonlar gelişimsel defektlere yol açmaktadır. PAX2 mutasyonunda böbrekler, gözler, kulaklar ve beyindeki gelişimsel defektler ile karakterize "renal-koloboma" sendromu meydana gelmektedir (196,198,200,201).

PAX8

Eşleştirilmiş kutu genleri (PAX), gelişimde ve hastalıkta önemli rolleri olan, 9 tane eşleştirilmiş transkripsiyon faktörü ailesi kodlamaktadır (202). PAX genleri primer olarak fetal gelişim sırasında ekprese olur, terminal diferansiyasyonun son fazında bu genler kapanır. PAX proteinlerinin transkripsiyon faktörleri olarak işlevleri vardır ve organogenezde, hücre proliferasyonunda, apoptozise dirençte ve spesifik diferansiyasyon programlarının koordinasyonunda gerekli bir rol oynamaktadır (203). Dahası, PAX proteinleri çoğu hücre tipinde doğrudan p53 ekspresyonunu baskılayarak anti-apoptotik aktivite sergilemektedir (204). PAX8'in 2q13 kromozom bandında lokalize olduğu belirtilmektedir (205).

Farklı yerleşimlerdeki çeşitli tümörlerde PAX8 ekspresyonunu değerlendiren son immunhistokimyasal çalışmalar, jinekolojik traktüs, tiroid ve böbrek karsinomlarının tanısında PAX8'in yararını göstermiştir (206,207,208,209). Meme, akciğer ve gastrointestinal traktüste PAX8 ekspresyonunun olmaması, potansiyel primer orijinin jinekolojik traktüs olduğu düşünülen olgularda, metastatik lokalizasyonlu adenokarsinomların immunhistokimyasal değerlendirmesinde

yaygın olarak kullanılan bir belirteç haline gelmesini sağlamıştır (207,210,211,212). PAX8, müsinöz karsinom dışında overin karsinomlarının büyük bölümünde tutarlı olarak eksprese olmaktadır (206,207,213). Endometrial adenokarsinomlarda PAX8 ekspresyonunu değerlendiren birkaç yayında, non-endometrioid karsinomlarda daha yoğun olmak üzere olguların çoğunda pozitif boyanmanın olduğu bildirilmiştir (206,209,214,215,216).

PAX8, tiroid ve böbrek gelişimi sırasında hücre biçimlenmesinde düzenleyici bir rol oynamaktadır (205). Üstelik, PAX8'in, kadın genital sisteminin prekürsör dokusu olan müllerian sistemin organogenezinde, kritik bir transkripsiyon faktörü olduğu bildirilmektedir (217). PAX8 mutasyonları, hipotiroidizmden (218) folliküler adenom ve karsinomlarına kadar, çeşitli tiroid bozukluklarına katkıda bulunmakta ve güçlü PAX8 ekspresyonunun tümör rekürrensinde artmış risk ile korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (219). Renal orijinli benign ve malign lezyonlarda tanısal bir belirleyici olarak kullanılmaktadır (220), pediatrik Wilms tümörlerinde (205), nefrojenik adenomda (221) ve son zamanlarda renal hücreli karsinomlarda saptanmıştır (195).

PAX8 ekspresyonu birkaç normal ve neoplastik dokuya sınırlıdır ve hücre soyuna bağlı bir şekilde ve genital traktüsün tümörlerinde ek bir potansiyel immunhistokimyasal belirleyici olarak kullanılabilir. Farklı organlardan çıkan, birbirine benzeyen invaziv mikropapiller karsinomlar arasında, PAX8 overin primer invaziv mikropapiller karsinomlarını gösteren bir belirleyici olarak bildirilmektedir (222).

Müllerian sistemde PAX2 ve PAX8, overin seröz karsinomlarında, endometrioid karsinomlarında ve berrak hücreli karsinomlarda eksprese olmaktadır. Normal Fallop tüpünün sekretuar hücreleri hem PAX2 hem de PAX8 ile pozitifdir ve bu hücrelerin seröz over karsinomlarının orijini olduğuna inanılmaktadır. Müllerian organların neoplazilerinde, PAX2 ve PAX8'i ayrı ayrı tanımlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (197,200,208,213,223–229).

GEREÇ VE YÖNTEM

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilen 2010-2015 yılları arasındaki, endometrial küretaj ve histerektomi materyallerinden proliferasyon fazında endometrium tanısı alan 10 olgu, atrofik endometrium tanısı alan 10 olgu, düzensiz proliferatif endometrium tanısı alan 10 olgu, endometrial hiperplazi tanısı alan 40 olgu ve endometriumun malign tümörleri tanısı alan 50 ardışık olgu seçildi. %10'luk formaldehit içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin ile boyanmış arşiv preparatları ve blokları kullanıldı. Tümör grubundan yalnızca endometrioid adenokarsinom olguları çalışmaya alındı, diğer tipler çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar yeniden değerlendirilerek tanımlar doğrulandı. Her olgudan, lezyonu temsil eden, en çok doku içeren preparat ve blok seçildi. Bu olgular arasında tümör içerenlerin rutin patolojik tanı ve raporlama sırasında zaten uygulanmış olan Ki-67, ER, PR, p53 immunohistokimyasal belirteçleri de yeniden değerlendirildi. Tümör olguları seçilirken, aynı kesitte normal endometriumu da içeren blokların seçilmesine özen gösterildi. Konsültasyon amacıyla gönderilen olgular tutarlı fiksasyon ve takip gerekliliği nedeniyle çalışmaya alınmadı. Hastalara ait klinik bilgilere istem formlarından ulaşıldı.

Yeniden değerlendirme sırasında dört olguda tanı değişikliğine gidildi ve basit atipisiz hiperplazi tanılı bir olgu düzensiz proliferatif endometrium; kompleks atipisiz hiperplazi tanılı iki olgu, kompleks atipili hiperplazi; kompleks atipili hiperplazi tanılı bir olgu endometrioid adenokarsinom olarak yorumlandı.

İmmunohistokimyasal Boyama Yöntemi

Seçilen parafin bloklardan, pozitif yüklü lamalar üzerine 4 mikrometre kalınlığında alınan kesitler, fazla parafinin uzaklaştırılması için 58°C'lik etüvde parafin eriyinceye kadar en az 4 saat tutuldu. Fazla parafinin uzaklaştırılmasından sonra, preparatların tümü boyama işlemi için tam otomatik immunohistokimyasal

boyama cihazına (Ventana, Benchmark, XT) yerleştirildi. Cihaz ile uyumlu immunohistokimyasal kit (DAB substrat sistem, AEC detection kit, EZ prep, LCS, SSC solüsyonları, RBS, amplifikasyon, proteaz, blok solüsyonları, Mayer'in hematoksileni) kullanılarak işleminden geçirildi.

Tüm bloklara PAX2 ve PAX8 immunohistokimyasal boyaları uygulandı. PAX2'ye yönelik amplifier solüsyonu ile amplifikasyon uygulandı.

İmmunohistokimyal boyama için PAX2 (EP235) rabbit monoklonal antikoru (Cell Marque, LOT:1527502A, CC1: 60 dk, 1/30 dilüsyon, inkübasyon süresi 1 sa 20 dk, Hematoksilin 8 dk, Bluing reagent 4 dk), PAX8 rabbit poliklonal antikoru (Cell Marque, LOT:1514007B, CC1: 30 dk, 1/100 dilüsyon, inkübasyon süresi 16 dk, Hematoksilin 8 dk, Bluing reagent 4 dk) uygulandı.

Boyama işlemi sonrası tüm lamalar ılık deterjanlı su ile yıkanarak alkol serilerinden, şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve Entellan® (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

İmmunohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

Tüm değerlendirmeler standart ışık mikroskopunda yapıldı. PAX2 ve PAX8 için nükleer boyanma paterni pozitif olarak kabul edildi. PAX2 ve PAX8'in değerlendirilmesinde, endometrial epitel hücrelerindeki boyanmanın yaygınlığı ve boyanma şiddeti dikkate alındı.

Endometrial epitel hücrelerindeki nükleer boyanma yüzdesi hesaplandı.

Endometrial epitel hücrelerinde boyanma yoğunluğu 0 ile 3 arasında derecelendirildi:

- **0:** Hiç boyanma yok
- **1:** zayıf
- **2:** orta
- **3:** güçlü
- Heterojen boyanmalarda, boyanma yoğunluğu baskın olan değerler temel alınarak skora atıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesinde kişisel bilgisayarda çalışan IBM® SPSS® Statistics programının 20.0 versiyonu kullanıldı. Anlamlılık testi olarak; tek yönlü varyans analizi (one-way ANOVA) ve çoklu karşılaştırma için (*post hoc* analiz) Tukey testi temel alındı. Sonuçlar $p < 0,05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamızda 120 olgu değerlendirildi. Bunlardan 10'u (%8,3) atrofik endometrium, 10'u (%8,3) proliferasyon fazında endometrium tanılı olgulardı. Çalışma grubu; düzensiz proliferatif endometrium 11 olgu (%9,1), hiperplazi (23'ü basit atipisiz, biri basit atipili, ikisi kompleks atipisiz, 12'si kompleks atipili) 38 olgu (%31,6) ve endometrioid adenokarsinom 51 olgudan (%42,5) oluşuyordu. Olguların tanılara göre dağılımı Tablo 3'te, seçilen olgu gruplarındaki yaş dağılımı Tablo 4'te gösterildi.

Tablo 3. Olguların tanılarına göre dağılımı

	Sayı	%
Atrofik endometrium	10	8,3
Proliferatif endometrium	10	8,3
Düzensiz proliferatif endometrium	11	9,1
Basit atipisiz hiperplazi	23	19,1
Basit atipili hiperplazi	1	0,8
Kompleks atipisiz hiperplazi	2	1,7
Kompleks atipili hiperplazi	12	10
Endometrioid adenokarsinom	51	42,5
Toplam	120	

Tablo 4. Olgu gruplarında yaşa göre dağılım

	Sayı	Yaş ortalaması	Yaş aralığı
Atrofik endometrium	10	69	59-79
Proliferatif endometrium	10	41	28-59
Düzensiz proliferatif endometrium	11	49	39-64
Basit atipisiz hiperplazi	23	47,70	32-76
Basit atipili hiperplazi	1	32	32
Kompleks atipisiz hiperplazi	2	48,50	36-61
Kompleks atipili hiperplazi	12	54	36-74
Endometrioid adenokarsinom	51	59	30-79

Endometrial hiperplazilerin histolojik sınıflaması 1994 DSÖ kriterlerine göre yapıldı. Endometrioid adenokarsinom olgularına, atrofik endometrium olgularına, 12 hiperplazi olgusu ile bir proliferasyon fazında endometrium olgusuna histerektomi materyalinde, diğerlerine küretaj materyallerinde tanı kondu. Tümör olgularında; histolojik derece, tümör boyutu, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, serviks tutulumu, over ve tubada tümör varlığı gibi özellikler yeniden değerlendirildi. Olguların yedisinde (%13,7) tümör, myometriumun 1/2 sınırında iken, 24'ünde (%47,05) myometriumun 1/2 sınırını aşmıştı; geri kalan 20'sinde (%39,21) ise myometriumun 1/2'sini aşmamıştı. Tümör olgularındaki klinikopatolojik özelliklerin dağılımı Tablo 5'te gösterildi.

Tümörlü olgular FIGO'ya (The International Federation of Gynecology and Obstetrics) göre histolojik evrelendirildiğinde olguların 17'si (%33,3) iyi diferansiye, 30'u (%58,8) orta derecede diferansiye, dört (%7,8) olgu az diferansiye idi. Beş olgunun kompleks atipili hiperplazi zemininde, iki olgunun polip zemininde geliştiği gözlemlendi. Endometriumda izlenen tümörün, iki olguda tek taraf overde, başka bir olguda ise tek taraf tuba lümeninde de saptandığı dikkati çekti. En büyük tümör boyutu 9 cm, en küçük tümör boyutu mikroskopik odak biçiminde idi.

Tablo 5. Tümör olgularının klinikopatolojik özelliklerinin dağılımı

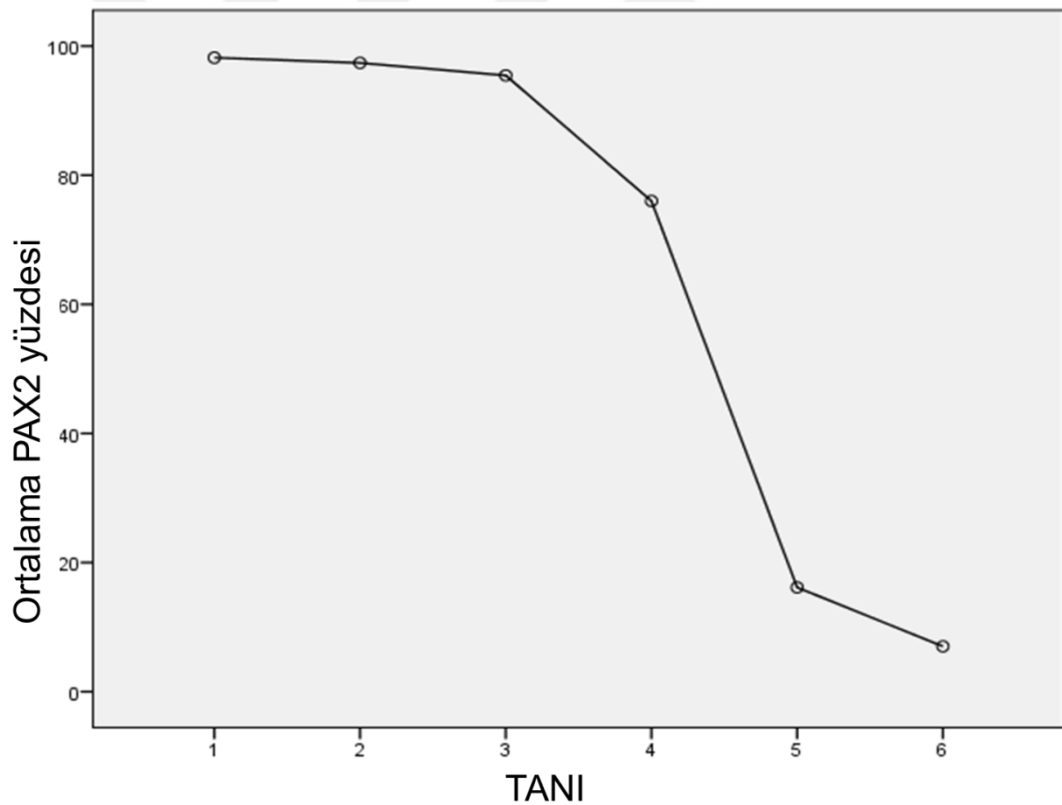
Özellik		Olgu sayısı (%)
Histolojik derece	İyi	17 (33,3)
	Orta	30 (58,8)
	Az	4 (7,8)
Myometrial invazyon	<1/2	20 (39,2)
	>1/2	24 (47,05)
	1/2 Sınır	7 (13,7)
Lenfovasküler invazyon	Var	3 (5,9)
	Yok	48 (94,1)
Lenf düğümü metastazı	Disseksiyon uygulanmayan	8 (15,7)
	Var	8 (15,7)
	Yok	35 (68,6)
Serviks tutulumu	Var	6 (11,8)
	Yok	45 (88,2)
Evre	I	37
	II	6
	III	8

Çalışmaya aldığımız 51 adenokarsinom olgusunda ortalama tümör boyutu 3,9 cm idi. Tümör, altı olguda serviks tutulumu yapmıştı. Üç olguda ise lenfovasküler invazyon saptanmış olup bunlardan biri orta derecede diferansiye, ikisi az diferansiye idi. Endometrioid adenokarsinomlu 51 olgudan lenf düğümü disseksiyonu yapılmış olguların sayısı 43 (%84,3) olup bunların sekizinde (%15,7) en az bir lenf düğümünde metastaz bulunuyordu. Histerektomi ile eş zamanlı lenf düğümü disseksiyonu uygulanan ve lenf düğümleri reaktif olan 1 olgunun, bir yıl sonra uygulanan inguinal lenf düğümü eksizyonu metastatikti. Tümör tanısı olan olgu grubunda yer alan bir olguda memede invaziv duktal karsinom, bir başkasında kolonda müsinöz adenokarsinom, iki olguda ise tubüler adenom gibi non-jinekolojik ikinci bir tümör saptanmıştı. Tümör nedeniyle histerektomi yapılmış olgular arasında; birinde endometrial stromal sarkom, birinde matür kistik teratom, birinde adenomatoid tümör, üçünde kistadenofibrom, beşinde seröz kistadenom, birinde overde fibrom, 25'inde leiomyom, 21'inde adenomyozis, dördünde endometriozis, altısında follikül kisti gibi ek tümör ya da lezyon bulunmaktaydı.

İmmunhistokimyasal Bulgular

PAX2'nin Değerlendirmesi

PAX2 ile endometrial epitel hücrelerindeki nükleer boyanma dışında herhangi bir hücre grubunda boyanma izlenmedi. Boyanma yüzdesi atrofik endometriumda ortalama %98,20 idi. Diğer tanı gruplarında; proliferasyon fazındaki endometriumda %97,40, düzensiz proliferatif endometriumda %95,4, basit atipisiz hiperplazide (%76,40), basit atipili hiperplazide %67,00, kompleks atipisiz hiperplazide %66,00, kompleks atipili hiperplazide %7,83 olarak değerlendirildi. Endometrioid adenokarsinomlarda ise ortalama %7,01 olarak saptandı. Atrofik ve proliferatif endometrium kontrol grubu olarak kullanıldı. Atrofik endometriumdan endometrioid adenokarsinoma ilerledikçe PAX2 ekspresyon yüzdesinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptandı ($p<0,01$) (Şekil 1) Olgu gruplarındaki ortalama PAX2 ekspresyonu Tablo 6'da gösterildi.



Şekil 1. PAX2 yüzdesinin tanı gruplarına göre dağılımı

- 1: Atrofik endometrium
- 2: Proliferatif endometrium
- 3: Düzensiz proliferatif endometrium
- 4: Basit atipisiz hiperplazi
- 5: Kompleks atipili hiperplazi
- 6: Endometrioid adenokarsinom

Atrofik endometrium olgularının yedisinde güçlü, üçünde orta şiddette boyanma görüldü. Üç olguda yüzey epitelinde hafif derecede boyanma izlendi (Resim 1).

Proliferasyon fazındaki endometrium olgularının ikisinde güçlü, yedisinde orta ve birinde hafif şiddette boyanma gözlenirken, olguların dokuzunda yüzey epitelinde daha yoğun (3 şiddetinde) boyanma alanları dikkati çekti (Resim 2).

Düzensiz proliferatif endometrium olgularının ikisinde güçlü, sekizinde orta şiddette, birinde hafif şiddette boyanma görüldü. İki olguda yüzey epitelindeki boyanma 3 şiddetindeyken, birinde yüzey epitelinde boyanma saptanmadı. Bir olguda izlenen geniş bezler ise bütünüyle negatifti. (Resim 3, 4). **Basit atipisiz hiperplazi** olgularının birinde güçlü, 14'ünde orta yoğunlukta, sekizinde hafif şiddette boyanma gözlemlendi. (Resim 5, 6). Olgulardan bazılarında ise bütünüyle negatif bezlerin olması dikkati çekti (Resim 7, 8). **Basit atipili** bir hiperplazi olgusunda hafif şiddette (Resim 9, 10), **kompleks atipisiz hiperplazi** olgularının tümünde hafif şiddette boyanma bulunuyordu (Resim 11, 12). **Kompleks atipili hiperplazi** olgularından birinde orta şiddette, dördünde hafif şiddette boyanma, yedisinde ise negatiflik (0 şiddetinde) saptandı (Resim 13, 14). **Endometrioid adenokarsinom** olgularının ikisinde orta yoğunlukta, beşinde hafif yoğunlukta boyanma, 44'ünde negatiflik (0 şiddetinde) izlenirken, olguların hiçbirinde güçlü boyanma saptanmadı (Resim 15, 16). Olguların beşinde, tümörün farklı alanlarında PAX2 boyanma yoğunluğunda çeşitlilik (heterojenite) dikkati çekti (Resim 17, 18). Olgu gruplarındaki PAX2 boyanma yoğunlukları Tablo 6'da gösterildi.

Tümör olgularının beşinde PAX2 yüzdesinde heterojen bir boyanma saptanmış olup, olguların birinde %90 oranında 2 ve 3 şiddetine, birinde %40 dolayında 1 şiddetinde, birinde %90 oranında 1 ve 2 şiddetinde, birinde %30 oranında 2 şiddetinde, birinde %40 oranında 1 şiddetinde boyanma izlendi. 43 olguda epitel hücreleri bütünüyle negatifti (Resim 19, 20).

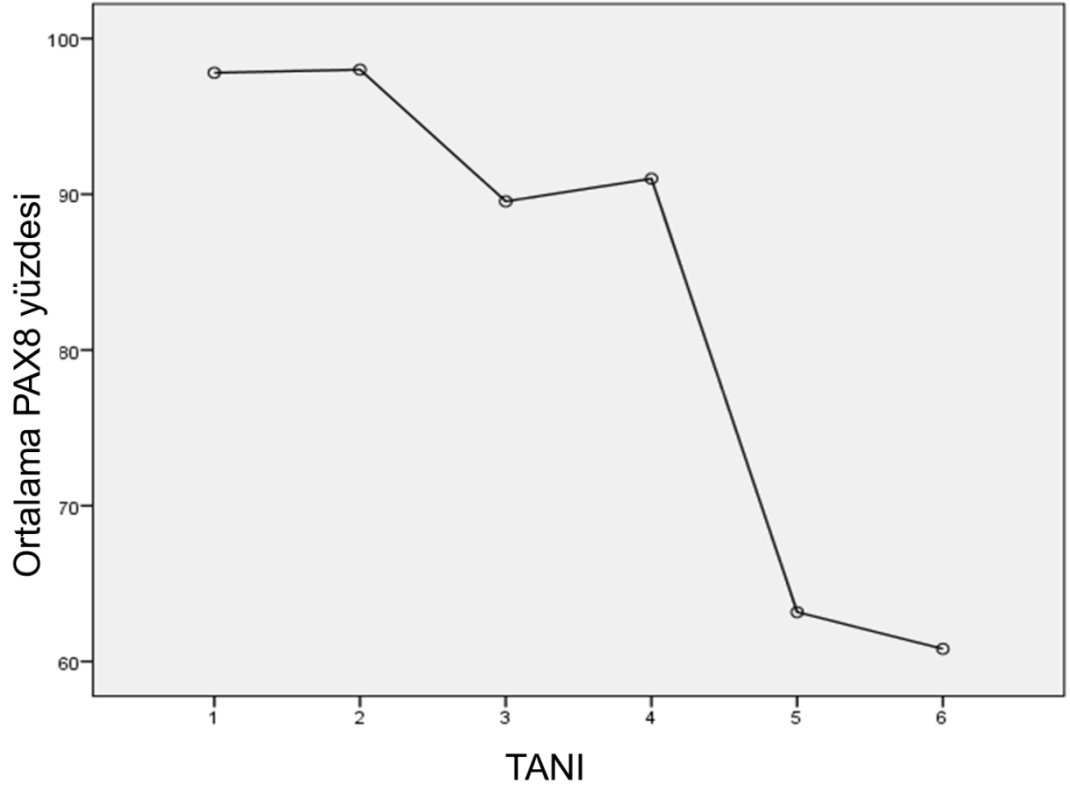
Tablo 6. Gruplardaki PAX2 ekspresyonları ve boyanma yoğunluklarının dağılımı

	Sayı	PAX2 (ort. %)	PAX2 % aralığı	PAX2 yoğunluğu	sayı
Atrofik endometrium	10	98,20	95-100	0	-
				1	-
				2	3
				3	7
Proliferatif endometrium	10	97,40	90-100	0	-
				1	1
				2	7
				3	2
Düzensiz proliferatif endometrium	11	95,45	90-100	0	-
				1	1
				2	8
				3	2
Basit atipisiz hiperplazi	23	76,39	40-99	0	-
				1	8
				2	14
				3	1
Basit atipili hiperplazi	1	67,00	67	0	-
				1	1
				2	-
				3	-
Kompleks atipisiz hiperplazi	2	66,00	45-87	0	-
				1	2
				2	-
				3	-
Kompleks atipili hiperplazi	12	7,83	0-37	0	9
				1	2
				2	1
				3	-
Endometrioid adenokarsinom	51	7,01	0-92	0	44
				1	5
				2	2
				3	-

PAX8'in Değerlendirmesi

PAX8 ile de PAX2'ye benzer biçimde, endometrial epitel hücrelerindeki nükleer boyanma dışında herhangi bir hücre grubunda boyanma izlenmedi. Boyanma yüzdesi ortalama olarak; atrofik endometriumda %97,80, proliferasyon fazındaki endometriumda %98,00, düzensiz proliferatif endometriumda %89,54, basit atipisiz hiperplazide %91,00, basit atipili hiperplazide %37,00, kompleks atipisiz hiperplazide %62,00, kompleks atipili hiperplazide %63,16 olarak değerlendirildi. Endometrioid adenokarsinomlarda ise ortalama %60,80

oranındaydı. PAX2'deki gibi atrofik endometriumdan endometrioid adenokarsinoma ilerledikçe PAX8'in ekspresyon yüzdesinde anlamlı düşüş saptandı ($p<0,05$) (Şekil 2). Olgu gruplarındaki ortalama PAX8 ekspresyonu Tablo 7'de gösterildi.



Şekil 2. PAX8 yüzdesinin tanı gruplarına göre dağılımı

- 1: Atrofik endometrium
- 2: Proliferatif endometrium
- 3: Düzensiz proliferatif endometrium
- 4: Basit atipisiz hiperplazi
- 5: Kompleks atipili hiperplazi
- 6: Endometrioid adenokarsinom

Boyanma şiddeti, atrofik endometrium olgularının beşinde orta derecede, beşinde hafif derecede idi. Üç olguda yüzey epitelindeki boyanma yoğunluğu bezlerdekinden daha güçlüydü (3 şiddetinde) (Resim 21). **Proliferatif endometrium** olgularının ikisinde orta şiddette, sekizinde hafif boyanma (1 şiddetinde) gözlenirken, olguların birinde yüzey epitelinde güçlü (Resim 22), dördünde orta derecede boyanma dikkati çekti. **Düzensiz proliferatif endometrium** olgularının ikisinde orta şiddette, dokuzunda hafif derecede boyanma görüldü. Hiçbir olguda bez epitelinde güçlü boyanma izlenmedi. Olgulardan birinde heterojen bir boyanma saptanırken bu olgunun genelinde %70

oranında ve hafif şiddette boyanma bulunuyordu. Ancak büyük bezlerin bazılarında ise %90 oranında orta yoğunlukta (derece 2) boyanma izlendi (Resim 23). Bir olguda yüzey epitelindeki boyanma 3 şiddetindeyken, birinde orta yoğunlukta boyanma gözlemlendi.

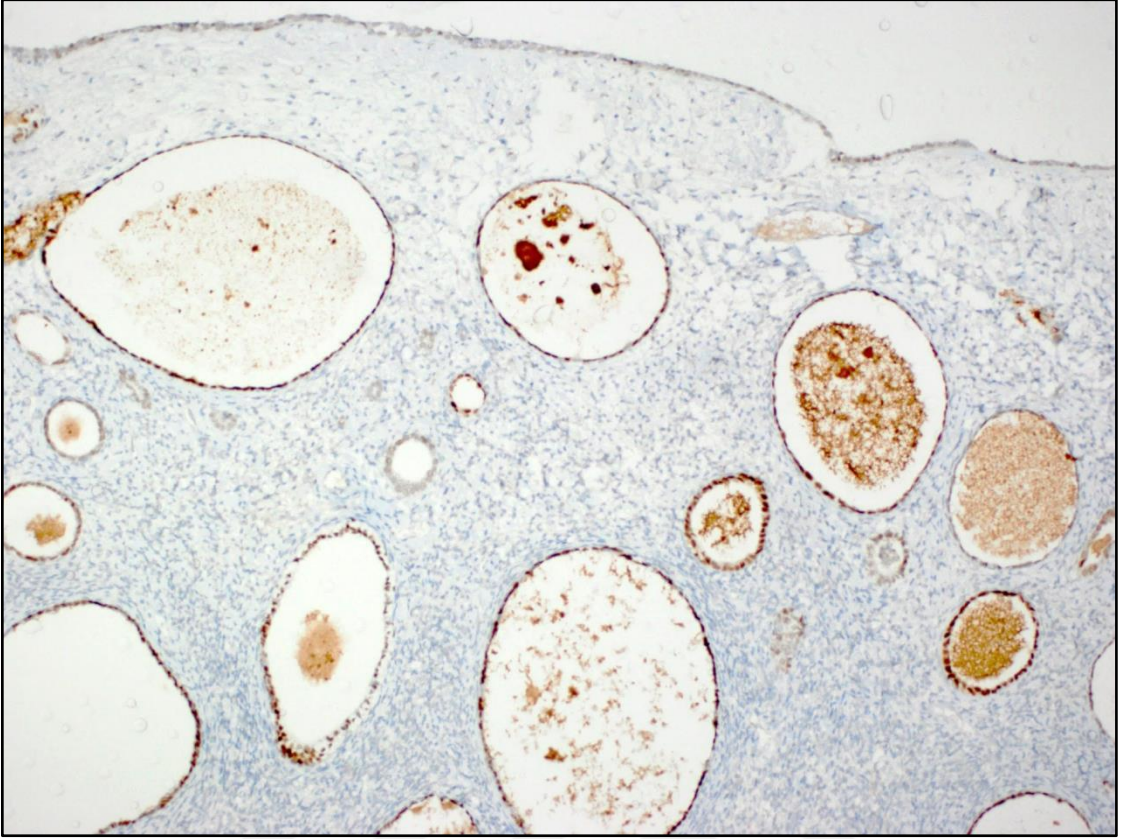
Basit atipisiz hiperplazi olgularının, sekizinde orta şiddette, 15'inde hafif şiddette boyanma görüldü. Bu gruptaki olguların onunda yüzey epitelindeki boyanma şiddeti, endometrial bezlerdeki boyanmadan daha güçlüydü (Resim 24). **Basit atipili bir hiperplazi** olgusunda, yüzey epitelinde daha yoğun olmak üzere bezlerde hafif şiddette (Resim 25), **kompleks atipisiz hiperplazi** olgularının ikisinde de hafif şiddette boyanma gözlemlendi (Resim 26). **Kompleks atipili hiperplazi** olgularından 10'unda hafif şiddette, ikisinde ise 2 şiddetinde boyanma saptandı (Resim 27). Bu grupta dört olgu oldukça heterojen boyanma sergilemiş olup genelinde 1 şiddetinde boyanan bir olguda bütünüyle negatif bezlerin olması dikkati çekti. Derece 1 şiddetinde boyanan bir olguda ise kompleks bezlerin dışında kalan bezlerde daha yüksek derecede boyanma izlendi. Orta şiddette boyanan bir olguda kompleks bezlerde güçlü nükleer boyanmalar gözlemlendi. Endometrioid adenokarsinom olgularından dokuzunda orta şiddette, 41'inde hafif şiddette boyanma, birinde ise bütünüyle negatiflik izlenirken (Resim 28) olguların hiçbirinde güçlü nükleer boyanma gözlenmedi. Birinde ise oldukça heterojen bir boyanma saptanmış olup boyanma şiddeti hafif, orta, güçlü olarak değişkenlik gösteriyordu (Resim 29, 30). Olgulardaki PAX8 boyanma yoğunluklarının dağılımı Tablo 7'de gösterildi.

Tümör olgularından beşinin kompleks atipili hiperplazi zemininde geliştiği gözlemlendi. Aynı kesitte bulunan kompleks atipili hiperplaziden endometrioid adenokarsinoma dek uzanan alanlarda PAX2 ekspresyon oranı benzer olup, ayrı olgularda değerlendirilen 12 kompleks atipili hiperplazide saptanan PAX2 ekspresyon oranlarına paralellik gösteriyordu, iki olguda ise tümörün polip zemininde geliştiği izlendi (Resim 15, 16).

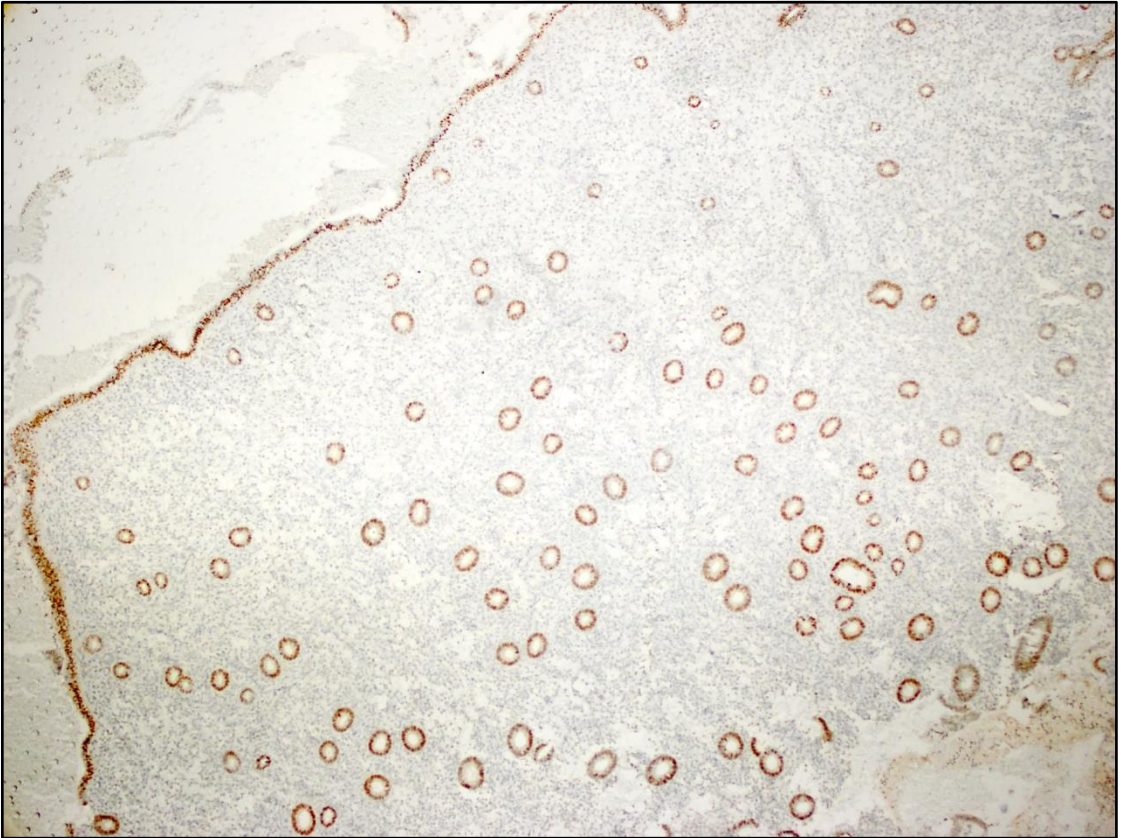
Olgu grupları içinde yalnızca endometrioid adenokarsinom olgularında skuamöz metaplazi görüldü. Bu gruptaki olguların 14'ünde (%27,45) skuamöz metaplazi alanı bulunuyordu. Bu metaplastik değişikliklerin hiçbirinde ne PAX2 ile ne de PAX8 ile boyanma izlendi (Resim 31, 33).

Tablo 7. Gruplardaki PAX8 ekspresyon oranları ve boyanma yoğunluklarının dağılımı

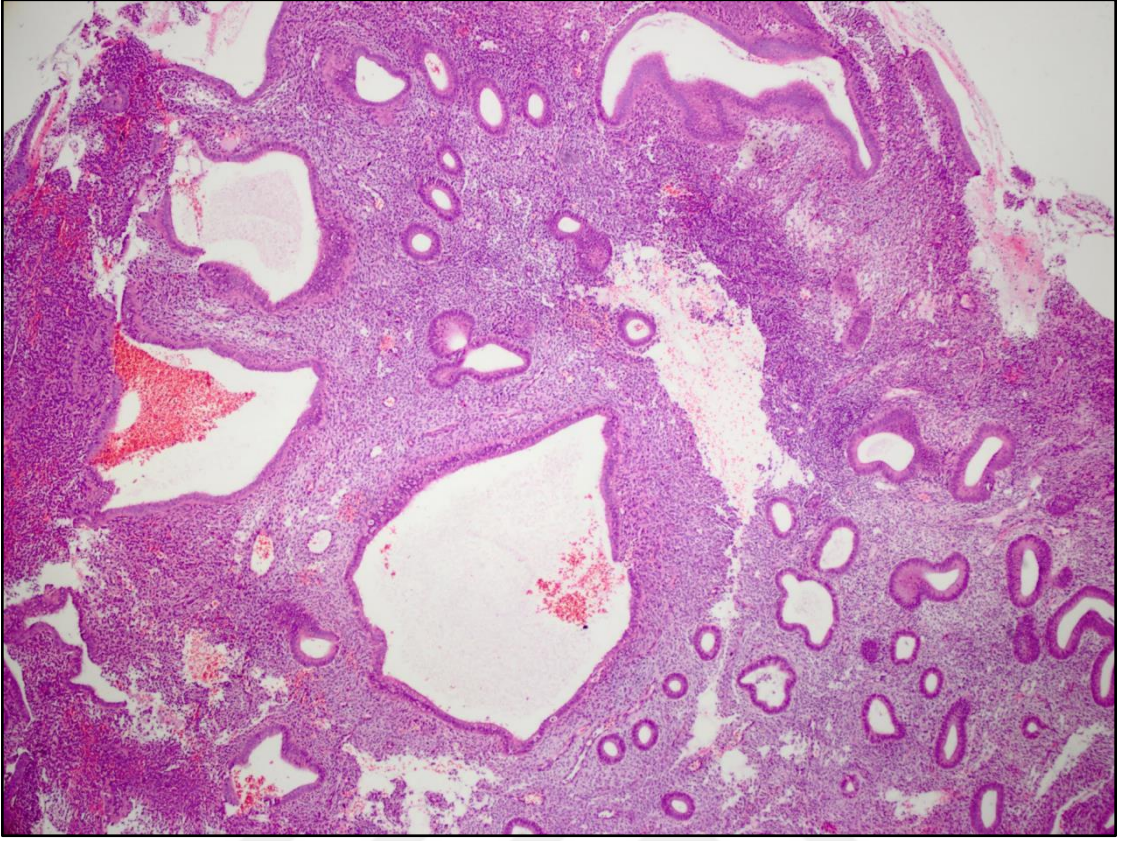
	Sayı	PAX8 (ort %)	PAX8 % aralığı	PAX8 yoğunluğu	Sayı
Atrofik endometrium	10	97,80	89-100	0	-
				1	5
				2	5
				3	-
Proliferatif endometrium	10	98,00	92-100	0	-
				1	8
				2	2
				3	-
Düzensiz proliferatif endometrium	11	89,54	70-97	0	-
				1	9
				2	2
				3	-
Basit atipisiz hiperplazi	23	91,00	65-98	0	-
				1	15
				2	8
				3	-
Basit atipili hiperplazi	1	37	37	0	-
				1	1
				2	-
				3	-
Kompleks atipisiz hiperplazi	2	62,00	54-70	0	-
				1	2
				2	-
				3	-
Kompleks atipili hiperplazi	12	63,16	22-89	0	-
				1	10
				2	2
				3	-
Endometrioid adenokarsinom	51	60,80	0-97	0	1
				1	41
				2	9
				3	-



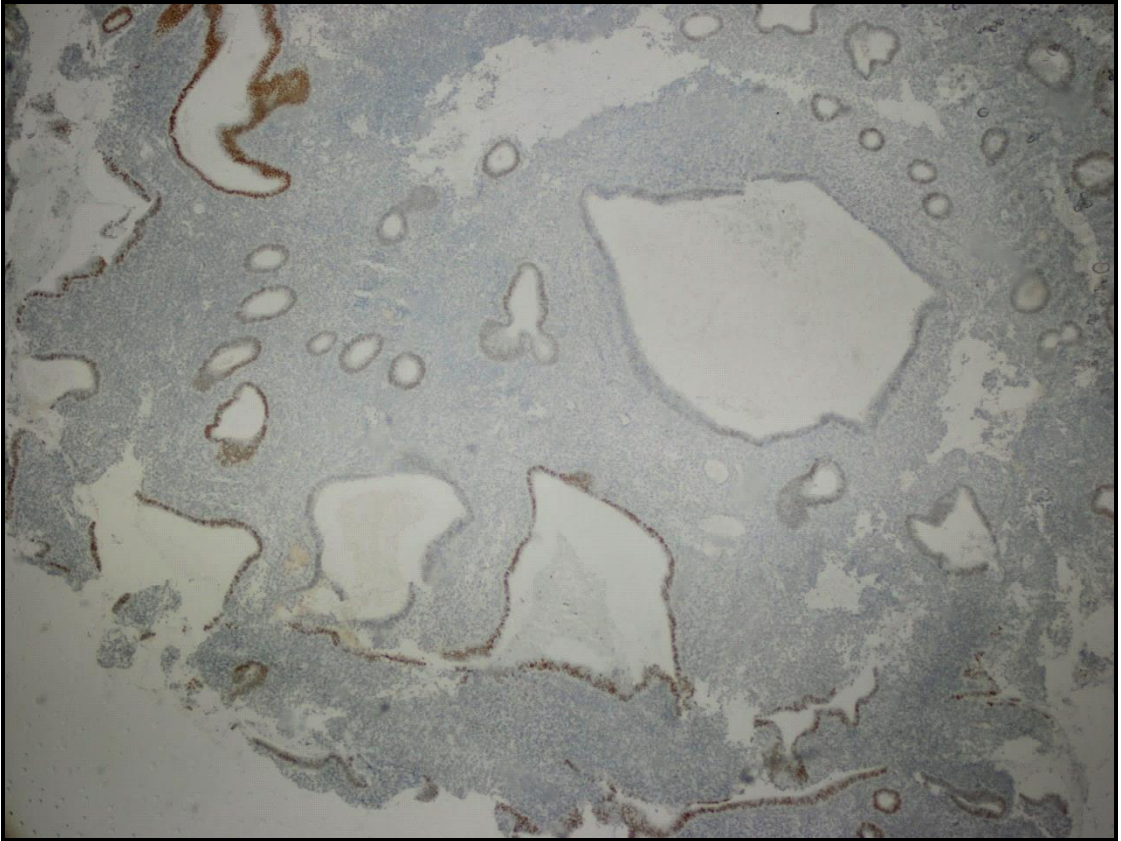
Resim 1. Atrofik endometriumda PAX2 ekspresyonu (x100)



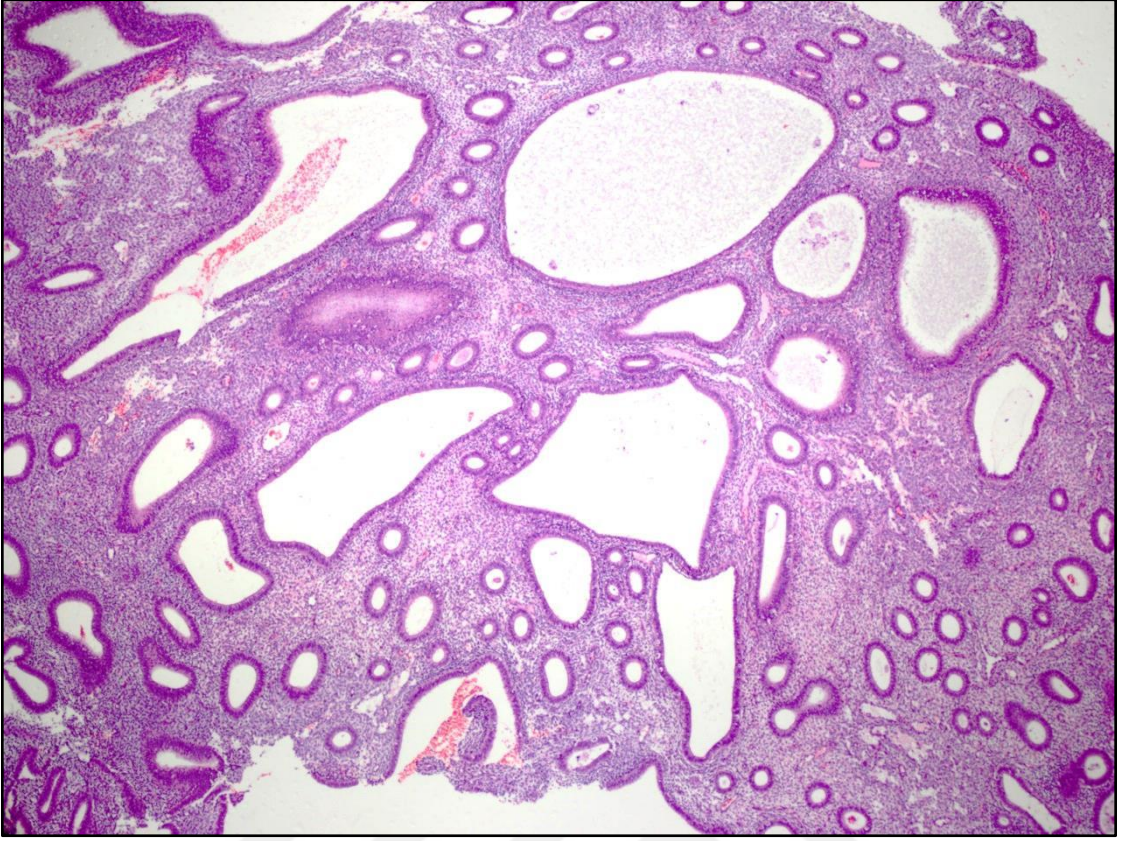
Resim 2. Proliferatif endometriumda PAX2 ekspresyonu (x40)



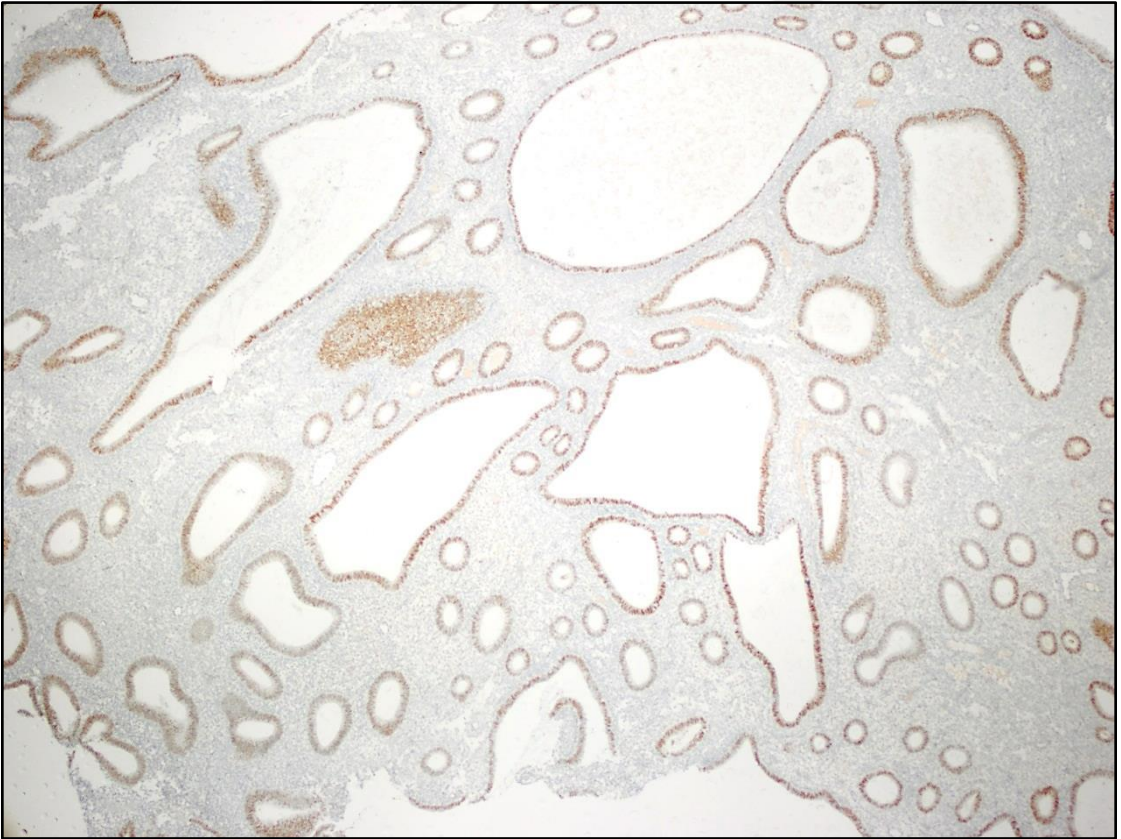
Resim 3. Düzensiz proliferatif endometrium (H&E, x40)



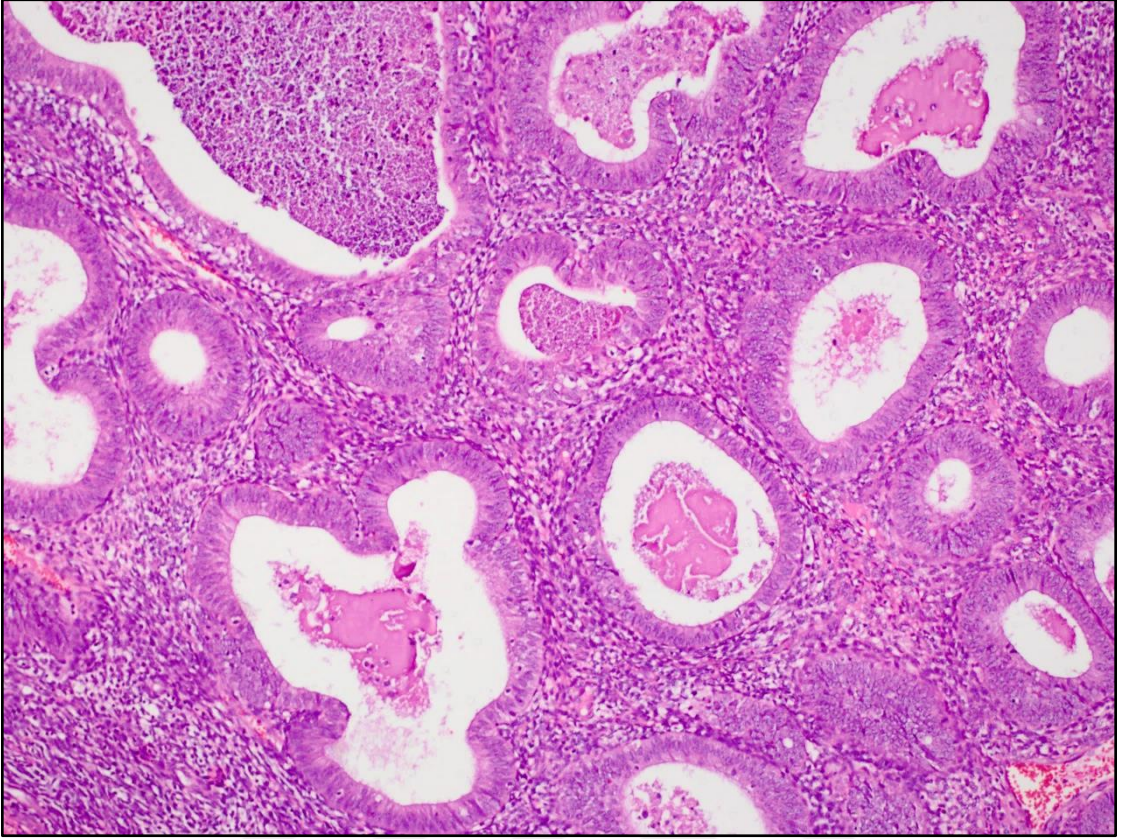
Resim 4. Düzensiz proliferatif endometriumda PAX2 ekspresyonu (x40)



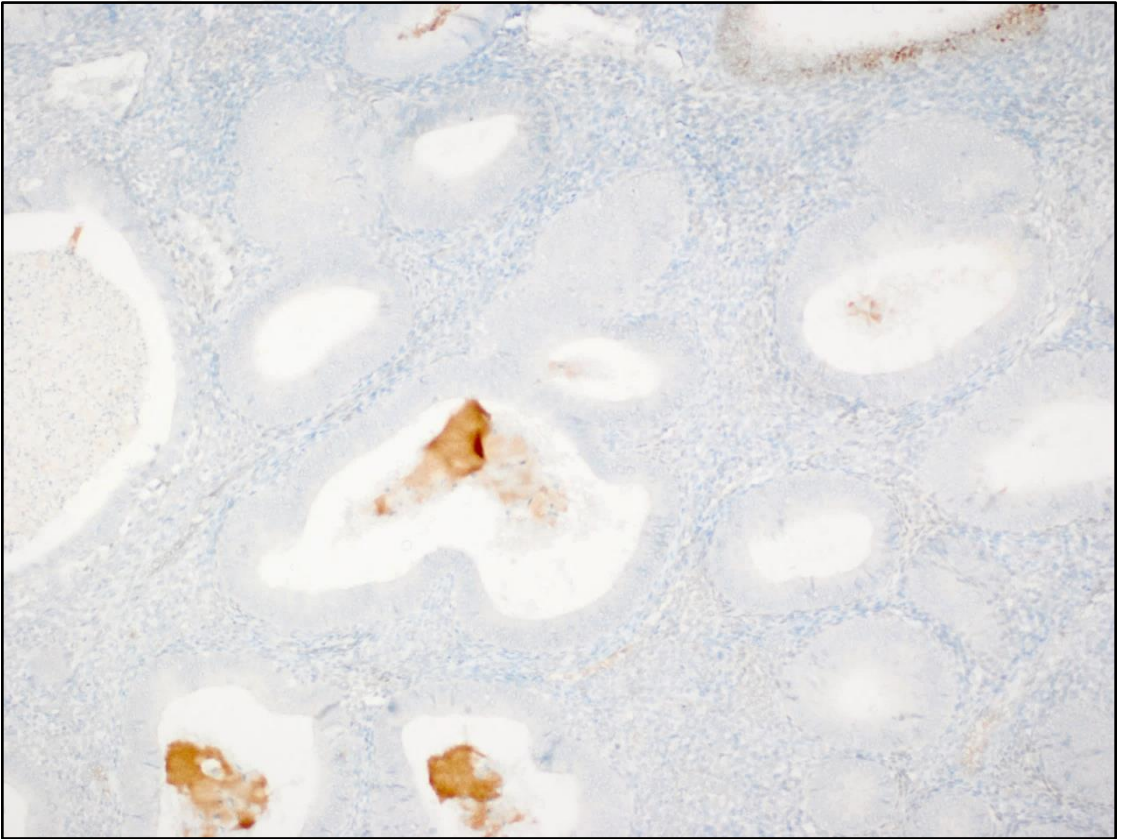
Resim 5. Basit atipisiz hiperplazi (H&E, x40)



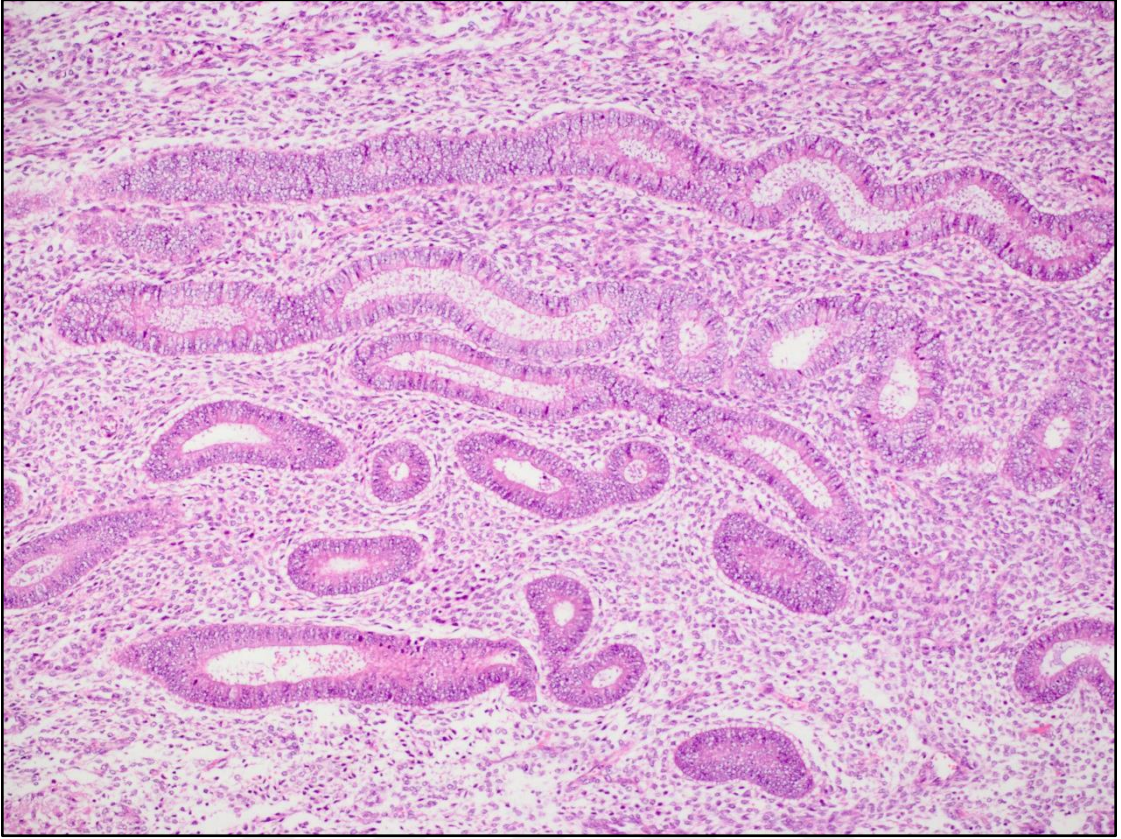
Resim 6. Basit atipisiz hiperplazide PAX2 ekspresyonu (x40)



Resim 7. Basit atipisiz hiperplazi (H&E, x100)



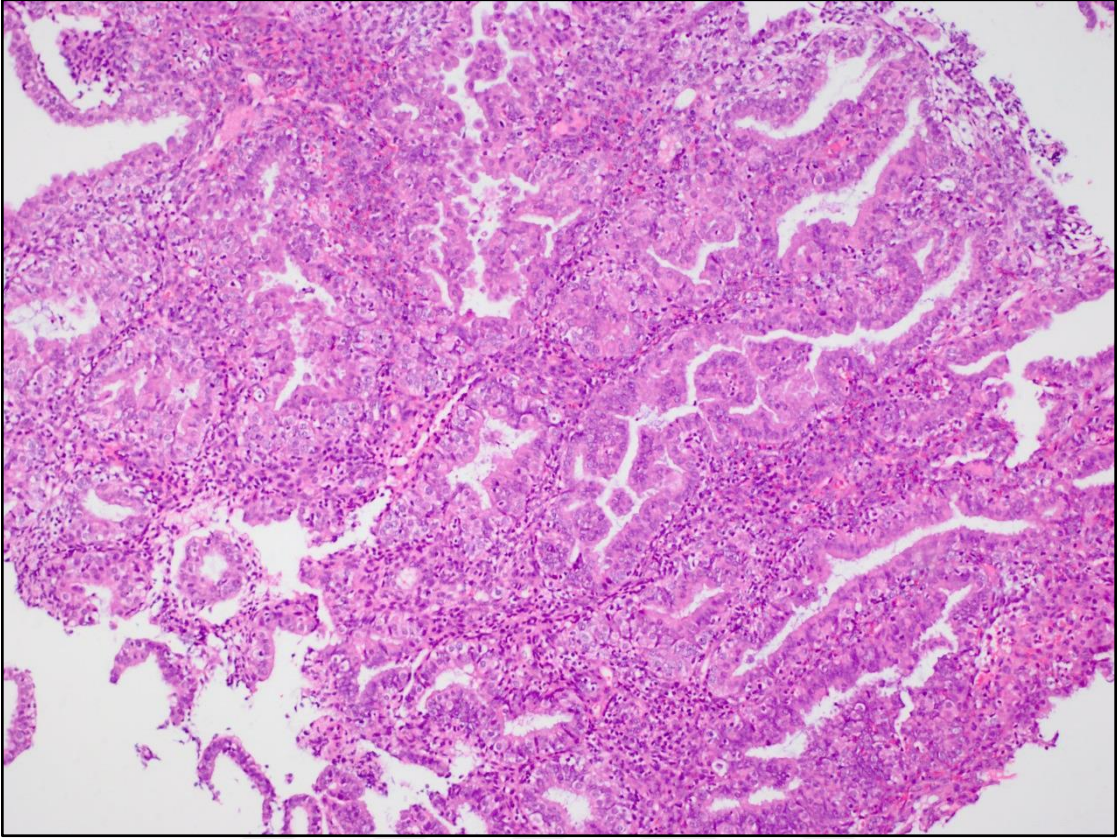
Resim 8. Basit atipisiz hiperplazide PAX2 ekspresyonunda kayıp (x100)



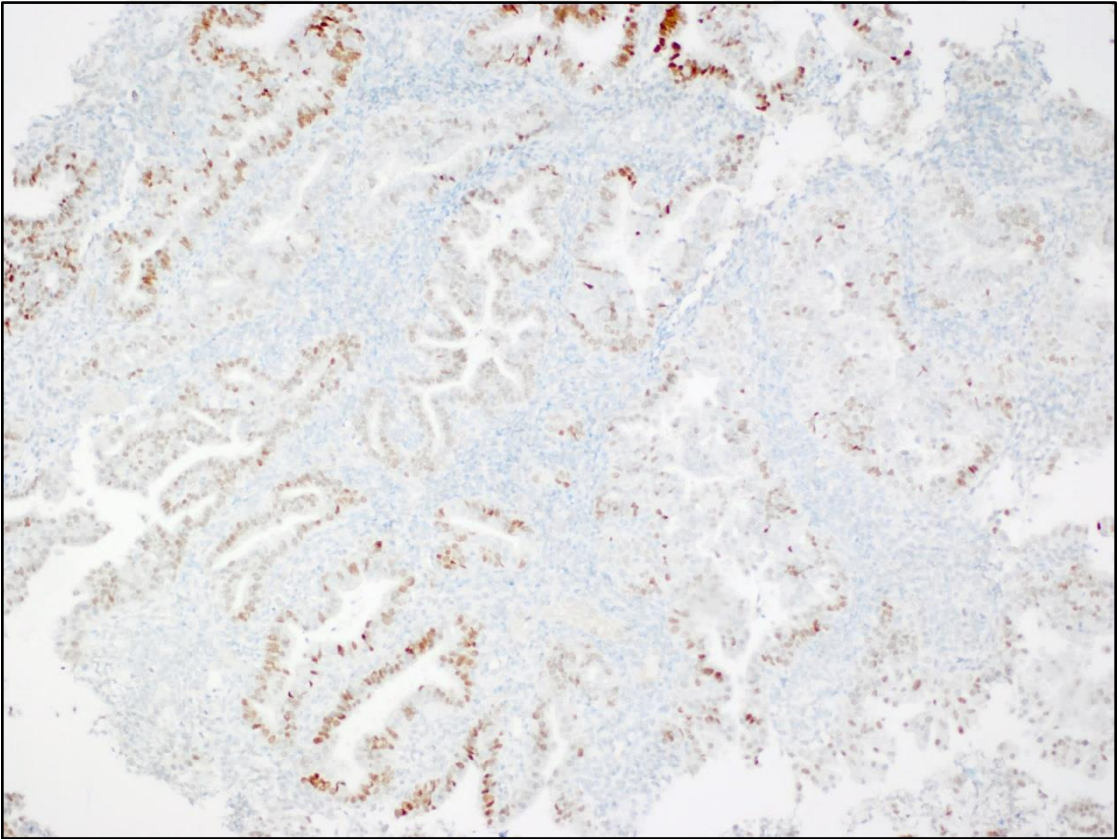
Resim 9. Basit atipili hiperplazi (H&E, x100)



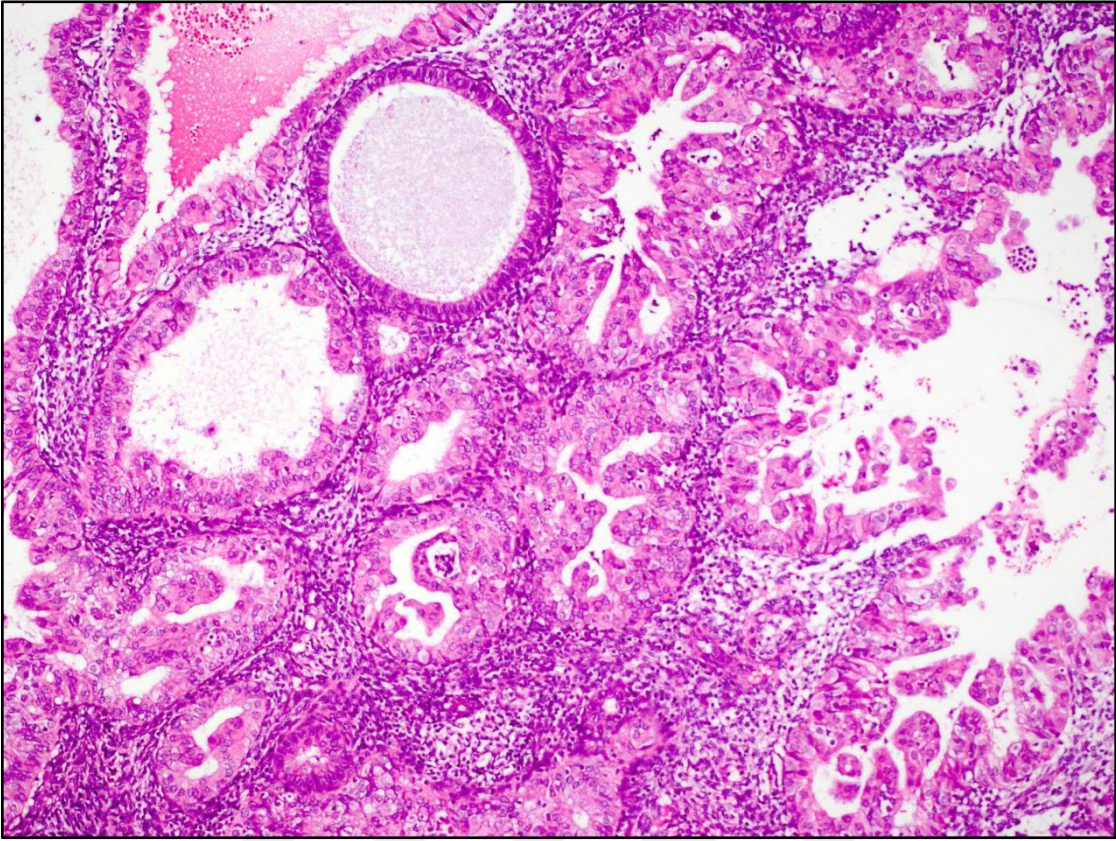
Resim 10. Basit atipili hiperplazide PAX2 ekspresyonu (x100)



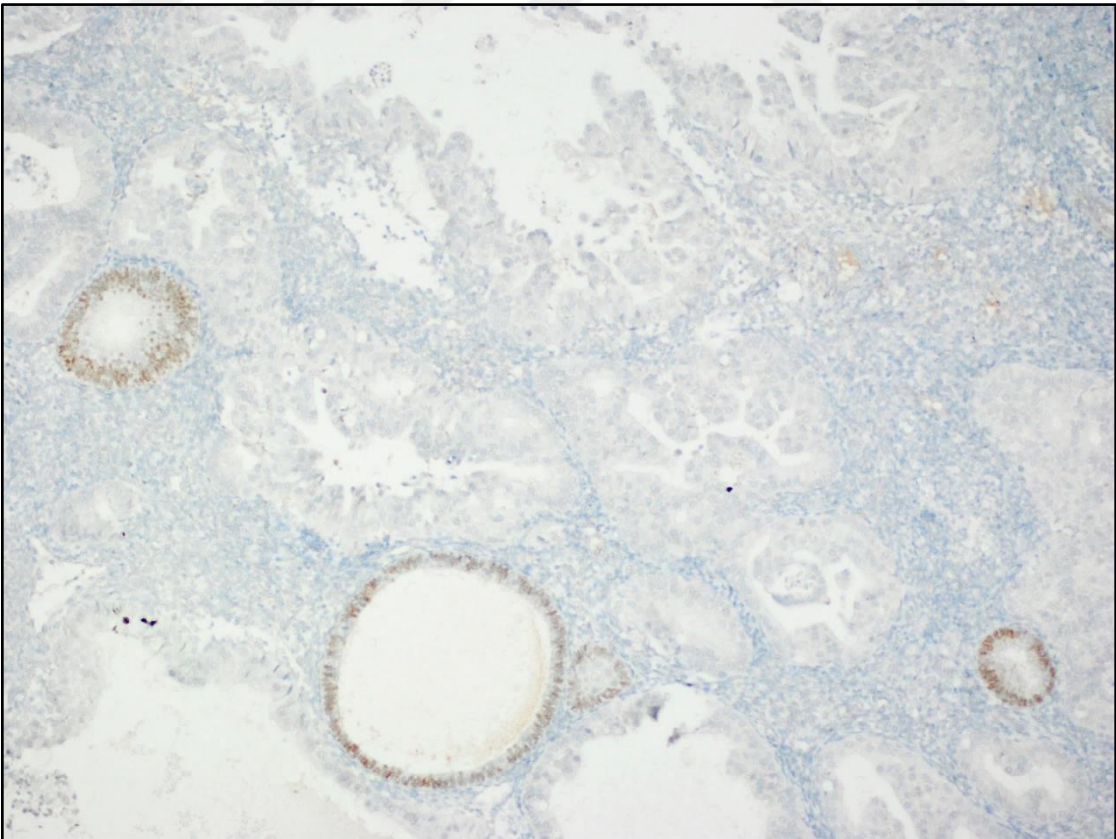
Resim 11. Kompleks atipisiz hiperplazi (H&E, x100)



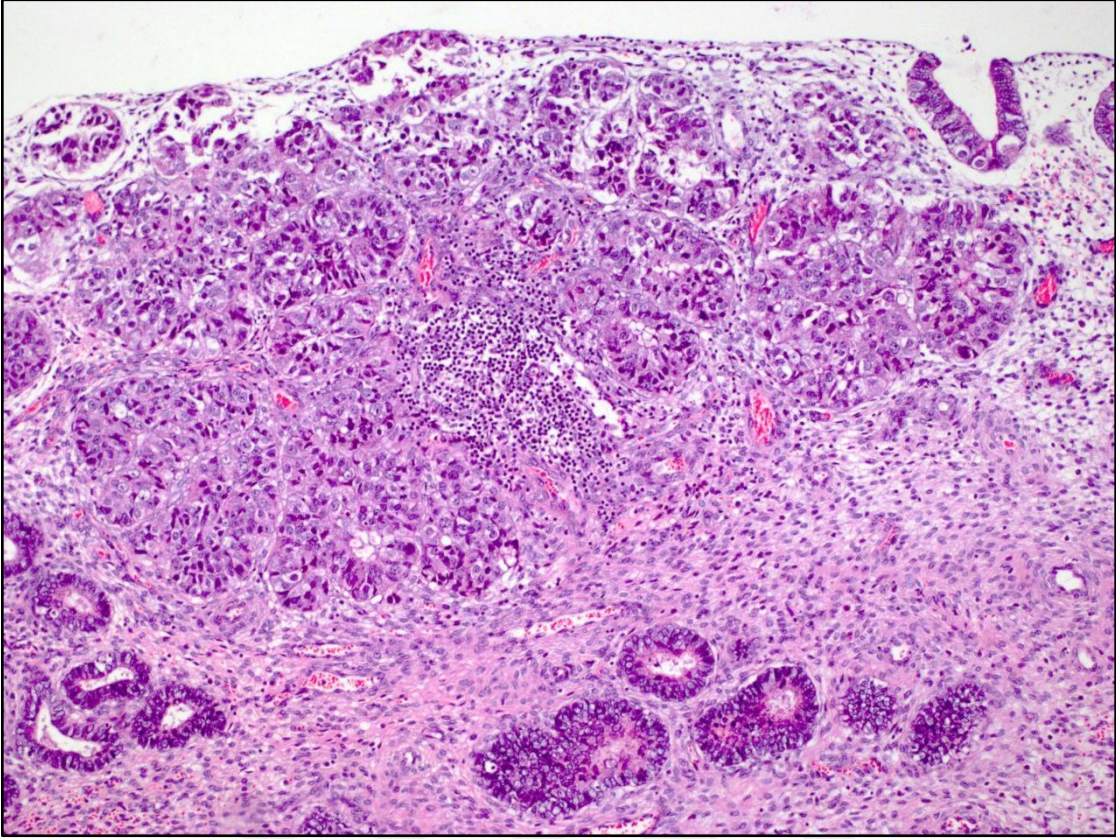
Resim 12. Kompleks atipisiz hiperplazide PAX2 ekspresyonu (x100)



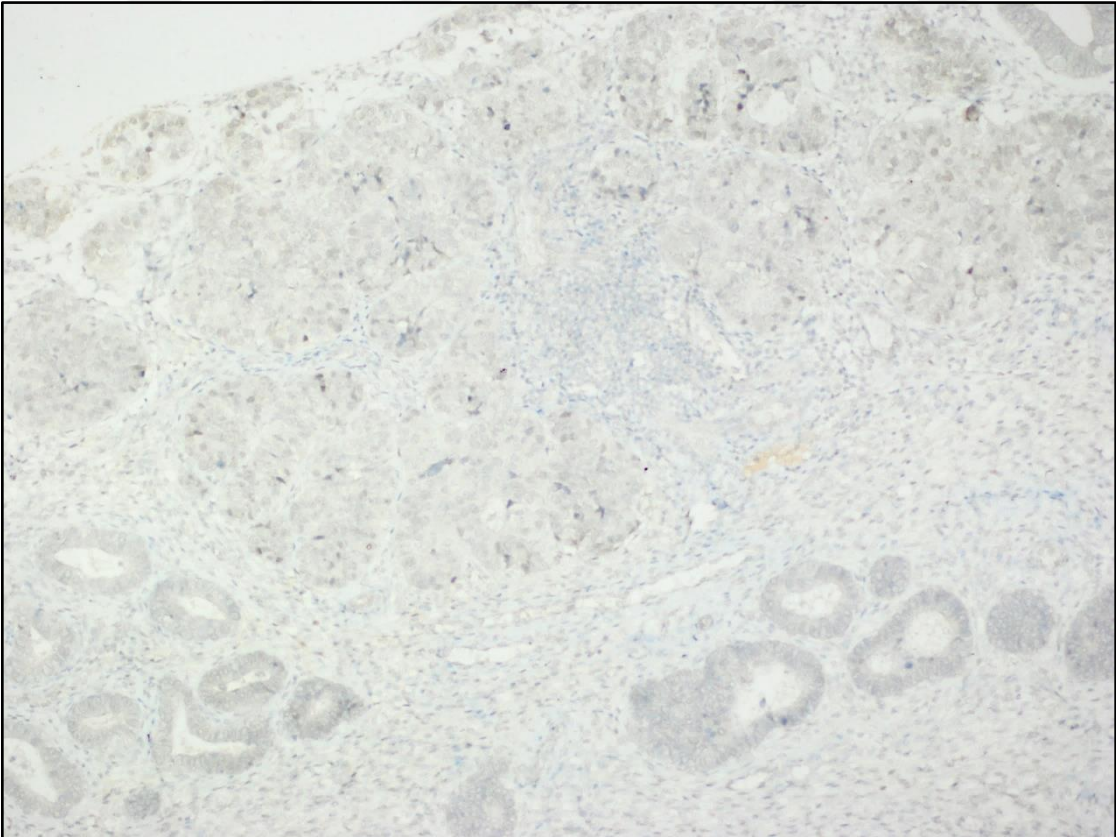
Resim 13. Kompleks atipili hiperplazi (H&E, x100)



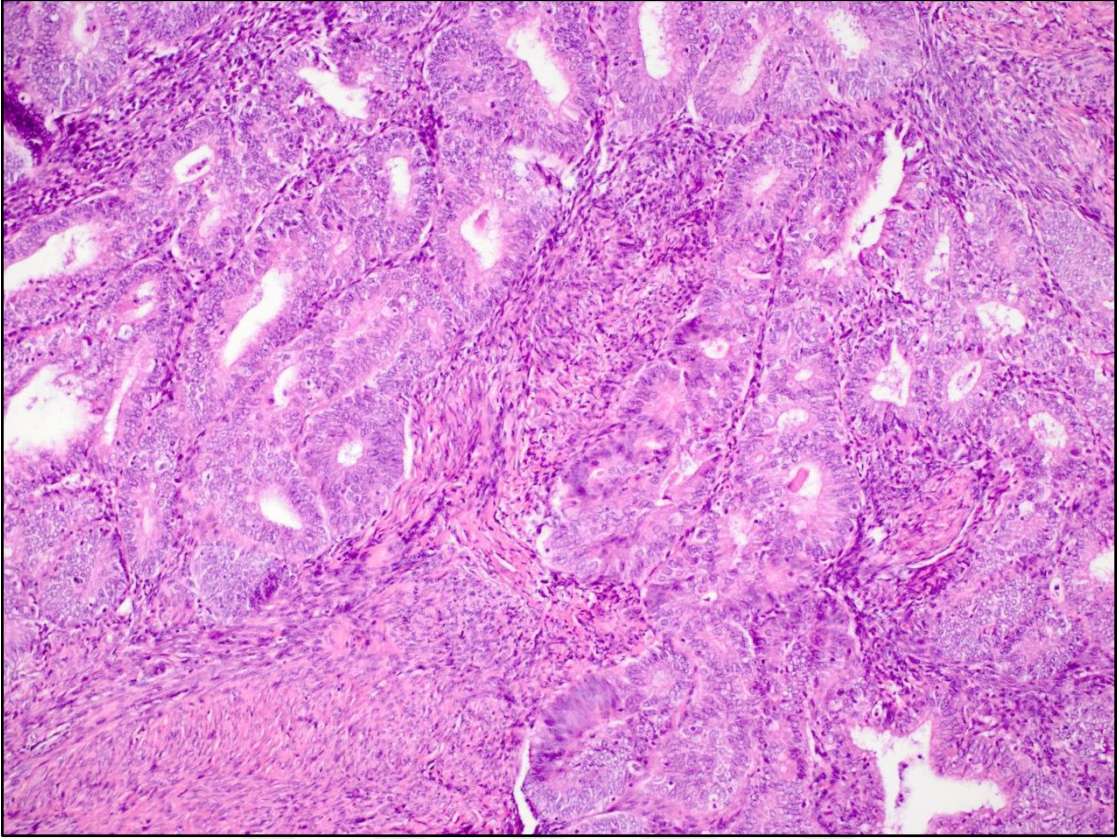
Resim 14. Kompleks atipili hiperplazide PAX2 ekspresyon kaybı (x100)



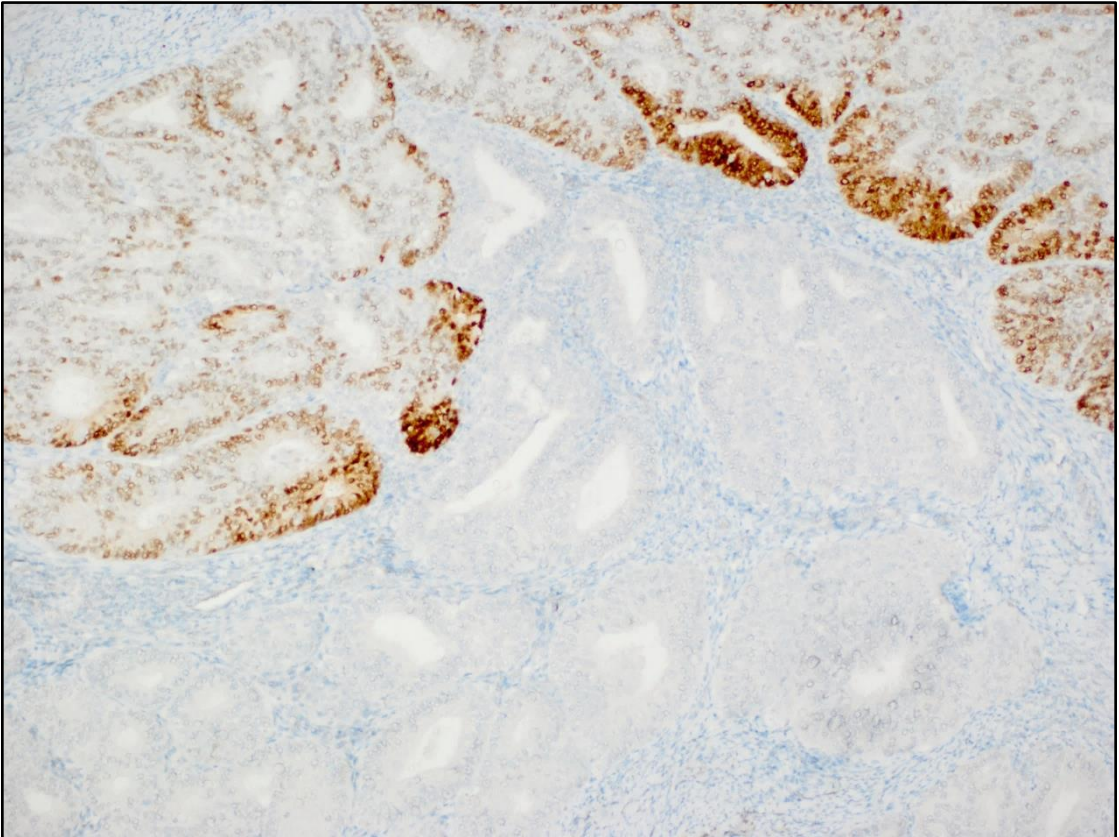
Resim 15. Polip zemininde endometrioid adenokarsinom (x100)



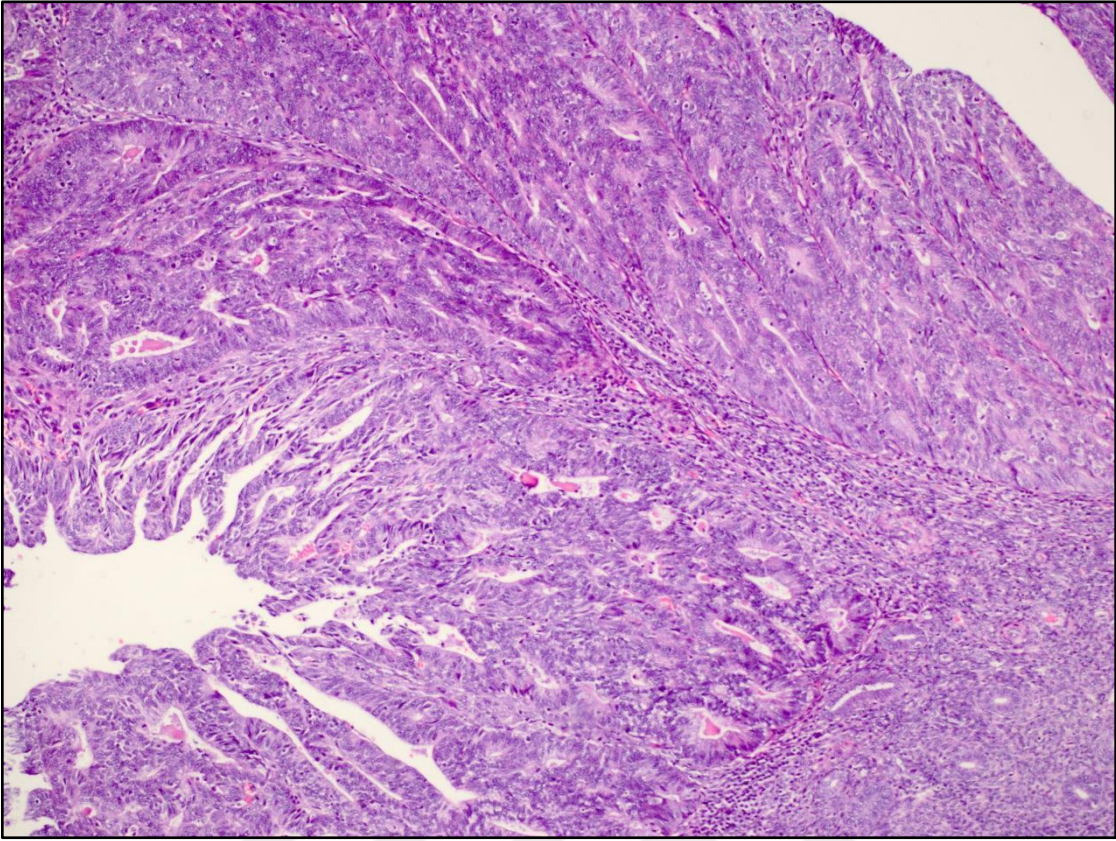
Resim 16. Polip zemininde gelişen endometrioid adenokarsinomda PAX2 kaybı (x100)



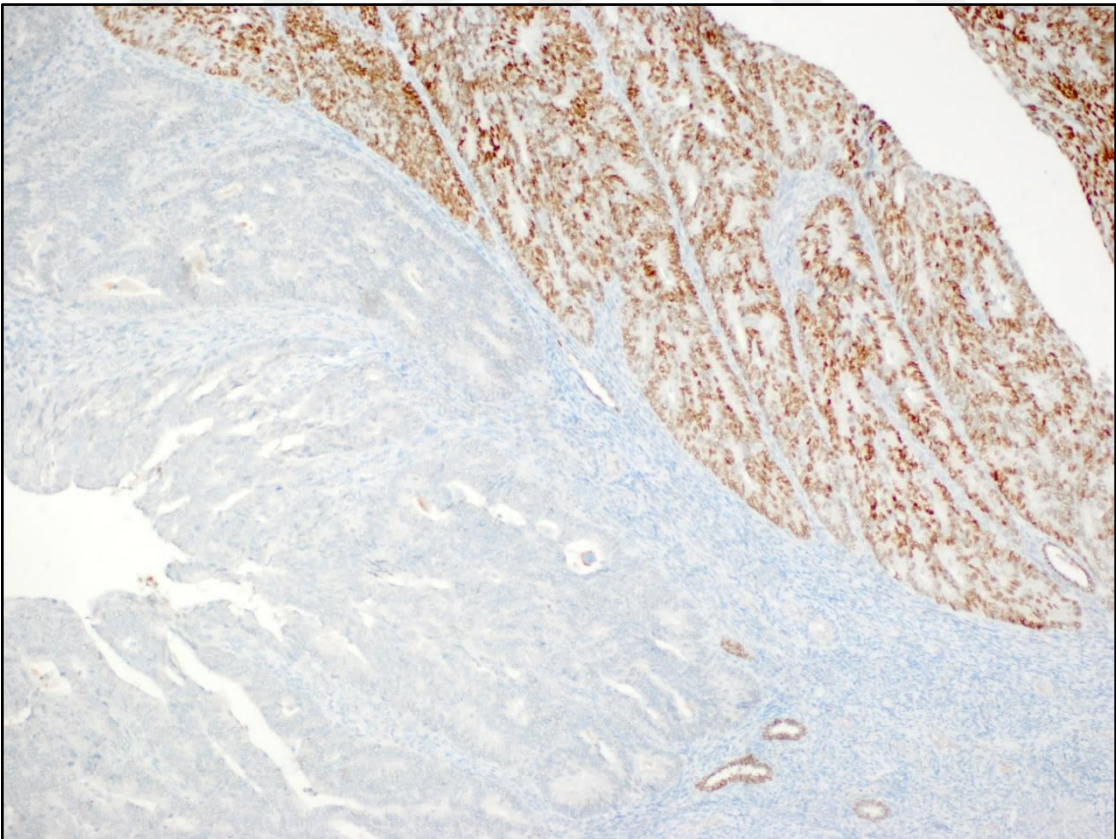
Resim 17. Endometrioid adenokarsinom (H&E, x100)



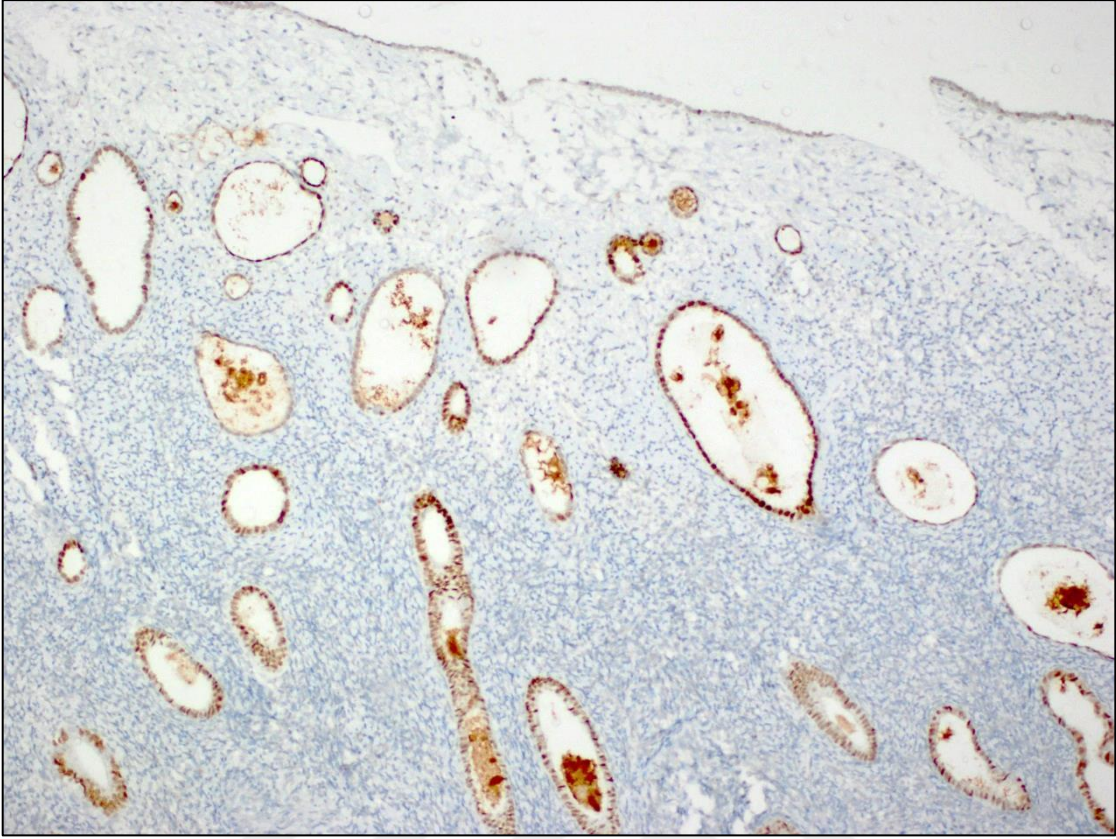
Resim 18. Endometrioid adenokarsinomda heterojen PAX2 ekspresyonu (x100)



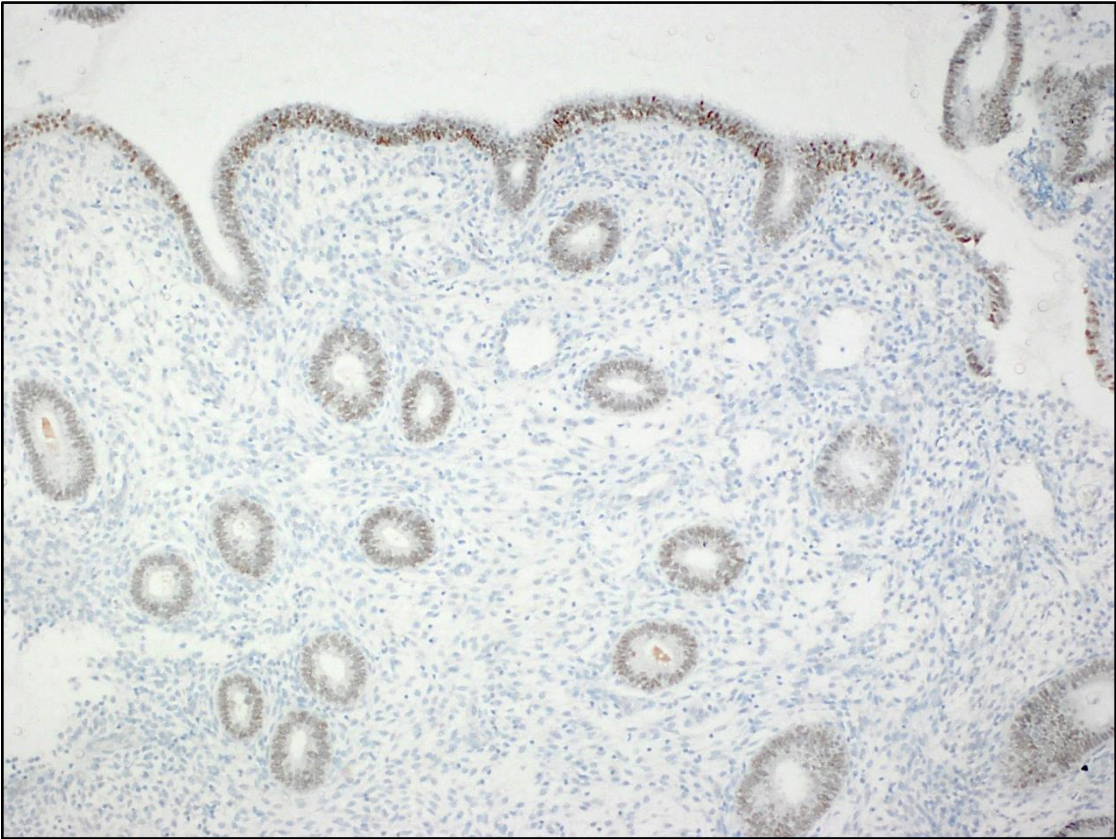
Resim 19. Endometrioid adenokarsinom (x100)



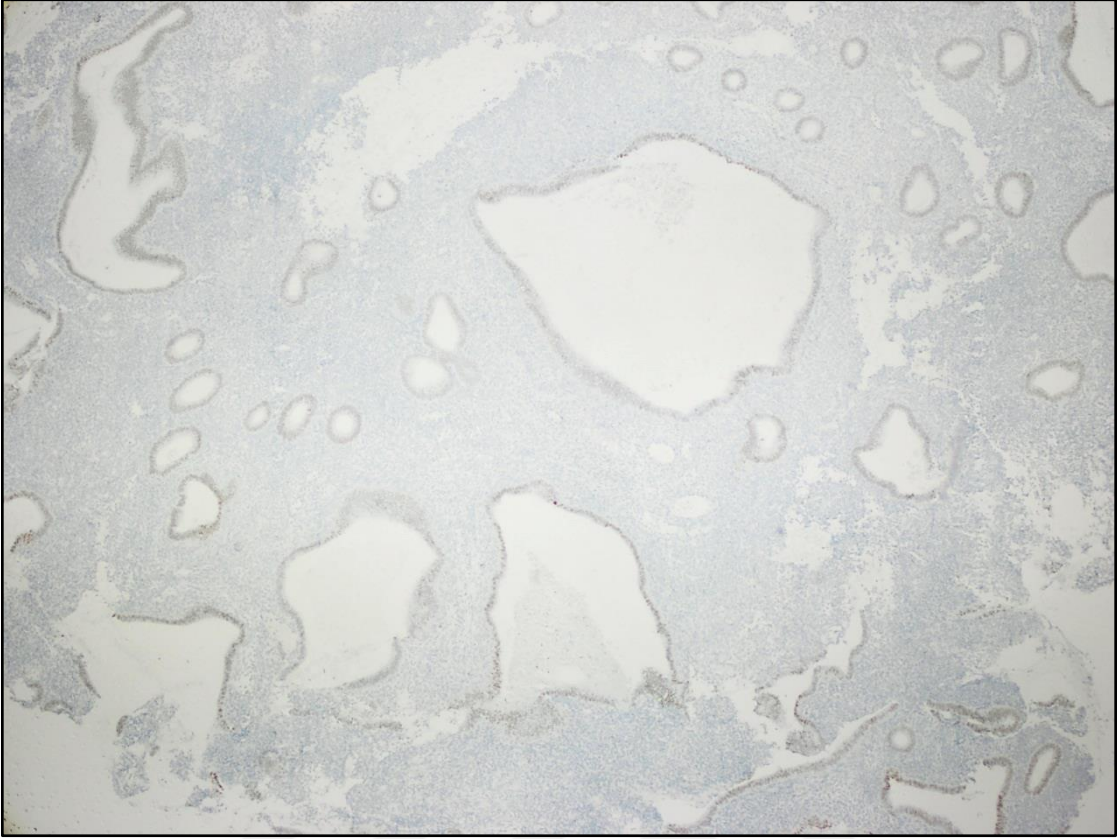
Resim 20. Endometrioid adenokarsinomda PAX2 heterojenliđi (x100)



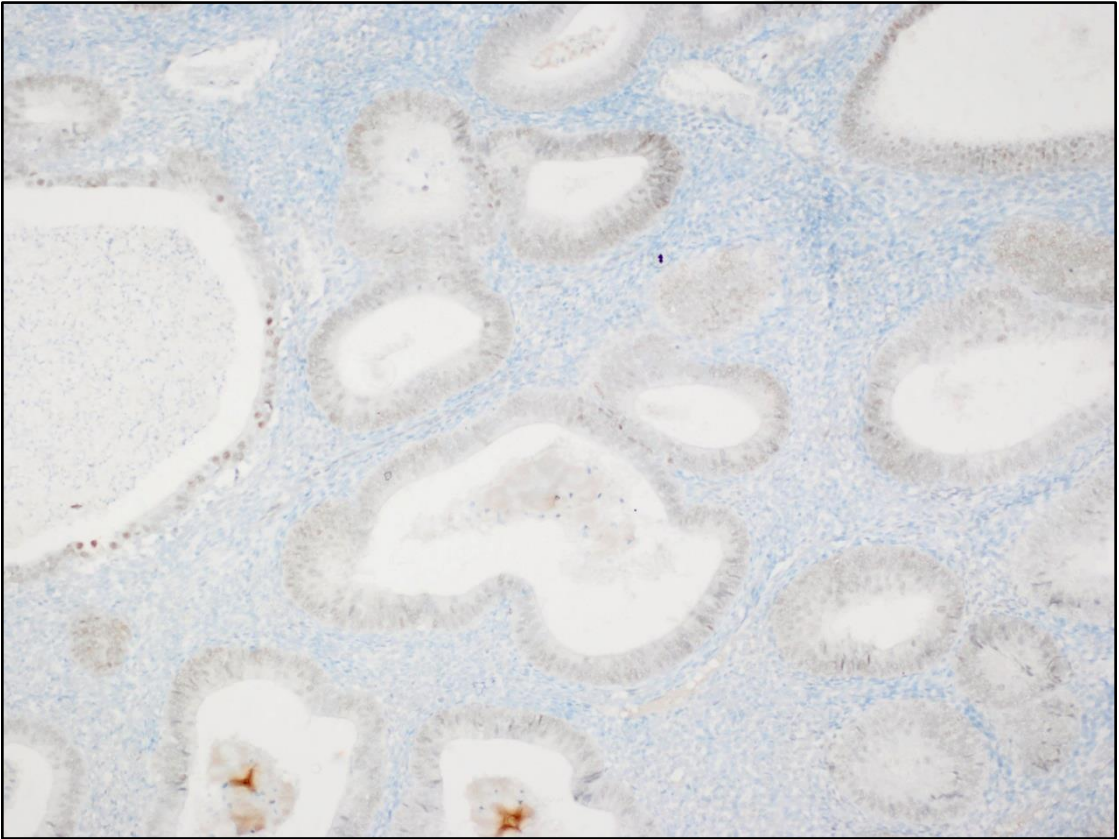
Resim 21. Atrofik endometriumda PAX8 ekspresyonu (x100)



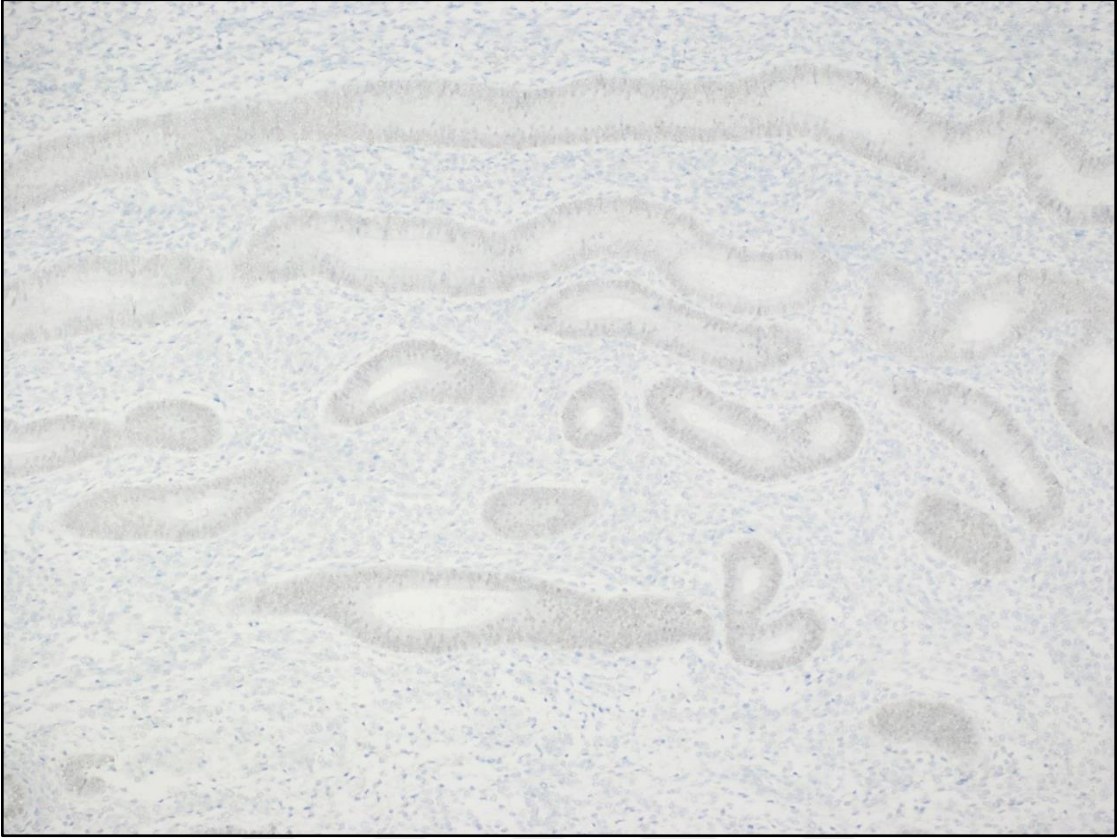
Resim 22. Proliferatif endometriumda PAX8 ekspresyonu (x100)



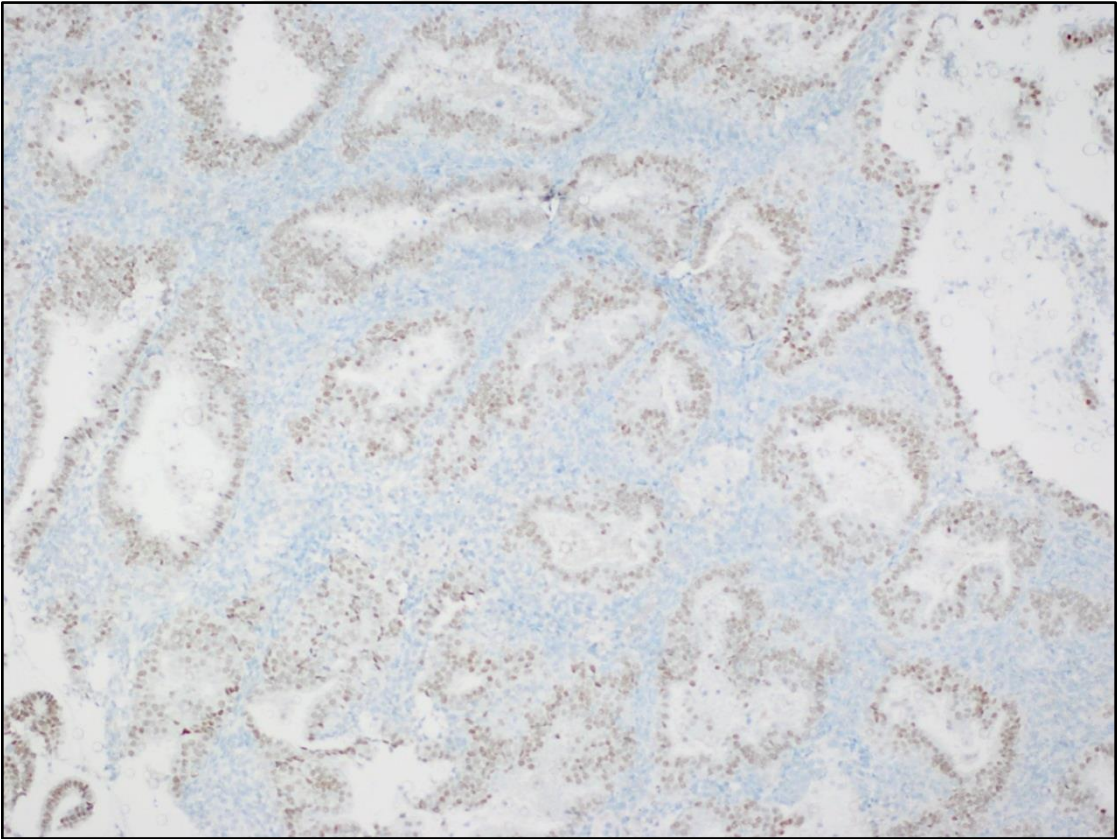
Resim 23. Düzensiz proliferatif endometriumda PAX8 ekspresyonu (x40)



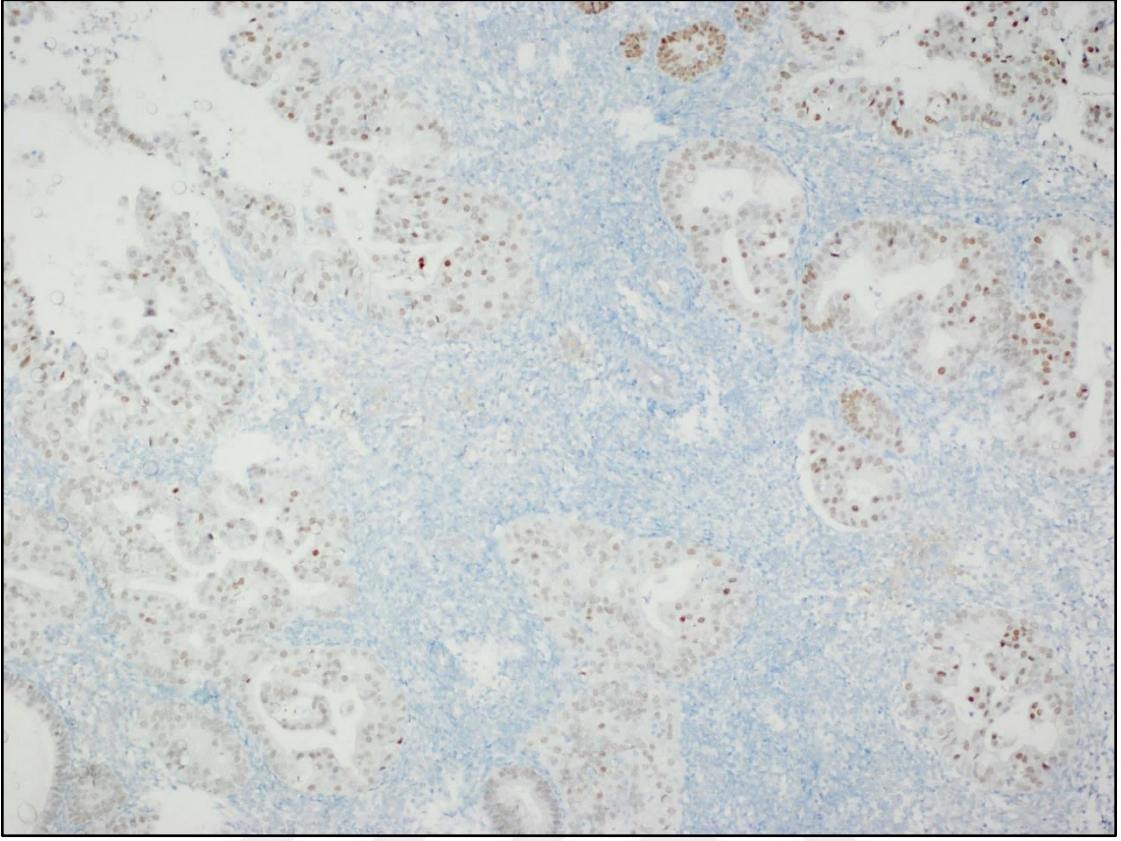
Resim 24. Basit atipisiz hiperplazide PAX8 ekspresyonu (x100)



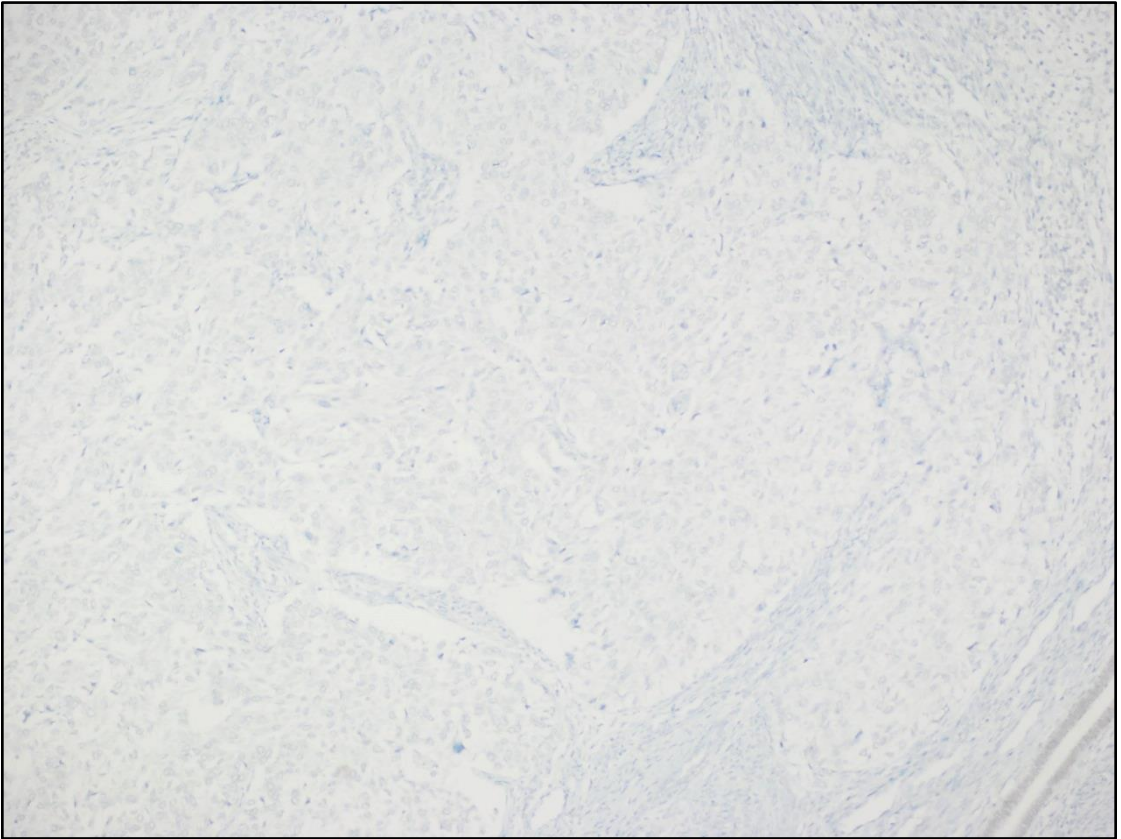
Resim 25. Basit atipili hiperplazide PAX8 ekspresyonu (x100)



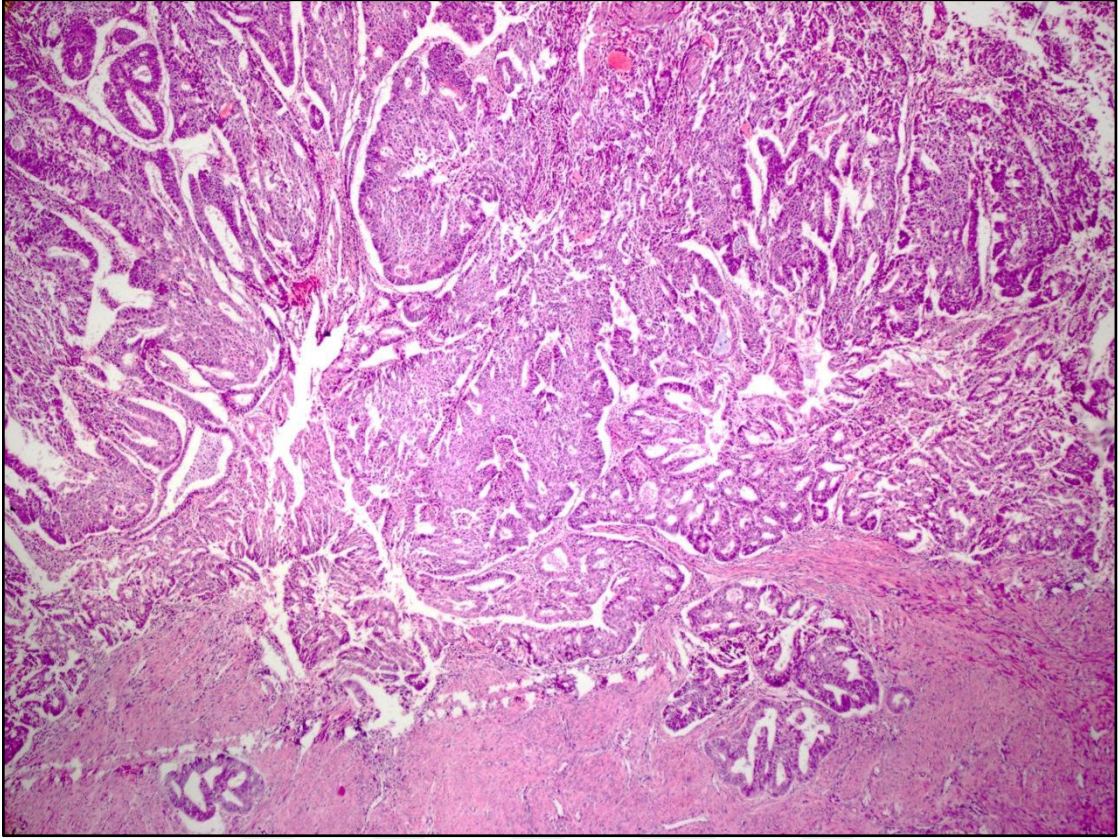
Resim 26. Kompleks atipisiz hiperplazide PAX8 ekspresyonu (x100)



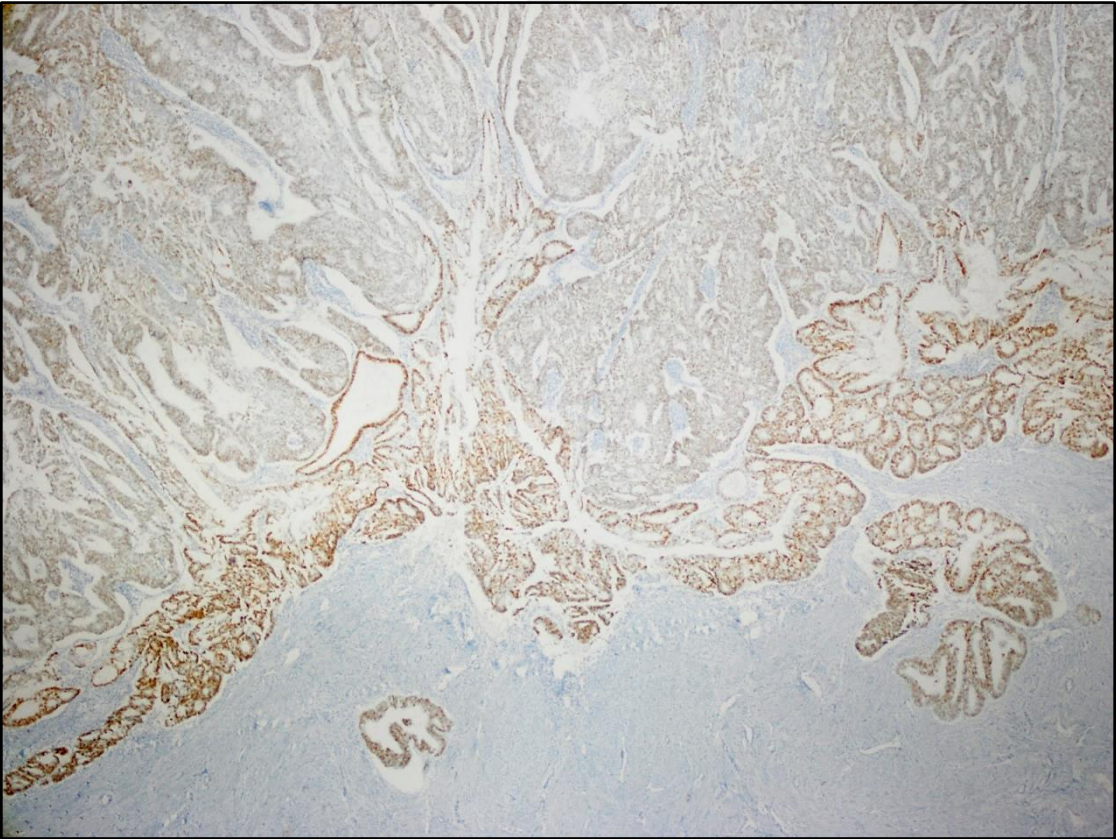
Resim 27. Kompleks atipili hiperplazide PAX8 ekspresyonu (x100)



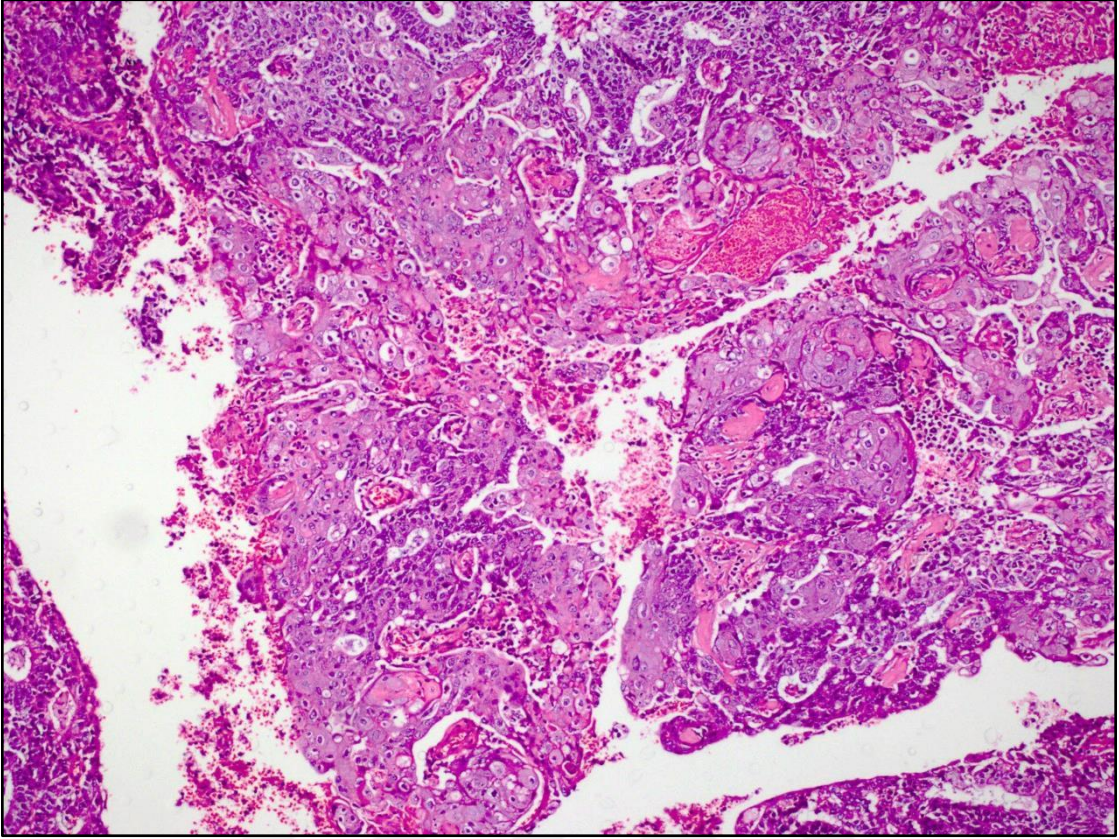
Resim 28. Endometrioid adenokarsinomda PAX8 kaybı (x100)



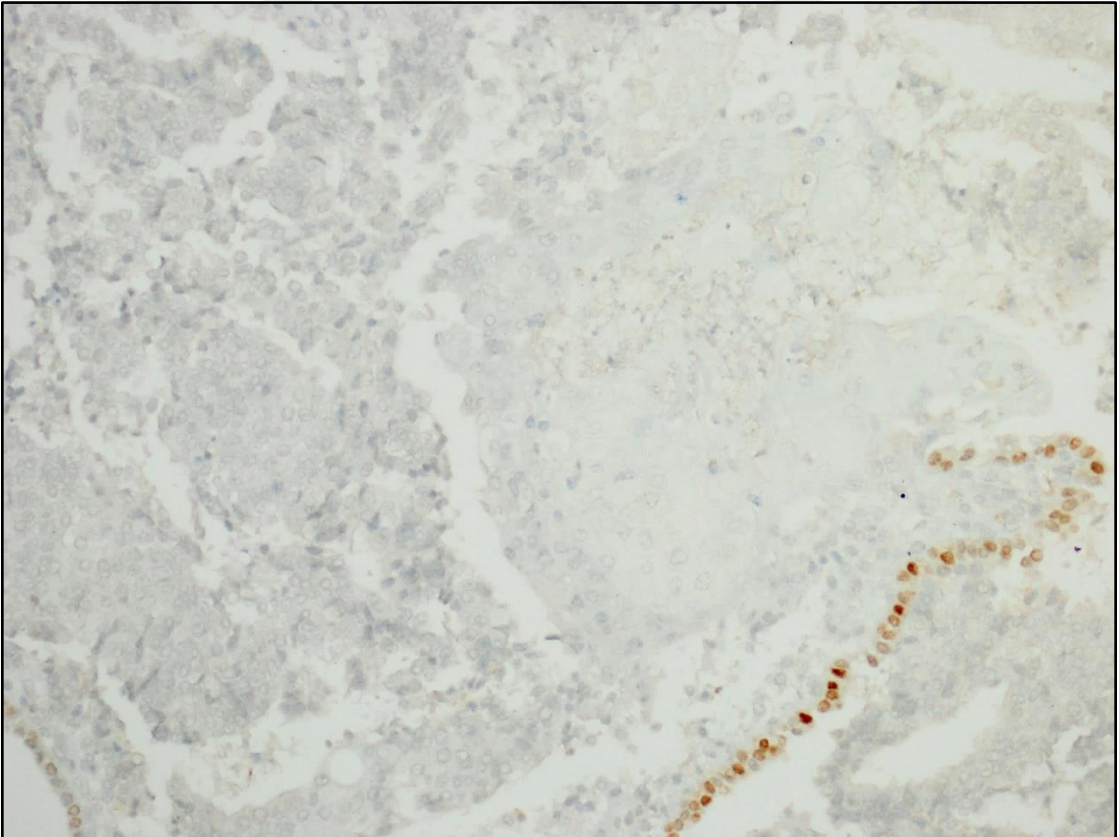
Resim 29. Endometrioid adenokarsinom (x40).



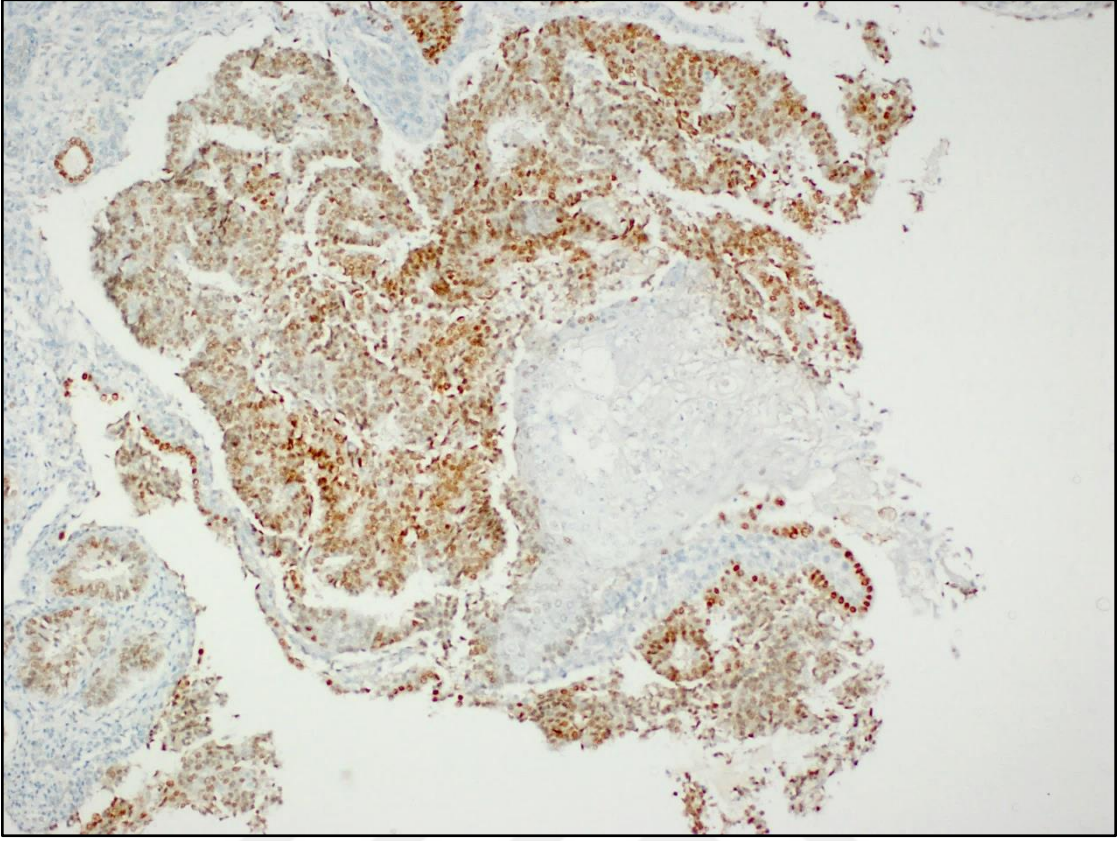
Resim 30. Endometrioid adenokarsinomda heterojen PAX8 ekspresyonu (x40)



Resim 31. Endometrioid adenokarsinomda skuamöz metaplazi (x40)



Resim 32. Endometrioid adenokarsinomda skuamöz metaplazide PAX2 kaybı (x200)



Resim 33. Endometrioid adenokarsinomda skuamöz metaplazide PAX8 kaybı (x100)

TARTIŞMA

Endometriumdan köken alan endometrial adenokarsinomların gelişmiş ülkelerde en yaygın görülen jinekolojik malignite olduğu, prevalansının giderek arttığı bildirilmektedir (230). Endometrial kanserlerin, sıklıkla postmenopozal kadınlarda ortaya çıktığı ve hastaların %80'inin anormal uterin kanama ile başvurduğu ve bu olguların sıklıkla erken evrede kürete edilerek tanı aldığı bildirilmektedir (231). Endometrial karsinomlar, %2-14 oranında 40 yaşından daha genç kadınlarda görülmektedir. En yüksek insidansı 55-65 yaşları arasında olup ortalama yaşın 63 olduğu belirtilmektedir (232,233). Çalışmamıza ele aldığımız 51 endometrioid tip endometrial adenokarsinom olgusunda ortalama yaş 59 olup literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Derin myometrial invazyon gösteren tümörlerin yüksek dereceli ve nüks oranlarının daha çok olduğu bildirilmiştir (103). Bu çalışmada myometriumun yarısını ya da daha fazlasını infiltre eden olgular, histopatolojik derecesi ile birlikte değerlendirildiğinde, dördü az diferansiye, 21'i orta derecede diferansiye, altısı iyi diferansiyedir. Myometriumun $\frac{1}{2}$ sınırını aşmayan tümörlerden 11'i iyi diferansiye, dokuzu orta derecede diferansiyedir. Az diferansiye olduğu halde myometriumun $\frac{1}{2}$ sınırını aşmayan olgu saptanmadı. Çalışmamızda tümürlü olgularda histolojik derece arttıkça tümörün myometrial invazyon oranının arttığı izlendi.

Tümör olgularında histolojik derece ile lenf düğümü metastazı karşılaştırıldığında, histolojik derece arttıkça, lenf düğümü metastazı oranının arttığı dikkati çekti (Tablo 10).

Literatürde, lenf düğümü metastazı ile myometrial invazyon derinliğinde artış, tümör derecesinde artış, vasküler invazyon, pozitif peritoneal sitoloji ve serviks tutulumu arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma yer almaktadır. Paraaortik lenf düğümü metastazı olup olmaması ekstrauterin risk faktörleri arasında en önemli olanıdır (234).

Bizim çalışmamızda 51 endometrioid adenokarsinom olgusundan 43'üne (%84,3) lenf düğümü disseksiyonu uygulanmış olup bunların sekizinde (%15,7) en az bir lenf düğümü metastazı bulunmaktaydı. Histerektomi ile eş zamanlı lenf düğümü disseksiyonu uygulanan ve lenf düğümleri reaktif olan bir olgunun, bir yıl sonraki inguinal lenf düğümü eksizyonunda endometrioid adenokarsinom metastazı saptandı. Lenf düğümlerinde metastaz saptanan olguların, beşi orta derecede diferansiye, ikisi az diferansiye, biri ise iyi diferansiye idi.

Endometrial karsinomların en çok görülen alt tipi endometrioid adenokarsinomlardır. Bu tipe sıklıkla prekanseröz bir lezyon öncülük etmektedir. Kurman ve ark.'nın yaptığı çalışmada 170 endometrial hiperplazi olgusu, 1-26,7 yıl arasında değişen sürelerde (ortalama 13,4) izleme alınmış, basit ve kompleks atipisiz hiperplazi olgularında sırası ile %1 ve %3, basit ve kompleks atipili hiperplazi olgularında ise sırası ile %8 ve %29 oranında kansere progresyon gösterilmiştir (28). Prekürsör lezyonlar, 1994'te DSÖ tarafından yapısal kompleksite ve sitolojik atipi varlığına göre sınıflandırılmıştır. Bu sınıflama günümüzde hâlâ yaygın olarak kullanılmaktadır. 2014'te ise DSÖ tarafından, atipinin bulunmasına göre; yeni bir sınıflama şeması oluşturulmuştur. Önceleri basit atipisiz ve kompleks atipisiz hiperplazi olarak bilinen antiteler "atipisiz hiperplazi", basit atipili ve kompleks atipili hiperplazi olarak bilinenler "atipik hiperplazi" başlıkları altında toplanmıştır. Çalışmamızda, arşivimizden elde edilen endometriumun hiperplastik lezyonları görece sayıca az olduğundan ve literatür ile birebir karşılaştırmanın yapılabilmesi bakımından olguların 1994 DSÖ'ye göre sınıflandırılması sürdürüldü.

Endometriumun hiperplastik lezyonlarının karsinoma progresyonunun moleküler temeli, endometrial karsinomların karsinogenezinde rol oynayan faktörler ve bunların prognostik etkileri en çok araştırılan konular arasındadır. Endometriumun hiperplastik lezyonları ile endometrioid adenokarsinomların ayırımında ve tümöre ilerleyen hiperplazilerin saptanmasında morfolojik kriterler dışında, kullanılacak belirteçlerin bulunması, ayırıcı tanıda olduğu kadar tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde önem taşımaktadır.

Son çalışmalarda, PAX proteinlerinin çeşitli malignite tiplerinde kritik rol oynadığı bildirilmektedir (180,181). Prekanseröz endometrial lezyonların tanısındaki çeşitlilik nedeni ile, en uygun tanısal sınıflamayı desteklemek için yeni belirleyicilere gereksinim duyulmuştur. PAX2, embriyogenez sırasında

transkripsiyonel düzenlemede gereken, eşleştirilmiş kutu gen ailesinin üyesi kabul edilmektedir (182,183). Embriyonik PAX2 ekspresyonunun, böbrekler ve üreterler, kadında uterus ve overler, erkeklerde vas deferens ve epididimin gelişiminde gerekli olduğu belirtilmektedir (196). Ara mezodermden köken alan diğer dokularda, yalnızca embriyonik dönemde PAX2 ekspresyonunun bulunmasının tersine yetişkin dönemde endometrial bezlerde PAX2 ekspresyonu devam etmektedir. PAX2'nin olasılıkla endometrial proliferasyonda ve kendini yenilemede önemli işlevi olduğu düşünülmektedir (197,235). Nefroenez sırasında, PAX2 çok erken renal blastemde ortaya çıkmaktadır. Mezenkimal hücre proliferasyonu ve apoptozisi, mezenkimal-epitelyal transformasyonu, immatür renal tubül ve glomerüllerin şekillenmesini düzenlemektedir (188,196,236). Renal matürasyonla birlikte PAX2 ekspresyonu giderek azalmakta, normal erişkin böbreğinde, yalnızca renal parietal epitelyal hücreler ve toplayıcı duktuslarda odaksal olarak görülmektedir. Hem insanda hem deney hayvanlarında PAX2 aşırı ekspresyonu glomerüloskleroz ve renal kistik değişiklikler ile birlikte oysa PAX2 delesyonu renal tubüler atrofiyi indüklemektedir (188,237,238). Genel görüş; bir transkripsiyon faktörü, organogenez sırasında güçlü bir biçimde eksprese olmakta ancak bu ekspresyon matürasyonla birlikte azalmaktadır. Matür müllerian organlardaki PAX2 ekspresyonunun gözlemlenmesi şaşırtıcı bulunmaktadır. Bu ekspresyon tipi, TTF-1'in matür akciğer ve tiroid dokusundaki ekspresyonu gibi diğer transkripsiyon faktörlerinde de olabilmektedir (239). Bu gözlemler, PAX2'nin yalnızca embriyogenezde önemli olmadığı, matür dokunun homeostazında da rol oynadığını düşündürmektedir.

Endometrial karsinomlar ve prekürsörleri üzerinde PAX2'nin ve endometrial karsinomlarda PAX8'in rolü hakkında sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Kahraman ve ark.'nın 2012'de yaptığı çalışmada, endometriumun kompleks hiperplazisi (18 olgu), kompleks atipili hiperplazisi (20 olgu) ile endometrioid adenokarsinomları (47 olgu), atrofik (16 olgu) ve proliferatif endometrium (21 olgu) ile karşılaştırılmış ve en yüksek PAX2 ekspresyon ortalaması, endometrioid adenokarsinomlarda (%99,2) saptanmıştır. En düşük PAX2 ekspresyon sıklığı proliferatif endometrium olgularında (%80,8) iken endometrial hiperplazilerde; kompleks hiperplaziden, kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinoma gittikçe, PAX2 ekspresyon sıklığının giderek arttığı gösterilmiştir. İkinci en yüksek PAX2 ekspresyon sıklığı ise atrofik endometrium olgularında

(%96,7) saptanmıştır. (240). Çalışmaya alınan olgularda yalnızca PAX2 yüzdesi dikkate alınmış, PAX2'nin boyanma yoğunluğu ise değerlendirilmemiştir.

Quick ve ark.'nın 2012'deki çalışmasında, 52 EIN tanılı olgular, tanıları bilinmeden iki patoloji asistanı tarafından EIN kriterlerine göre değerlendirilmiştir ve verdikleri tanıları uzman bir patolog tarafından doğrulanmıştır. Tanı koymadaki çeşitli zorlayıcı faktörleri ortaya koymuşlardır. Preparatlar değerlendirilirken zemindeki endometrium için ayrı tanıları verilmiştir. EIN bezlerinde PAX2 negatif olup EIN tanısı koymada PAX2'nin yararlılığını tartışmak için, *yardımcı*, *katkısız*, *şaşırtıcı* olarak skorlamışlardır. 52 olgu, iki gözlemci tarafından değerlendirildiği için 104 geçiş oluşturmuştur. Tanıyı zorlaştıran nedenler; değişken diferansiyasyon (%14), EIN ve zeminin ayrımı (%13), zemin olmadan geniş lezyonların olması (%11), sekretuar zemin (%8) olarak belirtilmiştir. PAX2'nin en çok yardımcı olduğu olgular; sekretuar zemin içerenler, normal doku komşuluğunda olmayan EIN'ler olarak bildirilmiştir (191).

Qihui ve ark.'nın 2010'da yaptığı çalışmada 937 normal ya da reaktif doku örneği, 759 primer neoplazi, 332 metastatik neoplazi örneğine PAX2 uygulanmıştır. Daha önceden Tong ve ark.'nın da belirttiği gibi (197), matür endoserviks, endometrium, over yüzeyi, fallop tüpüne ait epitel hücrelerinde, sabit biçimde güçlü ve diffüz PAX2 ekspresyonu saptanmıştır. Endometrial polip, overin yüzey epitelyal inklüzyon kisti, endometriozis ve adenomyoziste de bez epitelinde PAX2'nin güçlü pozitiflik gösterdiği, ancak stromal hücrelerde negatif olduğu belirtilmektedir (200).

Bizim çalışmamızdaki 121 olgudan 29'unda, ek olarak saptanan adenomyozis odaklarında da PAX2 ve PAX8 ekspresyonu bulunmaktaydı ve boyanma yüzdeleri ve yoğunlukları, tümör ile tutulup tutulmamasına göre farklılık gösteriyordu.

Monte ve ark.'nın yaptığı çalışmada 191 normal proliferatif endometrium, 52 endometrial prekanseröz lezyon ve 62 endometrial karsinom olgusuna PAX2 ve PTEN uygulanmıştır, PAX2 protein kaybını normal endometriumda, prekanseröz lezyonlarda ve karsinomlarda sırası ile %36, %71, %77 olarak, PTEN kaybının ise gruplarda sırası ile %49, %44 ve %68 olduğu saptanmıştır. PAX2 ve PTEN ekspresyonunun, her bir normal endometriumda ikisinin birden kaybının olması hastaların %21'inde ve sıklıkla farklı bezlerde, ancak bu oranın daha yaygın olduğu prekanseröz lezyonlarda (%31), kanserlerde (%55) olarak belirtilmiştir

(185). PAX2'nin PTEN gibi tümör supresör gen olarak çalıştığı ancak mekanizmasının tam olarak aydınlatılamadığı bildirilmektedir.

Literatürde PAX2 ekspresyon kaybının endometriumun ve serviksin malign transformasyonu ile korele olduğu yönünde bilgiler bulunmaktadır (228). Kantitatif RNA ekspresyon çalışmaları, insanın endometrial dokusunda benign proliferatif endometriumda PAX2 ekspresyonunun tamoksifen tedavisi üzerine iki kat azaldığı, kanserlerde ise beş kat azaldığını göstermektedir (241).

Amy K. ve ark.'nın 2014'te yaptığı çalışmada, 1994 DSÖ kriterlerine ve EIN düzenine göre 2 patolog tarafından değerlendirilen prekanseröz ve hiperplastik lezyon bulunan 67 endometrial örnekte PAX2 çalışılmıştır. Lezyon bulunan dokulardaki PAX2 boyanması, sayısal skorlama sistemi yerine, zemindeki lezyonsuz endometrium ile karşılaştırılmış ve normal ya da değişmiş (kayıp, artış ya da azalma) olarak skorlanmıştır. 1994 DSÖ sınıflamasına göre, 25 kompleks atipili hiperplazi olgusunun %88'inde, 25 kompleks hiperplazinin %64'ünde, altı basit atipisiz hiperplazinin %16'sında, altı benign endometrial polibin %33'ünde, üç benign sıklık endometriumun %33'ünde bir endometrial polipteki sekretuar endometriumun %100'ünde ve bir endometrial polipteki basit hiperplazide %0 oranında PAX2 ekspresyonunda değişkenlik (çoğu tam kayıp, azalma ya da artış biçiminde) saptanmıştır. Çalışmada, zemindeki endometrium ile karşılaştırıldığında klonal prekanseröz lezyonun coğrafik doğasından dolayı PAX2 boyanmasının sayısal olarak skorlanmasının sorun yaratacağı tartışılmıştır (242).

Allison ve ark. çalışmalarında 1994 DSÖ'ye göre sınıflandırdıkları endometrial prekanseröz lezyonlara uyguladıkları PAX2'yi değerlendirirken, ekspresyon kaybının oranına göre skorlama yapmıştır. Çalışmaya aldıkları 203 endometrial doku içinde en yüksek PAX2 ekspresyon kaybının tümör grubunda olduğu saptanmış olup olgulardaki PAX2 kaybı; derece I endometrioid adenokarinom tanılı 15 olguda %73,3 oranında, 54 atipik hiperplazi olgusunda %74,1 oranında, 83 kompleks hiperplazi olgusunda %59 oranında, 23 basit hiperplazi olgusunda %17,4 oranında, 28 normal proliferatif ve sekretuar endometrium olgusunda %0 oranında belirtilmektedir (192).

Çalışmamızda PAX2'nin epitel hücrelerindeki boyanma yüzdesini ve boyanma yoğunluğunu doğrudan vermeyi uygun bulduk. Çünkü olguları boyanma özelliklerine göre yeniden kategorize etmek değerlendirmemizi güçleştirebilirdi.

Tanı gruplarına göre PAX2 boyanma yüzdelerinin çoklu karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılığı Tablo 8’de gösterildi. Bizim çalışmamızda PAX2 immunhistokimyasal boyası için 10 atrofik endometrium ve 10 proliferatif endometrium olgusu kontrol grubu olarak kullanıldı ve PAX2 yüzdesi bakımından gruplar arasında karşılaştırma yapılırken atrofik endometrium ve proliferatif endometrium ayrı ayrı değerlendirmeye alındı. Kontrol grubunda ortalama PAX2 yüzdesi en yüksek değere sahipti (sırası ile 98,20 ve 97,40). En yüksek ekspresyon oranının atrofik endometriumda bulunması, aralarında istatistiksel fark olmasa bile proliferatif endometriuma göre atrofik endometriumun kontrol grubu olarak daha uygun olabileceğini düşündürdü. Düzensiz proliferatif endometrium olgularında ortalama PAX2 yüzdesi, kontrol grubundakilere yakındı (%95,45). Düzensiz proliferatif endometrium olgularının bir bölümünde (9 olgu, %81,81) ise odaksal olarak kalabalıklaşan, basit atipisiz hiperplaziyi andıran kistik genişlemiş, hiperplastik görünümlü bezlerin, çevresindeki bezlerle karşılaştırıldığında boyanma yüzdesi daha düşüktü (ortalama %75) ve iki olguda bütünüyle negatif birkaç bez saptandı (Resim 4). Düzensiz proliferatif endometriumdaki PAX2 ekspresyonu, atrofik endometrium, proliferatif endometrium ve basit atipisiz hiperplazi ile karşılaştırıldığında, saptanan ortalama PAX2 yüzdesi tek başına değerlendirildiğinde, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0,05$). Basit atipisiz hiperplazi olgularındaki PAX2’nin ortalama yüzdesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha düşük bulundu (%76,39), bu değer istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0,05$), kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinom ile karşılaştırıldığında PAX2 boyanma yüzdesi daha yüksek olup istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p<0,01$). Tüm hiperplaziler içinde en yüksek PAX2 yüzdesine sahipti.

Basit atipili hiperplazi tanısı oldukça seyrek görülmektedir, bir grup bu tanıyı vermekten uzaklaşmış ve bu antiteyi artık kompleks atipili hiperplazi sınıfına sokmaya başlamıştır. Çalışmamızda yalnızca bir basit atipili hiperplazi olgusu bulunmaktaydı ve %67 oranında PAX2 pozitif, bütünüyle negatif birkaç bez gözlemlendi. İki kompleks atipisiz hiperplazi olgusu PAX2 ile ortalama %66 oranında pozitiflik gösteriyordu. Olgu sayısı her iki grupta az olduğundan PAX2 boyanma yüzdesinde anlamlı bir farklılık izlenmedi ve istatistiksel değerlendirmeye bu iki grup dahil edilmedi.

Tablo 8. Tanı gruplarına göre PAX2 boyanma yüzdelerinin çoklu karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılığı.*†

	AE	PFE	DPE	BAS	KAH	TM
AE	–	1,00	0,99	0,02	< 0,0001	< 0,0001
PFE	1,00	–	1,00	0,03	< 0,0001	< 0,0001
DPE	0,99	1,00	–	0,05	< 0,0001	< 0,0001
BAS	0,02	0,03	0,05	–	< 0,0001	< 0,0001
KAH	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	–	1,00
TM	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	1,00	–

* AE=Atrofik endometrium; PFE=proliferasyon fazında endometrium; DPE=düzensiz proliferasyon gösteren endometrium; BAS=basit atipisiz hiperplazi; KAH=kompleks atipili hiperplazi; TM=Endometrioid adenokarsinom

† Tüm sayılar p değeridir

Morfolojide atipi belirginleştikçe PAX2 boyanma yüzdesinin düştüğü saptandı. Kompleks atipili hiperplazilerde bu oran ortalama %7,83 olup endometrioid adenokarsinomda saptanan ortalama değere (%7,01) çok yakındı. İstatistiksel olarak her iki grup tek başına karşılaştırıldığında anlamlı bir fark izlenmezken ($p>0,05$) kontrol grubu, düzensiz proliferatif endometrium ve basit atipisiz hiperplazi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaktaydı ($p<0,01$). Böylelikle, endometrioid adenokarsinomların öncülü kabul edilen ve gözlemciler arası uyumun az olduğu bu lezyonlarda, atipi konusunda arada kalınan olgularda PAX2 immunhistokimyasal boyası, doğru tanı vermede yardımcı olabilir. 12 kompleks atipili hiperplazi olgusunun dokuzunda (%75) kompleks bezler PAX2 ile bütünüyle negatifti (Resim 14). Tüm gruplar içinde PAX2 ile en düşük boyanma yüzdesi (%7,01) endometrioid adenokarsinom olgularında saptandı. Bu gruba alınan 51 olgudan büyük bölümü PAX2 ile bütünüyle negatifti (44 olgu, %86,27) (Resim 16). Beş olguda ise PAX2 ile boyanma yaygınlığı ve boyanma yoğunluğu, tümörün farklı alanlarında, kesinlikle negatif ve kesinlikle pozitif alanlar da olacak biçimde oldukça değişkendi (Resim 18). Negatif ve pozitif alanlar H&E kesitlerde yeniden değerlendirildiğinde, bezlerde izlenen atipi şiddetinde ya da mitotik aktivitede ayırt edilebilir bir farklılık dikkati çekmedi (Resim 19). Heterojen boyanmanın olduğu olguların birinde, pozitif ve negatif alanlar keskin bir sınır ile birbirinden ayrılmaktaydı ve pozitif alanlarda PAX2 yüzdesi %90 dolayındaydı. Bu kesitte, pozitif boyanan normal endometrial bezler yanı sıra, PAX2 ekspresyonunun negatif olduğu alanın bitişiğinde bir yanda neoplastik olmayan endometrial bezlerde, diğer yanında tümör içinde pozitiflikler görüldü

(Resim 20). Bu bulgular ışığında, negatiflik konusunda kenar artefaktı ya da antikorum bu alana ulaşmaması gibi bir olasılık düşünülmedi. İlginç olarak, oldukça yüksek oranda PAX2 boyanması (%92) izlenen 56 yaşındaki endometrioid adenokarsinom olgusundaki az diferansiye tümör, myometriumun ½ sınırını aşmış, serviks tutulumu yapmış, lenfovasküler invazyon oluşturmuş, lenf düğümü metastazı yapmamıştı ve bu olguda p53<%1, östrojen reseptörü %90, progesteron reseptörü %10 ve Ki-67 proliferasyon indeksi %80 dolayında idi. Bu tümörün PAX2 pozitifliğini açıklayacak yukarıda sözü edilen parametreler de içinde olmak üzere başka bakımlardan da bir farklılık saptanamadı. Zaten Kahraman ve ark.'nın yaptığı çalışmada endometrioid adenokarsinomlarda PAX2 boyanma yüzdesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bildirilmiştir (240).

Çalışmaya aldığımız tümör olgularından ikisinin polip zemininde geliştiği gözlemlendi. Bu olgulardan birinde izlenen endometrioid adenokarsinom, polip yüzeyinde olup mikroskopik odaklar biçimindeydi. Tümöral alanlarda PAX2 ekspresyonu görülmezken polibin fibrotik stromasında saçılmış biçimde izlenen proliferatif bezlerdeki PAX2 oranı %95 olup PAX2 yoğunluğu ise hafif düzeyde idi (Resim 15, 16).

Tümör olgularından beşinin kompleks atipili hiperplazi zemininde geliştiği gözlemlendi. Aynı kesitte bulunan kompleks atipili hiperplaziden endometrioid adenokarsinoma dek uzanan alanlarda PAX2 ekspresyon oranı benzerlik göstermekte olup, ayrı olgularda değerlendirilen 12 kompleks atipili hiperplazide saptanan PAX2 ekspresyon oranlarına paralellik gösteriyordu.

PAX2'nin boyanma şiddetine bakıldığında, kontrol grubu olarak değerlendirilen atrofik endometrium olgularının çoğu 3 şiddetinde (7 olgu, %70), üçü ise 2 şiddetinde boyanma gösterdi. Atrofik endometrium olgularının hiçbirinde, boyanmayan ya da hafif boyanan bir (0 ve 1 şiddetinde) alan görülmedi. Üç olguda ise yüzey epitelindeki boyanma yoğunluğu, bezlerdeki epitele göre daha düşüktü (1 şiddetinde) (Resim 1). Benzer biçimde proliferatif endometrium olgularında PAX2 ile negatiflik izlenmezken çoğunluğunda orta şiddette boyanma gözlemlendi (7 olgu, %70). İlginç olarak bu olguların büyük bölümünde (9 olgu, %90) endometrial yüzey epitelinde, bez epitelinden daha yoğun (3 şiddetinde) boyanma dikkati çekti (Resim 2). Bununla ilgili olarak eldeki yayınlar incelendiğinde bu konuda yapılan çalışmalarda, benzer bir veri bulunamadı. Atrofik endometrium ile proliferatif endometriumun PAX2 ile boyanma yoğunluğu tek başına karşılaştırıldığında,

istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Düzensiz proliferatif endometrium olgularında, proliferatif endometriumdaki gibi, boyanmayan bez epiteli görülmedi ve orta derecede (2 şiddeti) boyanma oranı proliferatif endometriumdakine benzerlik gösteriyordu (8 olgu, %72,72), bütün gruplar ile karşılaştırıldığında, yalnızca kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinomlar ile istatistiksel olarak anlamlı fark bulunuyordu ($p<0,01$). Basit atipisiz hiperplazilerdeki PAX2 yoğunluğu kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinomlar ile karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). Hiperplazi olguları kendi içinde karşılaştırıldığında, yalnızca kompleks atipili hiperplazi grubunda PAX2 ekspresyon kaybı dikkati çekti. Olgu sayıları oldukça az olan basit atipili ve kompleks atipisiz hiperplazilerde, yalnızca 1 şiddetinde boyanma izlendi. Basit atipisiz hiperplazi olgularının çoğunluğu (14 olgu, %60,86) orta şiddette boyanma gösterdi. Boyanmanın güçlü olduğu olgu sayısı çok azdı (1 olgu, %4,34). Endometrioid adenokarsinom olgularının hiçbirinde 3 şiddetinde boyanma izlenmezken, büyük bölümünde (44 olgu, %86,27) negatiflik görüldü (0 şiddetinde). Kompleks atipili hiperplazi ile endometrioid adenokarsinomdaki PAX2 yoğunluğu karşılaştırıldığında, ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$). Rutinde özellikle küretaj materyallerinde, kompleks atipili hiperplazi ile endometrioid adenokarsinom tanıları arasında kararsız kalındığında PAX2'nin boyanma yoğunluğu bakımından ayırt ettirici bir özellik olmadığı sonucuna varıldı.

Müllerian sistemde PAX2 ve PAX8, overin seröz karsinomlarında, endometrioid karsinomlarında ve berrak hücreli karsinomlarda eksprese olmaktadır. Normal Fallop tüpünün sekretuar hücreleri hem PAX2 hem de PAX8 ile pozitif ve bu hücrelerin seröz over karsinomlarının orijini olduğuna inanılmaktadır. Müllerian organların neoplazilerinde, PAX2 ve PAX8'i ayrı ayrı tanımlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır (197,200,208,213,223–229).

PAX8, tiroid ve böbrek gelişimi sırasında hücre biçimlenmesinde düzenleyici bir rol oynamaktadır (205). Üstelik, PAX8, kadın genital sisteminin prekürsör dokusu olan müllerian sistemin organogenezinde, kritik bir transkripsiyon faktörü olduğu bildirilmektedir (217). Yukarıda sözü edilen PAX2 gibi, PAX8 de nefrogenez sırasında renal blastemde bolca eksprese olmaktadır, matür böbrekte yalnızca birkaç renal parankim hücresinde ekspresyonu sürmektedir, renal hücreli karsinomda yeniden ortaya çıkmaktadır

(186,187,227,238,243–247). Bu nedenle tümör tanısında spesifik bir belirleyici olarak kullanılabilir. PAX8 ve PAX2 genlerinin birlikte delesyonu mezonefrik duktusun, ve embriyonik böbreklerin ardışık biçimlenmesini (pronefroz, mezonefroz, metanefroz) önlemektedir. Ancak yalnızca PAX8'in inaktivasyonunun hiçbir böbrek malformasyonu oluşturmadığı bildirilmektedir (238,246).

Brunner ve ark.'nın çalışmasında, hücre kökenine spesifik transkripsiyon faktörlerinin son zamanlarda ortaya çıktığı ve insan tümörlerinde değerli tanısal biyobelirteç oldukları bildirilmektedir. Bu proteinlerin sınırlı sayıda embriyonik dokuda eksprese oldukları ve dokuların çok özelleşmiş dokulara ve organlara dek büyümesi ve diferansiyasyonu için gerekli bulundukları belirtilmektedir. Bazı proteinler, erişkin hayattaki diferansiye dokularda ve aynı hücre kökeninin neoplastik dokularında ekspresyonunu sürdürmektedir. Ancak spesifik PAX proteinlerinin büyümede ve çeşitli kanserlere progresyonundaki işlevinin anlaşılmaz kaldığı söylenmektedir. Çalışmaya primer endometrial karsinomu bulunan ardışık 106 olgu alınmıştır. Bunların 84'ü endometrioid tip, 20'si non-endometrioid (17 olgu seröz karsinom, 3 olgu berrak hücreli karsinom), 2 olgu ise seyrek görülen alt tip (1 olgu değişici epitel hücreli, 1 olgu müsinöz) olarak belirlenmiştir. Bu olgulardan ileri araştırmalar için uygun olan 97 olguya PAX8 ve p53 immunhistokimyasal boyaları uygulanmıştır. Uygulanan boyaların immunreaktivitesi boyanan hücrelerin yüzdelere göre, p53 dört kategoride, PAX8 beş kategoride skorlanmıştır. 77 endometrioid adenokarsinomdan 56'sında (%72,7), 18 non-endometrioid karsinomdan 13'ünde (%72,2) PAX8 reaktivitesi gösterilmiştir. Çalışmaya alınan tümörlerin bitişiğinde, yalnızca birkaç olguda prekürsör lezyon olduğundan PAX8'in endometrial karsinomların prekürsör lezyonlarında oynadığı rolün belirsiz kaldığı vurgulanmıştır. PAX8 ve p53 ekspresyonunun histolojik tip ve histolojik derece arasında anlamlı pozitif korelasyonu bildirilmiştir ve PAX8 aşırı ekspresyonunun p53 ve yüksek dereceli endometrial karsinomlar ile korele olduğu belirtilmiştir (215).

Çalışmamızda, PAX8 uygulamamızdaki amacımız, atrofik endometriumdan tümöre dek uzanan yelpazedeki olgularda PAX8'in anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini sınınamaktır. PAX8 ile en yüksek boyanma yüzdesi, PAX2'deki gibi atrofik ve proliferatif endometrium olgularında izlendi (sırası ile ortalamaları %97,80 ve %98,00), aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı ($p>0,05$). En düşük PAX8 boyanma yüzdesi basit atipili hiperplazi olgusunda idi (%37). Bu

grupta yalnızca bir olgu bulunduğundan bu düşük oran anlamlı kabul edilmedi. PAX8'in ikinci en düşük boyanma oranı, endometrioid adenokarsinom olgularında bulunuyordu (ortalama %60,80). Basit atipisiz hiperplazi ile düzensiz proliferatif endometriumdaki ortalama PAX8 yüzdesi, atrofik ve proliferatif endometriumda saptanan değerlere yakın iken (sırası ile ortalama %91,00, %89,54), kompleks atipisiz ve kompleks atipili hiperplazi olgularındaki ortalama PAX8 yüzdesi (sırası ile %62,00 %63,16) endometrioid adenokarsinom olgularındaki ortalamaya (%60,80) yakınlık gösteriyordu. Endometrioid adenokarsinom olgularından yalnızca birinde bezler bütünüyle negatifti (Resim 28) ve diğer tümör olgularında izlenen pozitiflik yüzdesi oldukça değişkendi (Resim 30). Atrofik endometrium ve proliferatif endometriumdaki PAX8 yüzdesi, diğer gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak kompleks atipili hiperplaziden ($p<0,05$) ve endometrioid adenokarsinomdan ($p<0,01$) anlamlı farklılık gösteriyordu. Yine benzer olarak düzensiz proliferatif endometrium ile basit atipisiz hiperplaziler de gruplar içinde karşılaştırıldığında kompleks atipili hiperplazi ve endometrioid adenokarsinom ile istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,05$). Kompleks atipili hiperplaziler ile endometrioid adenokarsinomlar karşılaştırıldığında, PAX2'de olduğu gibi, anlamlı istatistiksel değer saptanamadı ($p>0,05$). Tanı gruplarına göre PAX8 boyanma yüzdelerinin çoklu karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılığı Tablo 9'da gösterildi.

Tablo 9. Tanı gruplarına göre PAX8 boyanma yüzdelerinin çoklu karşılaştırmalı istatistiksel anlamlılığı.*†

	AE	PFE	DPE	BAS	KAH	TM
AE	–	1,00	0,94	0,94	0,002	< 0,0001
PFE	1,00	–	0,93	0,94	0,001	< 0,0001
DPE	0,94	0,93	–	1,00	0,03	< 0,0001
BAS	0,95	0,94	1,00	–	0,003	< 0,0001
KAH	0,002	0,001	0,027	0,003	–	0,99
TM	< 0,0001	< 0,0001	0,001	< 0,0001	0,99	–

* AE=Atrofik endometrium; PFE=proliferasyon fazında endometrium; DPE=düzensiz proliferasyon gösteren endometrium; BAS=basit atipisiz hiperplazi; KAH=kompleks atipili hiperplazi; TM=Endometrioid adenokarsinom

† Tüm sayılar p değeridir

PAX8 ile endometrioid adenokarsinom olgularının bir bölümünde (11 olgu, ortalama %21,56) heterojen bir boyanma yoğunluğu dikkati çekti (Resim 30). Çalışmamızda karşılaştırılan grupların hiçbirinde PAX8 ile güçlü bir boyanma izlenmedi, ayrıca bir endometrioid adenokarsinom olgusu dışında hiçbirinde bütünüyle negatiflik görülmedi. Her grupta hafif düzeyde (1 şiddeti) boyanan olguların sayısı, orta düzeyde (2 şiddeti) boyanan olgulardan anlamlı olarak daha yüksekti. PAX8'in gruplar arasındaki boyanma şiddetine bakıldığında hiçbir grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Yemelyanova ve ark.'nın 2014'te yaptığı çalışmada, 52 endometrial endometrioid adenokarsinom, 21 endometrial seröz karsinom, 21 HPV ilişkili endoservikal karsinom, 11 benign mezonefrik proliferasyon ve 58 normal endometrial ve endoservikal doku örneğinde PAX8 immunhistokimyasal boyasını çalışmıştır. Boyanmanın yoğunluğu bizim çalışmamızdaki gibi skorlanmıştır, boyanma sıklığı ise bizim çalışmamızdan farklı olarak çeyrek dilimlere göre, 0, 1, 2, 3 ve 4 olacak biçimde kategorize edilmiş ve her iki skora değeri birbiri ile çarpılarak karma bir skor kullanılmıştır. En yüksek PAX8 ekspresyonu endometriumun seröz karsinomlarında, sonra endometrioid karsinomlarda saptanmıştır. Endometrioid karsinomun histolojik dereceleri arasında PAX8 ekspresyonunda anlamlı fark bulunmamıştır. Aynı zamanda normal endometrial bezler ya da mezonefrik proliferasyonlardaki PAX8 ekspresyon seviyesinin, normal endoservikal bezlerden daha yüksek olduğu belirtilmektedir (248).

Uterusun endometrioid adenokarsinomları, daha çok metaplazi olarak adlandırılan çeşitli tiplerde hücre diferansiyasyonu sergilemektedir (33,249,250). Bazı yazarlar, skuamöz metaplazi bulunan düşük dereceli endometrioid karsinomların gelişiminde östrojenik uyarının rol oynadığını bildirmektedir (251,252,253,254,255). **Skuamöz metaplazi**, bilindiği gibi, olağan endometriumdan tümöre dek değişen her durumda (kronik endometrit, endometrial polipler, hiperplaziler ve endometrioid adenokarsinomlar) görülebilmektedir. Richard J. ve ark.'nın yaptığı çalışmada, progestin tedavisinin endometrioid adenokarsinomlarda oluşturduğu histolojik yanıt değerlendirilmiştir ve olguların bir bölümünde skuamöz metaplazinin arttığı saptanmıştır (256). Varga and Henriksen tarafından yapılan bir çalışmada, skuamöz diferansiyasyonun progestin tedavisi sonrasında yaygın görülen bir sonuç olduğu bildirilmiştir (257). Ayrıca bu konu

üzerine yapılan çalışmalardan birinde skuamöz diferansiyasyon alanlarının hormonal reseptörler ile sıklıkla negatif olduğu belirtilmektedir (258).

Bizim çalışmamızda yalnızca endometrioid adenokarsinom olgularında skuamöz metaplazi görülmüş olup bunların 14'ünde (%27,45) skuamöz metaplazi alanı bulunuyordu. Bu metaplastik değişikliklerin hiçbirinde ne PAX2 ile ne de PAX8 ile boyanma izlendi (Resim 31, 33).

Özcan ve ark'larının 2011'de yaptığı kapsamlı çalışmada, 1601 normal ya da reaktif doku, 240'ı böbrek, 247'si kadın genital sistemi, 73'ü tiroid, 17'si pankreasın iyi diferansiye nöroendokrin tümörleri olmak üzere 933 primer neoplazi, 496 metastatik neoplazi örneğine PAX8 uygulanmıştır. PAX8 ekspresyonu, boyanma yoğunluklarına ve yüzdelerine göre skorlanmıştır. Primer neoplazilerde PAX8, renal hücreli neoplazilerde %89, müllerian tip neoplazilerde %89, tiroidin folliküler hücre neoplazilerinde %100, nefrojenik adenomlarda %100, lenfomalarda %100 oranında boyanmıştır. Metastatik renal hücreli karsinomların %88'inde, metastatik müllerian tümörlerin %90'ında, tiroidin metastatik papiller karsinomlarında %100 oranında PAX8 ekspresyonu gösterilmiştir. Böylelikle PAX8'in, renal, müllerian ya da tiroid orijinli tümörlerinde ve metastatik tümörlerinde sensitif ve spesifik bir belirleyici olduğu vurgulanmıştır (208).

2011'de yapılan çok kapsamlı bir çalışmada ise, normal dokular ile renal hücreli karsinomlar, overin karsinomları, endometrial kanserler, tiroid karsinomu, nöroendokrin tümörler, serviks, pankreas, mesane, akciğer, özofagus, mide, kolon, rektal, meme, prostat, karaciğer, karsinomları, melanom, seminom ve yumuşak doku tümörleri içeren neoplastik dokulara PAX2 uygulanmıştır. Bu tümörlerdeki en yüksek PAX2 ekspresyon yüzdeleri RCC'lerde %90, endometrial karsinomlarda %84, ovarian karsinomlarda %79 olarak saptanmıştır. Gastrointestinal karsinomların tümü, meme, prostat, seminom, melanom ve karaciğer karsinomları PAX2 ile bütünüyle negatif bulunmuştur (209).

Mhaweche-Fauceglia ve ark.'nın çalışmasında, 229 malign endometrial örnekteki PAX8 ekspresyonu ile, yaş, histolojik alt tip, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon FIGO histolojik derecesi, lenf düğümü ve hastalığın durumu gibi klinik parametrelerle karşılaştırma yapılmıştır. PAX8 pozitifliğinin yüksek tümör derecesi ile, lenfovasküler invazyon ve Tip II tümörler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin bulunduğu saptanmıştır. Seröz ve berrak hücreli karsinomlar yanı sıra karsinosarkomda PAX8 ekspresyonunun olması

endometrioid adenokarsinomlardan daha olası bulunmuştur (214). Bizim çalışmamızda yalnızca endometrioid adenokarsinomlar değerlendirmeye alınmış olup PAX2 ve PAX8'in ekspresyon oranı yanı sıra boyanma yoğunluğunun, endometrioid adenokarsinomların histolojik dereceleri ile ilişkisine bakıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Çalışmamızdaki endometrioid adenokarsinom olgularında, tanı sırasında zaten uygulanmış olan Ki-67 proliferasyon indeksi ele alındığında, iyi diferansiye tümörlerde ortalama %31,52, orta derecede diferansiye tümörlerde ortalama %48,50, az diferansiye tümörlerde ortalama %80 olarak değerlendirildi. Ki-67 proliferasyon indeksi, tümörlerin histolojik derecesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak da anlamlı bir ilişki gösteriyordu ($p<0,05$). Bu bulgular ışığında histolojik dereceye göre yaptığımız sınıflandırma ve Ki-67 proliferasyon indeksinin korelasyonu literatür ile uyumlu bulunmuştur. PAX2 ve PAX8 ekspresyonu ile Ki-67 ve p53 ekspresyonlarının diferansiyasyon ile ilişkisi Tablo 10 ve Tablo 11'de gösterildi.

Tablo 10. Tümörlerde diferansiyasyonun PAX2, Ki-67 ve p53 ile karşılaştırması

Diferansiyasyon	Sayı (%)	PAX2		p53 (%)	Ki-67 (%)
		%	aralık		
İyi	17 (33,33)	5,11	0-72	0,94	31,52
Orta	30 (58,82)	5,96	0-83	2,23	48,50
Az	4 (7,84)	23,00	0-92	12,5	80,00

Tablo 11. Tümörlerde diferansiyasyonun PAX8, Ki-67 ve p53 ile karşılaştırması

Diferansiyasyon	Sayı (%)	PAX8		p53 (%)	Ki-67 (%)
		%	aralık		
İyi	17 (33,33)	54,41	15-92	0,94	31,52
Orta	30 (58,82)	65,23	0-98	2,23	48,50
Az	4 (7,84)	54,75	25-95	12,5	80,00

Steroid reseptörlerin sağkalım ve rekürrenste önemli bir prognostik faktör olduğu iyi bilinmekle birlikte, yüksek konsantrasyonlarının tüm sağkalım prognozlarının en iyisi olduğu belirtilmektedir (125,140,259,260-265). Ki-67 ve p53

ekspresyonu da endometrial karsinomlarda prognostik parametreler içinde yoğun biçimde çalışılmıştır (100,266).

Yamauchi ve ark. çalışmalarında, immunhistokimyasal olarak saptanan östrojen reseptörü pozitif tümör hücrelerinin seviyesinin, tümör derecesi ile ters korelasyonu, yine aynı çalışmada Ki-67 düzeyinin, az diferansiye tümörlerde daha yüksek olduğu, ayrıca östrojen ve progesteron reseptörlerinin negatif olduğunu bildirmektedir (267).

PAX2 ve PAX8'in, tümörlü olgulardaki ekspresyon oranı ve yoğunlukları, Ki-67 proliferasyon indeksi, p53 ekspresyonu tümörün histolojik derecesi ayrı ayrı karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca diğer prognostik faktörler olan, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, serviks tutulumu, lenf düğümü metastazı ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$). (Tablo 12).

Tablo 12. Tümör diferansiyasyonu ile prognostik faktörlerin karşılaştırılması

Diferansiyasyon	Sayı (ort., %)	LVI Olgu sayısı	Serviks tutulumu		Lenf düğümü metastazı		Myometrial invazyon		Tümör boyutu (cm)
İyi	17* (33,33)	0	Var	0	Var	1	Var	6	3,32
			Yok	17	Yok	10*	Yok	11	
Orta	30 (58,82)	1	Var	5	Var	5	Var	21	4,17
			Yok	25	Yok	23**	Yok	9	
Az	4 (7,84)	2	Var	1	Var	2	Var	4	5,00
			Yok	3	Yok	2	Yok	0	

* 6 olguya lenf düğümü disseksiyonu uygulanmamış

** 2 olguya lenf düğümü disseksiyonu uygulanmamış

PAX2 ve PAX8'in, tümörlü olgulardaki ekspresyon oranları, diferansiyasyon derecesi, östrojen ve progesteron ekspresyonları ile karşılaştırıldığında, anlamlı ilişki görülmedi. (Tablo 13).

Tablo 13. PAX2 ve PAX8'in tümör diferansiyasyonu ve reseptörlerle ilişkisi

Diferansiyasyon	Sayı	PAX2 (%)	PAX8 (%)	Östrojen reseptörü (%)	Progesteron reseptörü (%)
İyi	17	5,11	54,41	60,58	52,05
Orta	30	5,96	65,23	62,86	36,53
Az	4	23,00	54,75	45,00	10,25

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Endometrial prekanseröz lezyonlarda ve karsinomlarda saptanan PAX2 kaybı sensitif bir belirteç olarak görünmektedir ve histolojik olarak normal endometrial dokularda PAX2'de tam kayıp saptanmamıştır. Dokularda tanıya gidilemeyen durumlarda neoplastik doğayı ortaya koymada tanısal anlamda yardımcı olmaktadır. PAX2, rutin sırasında gözlemciler arası uyumun değişkenlik gösterdiği kompleks atipili hiperplazi ile endometrial karsinomları birbirinden ayırt etmede yararlı bulunmamıştır. Yayınlarda saptanan preneoplastik ve neoplastik lezyonlarında PAX2 ekspresyonundaki tutarsızlığın bir nedeninin kullanılan PAX2 antikorumun çeşitliliğinden kaynaklanabileceği de düşünülmüştür. Eldeki literatürlere göre, bugüne dek, PAX8'in daha çok müllerian orijini göstermedeki sensitivitesi ve spesifisitesi, primer ve metastatik tümörlerdeki ekspresyon oranları vurgulanmıştır, endometrial karsinomlar üzerine yapılan çalışmalarda ise tip I ve tip II tümörlerdeki ekspresyon oranları karşılaştırılarak tartışılmıştır. PAX2'de olduğu gibi, PAX8'in endometriumun hiperplastik lezyonlarında nasıl bir ekspresyon paterni gösterdiği pek çalışılan konular arasında bulunmamaktadır. Çalışmamızda, olgu sayısı yeterli olmadığından tip II endometrial karsinomları ele almadık. Endometriumun normal dokuları ile hiperplastik lezyonları ve endometrioid adenokarsinomlarına dek uzanan spektrumdaki PAX2 ve PAX8'in ekspresyon oranlarını ve yoğunluklarını birbiri ile karşılaştırarak ortaya koymaya çalıştık. Bu konu üzerinde az sayıda çalışma bulunmaktadır, tip II tümörlerin de bulunduğu daha kapsamlı çalışmalar yanı sıra endometrial karsinogeneizde PAX2 ve PAX8'in olası rolünü anlamak ve ortaya koymak için, ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

ÖZET

ENDOMETRİUMUN HİPERPLASTİK LEZYONLARI VE MALİGN TÜMÖRLERİNDE PAX2 VE PAX8 EKSPRESYONUNUN HİSTOPATOLOJİK TANI VE SINIFLANDIRMAYA KATKISI

Giriş ve Amaç: Endometrial karsinomlar genellikle karşılanmamış östrojenin etkisiyle oluşan endometrial hiperplazilerden gelişmektedir. Doğru klinik değerlendirmeler için bugüne dek endometrial hiperplazilerde değişik sınıflandırmalar yapılmış ve bu lezyonları ayırt ettirici çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Çalışmamızda, atrofik endometriumdan tümöre dek uzanan yelpazedeki olgularda PAX2 ve PAX8'in anlamlı bir değişim gösterip göstermediğini sınamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: 2010-2015 yılları arasındaki 10 proliferatif endometrium, 10 atrofik endometrium, 11 düzensiz proliferatif endometrium, 38 endometrial hiperplazi ve 51 endometrioid adenokarsinom olgusuna ait doku örneklerinde PAX2 ve PAX8 immunhistokimyasal boyaları çalışılmıştır.

Bulgular: Değerlendirmede en yüksek PAX2 ve PAX8 ekspresyon ortalaması normal endometriumda (sırası ile %98,20 ve %98,00), en düşük ise endometrioid adenokarsinomda (sırası ile %7,01 ve %60,80) saptandı. Normal endometriumdan tümöre dek uzanan spektrumda, PAX2 ve PAX8 ekspresyonunda düşüş görüldü. PAX2 ve PAX8'in, tümördeki ekspresyon oranı ve yoğunluğu, Ki-67, p53 ekspresyonu, tümörün histolojik derecesi ile diğer prognostik faktörler olan, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, serviks tutulumu, lenf düğümü metastazı ile karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

Sonuç: Son zamanlarda jinekolojik malignitelerde PAX2 ve PAX8 proteinlerinin ekspresyonu merak uyandıran bir konu olmuş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çoğu çalışmada PAX2'nin PTEN gibi, endometrial karsinomlarda düşük ekspresyon gösterdiği, bazı yayınlarda ise yüksek ekspresyon gösterdiği bildirilmiştir. PAX8 ile yapılan çalışmalarda, bu proteinin daha çok müllerian orijini göstermedeki yararı tartışılmış olup endometriumun hiperplastik lezyonlarında nasıl bir ekspresyon paterni gösterdiği pek çalışılmamıştır.

Endometriumun preneoplastik lezyonlarını tanımlamada ve sınıflandırmada PAX2 ya da PAX8'in yararını göstermede daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Endometrial hiperplazi, endometriumun malign tümörleri, PAX2, PAX8.



SUMMARY

THE CONTRIBUTION OF PAX2 AND PAX8 EXPRESSION IN ENDOMETRIAL HYPERPLASTIC LESIONS AND ENDOMETRIAL MALIGNANT TUMORS IN HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS AND CLASSIFICATION

Introduction: Endometrial carcinomas typically develop from endometrial hyperplasia caused by the effects of unopposed estrogen. To date, for the right clinical assessments of endometrial hyperplasia, various classifications were used and various methods of distinguishing these lesions have been used. In our study, we aimed to test whether PAX2 and PAX8 showed a significant change in the spectrum from atrophic endometrium to the endometrioid tumors.

Materials and Methods: PAX2 and PAX8 immunohistochemical stains were studied in tissue samples of 10 proliferative endometrium, 10 atrophic endometrium, 11 disordered proliferative endometrium, 38 endometrial hyperplasia and 51 endometrioid adenocarcinoma cases between 2010 and 2015 years.

Results: The highest PAX2 and PAX8 expression averages were found in the normal endometrium (98.20% and 98.00%, respectively) and the lowest in endometrioid adenocarcinoma (7.01% and 60.80%, respectively). In the spectrum extending from the normal endometrium to the tumor, there was a decreasing expression of PAX2 and PAX8. There was no significant correlation between the expression rate and intensity of PAX2 and PAX8 with Ki-67, p53 expression, histological grade and other prognostic factors as depth of myometrial invasion, lymphovascular invasion, cervical involvement, lymph node ($p > 0,005$).

Conclusion: Recently, the expression of PAX2 and PAX8 proteins in gynecological malignancies has become a subject of curiosity, and various studies have been applied in this respect. In most studies, PAX2 has been reported to show low expression in endometrial carcinomas, such as PTEN, but in some publications established that high PAX2 expression. PAX8 protein has been mostly reported about demonstrating the primer müllerian origin but it

has not been studied enough about the expression pattern in endometrial preneoplastic and neoplastic lesions. Further studies are needed to demonstrate the utility of PAX2 or PAX8 in identifying and classifying preneoplastic and neoplastic lesions of the endometrium.

Keywords: Endometrial hyperplastic lesions, endometrial malignant tumors, PAX2, PAX8



KAYNAKLAR

1. Fluhmann CF (1960) The developmental anatomy of the cervix uteri. *Obstet Gynaecol*, 15:62–69.
2. Crum CP, Hornstein MD, Nucci MR (2003) Hertig and beyond: a systematic and practical approach to the endometrial biopsy. *Adv Anat Pathol* 10:301–318.
3. Noyes FW, Hertig AT, Rock J (1950) Dating the endometrial biopsy. *Fertil Steril* 1:3–25.
4. Bozdogan O, Atasoy P, Ereku S et al (2002) Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 21:375–382.
5. Gompel A, Sabourin JC, Martin A et al (1994) Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. *Am J Pathol* 144:1195–1202.
6. Morsi HM, Leers MP, Jager W et al (2000) The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 19:118–126.
7. O'Connell JT, Mutter GL, Cviko A et al (2001) Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. *Gynecol Oncol* 80:30–36.
8. McCluggage WG, Sumathi VP, Maxwell P (2001) CD10 is a sensitive and diagnostically useful immunohistochemical marker of normal endometrial stroma and of endometrial stromal neoplasms. *Histopathology* 39:273–278.
9. Barroeta JE, Pasha TL, Acs G et al (2007) Immunoprofile of endometrial and endocervical stromal cells and its potential application in localization of tumour involvement. *Int J Gynecol Pathol* 26:76–82.
10. McCluggage WG, Oliva E, Herrington CS et al (2003) CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is characteristic of, but not specific for,.
11. Epplen M et al (2008) Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. *Am J Epidemiol*; 571–576, discussion, 168:563–570.
12. Michael T. Mazur, Robert J. Kurman. Normal endometrium and infertility evaluation. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings*. 2th ed, USA: Springer, 7-31, 2004.
13. Mills AM, Longacre TA. Endometrial hyperplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010 Nov ve 27(4):199-214.

14. Brinton LA et al (1992) Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *AmJ Obstet Gynecol* 167:1317–1325.
15. Potischman N et al (1996) Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127–1135.
16. Sherman ME et al (1997) Risk factors and hormone levels in patients with serous and endometrioid uterine carcinomas. *Mod Pathol*,10:963–968.
17. Campbell PE, Barter RA (1961) The significance of atypical endometrial hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 68:668–672.
18. Gusberg SB, Kaplan AL (1963) Precursors of Corpus Cancer. IV. Adenomatous Hyperplasia as Stage O Carcinoma of the Endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 87:662–678.
19. Hertig AT, Sommers SC (1949) Genesis of endometrial carcinoma: study of prior biopsies. *Cancer* 2:946–956, illust.
20. Novak E, Rutledge F (1948) Atypical endometrial hyperplasia simulating adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 55:46–63.
21. Welch WR, Scully RE (1977) Precancerous lesions of the endometrium. *Hum Pathol* 8:503–512.
22. Tavassoli F, Kraus FT (1978) Endometrial lesions in uteri resected for atypical endometrial hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 70:770–779.
23. Philip B.Clement, Robert H. Young. Endometrial Hiperplasia and carcinoma. *Atlas Of Gynecologic Surgical Pathology*. 2th ed, USA:Elsevier, 161-195, 2008.
24. Jarboe EA, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Semin Diagn Pathol*. 2010 Nov ve 27(4):215-25.
25. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, 9. edition, 2004, volume two, page:1581.
26. Lee KR, Scully RE (1989) Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol* 8:201–213.
27. Lidor A et al (1986) Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65:41–43.
28. Kurman R, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a longterm study of “untreated” hyperplasia in 1970 patients. *Cancer* 1985;56:403–12.
29. Dawagne MP, Silverberg SG (1982) Foam cells in endometrial carcinoma—a clinicopathologic study. *Gynecol Oncol* 13:67–75.
30. Silver SA, Sherman ME (1998) Morphologic and immunophenotypic characterization of foam cells in endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 17:140–145.
31. Zheng W, Chambers SK. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. An update by Dr LC Horn et al in *Annals of Diagnostic Pathology* 2007 ve 11:297-311.
32. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982 Jun 15 ve 49(12):2547-59.

33. Hendrickson MR, Kempson RL (1980) Endometrial epithelial metaplasias: proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. Report of 89 cases and proposed classification. *Am J Surg Pathol* 4:525–542.
34. Horn LC, Schnurrbusch U, Bilek K, Hentschel B, Einkenkel J. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progestogen treatment. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Mar-Apr ve 14(2):348-53.
35. Lehman MB, Hart WR (2001) Simple and complex hyperplastic papillary proliferations of the endometrium: a clinicopathologic study of nine cases of apparently localized papillary lesions with fibrovascular stromal cores and epithelial metaplasia. *Am J Surg*.
36. Norris HJ, Tavassoli FA, Kurman RJ (1983) Endometrial hyperplasia and carcinoma. Diagnostic considerations. *Am J Surg Pathol* 7:839–847.
37. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, IARC press, Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, 2014 Lyon, page: 122.
38. Tavassoli FA, Deville P, eds. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, France: IARC Pres, 2003:217-27.
39. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D (2008). Cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase.
40. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 127:2893-2917.
41. Bokhman JV (1983). Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 15:10-17.
42. Sherman ME (2000). Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod. Pathol* 13:295-308.
43. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* . Kaaks R, Lukanova A. Kurzer MS. 11:1531-1543, 2002.
44. Attner B, Landin-Olsson M, Lithman T, Noreen D, Olsson H (2012). Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweeden. *Cancer Causes Control* 23:769-777.
45. Beral V, Bull D, Reeves G (2005). Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 365: 1543-1551.
46. Calle EE, Kaaks R (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and puposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579-591.
47. Lifetime weight history and endometrial cancer risk by tipe of menaousal hormone use in the NIH-AARP diet and health study. Chang SC, Lacey JV Jr, Brington LA, Hartge, P, Adams K, Mouw T, Carroll L, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF. s.l. : *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* , 2007, Cilt 16: 723-730.
48. Polycystic ovary syndrome and risk of gynaecological cancer: a systematic review. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. s.l. : *Reprod Biomed Online*, 2009, Cilt 19: 398-405.
49. Body mass inedx, hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M,

- Renehan AG. s.l. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, Cilt 19: 3119-3130.
50. Endometrial cancer and obesity, epidemiology, biomarkers, prevention, and survivorship. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen V. s.l. : Gynecol Oncol, 2009, Cilt 114: 121-127.
 51. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. s.l. : Cancer Causes Control, 2010, Cilt 21: 2303-2308.
 52. Body mass, diabetes and smoking, and endometria cancer risk: a follow-up study. Lindemann K, Vatten LJ, Ellstrom-Eng M, Eskild A. s.l. : Br J Cancer , 2008, Cilt 98: 1582-1585.
 53. Long-term overweight and weight gain in early adulthood in association with risk of endometrial cancer. Lu L, Risch H, Irwin ML, Mayne ST, Cartmel B, Schwartz P, Rutherford T, Yu H.. s.l. : Int J Cancer., 2011, Cilt 129: 1237-1243.
 54. High BMI is significantly associated with positive progesterone receptor status and clinico-pathological markers for non-aggressive disease in endometrial cancer. Mauland KK, Trovik J, Wik E, Raeder MB, Njolstad TS, Stefansson IM. s.l. : Br J Cancer , 2011, Cilt 104: 921-926.
 55. Body mass and endometrial cancer risk by hormone replacement therapy and cancer subtype. McCullough ML, Patel AV, Patel R, Rodriguez C. s.l. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2008, Cilt 17: 73-79.
 56. Obesity in relation to endometrial cancer risk and disease characteristics in the Women's Health Initiative. Reeves KW, Carter GC, Rodabough RJ, Lane D. 121: 376-382, s.l. : Gynecol oncol, 2011.
 57. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. s.l. : Am J Obstet Gynecol , 2011, Cilt 205: 518-525.
 58. Weight cycling and risk of endometrial cancer. . Stevens VL, Jacobs EJ, Sun J, McCullough ML. s.l. : Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012, Cilt 21: 747-752.
 59. Endometrial cancer risk among younger, overweight women. Thomas CC, Wingo PA, Dolan MS, Lee NC. 114: 22-27, s.l. : Obstet Gynecol, 2009.
 60. Postmenopausal endometrial cancer risk and body size in early life and middle age: prospective cohort study. Yang TY, Cairns BJ, Allen N, Sweetland S. s.l. : Br J Cancer, 2012, Cilt 107: 169-175.
 61. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. s.l. : Eur J Gynaecol Oncol, 2004, Cilt 25: 431-438.
 62. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. . Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A. s.l. : Clin Genet, 2009, Cilt 75: 141-149.
 63. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG. s.l. : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol , 1999, Cilt 82: 139-141.

64. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome . Bonadona V, Bonaiti B, Olschwang S, Grandjouan S. s.l. : JAMA, 2011, Cilt 305: 2304-2310.
65. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, Rybicki LA, Orloff MS. s.l. : Clin Cancer Res, 2012, Cilt 18: 400-407.
66. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Dossus S, Allen N, Kaaks R, Bakken K. s.l. : Int J Cancer, 2010, Cilt 127: 442-451.
67. Endometrial cancer: population attributable risks from reproductive, familial and socioeconomic factors. Hemminki K, Bermejo JL, Granstrom C. s.l. : Eur J Cancer, 2005, Cilt 41: 2155-2159.
68. Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses' Health Study 1976-2004. cohort. Karageorgi S, Hankinson SE, Kraft P, De Vivo I. s.l. : Int J Cancer, 2010, Cilt 126: 208-216.
69. pregnancy history and risk of endometrial cancer . Procobelli G, Doherty JA, Voigt LF, Beresford SA. s.l. : Epidemiology, 2011, Cilt 22: 638-645.
70. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer : pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S. 176: 269-278, s.l. : Am J Epidemiol, 2012.
71. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. . Mueck AO, Seeger H, Rabe T. s.l. : Endocr Relat Cancer, 2010, Cilt 17: R263-R271.
72. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R. s.l. : Am J Med, 2008, Cilt 121:501-508.
73. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual report on the results of the treatment in Gynecological cancer. . Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U. s.l. : Int J Gynaecol Obstet 95 Suppl, 2006, Cilt 1: S105-S143.
74. Histologic follow-up in patients with Papanicolaou test findings of endometrial cells: results from a large academic women's hospital laboratory. Li Z, Gilbert C, Yang H, Zhao C. s.l. : Am J Clin Pathol, 2012, Cilt 138: 79-84.
75. Diagnostic value of the thin-layer, liquid-based Pap test in endometrial cancer: a retrospective study with emphasis on cytomorphologic features. Zhou J, Tomashevski J Jr, Khiyami A. s.l. : Acta Cytol, 2007, Cilt 51: 735-741.
76. Proposed criteria for the diagnosis of well-differentiated endometrial carcinoma. A diagnostic test for myoinvasion. Longacre TA, Chung MH, Jensen DN, Hendrickson MR. s.l. : Am J Surg Pathol, 1995, Cilt 19: 371-406.
77. Creasman W Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. 2009 Int J Gynaecol Obstet 105: 109.
78. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a

- defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL. s.l. : Cancer, 1995, Cilt 75: 81-86.
79. Zaino R. Conventional and novel prognostic factors in endometrial adenocarcinoma. A critical appraisal. 2000. Pathology Case reviews. 138-152.
 80. Corpus: epithelial tumors. In: principles and practice of gynecologic oncology. McMeekin DS, Alektiar KM, Sabbatini PJ. 2009, Cilt 683-732.
 81. The immunohistochemical discrimination of endometrioid adenocarcinomas. Dabbs DJ, Sturtz K, Zaino RJ. s.l. : Hum Pathol., 1996, Cilt 27: 172-177.
 82. Ansari-Lari MA, Staebler A, Zaino RJ. Distinction of endocervical and endometrial adenocarcinomas: immunohistochemical p16 expression correlated with human papilloma virus (HPV) DNA detection. 2004 Am J Surg Pathol 28: 160-167 .
 83. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry out-performs gene sequencing. Djordijevic B, Hennessy BT, Li J. s.l. : Mod Pathol, 2012, Cilt 25: 699-708.
 84. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, Li J, Parsons R, Ellenson LH. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. Cancer Res. 1997 Sep 15;57(18):3935-40.
 85. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. Oda K, Stokoe D, Taketani Y. s.l. : Cancer Res, 2005, Cilt 65: 10669-10673.
 86. A unique spectrum of somatic PIK3CA (p110alpha) mutations with primary endometrial carcinomas. . Rudd ML, Price JC, Fogoros S, Godwin AK. 2011 : Clin Cancer Res, Cilt 17: 1331-1340.
 87. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability. Cheung LW, Hennessy BT, Li J, Yu S. s.l. : Cancer Discov, 2011, Cilt 1: 170-185.
 88. PIK3R1 (p85alpha) is somatically mutated high frequency in primary endometrial cancer. Urlick ME, Rudd ML, Godwin AK. s.l. : Cancer Res, 2011, Cilt 71: 4061-4067.
 89. Mutation and loss of expression ARID1A in uterine low-grade endometrioid carcinoma. . Guan B, Mao TL, Panuganti PK, Kuhn E. s.l. : Am J Surg Pathol, 2011, Cilt 35: 625-632.
 90. The frequency of p53 K-ras mutations and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. Lax SF, Kendall B, Tashiro H. s.l. : Cancer , 2000, Cilt 88: 814-821.
 91. Microsatellite instability in endometrial carcinoma. Burks RT, Kessis TD, Cho KR, Hedrick L. s.l. : Oncogene, 1994, Cilt 9: 1163-1166.
 92. Microsatellite instability in sporadic endometrial carcinoma. Duggan BD, Felix JD, Munderspach LI, Tourgeman D. s.l. : J Natl Cancer Inst, 1994, Cilt 86: 1216-1221.

93. MLH1 promoter hypermethylation is associated with the microsatellite instability phenotype in sporadic endometrial carcinomas. Esteller M, Levine R, Baylin SB, Ellenson LH. s.l. : Oncogene, 1998, Cilt 17:2413-2417.
94. Abu-Rustum NR, Zhou Q, Gomez JD. A nomogram of predicting overall survival of women with endometrial cancer following primary therapy: toward improving individualized cancer care.2010 Gynecol Oncol 116: 399-403 .
95. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage: a gynecologic oncology group study. . Zaino RJ, Kurman RJ, Daina KL. s.l. : Cancer, 1996, Cilt 77: 1115-1121.
96. Lynch syndrome (Hereditary non-poliposisclorectal cancer) and endometrial carcinoma. Garg K, Soslow RA. s.l. : J Clin Pathol, 2009, Cilt 62: 679-684.
97. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS. s.l. : Am J Surg Pathol, 1983, Cilt 7: 715-729.
98. WHO Classification of Tumors of Female Reproductive Organs, IARC press, Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, 2014 Lyon, page: 123.
99. Boronow RC et al (1984) Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study. Obstet Gynecol 63:825–832.
100. Creasman WT et al (1987) Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. Cancer 60:2035–2041.
101. Oncol, Morrow CP et al (1991) Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol. 40:55–65,
102. Oct, Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. J Obstet Gynaecol Res.2008 ve 34(5):776-83.
103. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. Jaime Prat, MD, FRCPATH. s.l. : Hum Pathol., 2004.
104. Grigsby PW, Perez CA, Kuten A, Simpson JR, Garcia DM, Camel HM, et al. Clinical stage I endometrial cancer: results of adjuvant irradiation and patterns of failure. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21(2):379-85.
105. Outcome of high-risk stage IC, grade 3, compared with stage I endometrial carcinoma patients the Postoperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma . Creutzberg CL, van Putten WL, Wárlám-Rodenhuis CC, van den Bergh AC, de Winter KA, Koper PC, et al. s.l. : J Clin Oncol, 2004, Cilt 22(7):1234-41.
106. Prognostic aspects on endometrial hyperplasia: review. Sivridis E, Giatromanolaki A. s.l. : Virchows Arch., 2001, Cilt Aug;439(2):118-26.
107. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Obstet Gynecol. 1994 Dec ve 84(6):979-82.
108. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I

- and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 1991 Jan;40(1):55-65.
109. Ayhan A et al (2004) The long-term survival of women with surgical stage II endometrioid type endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 93:9–13.
 110. Creasman WT et al. Significance of true surgical pathologic staging a Gynecologic Oncology Group Study. 1999 *Am J Obstet Gynecol* 181:31–34.
 111. Fanning J et al (1991) Prognostic significance of the extent of cervical involvement by endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 40:46–47.
 112. Jordan LB, Al-Nafussi A (2002) Clinicopathological study of the pattern and significance of cervical involvement in cases of endometrial adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 12:42–48.
 113. Creasman WT et al. Prognostic significance of peritoneal cytology in patients with endometrial cancer and preliminary data concerning therapy with intraperitoneal radiopharmaceuticals 1981 *Am J Obstet Gynecol* 141:921–929 .
 114. Gronroos M et al. Mass screening for endometrial cancer directed in risk groups of patients with diabetes and patients with hypertension 1993 *Cancer* 71:1279–1282 .
 115. Harouny VR et al (1988) The importance of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 72:394–398. 72:394–398,
 116. Kadar N, Homesley HD, Malfetano JH (1992) Positive peritoneal cytology is an adverse factor in endometrial carcinoma only if there is other evidence of extrauterine disease. *Gynecol Oncol* 46:145–149.
 117. Kennedy AW et al (1987) Experience with pelvic washings in stage I and II endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 28:50–60.
 118. Spiegel GW (1995) Endometrial carcinoma in situ in postmenopausal women. *Am J Surg Pathol* 19:417–432.
 119. Turner DA et al (1989) The prognostic significance of peritoneal cytology for stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 74:775–780.
 120. Yazigi R, Piver MS, Blumenson L (1983) Malignant peritoneal cytology as prognostic indicator in stage I endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 62:359–362.
 121. Zaino RJ et al (1996) Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 77:1115–112.
 122. Grimshaw RN et al (1990) Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 36:97–100.
 123. Gu M et al (2000) Peritoneal washings in endometrial carcinoma. A study of 298 patients with histopathologic correlation. *Acta Cytol* 44:783–789.
 124. Milosevic MF, Dembo AJ, Thomas GM (1992) The clinical significance of malignant peritoneal cytology in stage I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2:225–235.
 125. Geisinger KK, Homesley HD, Morgan TM, et al: Endometrial adenocarcinoma. A multiparameter clinicopathological analysis including

- the DNA profile and the sex steroid hormone receptors. *Cancer* 58:1518-1525, 1986.
126. Van Der Putten H, Baak JPA, Koenders T, et al: Prognostic value of quantitative pathological features and DNA content in individual patients with stage I endometrial adenocarcinoma. *Cancer* 63:1378-1387, 1989.
 127. Sorbe B, Risberg B, Frankendal B: DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 38:22-27, 1990.
 128. Stendahl U, Strang P, Wagenius G, et al: Prognostic significance of proliferation in endometrial adenocarcinomas: A multivariate analysis of clinical and flow cytometric variables. *Int J Gynecol Pathol* 10:271-284, 1991.
 129. Britton L, Wilson T, Gaffey T, et al: Flow cytometric DNA analysis of stage I endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 34:317-322, 1989.
 130. Pisani AL, Barbuto DA, Chen D, et al: HER-2/neu, p53, and DNA analyses as prognosticators for survival in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 85:729-734, 1995.
 131. Nordstrom B, Strang P, Lindgren A, et al: Carcinoma of the endometrium: Do the nuclear grade and DNA ploidy provide more prognostic information than do the FIGO and WHO classifications? *Int J Gynecol Pathol* 15:191-201, 1996.
 132. Hamel NW et al (1996) Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 62:192–198.
 133. Lukes AS et al (1994) Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer* 73:2380–2385.
 134. Pfisterer J et al (1995) Prognostic value of DNA ploidy and S-phase fraction in stage I endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 58:149–156.
 135. Pickar JH, Thorneycroft I, Whitehead M (1998) Effects of hormone replacement therapy on the endometrium and lipid parameters: a review of randomized clinical trials, 1985 to 1995. *Am J Obstet Gynecol* 178:1087–1099.
 136. Susini T et al (1994) Prognostic value of flow cytometric deoxyribonucleic acid index in endometrial carcinoma: comparison with other clinical-pathologic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 170:527–534.
 137. Trere D et al (1994) Interphase AgNOR quantity and DNA content in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 53:202–207.
 138. Zaino RJ et al (1998) DNA content is an independent prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Int J Gynecol Pathol* 17:312–319.
 139. Deligdisch L, Holinka C: Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. *Cancer* 57:1385-1388, 1986.
 140. Geisinger KK, Marshall RB, Kute TE, et al: Correlation of female sex steroid hormone receptors with histological and ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. *Cancer* 58:1506-1517, 1986.
 141. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick I: Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with

- endometrial carcinoma. Part II: Correlation between biochemical and immunohistochemical methods and survival. s.l. : Am J Clin Pathol, Cilt 94:255-260, 1990.
142. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD: Steroid receptor concentrations in endometrial carcinoma: Effect on survival in surgically staged patients. *Gynecol Oncol* 50:281-286, 1993.
 143. Geisler JP et al (1998) Lack of bcl-2 persistence: an independent prognostic indicator of poor prognosis in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 71:305–307.
 144. Morris PC et al (1995) Steroid hormone receptor content and lymph node status in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 56:406–411.
 145. Saegusa M et al (1996) Bcl-2 expression is correlated with a low apoptotic index and associated with progesterone receptor immunoreactivity in endometrial carcinomas. *J Pathol* 180:275–282.
 146. Taskin M et al (1997) bcl-2 and p53 in endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol* 10:728–734.
 147. Zheng Wet al (1996) p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol* 61:167–174.
 148. Sakuragi N et al (1998) Bcl-2 expression and prognosis of patients with endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 79:153–158.
 149. Lax SF, Piezer ES, Ronnett BM, et al: Clear cell carcinoma of the endometrium is characterized by a distinctive profile of p53, Ki-67, estrogen, and progesterone receptor expression. *HUM PATHOL* 29:551-558, 1998.
 150. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA: Identification of highrisk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res* 4:2779-2785, 1998.
 151. Czerwenka K, Lu Y, Heuss F. Amplification and expression of the c-erbB-2 oncogene in normal, hyperplastic, and malignant endometria. *Int J Gynecol Pathol*.1995 Apr;14(2):98-106.
 152. Morgan KG, Wilkinson N, Buckley CH (1996) Angiogenesis in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *J Pathol* 179:317–320.
 153. Kaku Tet al (1997) Angiogenesis in endometrial carcinoma. *Cancer* 80:741–747.
 154. Obermair A et al (1999) Prognostic significance of tumor angiogenesis in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 93:367–371.
 155. Ozuysal S et al (2003) Angiogenesis in endometrial carcinoma: correlation with survival and clinicopathologic risk factors. *Gynecol Obstet Invest* 55:173–177.
 156. Wagatsuma S et al (1998) Tumor angiogenesis, hepatocyte growth factor, and c-Met expression in endometrial carcinoma. *Cancer* 82:520–530.
 157. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, et al: Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism of colonic carcinogenesis. *Nature* 363:558-561, 1993.

158. Maxwell GL, Risinger JI, Alvarez AA, Barrett JC, Berchuck A. Favorable survival associated with microsatellite instability in endometrioid endometrial cancers. *Obstet Gynecol.* 2001 Mar;97(3):417-22.
159. Tinelli A, Mezzolla V, Leo G, Pisanò M, Storelli F, Alemanno G, Malvasi A, Tommasi S, Ronzino G, Lorusso V. Microsatellite instability (MSI) as genomic markers in endometrial cancer: toward scientific evidences. *Mini Rev Med Chem.* 2010 Dec;10(14):1356-65.
160. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, et al: Beta-catenin mutations in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* 58:3526-3528, 1998.
161. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, et al: Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncogene* 21:7981-7990, 2002.
162. Machin P, Catasus L, Pons C, et al: CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum Pathol* 33:206-211, 2002.
163. Lagarda H, Catasus L, Arguelles R, et al: K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol* 193:193-199, 2001.
164. Ioffe YJ, Chiappinelli KB, Mutch DG, Zigelboim I, Goodfellow PJ. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) pseudogene expression in endometrial cancer: a conserved regulatory mechanism important in tumorigenesis? *Gynecol Oncol.* 2011 Oct 15.
165. PTEN function in normal and neoplastic growth. *Cancer Lett.* 2006 Sep 28;241(2):184-96. Epub 2006 Jan 18. Review.
166. Merritt MA, Cramer DW. Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer. *Cancer Biomark.* 2011;9(1-6):287-305.
167. Yao YY, Xu WZ, Wang Y, Shen DH, Wang JL, Wei LH. [Relationships between the molecular biomarkers and the clinicopathologic features and prognosis in endometrial carcinoma]. *Beijing Da Xue Xue Bao.* 2011 Oct 18;43(5):743-8. Chinese.
168. Bakiewicz A, Michalak J, Sporny S. Immunoexpression and clinical significance of the PTEN and MLH1 proteins in endometrial carcinomas. *Pol J Pathol.* 2010 Sep;61(4):185-91.
169. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Panoskaltsis T, Chrissanthakis D, Yiannou P, Stathopoulos EN. PTEN-loss and nuclear atypia of EIN in endometrial biopsies can predict the existence of a concurrent endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2010. Cilt 119(3):516-9. Epub 2010 Sep 15.
170. Zhou WX, Liang ZY, Gao J, Liu TH. [Morphological diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia and expression of PTEN]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2009 Jun;38(6):393-6. Chinese.
171. Gao Q, Ye F, Xia X, Xing H, Lu Y, Zhou J, Ma D. Correlation between PTEN expression and PI3K/Akt signal pathway in endometrial carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009 Feb;29(1):59-63. Epub 2009 Feb 18.
172. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT, Kum JB, Eng C. Changes in endometrial PTEN expression throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun;85(6):2334-8.
173. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, Gonidi M, Athanassiadou AM, Stamati PN, Patsouris E. The prognostic value of PTEN, p53, and

- beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 May-Jun. Cilt 17(3):697-704.
174. Sarmadi S, Izadi-Mood N, Sotoudeh K, Tavangar SM. Altered PTEN expression; a diagnostic marker for differentiating normal, hyperplastic and neoplastic endometrium. *Diagn Pathol*. 2009 Nov 25;4:41.
 175. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ, Ellenson LH. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. *Clin Cancer Res*. 2006 Oct 15;12(20 Pt 1):5932-5.
 176. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. *Cancer Res*. 1998 Aug 1;58(15):3254-8.
 177. Maxwell GL, Risinger JI, Gumbs C, Shaw H, Bentley RC, Barrett JC, Berchuck A, Futreal PA. Mutation of the PTEN tumor suppressor gene in endometrial hyperplasias. *Cancer Res*. 1998 Jun 15;58(12):2500-3.
 178. Lacey JV Jr, Mutter GL, Ronnett BM, Ioffe OB, Duggan MA, Rush BB, Glass AG, Richesson DA, Chatterjee N, Langholz B, Sherman ME. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma. *Cancer Res*. 2008, 68(14):6014-20.
 179. Baak JP, Van Diermen B, Steinbakk A, Janssen E, Skaland I, Mutter GL, Fiane B, Løvslett K. Lack of PTEN expression in endometrial intraepithelial neoplasia is correlated with cancer progression. *Hum Pathol*. 2005 May;36(5):555-61.
 180. Muratovska A, Zhou C, He S et al (2003) Paired box genes are frequently expressed in cancer and often required for cancer cell survival. *Oncogene* 22:7989–7997.
 181. Robson EJ, He SJ, Eccles MR (2006) A PANorama of PAX genes in cancer and development. *Nat Rev Cancer* 6:52–62.
 182. Lang D, Powell SK, Plummer RS et al (2007) PAX genes: roles in development, pathophysiology, and cancer. *Biochem Pharmacol* 73:1–14.
 183. Gruss P, Walther C. Pax in development. *Cell* 1992;69:719–22.
 184. Buckingham M, Relaix F. The role of Pax genes in the development of tissues and organs: Pax3 and Pax7 regulate muscle progenitor cell functions. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2007;23:645-73. Review.
 185. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res*. 2010 Aug1;70(15):6225-32. Epub 2010 Jul 14.
 186. Dahl E, Koseki H, Balling R. PAX genes and organogenesis. *Bioassays*. 1997;9:755–765.
 187. Mansouri A, Hallonet M, Gruss P. PAX genes and their roles in cell differentiation and development. *Curr Opin Cell Biol*. 1996;8:851–857.
 188. Eccles MR. The role of Pax-2 in normal and abnormal development of the urinary tract. *Pediatr Nephrol*. 1998;12:712–720.
 189. Ozcan A, Zhai J, Candice H, et al. PAX-2 in the diagnosis of primary renal tumors: immunohistochemical comparison with the renal cell carcinoma

- marker antigen and kidney-specific cadherin. *Am J Clin Pathol*. 2009;131:393–404.
190. Cell Marque: Package insert for PAX2 immunostain or www.cellmarque.com. Accessed November 5, 2014.
 191. Quick CM, Laury AR, Monte NM, et al. Utility of PAX2 as a marker for diagnosis of endometrial intraepithelial neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2012;138:678–84.
 192. Allison KH, Upson K, Reed SD, et al. PAX2 loss by immunohistochemistry occurs early and often in endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2012;31:151–9.
 193. Kuschert S, Rowitch DH, Haenig B, et al. Characterization of Pax-2 regulatory sequences that direct transgene expression in the Wolffian duct and its derivatives. *Dev Biol* 2001;229: 128–40.
 194. Lechner MS, Dressler GR. The molecular basis of embryonic kidney development. *Mech Dev* 1997;62:105–20.
 195. Tong GX, Melamed J, Mansukhani M, et al. PAX2: a reliable marker for nephrogenic adenoma. *Mod Pathol* 2006;19:356–63.
 196. Torres M, Gomez-Pardo E, Dressler GR, et al. Pax-2 controls multiple steps of urogenital development. *Development* 1995; 121:4057–65.
 197. Tong GX, Chiriboga L, Hamele-Bena D, et al. Expression of PAX2 in papillary serous carcinoma of the ovary: immunohistochemical evidence of fallopian tube or secondary Mullerian system origin? *Mod Pathol* 2007;20:856–63.
 198. Wu H, Chen Y, Liang J, et al. Hypomethylation-linked activation of PAX2 mediates tamoxifen-stimulated endometrial carcinogenesis. *Nature* 2005;438:981–7.
 199. Kimberly H. Allison, M.D., Kristen Upson, M.P.H., Susan D. Reed, M.D. PAX2 Loss by Immunohistochemistry Occurs Early and Often in Endometrial Hyperplasia. 2012 *International Journal of Gynecological Pathology* 31:151–159.
 200. Zhai QJ, Ozcan A, Hamilton C, Shen SS, Coffey D, Krishnan B, Truong LD. PAX-2 expression in non-neoplastic, primary neoplastic, and metastatic neoplastic tissue: A comprehensive immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2010 18(4):323–32.
 201. Phelps DE, Dressler GR. Identification of novel Pax-2 binding sites by chromatin precipitation. *J Biol Chem*. 1996 Apr 5;271(14):7978–85.
 202. Chi N, Epstein JA. Getting your PAX straight: PAX proteins in development and disease. *Trends Genet* 2002;18:41–7.
 203. Stoykova A, Gruss P. Roles of PAX genes in developing and adult brain as suggested by expression patterns. *J Neurosci* 1994;14:1395–12.
 204. Stuart ET, Haffner R, Oren M, et al. Loss of p 53 function through PAX-mediated transcriptional repression. *EMBO J* 1995;14:5638–45.
 205. Poleev A, Fickenscher H, Mundlos S, Winterpacht A, Zabel B, Fidler A, Gruss P, Plachov D (1990) PAX8, a human paired box gene: isolation and expression in developing thyroid, kidney and Wilm's tumors. *Development* 116: 611–623.

206. Laury AR, Perets R, Piao H, et al. A comprehensive analysis of PAX8 expression in human epithelial tumors. *Am J Surg Pathol* 2011;35:816–26.
207. Ozcan A, Liles N, Coffey D, et al. PAX2 and PAX8 expression in primary and metastatic mullerian epithelial tumors: a comprehensive comparison. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1837–47.
208. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study *Mod Pathol* 2011;24:751–64.
209. Tacha D, ZhouD, Cheng L. Expression of PAX8 in normal and neoplastic tissues: a comprehensive immunohistochemical study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011;19:293–9.
210. Tong GX, Devaraj K, Hamele-Bena D, et al. Pax8: a marker for carcinoma of mullerian origin in serous effusions. *Diagn Cytopathol* 2011;39:567–74.
211. Wiseman W, Michael CW, Roh MH. Diagnostic utility of PAX8 and PAX2 immunohistochemistry in the identification of metastatic mullerian carcinoma in effusions. *Diagn Cytopathol* 2011;39:651–6.
212. Ye J, Hameed O, Findeis-Hosey JJ, et al. Diagnostic utility of PAX8, TTF-1 and napsin A for discriminating metastatic carcinoma from primary adenocarcinoma of the lung. *Biotech*.
213. Nonaka D, Chiriboga L, Soslow RA. Expression of pax8 as a useful marker in distinguishing ovarian carcinomas from mammary carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1566–71.
214. Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Samrao D, et al. Pair-box (PAX8) protein-positive expression is associated with poor disease outcome in women with endometrial cancer. *Br J*.
215. Brunner AH, Riss P, Heinze G, et al. Immunoexpression of PAX 8 in endometrial cancer: relation to high-grade carcinoma and p53. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:569–75.
216. Blanco LZ, Jr Heagley DE, Lee JC, et al. Immunohistochemical characterization of squamous differentiation and morular metaplasia in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Int J*.
217. Mittag J, Winterhager E, Bauer K, et al. Congenital hypothyroid female PAX 8-deficient mice are infertile despite thyroid hormone replacement therapy. *Endocrinology* 2007;148:719–25.
218. De Felice M, Di Lauro R. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 2004;25:722–46.
219. Castro P, Rebocho AP, Soares RJ, et al. PAX 8-PPARgamma rearrangement is frequently detected in the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 213–20.
220. Gokden N, Gokden M, Phan DC, et al. The utility of PAX-2 in distinguishing metastatic clear cell renal cell carcinoma from its morphologic mimics: an immunohistochemical study with.
221. Mazal PR, Schaufler R, Altenhuber-Mu"ller R, et al. Derivation of nephrogenic adenomas from renal tubular cells in kidneytransplant recipients. *N Engl J Med* 2002;347:653–9.

222. Lotan TL, Ye H, Melamed J, et al. Immunohistochemical Panel to identify the primary site of invasive micropapillary carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1037–41.
223. Bowen NJ, Logani S, Dickerson EB, et al. Emerging roles for PAX8 in ovarian cancer and endosalpingeal development. *Gynecol Oncol*. 2007;104:331–337.
224. Chivukula M, Dabbs DJ, O'Connor S, et al. PAX-2: a novel Müllerian marker for serous papillary carcinomas to differentiate from micropapillary breast carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2009;28:570–578.
225. Laury AR, Hornick JL, Perets R, et al. PAX-8 reliably distinguishes ovarian serous tumors from malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:627–635.
226. Levanon K, Ng V, Piao HY, et al. Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene*. 2010;29:1103–1113.
227. Ozcan A, Ge Y, Rust M, et al. PAX-8 as a marker for renal, Müllerian, and thyroid differentiation: a comprehensive study. *Mod Pathol*. 2010;23(Suppl 1):437A. (1946).
228. Rabban JT, McAlhany S, Lerwill MF, et al. PAX-2 distinguishes benign mesonephric and müllerian glandular lesions of the cervix from endocervical adenocarcinoma, including minimal deviation adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2010;34:137–146.
229. Tung CS, Mok SC, Tsang YT, et al. PAX-2 expression in low malignant potential ovarian tumors and low-grade ovarian serous carcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22:1243–1250.
230. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in globocan 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–86.
231. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58:71–96.
232. Rose PG. Endometrial carcinoma. *N Engl J Med*. 1996;335:640–649.
233. Duska LR, Garrett A, Rueda BR, et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. *Gynecol Oncol*. 2001;83:388–393.
234. Boente MP, Yordan EL, McIntosh DG, Grendys EC, Orandi YA, Davies S, Beck D, Graham JE, Miller A, Marshall R. Prognostic factors and long-term survival in endometrial adenocarcinoma with cervical involvement. *Gynecol Oncol* 1993;51(3):316–322.
235. Allisin KH, Reed SD, Upson K, et al. Loss of PAX-2 expression is a sensitive marker for neoplastic endometrium. Poster Abstract Presented at Annual Meeting of the U.S. and Canadian Academy of Pathology 2009; 2009.
236. Dressler GR, Douglass EC. Pax-2 is a DNA-binding protein expressed in embryonic kidney and Wilms tumor. *Proc Natl Acad Sci*. 1992;89:1179–1183.
237. Daniel L, Lechevallier E, Giorgi R, et al. Pax-2 expression in adult renal tumors. *Hum Pathol*. 2001;32:282–287.

238. Bouchard M, Souabni A, Mandler M, et al. Nephric lineage specification by Pax2 and Pax8. *Genes Dev.* 2002;16:2958–2970.
239. Khoor A, Whitsett JA, Stahlman MT, et al. Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. *Hum Pathol.* 1999;30:695–700.
240. Korhan Kahraman Saba Kiremitci · Salih Taskin Duygu Kankaya Ayse Sertcelik · Firat Ortac Expression pattern of PAX2 in hyperplastic and malignant endometrium *Arch Gynecol Obstet* (2012) 286:173–178.
241. Strissel PL, Ellmann S, Loprich E, et al. Early aberrant insulin-like growth factor signaling in the progression to endometrial carcinoma is augmented by tamoxifen. *Int J Cancer* 2008;123:2871–9.
242. Amy K. Joiner, M.D., Charles M. Quick, M.D., and Susanne K. Jeffus, M.D Pax2 Expression in Simultaneously Diagnosed WHO and EIN Classification Systems 2014 *International Journal of Gynecological Pathology* 34:40–46.
243. Mansouri A, Chowdhury K, Gruss P. Follicular cells of the thyroid gland require PAX 8 gene function. *Nat Genet* 1998;19:87–90.
244. Bouchard M. Transcriptional control of kidney development. *Differentiation* 2004;72:295–306.
245. Grote D, Souabni A, Busslinger M, et al. PAX 2/8- regulated Gata 3 expression is necessary for morphogenesis and guidance of the nephric duct in the developing kidney. *Development* 2006;133:53–61.
246. Narlis M, Grote D, Gaitan Y, et al. PAX-2 and PAX 8 regulate branching morphogenesis and nephron differentiation in the developing kidney. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1121–1129.
247. Maulbecker CC, Gruss P. The oncogenic potential of Pax genes. *EMBO J* 1993;12:2361–2367.
248. Anna Yemelyanova, M.D., Allen M. Gown, M.D., Lee-Shu-Fune Wu, M.H.S., Brittany J. Holmes, M.D. PAX8 Expression in Uterine Adenocarcinomas and Mesonephric Proliferations 2014 *International Journal of Gynecological Pathology* 33:492–499.
249. Kurman RJ, Zaino RJ, Norris HJ: Endometrial carcinoma, in Kurman RJ (ed): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* (ed 4). New York, NY, Springer Verlag, 1994, pp 439-486.
250. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RJ, et al Histological typing of female genital tract tumours, in Sobin LH (ed): *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*. Berlin, Germany, Springer-Verlag, 1994.
251. Silverberg SG, Bolin MG, DeGiorgi LS: Adenoacanthoma and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium: A clinicopathologic study. *Cancer* 30:1307-1314, 1972.
252. Abeler VM, Kjorstad KE: Endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Cancer* 69:488-495, 1992.
253. Salazar OM, DePapp EW, Bonfiglio TA, et al: Adenosquamous carcinoma of the endometrium: An entity with an inherent poor prognosis? *Cancer* 40:119-130, 1977.

254. Robboy SJ, Bradley R: Changing trends and prognostic features in endometrial cancer associated with exogenous estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 154:269-277, 1979.
255. Robboy SJ, Miller AW, Kurman RJ: The pathologic features and behavior of endometrial carcinoma associated with exogenous estrogen administration. *Pathol Res Pract* 174:237-256, 1982.
256. Histologic effects of medroxyprogesterone acetate on endometrioid endometrial adenocarcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study, Richard J. Zaino, M.D., William E. Brady, Ph.D, William T, *International Journal of Gynecological Pathology*, 2014, 33:543-553.
257. Varga A, Henriksen E. Clinical and histopathologic evaluation of the effect of 17-alpha-hydroxyprogesterone-17-n-caproate on endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1961;18:658–72.
258. Chiarelli S, Buritica C, Litta P, et al. An immunohistochemical study of morules in endometrioid lesions of the female genital tract: CD10 is a characteristic marker of morular metaplasia. *Clin Cancer Res*. 2006;12:4251-4256.
259. Palmer DC, Muir IM, Alexander AL, Cauchi M, Bennett RC, Quin MA. The prognostic importance of steroid receptors in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1988;72:388–93.
260. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS, Yu WCY, Potish RA, Prem KA Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67:463– 7.
261. Kleine W, Maier T, Geyer H, Phleiderer A. Estrogen and progesterone receptors in endometrial cancer and their prognostic relevance. *Gynecol Oncol* 1990;38:59–65.
262. Creasman WT, Soper JT, McCarty Jr KS, McCarty Sr KS, Hinshaw W, Clarke-Pearson DL. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:922– 32.
263. Kerner H, Sabo E, Friedman M, Beck D, Samare O, Lichting C. A immunohistochemical study of estrogen and progesterone receptors in adenocarcinoma of endometrium and the adjacent mucosa. *Int J Gynecol Cancer* 1995;5:275 –81.
264. Sutton GP, Geisler HE, Strehman FB, Young PCM, Kimes TM, Erlich CE. Features associated with survival and disease-free survival in early endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1385 –93.
265. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer* 1993;71:1467– 70.
266. Koshiyama M, Konishi I, Wang DP, Mandai M, Komatsu T, Yamamoto S, et al. Immunohistochemical analysis of p53 protein overexpression in endometrial carcinomas: inverse correlation with sex steroid receptor status. *Virchows Arch A: Pathol Anat* 1993;423:.
267. Yamauchi N, Sakamoto A, Uozaki H, Iihara K, Machinami R. Immunohistochemical analysis of endometrial adenocarcinoma for bcl-2 and p53 in relation to expression of sex steroid receptor and proliferative activity. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:202–8.