



1993

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL POLİP ZEMİNİNDE GELİŞEN
ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE
BCL-2, PTEN, p53 ve Ki-67 EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Latife ATASOY

UZMANLIK TEZİ

Ankara - 2011



1993

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİYAL POLİP ZEMİNİNDE GELİŞEN
ENDOMETRİYUM KANSERLERİNDE
BCL-2, PTEN, p53 ve Ki-67 EKSPRESYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Latife ATASOY

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Esra KUŞCU**

Ankara - 2011

**Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.
Proje No:KA10/71**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında, eğitim ve öğrenimime büyük katkıları olan Jinekolojik Onkoloji Bölüm Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ali Ayhan başta olmak üzere, tez danışmanım sayın Prof. Dr. Esra Kuşcu'ya ve değerli hocalarım Prof. Dr. Ali Haberal'a, Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeyneloğlu'na, Prof. Dr. Filiz Yanık'a, Doç. Dr. Göğşen Önalın'a, Doç. Dr. Polat Dursun'a ve tüm Kadın Doğun Ana Bilim Dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım sırasında değerli katkıları için sayın Doç. Dr. Özlem Özen ve patoloji labaratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim. Ayrıca nöbetlerde ve mesai saatlerinde her zaman desteklerini gördüğüm uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma; ebe, hemşire ve yardımcı personelimize de içten teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan sevgili aileme anlayışları ve sabırları için sonsuz teşekkürler.

Latife Atasoy
Ankara, 2011

ÖZET

ENDOMETRİYAL POLİP ZEMİNİNDE GELİŞEN ENDOMETRİYUM KANSELERİNDE BCL-2, PTEN, p53 ve Ki-67 EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserleri ve benign endometriyal polipler arasında, proliferasyon belirteci olan Ki-67 ve antiapoptotik protein bcl-2 ile tümör supresor genler olan p53 ve PTEN ekspresyonlarının karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Başkent Üniversitesi Hastanesinde 2006-2011 yılları arasında tedavi edilmiş 40 olguda retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya en az bir yıldır menopozda olan hastalar dahil edildi. Hormon replasman tedavisi alan, tamoksifen kullanan, meme kanseri öyküsü olan ve premenopozal hastalar ile yeterli doku bloğu bulunmayan ve evrenmesi tam yapılmamış polip zemininde gelişmiş endometriyum kanseri olgular çalışma dışı bırakıldılar. Endometriyum kanseri olgularının %8'inde (26/323) endometriyal polipten köken alan kanser saptandı. Çalışma kriterlerini sağlayan endometriyal polip zemininde gelişmiş toplam 20 endometriyum kanseri olgusu ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Herbir kanser olgusu için histerektomi örneklerinde saptanmış bir benign polip olgusu rastgele çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Ki-67 ekspresyonu polip zemininde gelişen endometriyum kanseri grubunda benign endometriyal polip grubuna göre anlamlı şekilde yüksekti ($p < 0,05$). Fakat bcl-2 ekspresyonunun polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde benign endometriyal poliplere göre anlamlı şekilde azaldığını tespit ettik ($p < 0,05$). PTEN kaybı ve p53 ekspresyonu ile iki grup arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p > 0,05$). Endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde Ki-67, bcl-2, PTEN ve p53 ekspresyonu ve histolojik tip, evre, grade, myometriyal invazyon, polip büyüklüğü ve lenfovasküler invazyon arasında bir istisna hariç anlamlı bir ilişki izlenmedi. p53 ekspresyonu yüksek gradeli tümörlerde belirgin şekilde artmaktaydı ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçları benign poliplerde apoptozis inhibe olurken proliferasyonun arttığını düşündürmektedir. Polip zeminde gelişen endometriyum kanserlerinde karsinogenez aşamasında benign poliplerdekinin tersine apoptozis inhibisyonunun engellenmesinden ve proliferasyonun artmasından ek mutasyonların sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum kanseri, polip, p53, bcl-2, Ki-67, PTEN

ABSTRACT

ANALYSIS OF BCL-2, PTEN, p53 ve Ki-67 EXPRESSIONS IN ENDOMETRIAL CANCER ARISING FROM ENDOMETRIAL POLYP

Objective: The objective of this study was to compare the expression of the proliferation marker Ki-67, the antiapoptotic protein bcl-2 and the tumor suppressor genes p53 and PTEN between endometrium cancer arising from endometrial polyp and benign endometrial polyps.

Methods: The study was performed retrospectively on 40 patients treated at Baskent University Hospital between 2006-2011. The patients who have been menopausal for at least one year were included in this study. The patients who have hormone replacement therapy, tamoxifen therapy or a history of breast cancer or who have not enough pathological specimen or who did not undergo full staging operation were excluded from study. Endometrial cancer developed from endometrial polyp was detected in %8 (26/323) of endometrial cancer cases. A total of 20 cases with endometrial cancer developed from endometrial polyp met the study criteria, and these cases were consecutively included in this study. Additionally, for each malign case, a random case with benign endometrial polyp diagnosed at hysterectomy specimen was included in the study.

Results: The Ki-67 score was significantly higher in endometrial cancer arising from endometrial polyp group in comparison to the benign polyps ($p < 0,05$). However, the bcl-2 expression was significantly lower in the endometrial cancer developed from endometrial polyp when compared to the benign polyps ($p < 0,05$). PTEN and p53 expressions were not different between the two groups ($p > 0,05$). In patients with endometrial cancer, Ki-67, bcl-2, PTEN and p53 expressions did not differ among histological type, stage, grade, myometrial invasion, polyp size and lymphovascular space invasion with an exception of p53. p53 expression was significantly increased in higher grade tumors ($p < 0,05$).

Conclusion: Based on the results of our study we believe that there is an inhibition of apoptosis and a decrease in proliferation in benign endometrial polyps. Possibly, at carcinogenesis step of endometrial cancer developed from benign polyp, other additional mutations cause a reverse effect and they increase proliferation and prevent the apoptosis inhibition.

Key words: Endometrium cancer, polyp, p53, bcl-2, Ki-67, PTEN

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar DİZİNİ.....	v
RESİMLER ve ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
I-GİRİŞ.....	1
II-GENEL BİLGİLER	
A. Endometriyum Kanseri.....	3
Endometriyum Kanserinde Tanı.....	6
Endometriyum Kanserinde Patoloji.....	7
Endometriyum Kanserinde Prognostik Faktörler.....	9
Endometriyum Kanserinin Moleküler Yönü.....	16
B.Endometriyal Polip.....	23
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
IV-BULGULAR.....	28
V-TARTIŞMA.....	32
VI-SONUÇ.....	36
VII-KAYNAKLAR.....	37

TABLÖLAR

Sayfa No:

Tablo-1: Endometriyum kanseri için risk faktörleri.....	4
Tablo-2: Endometriyumdan kaynaklanan karsinomların histolojik sınıflandırması.....	8
Tablo-3: Endometriyum kanserinde prognostik değişkenler.....	10
Tablo-4: Endometriyum kanseri FIGO evrelemesi.....	11
Tablo-5: Olguların klinik karakteristikleri.....	30
.	
Tablo-6: Polip zemininde endometriyum kanseri gelişmiş hastaların histopatolojik özellikleri....	31
Tablo-7. Tüm hasta grupları, histolojik tip, evre, grade, myometriyal invazyon, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon ile Ki-67, Bcl-2, PTEN ve p53 ekspresyon oranları.....	33

RESİMLER ve ŞEKİLLER

Sayfa No:

Şekil-1. Fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfat (PIP3) / AKT yolu (p53, bcl-2 ve PTEN etki mekanizması)	20
Resim 1. Endometriyal polip zemininde gelişim gösteren endometriyoid adenokarsinom olgusunda Ki-67 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).....	28
Resim 2. Endometriyal polipte benign glandlarda kuvvetli bcl-2 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).....	28
Resim 3. Endometriyal polip zemininde gelişim gösteren endometriyoid adenokarsinom olgusunda kuvvetli difüz p53 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).....	29
Resim 4. Endometriyal polip olgusunda benign glandlarda PTEN ekspresyon kaybı (İmmunoperoksidaz x100).....	29

KISALTMALAR

Bcl-2: B cell Lenfoma 2

PTEN: Fosfo tensin Analogu

p53: Protein 53

Ki-67: Proliferasyon belirteci

AKT : Serin/Treonin protein kinaz ailesi üyesi

PIP3: Fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfat

PDK1 : Protein kinaz ailesi üyesi (Fosfoinozidit bağımlı kinaz1)

IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1

HER-2/neu : Human EGF Receptor 2

EGF : Epidermal Büyüme Faktörü

M-CSF : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör

GTPaz : Guanin Triamin Fosfataz

C-myc : Myelositomatozis selüler onkogen

MMAC1 : Mutated in Multipl Advanced Cancer

PH : Pleckstrin Homolojisi

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu

LVAI: Lenfo vasküler alan invazyonu

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

I-GİRİŞ

Endometriyum karsinomu 1950 yıllarından itibaren dünyada belirgin bir artma eğilimi göstermektedir. Amerikan Kanser Derneği 2003 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde 40.100 yeni endometriyum kanseri olgusu olduğunu bildirmiştir (1,2). Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca % 2-3'ünde endometriyum kanseri gelişecektir (3). Endometriyum kanseri kadınlarda meme, barsak ve akciğer kanserinden sonra dördüncü en sık görülen tümördür (4).

Ülkemizde ise Sağlık Bakanlığı Kanser Kayıt Merkezi 2005 yılı istatistiklerine göre en sık görülen 10. kanser türüdür, kadınlarda görülen kanser türleri arasında 9. sırada yer almaktadır ve yaklaşık olarak insidansı 100 000 de 5.3 tür (5).

Endometriyum kanserleri nadiren endometriyal polip zemininde gelişebilmektedirler. Endometriyal polipler, vasküler bir sap etrafında stroma ve endometriyal glandların lokalize olarak hiperplastik aşırı büyüdüğü benign lezyonlardır. Etiyolojileri net olarak bilinmemektedir. Poliplerin malignite potansiyelleri tartışmalı olmakla birlikte poliplerden endometriyal malignite gelişme prevalansı %2-3 olarak rapor edilmiştir (6,7).

Menstrual döngü esnasındaki endometriyal gelişim ve farklılaşmanın mitotik aktivite ve apoptozis arasındaki denge ile kurulduğunu biliyoruz. Kanser gelişimi de programlanmış hücre ölümü veya apoptozis regülasyon bozuklukları ile bağlantılıdır. Apoptozis regülasyonu genlerinden olan p 53 bir tümör supresör gen olup 17. Kromozomun kısa kolunda kodlanmakla birlikte hücre proliferasyonunda da görev almaktadır. p53 inaktivasyonu veya mutasyonu malign transformasyona yol açmaktadır (8,9). Bcl-2 ise protoonkogen olup programlanmış hücre ölümü veya apoptoziste görevli başlıca regülasyon proteinlerinden biridir. Bcl-2 ilk defa t(14;18) kromozomal translokasyonu sonucu non-hodgkin lenfoma oluşumunda tanımlanmıştır. Ardından akciğer, meme ve prostat kanserleri gibi birçok diğer tümöral oluşumdan sorumlu olduğu bulunmuştur. Bcl-2 programlanmış hücre ölümünü suprese eder (10,11). Bcl-2 ekspresyonu

normal siklik endometriyumda görülmekle beraber endometriyal poliplerde de artmıs bcl-2 ekspresyonu saptanmıştır (12) .

Ki-67 bir nükleer antijen olup hücre proliferasyonunu ve mitotik aktiviteyi gösteren mükemmel bir immunohistokimyasal belirteçtir. Menstruel siklusun proliferatif fazında artar.

PTEN 10. Kromozomda (10q23.3) kodlanan bir t mor supresor gen olup endometriyum kanserinin de içinde olduğu bir çok kanserde inaktivasyonu veya mutasyonu saptanmıştır (13). Endometriyum kanserlerinin yaklaşık %40 ında 10q23.3 kromozomunda heterozigosite kaybı ve %50-83  nde de PTEN mutasyonu saptanmıştır (14).

Bcl-2, PTEN ,Ki-67 ve p53 belirteçlerinin kullanıldığı çalışmalar ile daha önceleri polip ve endometriyal kanser patogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır. Ancak polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde bu belirteçlerin kullanıldığı çalışmalar yetersizdir. Bu çalışmada endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde PTEN, p53, bcl-2 ve Ki-67 ekspresyon paternlerinin incelenmesi ve endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde bu belirteçlerin klinik prognostik faktörler ile arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

II-GENEL BİLGİLER

A-ENDOMETRİUM KANSERİ

Endometriyum kanseri en sık görülen jinekolojik kanserdir. Son yirmi yılda endometriyum kanseri insidansının arttığı görülmüştür, bu durum daha çok menopoz sonrası dönemdeki kadınlar için geçerlidir. Östrojen replasman tedavisinin 1970’lerde kullanılmaya başlanması, beklenen yaşam süresinin uzaması ve toplumun yaşlı popülasyonunun artması buna sebep olarak gösterilmiştir (15).

Hastaların büyük çoğunluğu 50-59 yaş grubundadır. Olguların sadece %3-5’i 40 yaş altındadır, %20- 25 olgu menopoz öncesi dönemde tanı almaktadır (16). Günümüzde menopoz sonrası dönemdeki kadınların %1-3’ünde 75 yaşına kadar endometriyum kanseri gelişeceği bildirilmektedir. Bunların tanısının konulup tedavi edilmesi durumunda %20’sinin beş yıl içerisinde kaybedileceği ve yarısından fazlasında ölüm sebebinin endometriyum kanseri olacağı bildirilmektedir (17, 18).

Endometriyal kanserlerin yaklaşık %10’unun ailesel geçişli, %90’ının sporadik olduğu kabul edilmektedir. Sporadik endometriyal kanserler klinik ve prognostik açıdan iki ana alt gruba ayrılmaktadır: Birinci alt grup (tip I) premenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülür, genellikle düşük grade’li endometrioid morfolojide olan endometriyal hiperplazi sonrası oluşur ve iyi prognozlu olan östrojen bağımlı tümörlerden oluşmaktadır. İkinci alt grup (tip II) esas olarak postmenopozal kadınlarda görülür, östrojenden bağımsızdır ve atrofik endometriyum zemininde oluşur. Bu tip genellikle yüksek gradeli, seröz papiller veya berrak hücre morfolojisinde olup seyri genellikle kötüdür (19).

Endometriyum kanseri için risk faktörleri:

Endometriyum kanseri için genellikle kabul edilen risk faktörleri Tablo 1 de izlenmektedir.

Tablo-1: Endometriyum kanseri için risk faktörleri¹

Arttıran Faktörler	Azaltan Faktörler
Erken yaşta menarş	Kombine oral kontraseptif
Geç menopoz yaşı	Sigara kullanımı
Nulliparite	Yağdan fakir diyet
Polikistik over sendromu	Egzersiz
Hormon replasman tedavisi	Artmış parite
Tamoksifen	Diyette yüksek protein, lifli yiyecekler alımı
Obezite	Vitamin C, folat, karoten alımı
Hipertansiyon	
Diyabet	
Yüksek sosyoekonomik düzey	
İnfertilite	
Radyoterapi	

¹Purdie DM, Gren AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15: 341.

Sosyoekonomik durum. Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek sosyo-ekonomik düzeydeki hastalarda endometriyal kanser riskinin daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen, yapılan bazı çalışmalarda bu teyid edilmemiştir. Bu farkın, bu populasyon grubunda tıbbi gerekliliklere daha fazla önem verilmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir (20).

Aile öyküsü. Bazı çalışmalar, endometriyal kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde %50 artış olduğunu göstermişlerdir (21).

Reprodüktif faktörler. Evlenmemiş ve nullipar kadınların endometriyal kanserden dolayı ölüm oranlarının, evlenmiş ve doğum yapmış kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (22). Ayrıca artan sayıda doğum yapmanın bu kanserin görülme olasılığını azalttığı bildirilmiştir (23). Evlenmiş nullipar kadınlar, evlenmemiş nullipar kadınlara göre daha riskli bulunmuştur (24).

Menstürel faktörler. Birçok çalışmada, erken menarş vakalarında, endometriyal kanser riskinin 1.5-4 kat arttığı bildirilmiştir. Yine geç menopozun da endometriyal kanser riskini artırdığı bildirilmiştir (25). Yapılan bir çalışmada, endometriyal kanser oluşumunda menstruasyon görülen yılların ve menstruasyon düzeninde etkili olduğu ortaya konmuştur (26).

Östrojenler. Artmış östrojen seviyelerine sahip kadınlar (polikistik over sendromu veya östrojen salgılayan tümör varlığında) artmış endometriyal kanser riskine sahiptir. Bu durumlar endometriyal kanserlerin genç kadınlarda görülmesini açıklamaktadır (27). Dengelenmemiş östrojen tedavisi alan kadınlarda endometriyum kanseri görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1,4 ila 10 kat oranında artış göstermektedir (28). Kombine oral kontraseptif hapların (östrojen+ progesteron) endometriyum kanseri riskini azalttığı rapor edilmiştir (29).

Vücut Kitlesi. Artmış vücut kitle indeksi ve obezite endometriyum kanseri riskini artırmaktadır. Postmenopozal obez kadınların daha yüksek oranda endojen estrojene sahip oldukları bilinmektedir.

Diyabet ve Hipertansiyon. Diyabet - endometriyum kanseri ilişkisi artmış östrojen seviyelerine, hiperinsülinemiye veya insülin benzeri büyüme faktörüne (IGF-1) bağımlıdır. Diyabette endometriyum kanseri gelişme riskinin 2,8 kat arttığı bulunmuştur (30). Endometriyum kanseri olanlarda %25-60 oranında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı görülmüştür (30).

Tamoksifen. Tamoksifen kullanımı ile endometriyum kanseri riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi diferansiye ve yaşam sürelerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (31).

Sigara. Yapılan alışmalar daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometriyal kanser görülme riski azalmaktadır (32). Endometriyum kanseri üzerinde sigaranın risk azaltıcı etkisinin, östrojeni yıkan enzimleri indükleyerek gerçekleştirdiği anti-östrojenik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (33).

Diyet, alkol ve egzersiz. Düşük yağ oranına sahip diyet, biyoyararlanımı olan östrojen oranını azaltmaktadır. Bu kadınlarda serum östrojen oranında azalma görülmüştür (34). Yüksek alkol seviyesi artmış östrojen seviyeleri ile bağlantılıdır. Fiziki aktivite serum östrojen seviyelerini düşürmektedir.

Endometriyum Kanseriinde Tanı

Endometriyum kanserli kadınlara yaklaşık %90'ında tek şikâyet olarak anormal vajinal kanama veya kahverengi sulu akıntı vardır. Hastalığın uterus dışına yayılmasının bir belirtisi olan pelvik bası ya da rahatsızlık hissi ile başvuru nadirdir. Özellikle yaşlı kadınlarda servikal stenoz nedeni ile kanama meydana gelmeyebilir veya hematometra veya piyometra ile birlikte olabilir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birlikteedir. Postmenopozal kanaması olan hastaların yalnızca %10'unda endometriyum kanseri vardır.

Pap-smear testi endometriyum kanseri için güvenilir bir tanı yöntemi değildir. Nedeni de endometriyum kanserli hastalarda ancak %30-50 anormal pap-smear tesbit edilebilmesidir (35). Endometriyal aspirasyon biyopsisi, endometriyal patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Burada rnekleme amacı ile kolay uygulanabilir araçlar kullanılmaktadır (Pipelle, Novak, endometriyal brush, endometriyal washing v.b). Özellikle transvaginal ultrasonografi endometriyal kaviteye ait özellikler hakkında bilgi vermektedir. Endometriyal düzensizlik, subendometriyal hipoeojenik katların kesintiye uğraması ve endometriyal kalınlığın artması (postmenopozal kadınlarda >5mm) malignite kriteri olabilir.

Histeroskopi tümör yerinin tespiti, servikal yayılım olup olmadığı ve özellikle postmenopozal hastalarda kanamanın nedeninin gösterilmesi açısından değerli bulgular verir.

Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme hastalığın lokal yada uzak yayılımının tespitinde kullanılabilen değerli yöntemlerdir. Ancak, pahalı yöntemler olmaları dolayısıyla kullanımları sınırlıdır.

Endometriyum Kanserinde Patoloji

Endometriyum kanserinin histopatolojik olarak en sık görülen tipi endometrioid tip endometriyum kanseridir, endometriyal karsinomların yaklaşık %85'inden sorumludur. Endometriyum kanserinin diğer histolojik tipleri papiller seröz tip, müsinöz tip, berrak hücreli, skuamöz hücreli, mikst tip ve undifferansiye tiptir. Nadiren, glassy cell karsinom, arginofilik hücreli karsinom, giant cell karsinom, koryokarsinom, yolk sak tümörü ve transizyonel hücreli karsinom gibi olgular da bildirilmiştir. Endometriyumdan kaynaklanan karsinomların histolojik sınıflandırması (WHO) tablo-2'de özetlenmiştir (36).

Histoloji

Endometrioid tipte histolojik derecelendirmede FIGO 1988 revizyone kriterleri kullanılmaktadır (37). Nükleer atipi ayrıca değerlendirilmeli ve şiddetli atipi varlığında grade 1 ve 2 tümörlerde bir üst derece rapor edilmelidir. Şiddetli nükleer atipide hiperkromazi, pleomorfizm, nükleuslarda yuvarlaklaşma ve büyüme, kromatinde düzensiz kümeleşme, nükleer vezikülasyon ve polarite kaybı söz konusudur (38).

FIGO tümörleri üç grade'de gruplamıştır: Grade 1: %5 den daha az solid büyüme paterni, grade 2: % 6-50 solid büyüme paterni, grade 3: %50 den daha fazla solid büyüme paterni.

Tablo-2: Endometriyumdan kaynaklanan karsinomların histolojik sınıflandırması

Hücre tipi

○ Endometrioid adenokarsinom ▪ Yaygın tip (klasik tip) - Varyantlar ▪ Villoglandüler/papiller ▪ Sekretuar ▪ Skuamöz diferansiyasyonlu	○ Diğer nadir görülen tipler ▪ Glassy cell karsinom ▪ Arginofilik hücreli karsinom ▪ Giant cell karsinom ▪ Koryokarsinom ▪ Yolk sak tümörü
○ Müsinöz karsinom	○ Mikst tip karsinom
○ Seröz papiller karsinom	
○ Clear cell karsinom	
○ Skuamöz karsinom	
○ Undiferansiye karsinom	

Endometroid adenokarsinomlarda skuamoz farklılaşma sıktır. Skuamoz farklılaşmanın varlığı ve skuamoz komponentin benign veya malign özellikte olması adenoakantom ve adenoskuamoz karsinom terimlerinin kullanılmasına neden olmuştur. Ancak bu değişikliklerin prognoz üzerine etkisi konusunda sonuçlar çelişkilidir (39).

Primer skuamoz hücreli karsinom oldukça nadirdir ve öncelikle serviksin skuamoz hücreli karsinom yayılımını ekarte etmek gereklidir.

Müsinöz karsinom endoserviksin müsinöz kanserine benzeyen nadir bir tiptir. Endometriyum kanserlerinin çoğu müsin içerir ancak tümör hücresinin en az % 50 si intrastoplazmik müsin içeriyorsa müsinöz karsinom olarak adlandırılır. Müsinöz karsinomlarda nükleer atipi hafif yada orta derecelidir. Minimal invaziv olma eğilimindedirler ve prognozları çok iyidir.

Seröz karsinom, endometriyum kanserinin yaklaşık % 10'unu oluşturur. Agresif davranışlıdır ve genellikle derin myometriyal ve vasküler invazyon vardır. Peritoneal yayılım eğilimi yüksektir. Papiller gelişim gösterir ancak solid ve asiner alanlar da içerebilir. Bu nedenle papiller seröz karsinom tanısı da kullanılmaktadır. Hücresel stratifikasyon, şiddetli atipi, pleomorfizm belirgindir ve nekroz ile psammom cisimcikleri görülebilir (40).

Berrak hücreli karsinom endometriyum kanserlerinin %3-5 ini oluşturur. Prognozu kötüdür. Genellikle postmenopozal kadınlarda izlenir. Yoğun glikojen içerikleri nedeni ile tümör hücreleri berrak stoplazmalı olarak izlenirler (41).

Mikst karsinomlarda tümör hacminin en az % 10 unu kaplayan birden fazla histolojik tip izlenir (38).

Endometriyum Kanserlerinde Prognostik Faktörler

En önemli prognostik faktörler arasında tümör evresi, lenf nodu tutulumu, myometriyal invazyon, uterus korpusu dışına tümör yayılımı yer almaktadır. Sağ kalımı etkileyen faktörler Tablo- 3'de belirtilmiştir.

Cerrahi evre

Sağ kalımı belirlemede en önemli prognostik unsurdur ve tedaviyi yönlendirmede en sık kullanılan faktördür. Günümüzde FIGO'nun (Uluslararası Jinekolojik ve Obstetrik Federasyonu) cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 4).

Tablo- 3: Endometriyum kanserinde prognostik değişkenler

Prognostik değişken

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

Tablo- 4: Endometriyum kanseri FIGO (FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics) evrelemesi

Evre	Açıklaması
0	Primer tümör bulunmuyorsa
	In situ karsinom varlığı (preinvaziv hastalık)
I	Tümör korpus uteriye sınırlıdır
IA	Tümör endometriyuma sınırlıdır veya myometriyumun ½'sinden azına invazyon göstermektedir
IB	Tümör myometriyumun ½'sinden fazlasına invazyon göstermektedir
II	Servikal stromal invazyon vardır fakat tümör halen uterusu sınırlıdır
III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım vardır
IIIA	Seroza ve/veya adneksiyal tutulumu (direk veya metastatik olarak)
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum (direk veya metastatik)
IIIC 1	Pelvik lenf nodu metastazı varlığı
IIIC 2	Paraaortik lenf nodu metastazı varlığı
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Uzak metastaz varlığı

Yapılacak cerrahi işlem minimum şekliyle; sitolojik değerlendirme için batın sıvısı örnekleme, abdomen ve pelvisin eksplorasyonu ile metastaz düşündüren lezyonlardan biyopsi veya lezyonların eksizyonu, ekstrasfasyal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi içermelidir. Çıkarılan uterus açılarak tümör büyüklüğü, myometriyal tutulum derinliği ve servikal yayılım açısından değerlendirilmelidir. Şüpheli tüm pelvik ve para-aortik lenf nodları patolojik inceleme için çıkarılmalıdır (42). Tümör histolojisi berrak hücreli, yassı hücreli veya grade 2-3 endometrioid, myometriyal invazyon >1/2, istmus- serviks yayılımı, tümör büyüklüğü >2 cm ve ektrauterin hastalık gibi risk faktörlerinden biri yada daha fazlası bulunan hastaların tümünde

klirik olarak negatif olan retroperitoneal lenf nodlarından da örnekleme yapılmalıdır (43). FIGO evrelemesine göre hastalıksız sağ kalım evre I hastalarda %90, evre II hastalarda %83, evre III hastalarda %43'tür.

Yaş

Endometriyum kanserinde, genç kadınlar yaşlı kadınlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptirler. Jinekolojik Onkoloji Grubu (GOG) 5 yıllık sağkalımı 50 yaşında ve daha genç hastalarda %96,3, 51- 60 yaş hastalarda %87,3, 61- 70 yaş hastalarda %78, 71- 80 yaş hastalarda %70,7 ve 80 yaşından büyük hastalarda %53,6 olarak rapor etmiştir (44).

Histolojik tip

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler; endometriyum kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur, bu tipler artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır (45). Endometrioid tip tümörlü hastalarda %92'lik sağkalım oranına karşılık, diğer tiplerde sağkalım oranı sadece %33'dür (46).

Histolojik grade

Tümör grade'i, myometriyal invazyon ve lenf nodu yayılımı ile hastalık tekrarlama zamanı arasında ilişki vardır. Lurain ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada, grade I tümörlerde %7.7, grade II tümörlerde %10,5, grade III tümörlerde ise %36,1 oranında nüks geliştiği bildirilmiştir, 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 92, %86, %64'tür (47).

Myometriyal invazyon

Myometriyal invazyon derinliğinin artışıyla birlikte sağkalım oranları da azalmaktadır. Noninvazif veya yüzeysel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80- 90 iken derin myometriyal invazyonlu tümörlerde %60'tır. Myometriyum invazyonu saptanmayan hastaların yalnızca %1'inde pelvik lenf nodu metastazı varken, dış üçte bir myometriyal invazyonu olanlarda %25 pelvik ve %17 aortik lenf nodu metastazı mevcuttur (48).

Lenfo- vasküler alan invazyonu

Lenfo vasküler alan invazyonu (LVAI) tümör tekrarlama ve ölüm açısından endometriyum kanserinin tüm tipleri için bağımsız bir prognostik faktördür. Hanson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada LVAI'ı grade I tümörlerin %2'sinde, yüzeysel invazyonlu tümörlerin %5'inde, grade III tümörlerin %42'sinde ve derin myometriyal invazyonlu tümörlerin %70'inde saptamıştır (49). LVAI olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 iken LVAI olan hastalarda oran %64,5 dir (50).

İstmus-serviks yayılımı

Uterus istmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, uterus dışı hastalık, lenf nodu metastazı ve tümör tekrarı riskinin artışı ile birliktelik gösterir. DiSaia ve arkadaşları, sadece fundustaki tümörde tümör tekrarı oranı %13 iken, alt uterin segment veya servikte gizli tümör varlığında tümör tekrarı oranının %44 olduğunu belirtmişlerdir (51).

Lenf nodu tutulumu

Lenf nodu metastazı klinik olarak erken evre endometriyum kanserinde en önemli prognostik faktördür. Klinik evre I hastalıklı olguların yaklaşık %10' u pelvik ve %6'sı para- aortik lenf nodu metastazına sahip olacaklardır. Lenf nodu metastazı olan hastalar, lenf nodu metastazı olmayan hastalardan hemen hemen altı kat fazla tekrarlayan kanser gelişme riskine sahiptir.

Bir çalışmada pozitif pelvik lenf nodu ile birlikte %45, pozitif aortik lenf nodu ile birlikte %64 olmak üzere, lenf nodu pozitifliğiyle beraber %48 tümör tekrarlama bildirilmiştir, buna karşılık negatif lenf nodu varlığında %8 oranında tümör tekrarlama bildirilmiştir. Beş yıllık hastalıksız yaşam oranı lenf nodu metastazlı hastalarda %54 iken lenf nodu metastazı olmayan hastalarda %90'dır (47).

Adneksiyal tutulum

Adneksiyal yayılımı olan hastaların çoğunda, bunları yüksek nüks riski olan gruba sokan diğer kötü prognostik faktörler de vardır. Hastaların %20'sinde yüksek risk faktörü olarak sadece adneksiyal yayılım vardır, bu hastalarda %85'e varan sağ kalım oranları bildirilmiştir (52).

Periton sitolojisi

Endometriyum kanserinde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır (53). Literatürde birçok yayında artmış hastalık tekrarlama oranı ve azalmış sağ kalım oranlarıyla birlikte bulunmuş ve buna dayanarak pozitif periton sitolojisinin tedavi edilmesi önerilmiştir. Bu yayınların aksine erken evre endometriyum kanserinde yapılan eşit sayıda çalışmada da malign periton sitolojisi ile hastalık tekrarı sıklığı arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

İntraperitoneal Tümör

Klinik evre I endometriyal kanserli hastaların yaklaşık % 4-6'sında peritoneal sitoloji ve lenf nodu metastazını içeren uterus dışı hastalık görülür. Yaygın intraperitoneal yayılım lenf nodu metastazı ile yüksek düzeyde ilişki gösterir. Bir çalışmada yaygın peritoneal yayılımı olmayan vakaların sadece %7'sinde lenf nodu pozitif iken, yaygın intraperitoneal tümörü olanların %51'inde lenf nodu pozitifliği bulunmuştur (43). Lenf nodu metastazından başka uterus dışı yayılım da tümör tekrarlama ile beraberdir.

Tümör Büyüklüğü

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür (54,55). Schink'in 1987 yılında yaptığı çalışmada klinik evre I endometriyal kanserli 142 hastada tümör büyüklüğü belirlenmiş ve tümörün < 2cm olduğu hastaların %4'ünde, tümörün > 2cm olduğu hastaların %15'inde ve tümörün tüm uterin kaviteyi doldurduğu hastaların %35'inde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir (56). Tümör büyüklüğü ile lenf nodu metastazı arasındaki ilişki lenf nodu metastazı açısından orta risk grubu olanlarda (grade 2 tümörlü hastalarda myometriyumun yarısına invazyon yapmışlardan daha az) daha açıktır. Bu hastalarda lenf nodu metastazı açısından %10 bir riske sahiplerken, tümör <2 cm olduğunda lenf nodu metastazı bulunmamakta buna karşılık tümör > 2 cm olduğunda risk %18 bildirilmiştir. Tümörün < 2 cm olduğu hastalar için beş yıllık sağ kalım oranı %98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 ve tümörün tüm uterin kaviteyi kaplamış olduğu hastalar için %64 bulunmuştur (55).

Hormon Reseptör Yapısı

Birçok çalışmada östrojen reseptör ve progesteron reseptör düzeyleri endometriyal kanserin grade'den bağımsız prognostik belirleyicisi olarak gösterilmiştir (57,58). Bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı hastalara göre daha uzundur. Metastazı olan hastalarda bile tümörde reseptör pozitifliğinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (58). Progesteron reseptör düzeyi östrojen reseptörüne göre sağ kalımı belirlemede daha etkili gözükmektedir. Reseptörlerin mutlak değeri arttıkça, prognoz daha iyi olmaktadır.

Endometriyum kanserinin moleküler yönü

Endometriyum karsinogenezinde iki tip gen sınıfı önemlidir. Bunlar onkogenler ve tümör baskılayıcı genlerdir. Onkogenler normal hücrelerin büyüme yollarındaki stimüle edici

proteinleri kodlarlar, tümör baskılayıcı genler ise tam tersi etkiye sahiptirler. Endometriyum karsinogenezinde genetik bozuklukların rol alabileceğinin ilk sinyali total hücrel DNA içeriğinin (ploidy) sitogenetik analizler ile araştırılması ile ortaya konmuştur. Endometriyum adenokanserlerinin yaklaşık %20'sinde artmış DNA içeriği (aneuploidy) bulunur. Aneuploidy ileri evre, kötü histolojik özellikler ve azalmış sağ kalım ile beraberdir (59). Endometriyum kanserinde en sık etkilenen onkogenler K-ras ve HER-2/neu, tümör baskılayıcı genler ise p53, PTEN, HMLH1 genleridir (60).

Onkogenler

Onkogenlerin çoğalması, translokasyonu veya mutasyonu malign dönüşümü kolaylaştırır, hücrelerin çoğalma kabiliyetini sınırlandırmayacak şekilde artırır. Onkogenlerin çoğu uyarıcı büyüme sinyallerinin periferden hücreye iletiminde rol alır. Peptid büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre çoğalmasını uyarırlar. Bu bağlanma sonucu reseptör dimerizasyonu ve yapısal değişim ile stoplazmik taraftaki tirozin kinaz aktif hale gelir. Epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü endometriyumun glandüler ve stromal hücrelerinde bulunur. EGF reseptör kaybı endometriyum karsinogenezinde rol alabilir, grade I–II kanserlerde ortalama %34, grade III kanserlerde ise %90 oranında EGF reseptörünün ekspresyonunda bir azalma söz konusudur. HER-2/neu (Human EGF Receptor 2) veya diğer adıyla c-erbB2 geni EGF reseptörü benzeri bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar ve bu reseptörün ligandına ise heregulin denir. Meme ve over kanserlerinin %20-30'unda, endometriyum kanserlerinin %10–15 kadarında bu molekülün aşırı çoğalması söz konusudur. Endometriyum kanserinde evre I-II'de %6, ever III-IV'te %24 oranında tespit edilmiştir ve bu kötü prognozla birliktelik gösterir (59).

Fms onkogeni de bir tirozin kinaz reseptörünü kodlar, ligandı ise M-CSF'dir (makrofaj koloni stimüle edici faktör). Endometriyum kanserinde fms ekspresyonu ileri evre, kötü grade, derin myometriyal invazyon ile birliktelik gösterir. Bu reseptör ve ligandının otokrin stimulator yolda rol alabileceği öne sürülmüştür. Bu hipotez lehine olarak endometriyum kanserli hastaların serum M-CSF seviyeleri yüksek oranda tespit edilmiştir (59). Hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde ras ailesi G-proteinlerinin (N,H,K-ras) kritik bir önemi olduğu düşünülmektedir.

Bu proteinler hücre membranının sitoplazmik tarafında lokalize olur ve bunların intrinsek GTPaz aktiviteleri vardır. GTP bağlandığında aktif olan ras proteinleri sitoplazmik serine/threonine kinazları aktive ederler. Birçok kanserde ras genlerinin nokta mutasyonları saptanmıştır. Endometriyum kanserinde en sık mutasyonu saptanan ise K- ras genidir (kodon 12 ve kodon 13 mutasyonları). Endometriyum kanserinde bu mutasyona %10–37 oranında rastlanır. K-ras mutasyonu az differansiye tümörler ve kötü prognoz ile ilişkili olabilmektedir. K-ras mutasyonları ayrıca endometriyal hiperplazilerde de saptanmıştır, bu durum karsinogenezde erken bir olay olduğunu düşündürür. Hiperplazi derecesi arttıkça mutasyonlar daha sık görülür. K-ras mutasyonu basit hiperplazilerde %10, adenomatöz hiperplazide %14 ve atipik hiperplazide %16–22 oranında saptanır (61).

Hücre çevresindeki sinyallere bağlı olarak hücre nükleusunda gen ekspresyonu ve DNA sentezinde değişiklikler meydana gelir. Bu grupta insanlarda görülen kanserlerde en çok üzerinde durulan ise myc ailesidir. C-myc onkogeni normal endometriyumda proliferatif dönemde daha fazla olmak üzere üretilir. Endometriyal kanserlerin %11-37'sinde c-myc geninin ekspresyonu görülür (59).

Tümör Baskılayıcı Genler

Bu genler normal olarak çoğalmayı baskılayan proteinleri kodlarlar. Baskılayıcı etkilerinin kaybolması için bu genlerin her iki kopyasının da inaktif olması gerekir. Tümör baskılayıcı etkilerinin kaybolması delesyon ve mutasyonlar ile olabilmektedir.

İnsan kanserlerinde en sık saptanan moleküler genetik olay p53 geni mutasyonudur. Tümör supresör gen mutasyonları genellikle resesif özellikte ve bir tek hücrede olduğundan heterozigot olarak sonraki nesillere aktarılabilir. Gendeki mutasyonun, tümör supresyon mekanizmasını bozabilmesi için her iki kromozom üzerindeki genin mutasyona uğraması gerekir. Her iki gende mutasyon oluşma olasılığı daha düşük iken, tek geninde herediter olarak mutasyon taşıyan olgularda, sadece diğer genin sporadik mutasyonu ile tümöral hücre oluşması olasılığı daha yüksektir (62). p53 kromozom 17p13 bölgesinde bulunan ve toplam 392 aminoasitten oluşan 53kDa ağırlığa sahip tümör supresör bir gendir (63). p53 geninin bir ürünü olan p53 proteini bir transkripsiyon faktörü olarak işlev görür ve p21, Bax, bcl-2 gibi birçok genin ifadesinin kontrolünde rol alır (64). p53 proteini, DNA'sı hasara uğramış hücreyi, DNA'nın aldığı hasarın etkisinin büyüklüğüne göre, hücrenin döngüsü esnasında hücrenin bölünmesini G1-S fazında durdurarak veya hücrenin apoptozuna neden olarak etki gösterir (65).

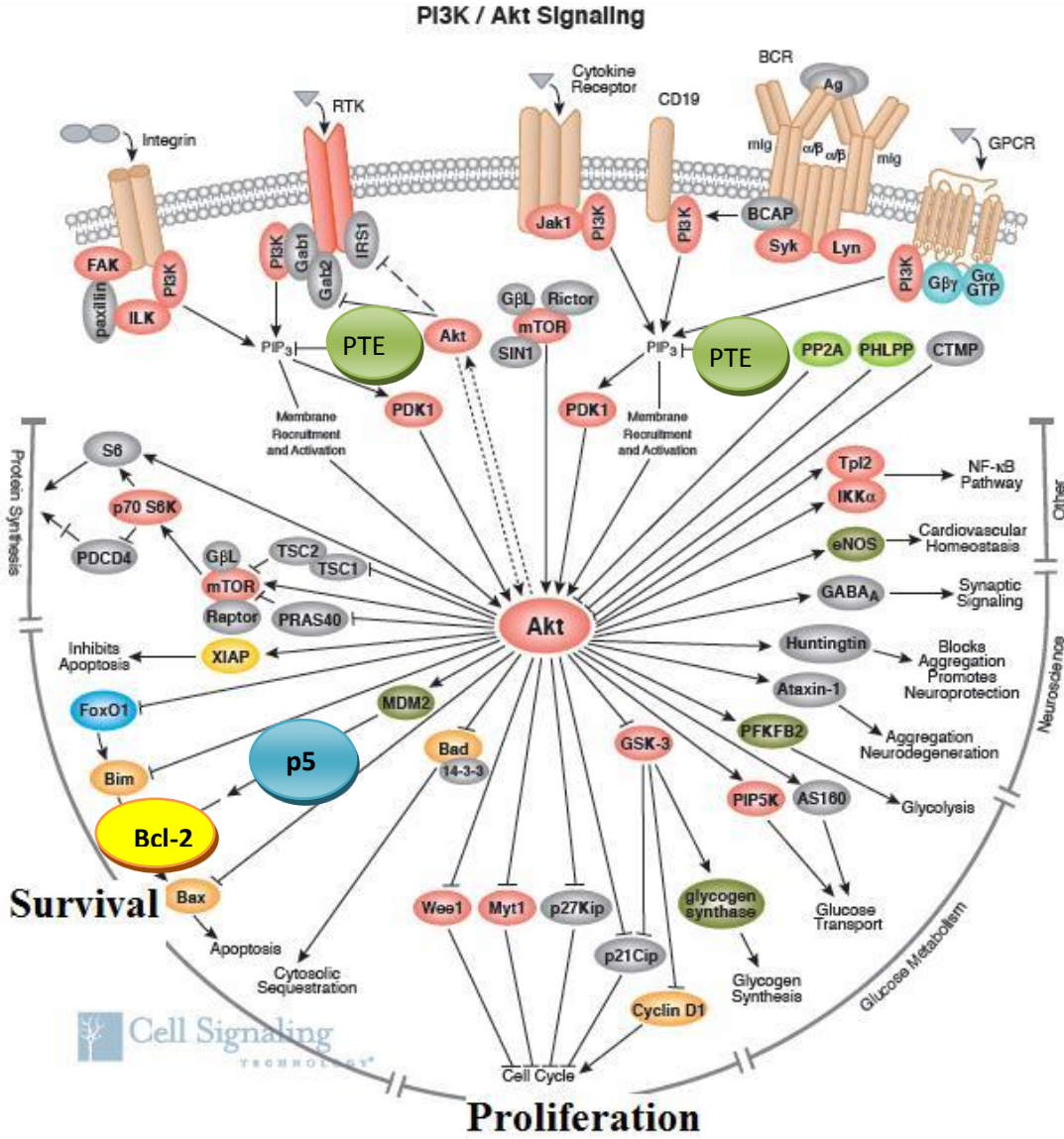
p53 proteini DNA 'daki transkripsiyonu düzenleyici elemanlara bağlanarak çoğalmayı engeller. Bu bağlanma hücre siklusunun çoğalmasını durdurur ve hücre genetik hasarın tamiri için süre kazanır, eğer hasar düzeltilemiyorsa p53 apoptozu indükler. Birçok kanserde p53 geni nokta mutasyonları saptanmıştır bunun sonucunda inaktif protein DNA'ya bağlanamaz hale gelir.

p53 mutasyonu endometriyum adenokanserlerinin %20'sinde görülür. Bu mutasyonun sıklığı evre ilerledikçe artar, evre I-II olgularda %9, evre III-IV olgularda %41 oranında saptanır. Endometriyum hiperplazilerinde p53 mutasyonu çok nadir olarak görülür. Ayrıca p53 mutasyonu uterus dışı hastalık ile bağlantılıdır. Bu sebeplerden dolayı Berchuck ve arkadaşlarına göre p53 mutasyonu endometriyum karsinogenezinde geç gelişen olaylardandır (59).

PTEN

PTEN geni bir tümör baskılayıcı gendir. PTEN lipid fosfataz etkisi ile PI3K/AKT sinyal yolunun ikincil ulaşı olan PIP 3'ün (fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfat) D3 konumundaki fosfatı ayırır. Bunun sonucunda PTEN hücrenin büyümesi, çoğalması, yaşamı ve migrasyonu gibi çok sayıda hücresel fonksiyonu denetler. PTEN geni ilk olarak 1997 yılında 10.'uncu kromozomun uzun kolunda bulunmuştur (10q23). PTEN geninde işlev kaybı olabilmesi için her iki allelinde de mutasyon olması gereklidir. PTEN geninde en sık 5a-8b eksonları arasındaki mutasyon saptanmaktadır. Bu mutasyon sonucunda PTEN geni üretilmemekte ve PIP3/AKT yolunun etkisi ile oluşan kontrolsüz hücre çoğalması engellenememektedir. PTEN gen mutasyonu en sık endometrioid tip endometriyum kanserinde görülür. PTEN geni MMAC1 (mutated in multiple advanced cancer) geni olarak da bilinmekteydi. Günümüzde bu terim artık kullanılmamaktadır (66). PTEN başlangıçta bir tümör supresör gen olarak kabul edilse de sonradan fosfolipid fosfatazı olduğu bulunmuştur (67).

PTEN'in germ hücresi mutasyonları 4 sendroma sebep olmaktadır. Bunlar Cowden sendromu (olguların %80'inde PTEN mutasyonu bulunmaktadır), Lhermitte Duclos sendromu, Bannayan-Riley-Ruvalcaba sendromu ve Proteus sendromu'dur. PTEN mutasyonları veya inaktivasyonu her geçen gün sayısı artan birçok tümörde ve bunların özellikle erken evrelerinde saptanabilmektedir. Özellikle glioblastoma multiforme, prostat kanseri ve malign melanomda PTEN mutasyonu tespit edilmiştir (68,69). Bu kanserlerde PTEN mutasyonu metastatik fenotiple birlikte ve hatta bir grup tarafınca da MMAC1 (mutated in multiple advanced cancer) olarak adlandırılmıştır (70). PTEN in vitro ortamda çift özelliğe sahip bir tirozin fosfataz bölgesi içerir: protein fosfataz ve lipid fosfataz. PTEN lipid fosfataz aktivitesinin substratı olan PIP3 karşı yüksek derecede özgüdür ve D3 fosfatını inositol halkasından ayırır. Normal koşullarda dinlenme halindeki bir hücrede PTEN seviyesi düşüktür. Hücre yüzeyindeki reseptörlerin aktivasyonu sonucu PI3-kinaz da aktif hale gelir. Böylece PTEN ve D5 fosfatazların substratı olan PIP3 meydana gelir. PIP3 güçlü bir hücre içi habercidir ve pleckstrin homolojisi (PH) olan AKT gibi proteinlere bağlanır, PIP3'ün hücre içinde kontrolsüz şekilde artması onkogeneze eğilim yaratan hücre içi değişiklikleri meydana getirir. PTEN aktivitesinin kaybı hücre içinde PI3-kinaz yolağının sürekli olarak aktif kalması ile sonuçlanır (71)



Şekil-1. Fosfotidil inositol 3,4,5 trifosfat (PIP3) /AKT yolu . p53, bcl-2 ve PTEN etki mekanizması. (www.cellsignal.com)

PI3-kinaz yolağının uyarılması hücre büyümesi ve sağ kalım sinyalleri alındığında başlar. Alınan sinyaller hücre içi ortama plazma membranını tam kat olarak geçen tirozin kinaz reseptörleri ile aktarılır. Bu reseptörün örnekleri arasında epidermal büyüme faktörü reseptörü, Her2/nue, c-kit ve IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü reseptörü I) yer almaktadır. Ligand

aktivasyonu sonrası PI3- kinaz hücre membranına gelir ve burada PIP3 üretmeye başlar. PIP3 meydana geldikten sonra diğer kinazların plazma membranına gelmesi ve aktivasyonundan sorumludur; bunlara protein kinaz B/Akt ailesi, bcl-2 ve PIDK1 dahildir. Akt hedefleri veya substratları proliferasyon, apoptoz, glukoz hemostazı, hücre boyutu ve DNA hasarı gibi birçok kritik hücresel fonksiyonda rol oynamaktadır (66).

Kromozom 10q23 de heterozigosite kaybı kaybı saptananlarda %40 endometriyal karsinom gelişirken, endometriyal karsinomların %50-83'ünde PTEN mutasyonu saptanmıştır (14).

Apoptozis

Normal doku kütlelerinin düzenlenmesi ve devamlılığı hücre çoğalması ve programlı hücre ölümü(apoptoz) arasındaki dengeye bağlıdır. Eğer çoğalma programlı hücre ölümünü geçerse sonuç hiperplazidir. Ters durumda doku atrofiye uğrar.

Apoptozis bcl-2, p53, p21, Rb ,c-myc genleri arasındaki ilişki ile kontrol edilir.

Bcl- 2

Bcl 2, 'B cell lymphoma-2' geninin kısaltılmış adıdır. Bcl-2 geni 18. Kromozomun uzun kolunda (18q21) yer alır ve aynı adı taşıyan molekül ağırlığı 25kD olan proteinini kodlar. Bcl-2 proteini, hücrenin dış membranı, nükleus membranı, endoplazmik retikulum ve mitokondrial membranın iç yaprağında antioksidan yol üzerinde lokalizedir (72).

Bcl-2 protein ekspresyonu, esansiyel büyüme faktörlerinin yokluğunda bile hücrenin G0 fazında kalarak yaşayışının uzamasına ve böylece apoptotik hücre ölümünün inhibisyonuna neden olur. Proliferasyonu arttırmaktan ziyade hücre yaşayışını uzatarak neoplaziye neden olur (73).

Bcl-2 apoptozisi inhibe ederek karsinogenezisin erken evresinden sorumlu anormal genleri içeren transforme hücrelerin apoptozis regülatuar mekanizmasından kurtularak birikmesine yol açabilmektedir. Bcl-2'nin aşırı yapımı neoplastik transformasyona neden olmaktadır(73).

Bcl-2, malign melanoma, meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi bir çok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir.

Endometriyum gland epitelinde bcl-2 ekspresyonu hormonlarla kısmen kontrol altındadır. Bcl-2 ekspresyonu özellikle östrojen bağımlı proliferatif endometriyumlarda artarken ,hiperplastik endometriyumlarda ve endometriyum kanserlerinde azalmaktadır (74,75). Siklik endometriyumda yüksek seviyedeki bcl-2 apoptozisi bloke ederek hücrenin ölmeden hayatta kalma süresini arttırmaktadır. Bazal endometriyumun menstruasyon esnasında dökülmemesinden sorumlu faktörlerden birisinin de bcl-2 olduğu düşünülmektedir (76). Benzer şekilde fonksiyonel endometriyuma oranla yüksek bcl-2 seviyeleri endometriyal poliplerde de tespit edilmiştir (76).

Ki-67

Ki-67 proteini, 319-358 kDa ağırlığında, nükleer bir proteindir. İlk defa 1983'te Gerdes ve ark. tarafından tanımlanan bir proliferasyon belirleyicisidir (77). Hücre siklusunun aktif fazlarında (G1, S, G2 ve M) eksprese edilir, fakat G0 fazındaki proliferasyon olmayan hücrelerde bulunmaz (78). Bu nedenle gerek normal dokularda gerekse neoplastik dokularda, büyüme fraksiyonundaki hücreleri göstermede iyi bir belirleyicidir. Genel olarak mitoz sayısı ile iyi korelasyon gösterir. Hücre siklusunda Ki-67 ekspresyonu ilk olarak G1 fazının geç dönemlerinde ortaya çıkar ve sonraki tüm fazlarda pozitifdir. Bu protein, tüm proliferatif hücrelerde (normal hücre veya tümör hücresi) immünohistokimyasal olarak nükleer boyanma paterni gösterir. Bu nedenle Ki-67 tümör spesifik bir antijen olarak değerlendirilmemelidir. Ayrıca, proliferasyon proliferatif hücrelerde bir nedenle dondurulur ve hücre G1, S, veya G2 fazında bekleme dönemine girse bile, hücre Ki-67 ile yine de pozitif boyanma gösterebilir.

Siklik endometriyumda proliferatif dönemde Ki 67 ekspresyonu pik yapar.Bu protein ayrıca yüksek gradeli endometriyum kanserlerinde de fazla eksprese edilirken ,endometriyal poliplerde oldukça az seviyelerde saptanır (79).

B-ENDOMETRIAL POLİP

Endometriyal polipler vasküler bir sap etrafında stroma ve endometriyal glandların lokalize olarak hiperplastik aşırı büyüdükleri benign lezyonlardır. Genel popülasyonun yaklaşık %25'inde görülen, sıklıkla perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda anormal uteri kanama ile başvuruya neden olan patolojilerdir (80). Polip içerisindeki stromal konjesyonun venoz staza ve polipte apikal nekroza neden olması nedeniyle kanama meydana geldiği düşünülmektedir (81). Etyolojileri net olarak bilinmemektedir (82).

Bu lokal büyüme gösteren patolojilerin malignite potansiyelleri tartışmalı olmakla birlikte, poliplerden endometriyal malignite gelişme prevelansı %2-3 olarak rapor edilmiştir (8-9).

Endometriyal poliplerin maligniteye dönüşümüyle ilişkilendirilen faktörleri şöyle sıralayabiliriz: Yaş, menopozal durum, hormon replasman tedavisi, vücut kitle indeksi, diabetes mellitus, sistemik hipertansiyon, meme kanseri, tamoksifen kullanım öyküsü ve postmenopozal kanama.

Endometriyal hiperplazi ve sonrasında endometriyal karsinom gelişiminde östrojenin rolü açıkça bilinmesine rağmen endometriyal poliplerin histogenetik gelişme mekanizması aydınlatılamamıştır. Hipotezlerden biri hormon replasman tedavisi alan ve tamoksifen kullanan hastalarda daha sık endometriyal polip izlenmesinden dolayı, polip büyümesinden östrojenin sorumlu olduğu ve östrojenin transmembran reseptörler aracılığıyla epidermal büyüme faktörü (EGF) ve değişiklik yapan büyüme faktörü alfa (TGF) üzerinden bu gelişimi regüle ettiğidir (83). Endometriyal polip gelişimindeki hipotezlerden birisi de de proliferasyon ve apoptozis ilişkisidir.

III-GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümünde retrospektif olarak yürütüldü. Çalışmada postmenopozal hastalarda endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde bcl-2, PTEN, Ki-67 ve p53

ekspresyonları benign endometriyal poliplerdeki ekspresyonları ile karşılaştırıldı ve kanserli olgularda bu belirteçlerin klinik prognostik faktörler ile arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Kurulu'nun izni alındı.

Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen olgular, Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Bölümünde 2006-2011 yılları arasında tedavileri yapılan hastalar arasından seçildi. Çalışmamızda östrojen etkisini dışarıda bırakmak için olguların tümünü en az bir yıldır menopozda olan hastalardan seçildi ve premenopozal hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Hormon replasman tedavisi alan ve tamoksifen kullanan ve meme kanseri öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Benign endometriyal polip olgularının tamamı, doku örneklerinde yeterli inceleme sağlayabilmek amacıyla, histerektomi spesmenleri arasından seçildiler. Yeterli doku bloğu bulunmayan olguları ile evrenlenmesi tam yapılmamış polip zemininde gelişmiş endometriyum kanseri olguları da çalışma dışı bırakıldılar.

2006-2011 yılları arasında opere edilmiş toplam 323 endometriyum kanseri mevcuttu. Bu hastalardan 26 (% 8) tanesinde endometriyum kanseri polip zemininde gelişmişti. Bu olgulardan çalışma kriterlerini tutan 20 hasta çalışmaya ardışık olarak dahil edildiler. Hastaların tümü endometriyal biyopsi sonucu endometriyum kanseri olması üzerine total abdominal histerektomi, salpingooferektomi, omentektomi ve lenf nodu diseksiyonu yapılmış, nihai patoloji sonucu endometriyal polip zemininde gelişmiş endometriyum kanseri şeklinde raporlanan olgulardı. Her bir endometriyum kanseri olgusu için bir benign endometriyal polip olgusu seçildi. 2006-2011 yılları arasında postmenopozal dönemde yapılmış histerektomi olgularından 160 tanesinde benign endometriyal polip rapor edilmişti. Bilgisayarda oluşturulan rastgele sayılar listesi kullanılarak 160 hasta içerisinde 20 olgu seçildi ve çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar herhangi bir benign patoloji nedeniyle histerektomi yapılmış ve nihai patoloji sonucu atrofik zeminde gelişen endometriyal polip olarak rapor edilmiş olgulardı.

Çalışmaya dahil edilen toplam 40 olguya ait hasta dosyaları ve patoloji kayıtları taranarak yaş, menopozal durum, sistemik hastalık, boy, kilo, vücut kitle indeksi, patoloji tarafından raporlanan polip büyüklükleri verileri elde edildi. Tüm olgulara ait patoloji raporları ve preparatlar tekrar değerlendirilerek patolojik veriler standardize edildi.

Endometriyum kanserli olguların tamamı kliniğimizde düzenli olarak takip edilmişti. Olguların tamamında abdominal yıkanıtı sıvısı sitoloji sonuçları mevcuttu. Olgulardan adjuvan tedavisi yapılanların takibi adjuvan tedaviden 2 ay sonra, adjuvan tedavi uygulanmayanların takibi ise operasyondan 2 ay sonra başlatılmıştı. Takipler ilk 2 yıl boyunca 6 ayda bir, 2 yıldan sonar yılda bir, 5 yıldan sonra ortalama 10-12 ayda bir yapılmıştı. Kontroller bimanuel vajinal muayene, vajinal-abdominal ultrasonografik incelemeyi kapsamaktaydı. Olguların ayrıca ortalama yılda 2 kez vajinal smear sonuçları mevcuttu. Akciger grafisi ve abdomino pelvik bilgisayarlı tomografi incelemeleri ortalama yılda bir kez yapılmıştı.

İmmünohistokimyasal Çalışma

Formalin fikse, parafin gömülü benign endometriyal polip ile polip zemininde karsinom içeren blok halindeki histerektomi materyallerinden 4 mikronluk seri kesitler alındı ve bir tanesi histopatolojik tanının doğrulanması için H&E ile boyandı. İmmünohistokimyasal analiz için birbirini izleyen kesitler işleme tabi tutuldu. Kesitler deparafinizasyon işleminden sonra antijenin geri kazanılması için, mikrodalga fırında 110 ° C’de ,10 mM trisodyum sitrat tampon çözeltisinde (pH 6.0) 10 dakika kaynatılmıştır. Endojen peroksidaz aktivitesi, kesitlerin PBS içinde %1 hidrojen peroksizde 5 dakika inkübasyonu ile bloke edilmiştir. Nonspesifik bağlanmaların %1,5’luk normal at serumu ile 30 dk preinkübe edilerek bloke edilmesinin ardından primer antikorlar; bcl 2 alpha (Mouse monoklonal, Thermo Scientific), PTEN (Clone 17.A, mouse monoklonal, Thermo Scientific), p53 (Clone DO-7, mouse monoklonal, DakoCytomation), Ki-67 (Clone SP6, rabbit monoklonal, Thermo Scientific) oda ısısında 45 dakika uygulandı. Daha sonra, biotinlenmiş at anti-mouse veya anti-rabbit serum sekonder antikorları damlatılarak oda ısısında 30 dakika bekletildi. Takiben avidin-biotin kompleksi ile 30 dakika inkübe edildikten sonra kesitlere DAB (3,3’-diaminobenzidin) kromojen damlatıldıktan sonra çeşme suyunda yıkandı ve

hemotoksilen ile 10 saniye zıt boyama yapıldı. Pozitif kontrol olarak kullanılan antikorlar için pozitif olduğu bilinen kontrol blokları kullanıldı. Negatif kontrol olarak bir kesite primer antikor uygulanmaksızın immunohistokimyasal boyama yapıldı.

Bcl-2, p53 ve Ki-67 ile Boyanmanın Yorumlanması

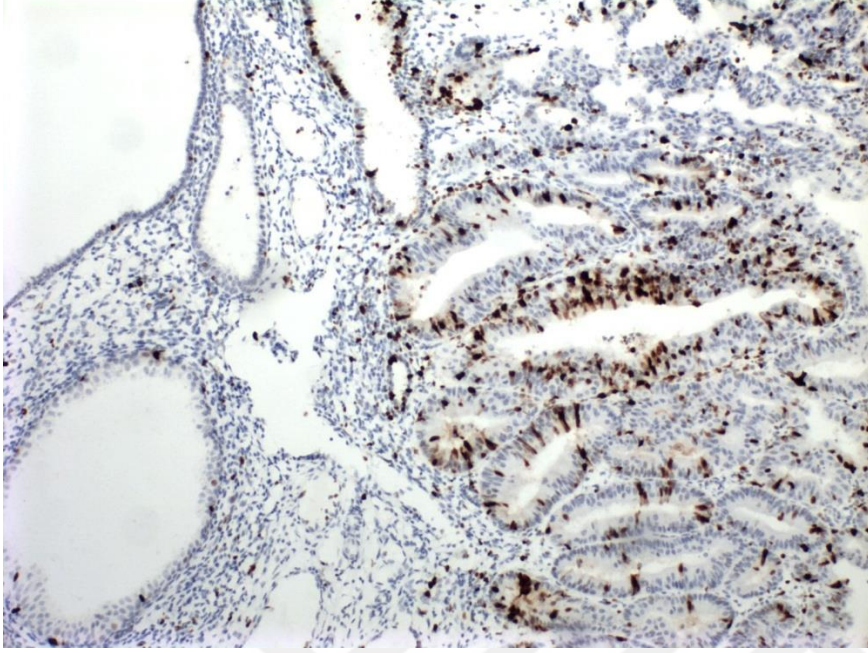
İmmünohistokimyasal bulgular, tek bir patolog tarafından semikantitatif olarak değerlendirildi. Ki-67 ve p53 için nükleer boyanma; bcl-2 için sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Buna göre hiç boyanma olmayanlar negatif kabul edildi. Boyama izlendiğinde <%25 hücre pozitifliği +, % 25-50 hücre pozitifliği ++, %50-75 hücre pozitifliği +++, (%75-100) hücre pozitifliği ++++ olarak sınıflandırıldı (76).

PTEN ile Boyanmanın Yorumlanması

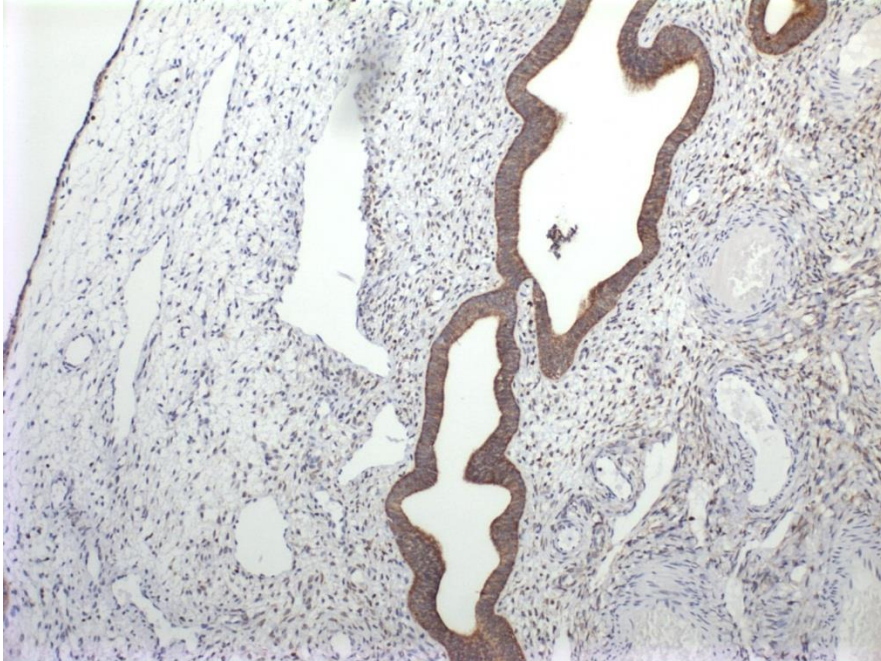
PTEN inaktivasyonu/kaybı mevcut olan dokularda PTEN belirteci ile boyanma olmamakta, PTEN kaybı olmayanlarda ise boyanma izlenmektedir. PTEN kaybının göstergesi negatif boyanma saptanan boyanmalardır. PTEN için nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. < %10 tümör hücre pozitifliği negatif; ≥%10 tümör hücre pozitifliği ise pozitif olarak sınıflandırılmıştır. (84).

İstatistiksel Analiz

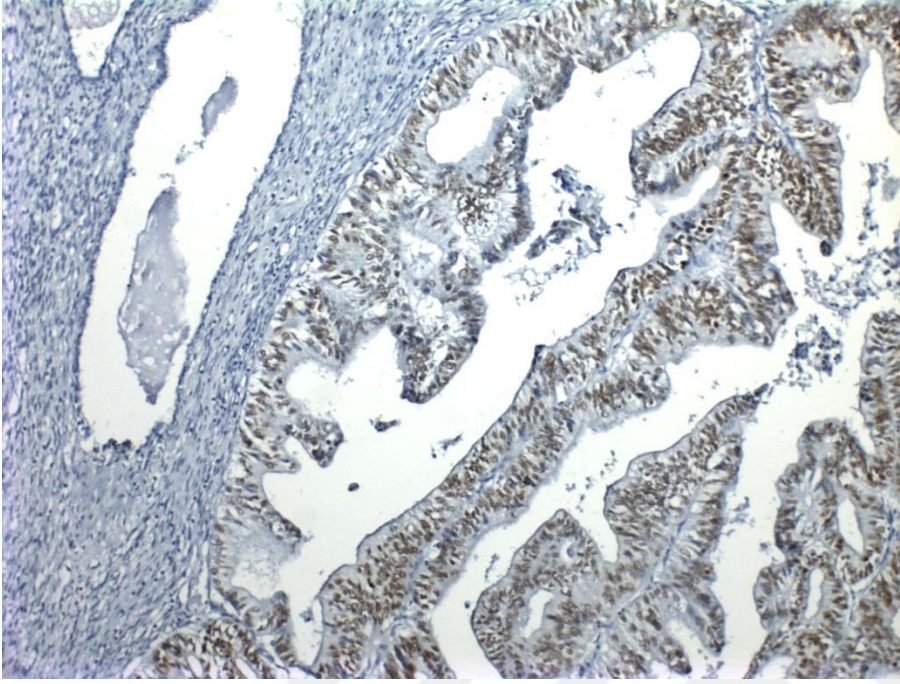
Araştırma bulgularının istatistiksel analizi SPSS 17.0 (Chicagho, IL) paket programı ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar için *Fisher's exact* testi ve *Student t testi* kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.



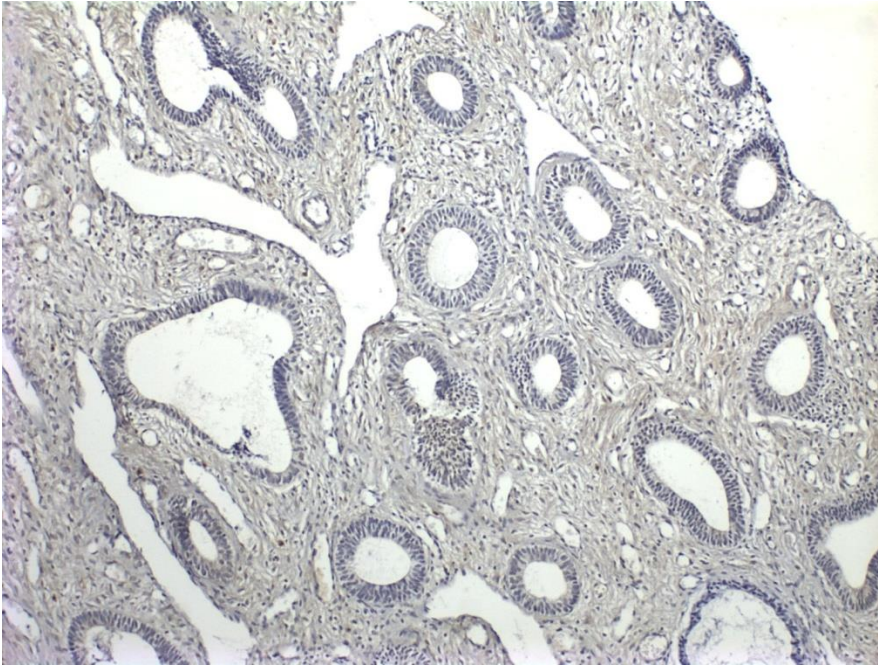
Resim 1. Endometriyal polip zemininde gelişim gösteren endometriyoid adenokarsinom olgusunda Ki-67 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).



Resim 2. Endometriyal polipte benign glandlarda kuvvetli bcl-2 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).



Resim 3. Endometriyal polip zemininde gelişim gösteren endometriyoid adenokarsinom olgusunda kuvvetli difüz p53 ekspresyonu (İmmunoperoksidaz x100).



Resim 4. Endometriyal polip olgusunda benign glandlarda PTEN ekspresyon kaybı (İmmunoperoksidaz x100).

IV-BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri Tablo 5’de izlenmektedir. Her iki grup da 60 yaş civarında, obez ve postmenopozal hastalardan oluşmaktadır. Hastaların çoğunluğunda, benign grupta daha belirgin olmak üzere polip çapı 2 cm ve üzerindeydi. Benign endometriyal polip olguları polip zemininde gelişen endometriyum kanseri olguları ile demografik veriler açısından karşılaştırıldığında yaş, sistemik hastalık, vücut kitle indeksi, polip büyüklüğü ve postmenopozal kanama varlığı bakımından iki grup arasında fark bulunamadı.

Tablo-5: Olguların klinik karakteristikleri. Değerler sayı (%) olarak veya ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

Karakteristik	Benign Histoloji (n=20)	Malign Histoloji (n=20)	<i>P değeri</i>
Yaş	59.7 $\pm$ 10.2	60.8 $\pm$ 11.4	<i>p>0,05</i>
Vücut Kitle İndeksi	32.0 $\pm$ 9.1	30.7 $\pm$ 5,9	<i>p>0,05</i>
Diabet	2(10)	1(5)	<i>p>0,05</i>
Hipertansiyon	5(25)	4(20)	<i>p>0,05</i>
Diabet+Hipertansiyon	1(5)	3(15)	<i>p>0,05</i>
Polip büyüklüğü			
<2 cm	5(25)	9 (45)	<i>p>0,05</i>
$\geq$ 2 cm	15(75)	11(55)	<i>p>0,05</i>
Postmenopozal kanama			
Var	14(70)	16(80)	<i>p>0,05</i>

Polip zemininde endometriyum kanseri gelişmiş hastaların histopatolojik özellikleri Tablo 6’da izlenmektedir. Bu hastaların patoloji raporlarında olguların büyük çoğunluğu erken evre endometriod tip adenokarsinom olgusuydu. Lenf nodu metastazı yalnızca 1(%5) olguda saptandı.

Tablo-6: Polip zemininde endometriyum kanseri gelişmiş hastaların histopatolojik özellikleri

Değişken	N	%
Histolojik tip		
Endometrioid kanser (tip 1)	15	%75
Non-endometrioid kanser (tip 2)	5	%25
Evre		
I	16	%80
II	1	%5
III	1	%5
IV	2	%10
Grade		
I	9	%45
II	4	%20
III	7	%35
Myometriyal invazyon		
Yok	6	%30
<1/2	13	%65
>1/2	1	%5
Polip boyutu		
<2 cm	9	%45
≥2cm	11	%55
LVAI¹		
Var	3	%15
Yok	17	%85
Lenf tutulumu		
Negatif	19	%95
Pozitif	1	%5

¹LVAI: Lenfo vasküler alan invazyonu

Non endometrioid tip kanserlerin tamamı seröz papiller histolojik tipindeydi. Tüm kanser olgularında tümör dışı endometriyum atrofik endometriyum olarak raporlanmıştı.

Postoperatif radyoterapi 1 hastaya (%5) uygulandı. Postoperatif kemoterapi ise 6 hastaya (%30) uygulandı. Takipler esnasında hastaların 17'sinde (%85) hastalık saptanmazken, 3'ünde (%15) nüks görüldü. Ölen hasta olmadı. Ortalama hastalıksız sağkalım süreleri 17 ay (maksimum 36 ay-minimum 4 ay) idi. Nüks saptanan hastaların biri grade 2 endometrioid tip karsinomu olup evre 1 iken ,diğer ikisi seröz tip histolojilerde olup evre 3 ve evre 4 idiler. Her üç hastada operasyon sonrası kemoterapi almalarına rağmen hastalıksız takip süreleri ortalama bir yıl idi.

Ki-67, bcl-2, PTEN ve p53 ekspresyon oranlarının olgulardaki dağılımı Tablo 7'de izlenmektedir. Benign endometriyal polip olguları polip zemininde gelişen endometriyum kanseri olguları ile karşılaştırıldığında iki grup arasında yalnızca Ki-67 ve bcl-2 ekspresyonunu farklı olduğu bulundu. İki grup arasındaki bu fark hiç boyanmayan ve zayıf boyanan (1+) boyanan olgular negatif, 2+ ve üstü olgular pozitif olarak kabul edildiğinde mevcuttu. Polip zemininde gelişen endometriyum kanserinde benign endometriyal polibe göre Ki-67 ekspresyonu artmakta, bcl-2 ekspresyonu azalmaktadır. PTEN ve p53 ekspresyonu açısından iki grup arasında fark bulunamadı.

Endometriyum kanseri olgularında Ki-67, bcl-2, PTEN ve p53 ekspresyonu histolojik tip, tümörün evresi, tümörün grade'i, myometriyal invazyon, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon durumuna göre, bir istisna dışında, değişiklik arzetmemektedir. p53 ekspresyonu yüksek grade'li tümörlerde daha yüksek bulunmuştur.

Tablo-7: Tüm hasta grupları, histolojik tip, evre, grade, myometriyal invazyon, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon ile Ki-67, bcl-2, PTEN ve p53 ekspresyon oranları

Değişken	N	Ki-67 n (%)	Bcl-2 n (%)	PTEN Kaybı n (%)	p53 n (%)
Tüm Hastalarda					
Benign endometriyal polip	20	7 (%35)	18 (%90)	9 (%55)	13 (%65)
Polip zemininde gelişen endometriyum kanseri	20	16 (%80)	12 (%60)	4 (%20)	12 (%60)
		<i>p=0,005</i>	<i>p=0,032</i>	<i>p=0,088</i>	<i>p=0,5</i>
Histolojik tip					
Endometroid	15	12 (%80)	9 (%60)	2 (%14)	7 (%46)
Nonendometroid	5	4 (%80)	3(%60)	2 (%40)	5(%100)
		<i>p=0,718</i>	<i>p=0,693</i>	<i>p=0,249</i>	<i>p=0,051</i>
Evre					
Evre 1-2 (Düşük evre)	17	13 (%76)	11(%64)	2 (%22)	9 (%52)
Evre 3-4 (Yüksek evre)	3	3 (%100)	1 (%33)	2 (%77)	3(%100)
		<i>p=0,491</i>	<i>p=0,344</i>	<i>p=0,088</i>	<i>p=0,193</i>
Grade					
Grade 1 (Düşük grade)	9	8 (%88)	5 (%55)	0 (%0)	3 (%33)
Grade 2-3 (Yüksek grade)	11	8 (%72)	7 (%63)	4 (%37)	9(%81)
		<i>p=0,375</i>	<i>p=0,535</i>	<i>p=0,068</i>	<i>p=0,040</i>
Myometriyal invazyon					
Yok	6	4 (%66)	3 (%50)	1 (%17)	2 (%33)
Var	14	12 (%85)	9 (%64)	3(%22)	10 (%71)
		<i>p=0,343</i>	<i>p=0,455</i>	<i>p=0,657</i>	<i>p=0,137</i>
Tümör boyutu					
<2 cm	9	6 (%66)	7 (%77)	2 (%23)	6 (%66)
≥2cm	11	10 (%90)	5 (%45)	2 (%19)	6 (%54)
		<i>p=0,217</i>	<i>p=0,157</i>	<i>p=0,625</i>	<i>p=0,465</i>
Lenfovasküler İnvazyon					
Yok	17	14 (%82)	10 (%58)	3 (%18)	10 (%58)
Var	3	2 (%66)	2 (%66)	1 (%34)	2 (%66)
		<i>p=0,509</i>	<i>p=0,656</i>	<i>p=0,509</i>	<i>p=0,656</i>

V-TARTIŞMA

Bu çalışmada endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserleri ile benign endometriyal polipler arasında PTEN, p53, bcl-2 ve Ki-67 ekspresyon paternlerini karşılaştırdık ve polip zemininde gelişen endometriyum kanserinde Ki-67 ekspresyonunun arttığını, bcl-2 ekspresyonunun azaldığını bulduk.

Literatürde de endometriyal poliplerde ekspresyonunun proliferatif endometriyumdan daha yüksek olduğunu belirten çalışmalar mevcut (76,79). Bu çalışmalardan birinde Ki-67 ekspresyonu proliferatif endometriyumda endometriyal polipten fazla saptanırken (79), diğerinde anlamlı fark bulunamamıştır (76). Başka bir çalışmada ise postmenopozal inaktif endometriyumla karşılaştırıldığında postmenopozal endometriyal poliplerde istatistiksel olarak anlamlı artmış bcl-2 ve Ki-67 ekspresyonu saptanmıştır (85). Ki-67 mükemmel bir proliferasyon belirteci olarak tanımlanırken elbette proliferatif endometriyumda artış göstermesi beklenir. Ancak hem bizim çalışmamızda hem de önceki çalışmalarda endometriyal poliplerde azalmış Ki-67 ekspresyonunun saptanması polip patogenezinde proliferasyonun yer almadığını düşündürmektedir. Buna ek olarak tam tersi şekilde bcl-2 ekspresyonunun hem bizim çalışmamızda hem de önceki çalışmalarda poliplerde artmış olarak bulunması polip patogenezinde asıl sorumlu olan mekanizmanın proliferasyon değil, apoptozisin engellenmesi ve hücre yaşamının uzaması olduğunu düşündürmektedir. Ancak endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde, poliplerdeki ekspresyonunun tersine bcl-2 nin azalması ve Ki-67 nin artması ise karsinogenez aşamasında bu mekanizmayı farklı işleten bir sistemin devreye girdiğini düşündürmektedir. Apoptozis inhibisyonunun engellenmesi ve proliferasyonun artması şeklinde tersine dönen bu mekanizmayı neyin tetiklediği bilinmemekle beraber çeşitli ek mutasyonlar sorumlu tutulabilir.

Çalışmamızda endometriyal polip ve endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserleri arasında p53 ve PTEN ekspresyonları arasındaki fark araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda polip zemininde gelişen karsinomlarda endometroid ve non endometroid histolojik tipler arasında bcl-2, p53, PTEN, Ki-67 ekspresyonları arasındaki fark araştırılmış ancak istatistiki anlamlı bir fark bulunamamıştır. Endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserleri ile ilgili yeterli data olmadığı için biz polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerini literatürdeki endometriyum kanserleri ile karşılaştırdık. Ancak p53 ekspresyonu ve PTEN kaybını literatürde endometriyum kanserinde belirtilen değerlerden farklı saptadık. Literatürde PTEN kaybı endometroid tip endometriyum karsinomlarda %50-80 arasında görülürken, nonendometroid karsinomlarda bu oran % 10 olarak saptanmıştır. p53 ekspresyonu ise endometroid tip endometriyum karsinomlarda %10-20 arasında görülürken, nonendometroid karsinomlarda % 90 oranında izlenir (86). Biz çalışmamızda PTEN kaybını endometriyal polip zeminde gelişen endometroid tip endometriyum kanserlerinde, literatürde endometriyum kanserlerinde %50-80 arasında görülürken bunun çok altında %14 oranında; nonendometroid histolojideki endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde, literatürde endometriyum kanserlerinde %10 civarındayken bunun çok üstünde % 40 oranında izledik. Ayrıca nonendometroid tip polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde p53 ekspresyonu literatürde endometriyum kanseri için belirtilen ile benzer şekilde iken (%100), endometroid tip polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde, literatürde endometriyum kanseri için %10-20 civarına iken bunun çok üstünde olarak (%46) p53 ekspresyon paterni saptadık. Ancak alt gruplardaki hasta sayımız yeterli olmadığı için, endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserleri tanısı olan daha geniş hasta popülasyonu ile yapılacak yeni çalışmalar ile daha net sonuçlara ulaşılabileceğini düşünmekteyiz. PTEN ekspresyonu Athanassiadou ve ark. yaptığı çalışmada endometriyum kanserlerinin %36.3 ünde saptanmıştır (87). Aynı çalışmada PTEN ekspresyon oranı endometrioid tip olgularda %41.4 ve non endometrioid tip olgularda %22.7 olarak görülmüştür. Bu çalışmada da PTEN ekspresyonuyla kanser tipi arasındaki ilişkinin anlamsız olduğu belirtilmiştir.

Literatürde de endometriyal polip zemininde gelişen seröz endometriyum karsinomlarında p53 ekspresyonunun arttığı ve bu poliplerin agresif seyrettiği bildirilmiştir (88). Lee EJ ve arkadaşlarının yaptığı bir literatür derlemesinde de p53 nükleer proteininin ekspresyonu ve mutasyonunun endometriyal kanserlerde sırasıyla %20.4-51.5 ve %18.5-46.4 sıklığında olduğunu

ve p53 ekspresyonunun sıklıkla non-endometroid histolojik tiplerde, yüksek grade ile ilişkili olduğu ve kısa sağkalımın güçlü bir göstergesi olduğu belirtilmiştir (85). Biz de çalışmamızda literatüre benzer şekilde endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerindeki yüksek grade li hastalarda p53 ekspresyonunu %81, düşük grade li hastalarda ise %33 olarak saptadık. Bu iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi.

Mitselou ve arkadaşları endometriyum kanserlerinde artmış grade in azalmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (89). Erkanlı ve arkadaşları ise endometriyum kanserlerinde cerrahi evre ve histopatolojik özellikler ile bcl-2 ekspresyonu arasında anlamlı bir ilişki bulmamışlardır (90). Inaba ve arkadaşları endometriyum kanserlerinde PTEN kaybı ile grade ve evre arasında pozitif ilişki kurmuşken (91), 2007 yılında Athanassiadou ve ark. yayınladığı bir çalışmada yüksek gradeli tümörlerde PTEN ve ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir (87). Zhu ve arkadaşları endometriyum kanserlerinde Ki-67 ekspresyonunu evre ile grade ile ilişkili bulmuşlardır (92). Biz çalışmamızda endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde bcl-2, Ki-67 ve PTEN ile grade arasında anlamlı ilişki izlemedik.

Çalışmamızda endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde evre, myometriyal invazyon, tümör boyutu ve lenfovasküler invazyon ile bcl-2, PTEN, p53 ve Ki-67 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Farrel ve arkadaşları polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinin prognozunu poliple ilişkisiz erken evre endometriyal kanserler ile benzer bulmuşlardır (93). Trahan ve arkadaşları da endometriyal polip zemininde gelişen seröz endometriyum karsinomlarında p53 ekspresyonunun ileri evre ile birliktelik gösterdiğini bildirmişlerdir (90).

Endometriyal poliplerden endometriyal malignite gelişme prevelansı %2-3 olarak rapor edilmiştir (8-9). Menopoz endometriyal poliplerden gelişen endometriyal neoplazide bir risk faktörü olabilir (94,95). Bazı çalışmalar endometriyal poliplerden karsinom gelişiminin sadece postmenopozal kadınlarda olduğunu gösterirken (96), bazı yayınlarda da karsinom gelişiminin sadece semptomatik hastalarda olduğu belirtilmiştir (97). Bununla birlikte premenopozal kadınlarda ve asemptomatik postmenopozal kadınlarda da endometriyal poliplerden karsinom

gelişimini bildiren yayınlar da mevcuttur (98). Çalışmamızda benign endometriyal polip olgularını polip zemininde gelişen endometriyum kanseri olguları ile karşılaştırdığımızda postmenopozal kanama şikayeti ile başvuru bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark bulamadık. Ancak endometriyal polip zemininde endometriyum karsinomu gelişmiş postmenopozal 20 hastamızın %80'inin postmenopozal kanama şikayeti ile kliniğimize başvurmuş olduklarını gördük. Transvajinal ultrasonografinin yaygın kullanımının artması ile endometriyal polipler daha sıklıkla tespit edilebilmektedirler. Asemptomatik olan ve geldiği poliklinik kontrollerinde ultrasound ile muayene sonrası polibi tespit edilen ve alınan endometriyal biyopsi sonucu malign olarak rapor edilen %20 hastayı azımsamamak gerekir. Biz çalışmamızda endometriyum kanserlerinin %8'inin endometriyal polip zemininde geliştiğini bulduk. Asemptomatik de olsa postmenopozal hastada görülen endometriyal polip malignite için risk oluşturmaktadır (99). Henüz polipektomi endikasyonları ile ilgili yaygın bir konsensus oluşmamışsa da histeroskopi ile total rezeksiyon yapılabileceği bir teknik uygun görünmektedir.

Hileeto et al (100) endometriyal poliplerde malignite gelişimi ile ileri yaş arasında güçlü bir ilişki bulmuşlardır. Malignleşme riski 25-65 yaş arası kadınlarda %7.2 iken 65 yaş üstü kadınlarda %32 olarak rapor edilmiştir. İleri yaş ve menopozal durumun malign transformasyonla ilişkilendirildiği başka yayınlarda mevcuttur (94,96). Çalışmamızda yaş ortalaması bakımından benign polibi olan hastalar ile polip zemininde endometriyum kanseri gelişen hastalar arasında anlamlı bir fark izlemedik ancak daha önceki yayınlarda endometriyal poliplerden malignite gelişme oranının %2-3 lerce belirtilmesine rağmen bizim çalışmamızda bu oranın %8 gibi artmış bir değerde bulunması hastalarımızın hepsinin postmenopozal dönemde ve ileri yaşta olması ile açıklanabilir.

Literatürde obezite, diabetes mellitus ve sistemik hipertansiyonun endometriyal polipten malign transformasyon için risk faktörü olduğuna ilişkin yayınlar bulunmaktadır (101). Buna karşı istatistiksel anlamlı ilişkinin bulunmadığı çalışmalar da mevcuttur (102). Biz de çalışmamızda benign endometriyal polip olgularını polip zemininde gelişen endometriyum kanseri olguları ile karşılaştırdığımızda obezite, diabetes mellitus ve sistemik hipertansiyon bakımından iki grup arasında anlamlı bir ilişki bulamadık..

VI-SONUÇ

Endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanserlerinde poliplerdeki ekspresyonunun tersine bcl-2 nin azalması ve Ki-67 nin artması; polip oluşumu etyolojisinde apoptozisin inhibisyonu ve hücre yaşamının uzması yer alırken, karsinogenez aşamasında benign poliplerdekinin aksine apoptozis inhibisyonunun engellenmesi ve proliferasyonun artması şeklinde tersine dönen bu döngüyü etkileyen ek mutasyonların olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızda incelenen alt gruplardaki örneklem büyüklüğümüz yeterli olmadığı için bcl-2, Ki-67 ve PTEN ile prognostik faktörler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulamadık. Endometriyal polip zemininde gelişen endometriyum kanseri tanısı alan geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmaların bu konuyu aydınlayabileceğini düşünmekteyiz.

VII-KAYNAKLAR

1. Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics 1990. CA 1990;90:40.
2. Gusberg SB: Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, eds. Female genital cancer. New York: Churchill 337, 1988
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics, 1996. CA Cancer J Clin 1996;46:5-28
4. Whitaker GK, Lee RB, Benson WL: Carcinoma of the endometrium in young woman. Milit Med 1986;151:25
5. www.saglik.gov.tr: erişim tarihi: 10.04.2011
6. Bacsó G, Major T: Hysteroscopic diagnosis and treatment of endometrial polyps. Orv Hetil 1999;12:140(37):2041-5
7. Bakour SH, Khan KS, Gupta JK: The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79(4):317-20
8. Umesh M, Wolf D, Frossard PM, Ban I and Sca I: RFLPs at the human p53 gene locus. Nucleic Acids Res 1988;16:7757-62
9. Lowe SW, Ryley HE, Jacks T, Housman DE: p53 dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. Cell 1993;74:957-67
10. Chen Levy Z, Nourse J, Cleary ML: The bcl-2 candidate proto-oncogene is a 24 –kilodalton integral-membrane protein highly expressed in lymphoid cell lines and lymphomas carrying the t(14;18). Mol Cell Biol 1989;9:701-10

11. Oltvai G, Millman C, Korsmayer S. Bcl-2 heterodimerizes in vivo with a conserved homolog Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74:609-19
12. Lydia J. Taylor, Tracy L. Jackson, Janet G. Reid, Sean R.G. Duffy. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, bcl-2 and ki 67 in endometrial polyps. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology* September 2003, vol. 110, pp 794-798
13. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res.* 1997;57:4736-4738
14. Mutter GL, Lin MC, Fitzgerald JT et al. Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers. *J. Natl. Cancer Ins.* 2000;92:924-931
15. Ortner A; Lechner A, Thoni A. Epidemiology of endometrial carcinoma in the Tyrol. *Zentralbl Gynecol* 1983;105:545.
16. Mattingly R F. Malignant tumors of the uterus. *Te Linde's Operative Gynecology*, 5. Edn. Lippincott, Philadelphia, 1977, p, 779.
17. Muir C, Waterhaus J, Mack T. *Cancer in Five Continents Volum V*, IARC Scientific Publications, No 87, Lyon, 1987.
18. Devesa S S, Silverman D T, Young J. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947- 84. *J Natl Cancer Inst* 1987; 704: 724.
19. Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. *Cell tissue res* 2005;322: 53- 61.

20. Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics. CA,1990; 90:40-41.
21. Gallup DG, Stock R. J . Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. Obstet Gynecol, 1984; 64:417-419.
22. Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Watring WG, Leavitt Jr, Knapp RC. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. New Eng J Med, 1980; 303:485-489.
23. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, O'Connor T, White C. A case-control study of cancer of the endometrium. Am J Epidemiol. 1982; 116:333-342.
24. Ewertz M, Schou G & Boice JD Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. Eur J Clin Oncol, 1988; 24:189-194.
25. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Corpus cancer staging. Int. J. Gynecol Obstet. 1989; 28:190-194.
26. Semple D. Endometrial cancer. BR J Hosp Med. 1997; 57:260-262.
27. Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG, Mourits MJ, Hollema H, Pras E, van der Zee AG. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. Eur J Obs Gynec Reprod Bio ,1999; 82:139-141.
28. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. British Journal of Cancer, 1983 47:749-756.

29. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Cancer Causes and Control*, 1999;10:277-284.
30. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *International Journal of Cancer*, 1999;81:539-542.
31. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 60:237-239.
32. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1987;157:35-40.
33. Franks AL, Kendrick JS, Tyler CW Jr. Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1987;156:20-23.
34. Barbone F, Austin H & Partridge EE. Diet and endometrial cancer: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 1993;137:393-403.
35. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Oncol*, 2003; 21:64-70.
36. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji. Çeviri Editörü: Erk Ahmet, Nobel Tıp Kit Ltd Sti, 1996; s:1058-1059.
37. Creasman WT. announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecol Oncol* 1988;35:125-7

38. Silverberg SG, Kurman RJ.Editors. Endometrial carcinoma. In : atlas of tumor pathology. Fascicle 3. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1992. P.47-91
39. Ambros Ra,Ballouk F,Malfetano JH,Ross JS.Significance of papillary (villoglandular) differentiation in endometroid carcinoma of the uterus. Am J Surg Pathol 1994;18:569-75
40. DuBeshier B,Warsal DP,Angel C,Dvoretzky PM,Lin JY,Raubertas RF:Endometrial carcinoma:the relevance of cervical cytology 1991;77:458-462
41. Abeler VM,Kjorstad KE.Clear cell carcinoma of the endometrium :A histopathological and clinical study of 97 cases.Gynecol 1991;40:207-17
42. Franchi M, Chezzi F, Melpignono M. Clinical value of intraoperative gross examination in endometrial cancer. Gynecol Oncol 2000; 76: 357- 361.
43. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heler PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. Cancer 1987;60: 2035- 2041.
44. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, et al. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma. Cancer 1996; 77: 1115- 1121.
45. Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes:clinical and pathologic profile. Gynecol Oncol 1989; 32: 288- 291.
46. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, et al. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 418- 426
47. Lurain JR, Rice BL, Rademaker AW, et al. Prognostic factors associated with recurrence in clinical stage I adenocarcinoma of endometrium. Obstet Gynecol 1991; 78: 63- 69.

48. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, et al. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 85: 979- 982.
49. Hanson MB, Van Nagell JR, Powell DE, et al. The prognostic significance of lymphovascular space invasion in stage I endometrial cancer. *Cancer* 1985; 55: 1753- 1757.
50. Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of total population. *Int J Gynecol Cancer* 1992;2: 9-32.
51. DiSaia PJ, Creasman WT, Boronow RC, et al. Risk factors and recurrent patterns in stage I endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 1009- 1015.
52. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ. 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; 40: 55- 65.
53. Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 46:143- 144.
54. Moore DH, Fowler WC, Walton LA. Morbidity of lymph node sampling in cancer of uterine corpus and cervix. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 180- 184.
55. Schink JC, Rademaker AW, Miller DS. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer* 1991;67: 2791- 2794.
56. Schink JC, Lurain JR, Wallermark CB. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 216- 219.

57. Creasman WT, Soper JT, McCarty KS. Influence of cytoplasmic steroid receptor content on prognosis of early stage endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151: 922-932.
58. Liao BS, Twiggs LB, Leung BS. Cytoplasmic estrogen and progesterone receptors and prognostic parameters in primary endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1986; 67:463-467.
59. Berchuck A, and Boyd J. Molecular basis of endometrial cancer. *Cancer* 1995;76: 2034.
60. Etseller M, Xercavins J, Reventos J. Advances in the molecular genetics of endometrial cancer(Review). *Oncol Rep* 1999;6: 1377
61. Sasaki H, Nishii H, Takahashi H, Tada A, Furusato M, Terashima Y, Siegal GP, Parker SL, Kohler MF, Berchuck A, and et al. Mutation of the Ki-ras protooncogene in human endometrial hyperplasia and carcinoma. *Cancer Res* 1993;53: 1906- 1910.
62. Knudson AG. Hereditary cancer: Two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122: 135-140.
63. Malkin D. The Li-Fraumeni syndrome. *The Genetic Basis of Human Cancer*, New York, 1998:393.
64. Levine AJ. P53: The cellat gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;88: 323.
65. Chin PL, Momand J, Pfeifer GP. In vivo evidence for binding of p53 to consensus binding sites in the p21 and GADD45 genes in response to ionizing radiation. *Oncogene* 1997;15: 87

66. Sansal I, Sellers WR. The biology and clinical relevance of the PTEN tumor suppressor pathway. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2954- 2963.
67. Tsugawa K, Jones MK, Sugimachi K, Sarfeh IJ, Tarnawski AS. Biological role of phosphatase PTEN in cancer and tissue injury healing. *Front Biosci* 2002;7: 245- 251
68. Rasheed BK, Stenzel TT, McLendon RE et al. PTEN gene mutations are seen in highgrade but not in low-grade gliomas. *Cancer Res* 1997;57: 4187- 4190.
69. Cairns P, Okami K, Halachmi S et al. Frequent inactivation of PTEN/MMAC1 in primary prostate cancer. *Cancer Res* 1997;57: 4997- 5000.
70. Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA et al. Identification of a candidate tumour suppressor gene. MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nat. Genet* 1997;15: 356- 362.
71. Sulis ML, and Parsons R. PTEN: from pathology to biology. *Trends Cell Biol* 2003; 13:478- 483.
72. Monaghan P,Robertson D,Amos TAS,Dyer MJS,Mason DY, Greaves MF. Ultrastructural localization of bcl-2 protein. *J Histochem* 1992; 40: 1819-25
73. Korsmeyer SJ.Bcl-2 initiates a new category of oncogenes:Regulators of cell death. *Blood* 1992;80:879-86
74. Gompel A,Sabourin JC,Martin A,Yaneva H,Audouin J, Decroix Y,et al.bcl-2 expression in normal endometrium during menstrual cycle.*Am J Pathol* 1994 ;144:1195-202

75. Hendersen GS,Brown KA,Perkins SL,Abbott TM,Clayton F.Bcl2 is down regulated in atypical endometrial hyperplasia and adenocarcinoma.Mod Pathol 1996;9:430-8
76. Taylor LJ ,Jackson TL,Reid JG, Duffy RG.The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors,bcl-2 and ki 67 in endometrial polyps. BJOG 2003;110:794-8
77. Gerdes J, Lemke H, Baisch H, Wacker H, Schwab U, Stein H. Cell Cycle Analysis of a Cell Proliferation-Associated Human Nuclear Antigen Defined by the Monoclonal Antibody Ki-67 *The Journal of Immunology* 1984;133: 1710-1715.
78. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 Protein: From the Known and the Unknown. *Journal of Cellular Physiology* 2000; 182: 311-322.
79. Risberg B,Karlsson K,Abeler V,Lagrelius A,Davidson B,KArsson M.Dissociated expression of Bcl-2 and Ki 67 in endometrial lesions:diagnostic and histogenetic implications.Int J Gynecol Pathol 2002;21:155-60
80. Sherman ME,Mazur MT,Kurman RJ. Benign disease of the endometrium.In:Kurman RJ,editor.Blaustein's pathology of the female genital tract. New York:Springer-Verlag;2002;p.421-6
81. Jacab A, Ovari L, Juhasz B, et al: Detection of feedeing artery improves the ultrasound diagnosis of endometrial polyps in asymptomatic patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 119:103, 2005
82. Peterson WF,Novak ER.Endometrial polyps.Obstet gynecol 1956;8:40-9

83. Speroff L. The estrogen receptor: changing concepts. Clinical lessons from molecular biology. In: Coutinho, E.M., Spinola, P., editors. Reproductive medicine : A millennium review. Parthenon Publishing Co., London 1999:155-161
84. Quddus MR, Ologun BA, Sung CJ, Steinhoff MM, Lawrence WD. Utility of PTEN expression of endometrial 'surface epithelial changes' and underlying atypical endometrial hyperplasia. International Journal of gynecological pathology 28:471-476
85. Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, Choi CH, Lee JW, Lee JH, Bae DS, Kim BG. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. Gynecol Oncol. 2010 Mar;116(3):533-8. Epub 2009 Dec 14.
86. Fu-Shing Liu. Molecular Carcinogenesis of endometrial cancer. Taiwanese J Obstet Gynecol-March 2007-Vol 46-No 1
87. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D et al. The prognostic value of PTEN, p53 and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunohistochemical study. Int J Gynecol Cancer 2007; 17: 697- 704.
88. Trahan S, Têtu B, Raymond PE. Serous papillary carcinoma of the endometrium arising from endometrial polyps: a clinical, histological, and immunohistochemical study of 13 cases. Hum Pathol. 2005 Dec;36(12):1316-21.
89. Mitselou A, Ioachim E, Kitsou E, Vougiouklakis T, Zagorianakou N, Makrydimas G, Stefanaki S, Agnantis NJ. Immunohistochemical study of apoptosis-related Bcl-2 protein and its correlation with proliferation indices (Ki67, PCNA), tumor suppressor genes (p53, pRb), the oncogene c-erbB-2, sex steroid hormone receptors and other

clinicopathological features, in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium.. In Vivo. 2003 Sep-Oct;17(5):469-77.

90. Erkanli S, Eren F, Pekin S, Bagis T. BCL-2 and P53 expression in endometrial carcinoma. J Exp Clin Cancer Res. 2004 Mar;23(1):97-103.
91. Inaba F, Kawamata H, Teramoto T, Fukasawa I, Inaba N, Fujimori T. PTEN and p53 abnormalities are indicative and predictive factors for endometrial carcinoma. Oncol Rep. 2005 Jan;13(1):17-24.
92. Zhu C, Luo J, Shi H, Xie X, Ding Z. Expression of tubulin, p53, ki67, receptors for estrogen, and progesterone in endometrial cancer. Eur J Gynaecol Oncol. 2009;30(5):514-7
93. Farrell R, Scurry J, Otton G, Hacker NF. Clinicopathologic review of malignant polyps in stage 1A carcinoma of the endometrium. Gynecol Oncol. 2005 Aug;98(2):254-62.
94. Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, Parrilla Fernandez F, Montoya Ventoso F. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(2):144-8
95. Mossa B, Torcia F, Avenoso F, Tucci S, Marziani R. Occurrence of malignancy in endometrial polyps during postmenopause. Eur J Gynaecol Oncol. 2010;31(2):165-8.
96. Ben Arie A, Goldchmit C, Laviv Y, et al. The malignant potential of endometrial polyps. Eur J Obst Gynecol Reprod Biol. 2004;115:206-10
97. Shushan a, Revel A, Rojansky N. How often are endometrial polyps malignant? Gynecol Obstet Invest. 2004;58:212-5

98. Martinez MA, Jou P, Nonell R, Cardona M, Alonso I, Vanrell JA. Polipos endometriales: riesgo de malignización y correlación clínico-anatómica. *Prog Obst Ginecol* 2004;47:506-10
99. Lee SC, Kaunitz AM, Sanchez-Ramos L, Rhatigan RM. The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Nov;116(5):1197-205.
100. Hileeto D, Fadare O, Martel M, Zheng W. Age dependent association of endometrial polyps with increased risk of cancer involvement. *World J Surg Oncol* 2005;3(1):8
101. Gregoriou O, Konidaris S, Vrachnis N, Bakalianou K, Salakos N, Papadimas K, Kondipafiti A, Creatsas G. Clinical parameters linked with malignancy in endometrial polyps. *Climacteric*. 2009 Oct;12(5):454-8.
102. Nappi L, Indraccolo U, Di Spiezio Sardo A, Gentile G, Palombino K, Castaldi MA, Spinelli M, Greco P. Are diabetes, hypertension, and obesity independent risk factors for endometrial polyps?. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009 Mar-Apr;16(2):157-62. Epub 2009 Jan 21