



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOM VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELİAL
NEOPLAZİLERDE
WILMS TÜMÖR 1 PROTEİNİ EKSPRESYONU

Dr. Yeliz ATİK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2011



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOM VE ENDOMETRİAL İNTRAEPİTELİAL
NEOPLAZİLERDE
WILMS TÜMÖR 1 PROTEİNİ EKSPRESYONU

Dr. Yeliz ATİK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hakan OZAN

BURSA-2011

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iii
Giriş.....	1
Gereç ve Yöntem.....	19
Bulgular.....	22
Tartışma ve Sonuç.....	32
Kaynaklar.....	37
Teşekkür.....	41
Özgeçmiş	42

ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda endometrial karsinom ve uterin sarkomlarda Wilms tümör (WT) 1 proteini üretiminin fazla olduğu immünohistokimyasal ve genetik testlerle gösterilmiştir. Bu nedenle WT1 proteini endometrial karsinomlarda immünoterapi için düşünülen tümörle ilişkili proteinlerden biridir. Bu çalışma Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) ve endometrial karsinomlarda WT1 proteini ekspresyonu düzeyinin gösterilmesini amaçlamaktadır.

Çalışmada 30 endometrial adenokarsinom ve 20 endometrial intraepitelyal neoplazi olgusunda immünohistokimyasal olarak WT1 proteini ekspresyonu araştırıldı. Karşılaştırmak amacıyla proliferatif endometrium (n=7), sekretuar endometrium (n=9), atrofik endometrium (n= 9) ve benign endometrial polip (n=28) olguları da WT1 ekspresyonu açısından immünohistokimyasal olarak incelendi. Dokuların hücresel boyanma ve vasküler boyanması değerlendirildi.

Çalışmamızda EİN vakalarında hücresel boyanma %100, vasküler boyanma %85, toplam boyanma %100 olarak saptanmıştır. Endometrioid adenokarsinom olgularında hücresel boyanma %66,6, vasküler boyanma %73,3, toplam boyanma %100 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında hücresel boyanma pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p=0,012). Gruplar arasında vasküler ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0,608, p>0,05). Endometrioid adenokarsinom olgularında grade ve evre artışı ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma artışı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Sonuç olarak endometrioid adenokarsinom ve EİN olgularında yüksek WT1 boyanma oranları görülmektedir ve bu olgularda, tümör ilişkili antijen olan WT1 proteinini hedef alan immünoterapi uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabilir.

Anahtar kelimeler: Endometrial intraepitelyal neoplazi, WT1 proteini

SUMMARY

Wilms' Tumor 1 Protein Expression in Endometrial Carcinomas and Endometrial Intraepithelial Neoplasias

Recent immunohistochemical and genetic studies showed Wilms' tumor (WT)1 protein overexpression in endometrial carcinomas and uterine sarcomas. WT1 protein is a tumor associated antigen that might be considered for endometrial cancer immunotherapy. The objective of this study was to investigate expression level of WT1 protein in endometrial carcinomas and Endometrial Intraepithelial Neoplasias (EIN) by immunohistochemistry.

WT1 expression was determined immunohistochemically in 30 endometrial adenocarcinoma and 20 EIN patients. WT1 expression levels in proliferative (n=7), secretory (n=9) and atrophic endometrium (n= 9) and benign endometrial polyps (n=28) were used for comparison. Staining of tumor cells and vascular endothelium were evaluated.

The cellular staining of EIN cases was 100%, vascular staining was 85% and total staining positivity was 100%. WT1 positivity was found in 66.6% of tumor cells, 73.3% of endothelium and totally 100% of endometrioid adenocarcinomas. There was a significant difference between the groups in means of cellular staining positivity ($p=0,012$). Vascular endothelial staining and total WT1 positivity did not differ between the groups ($p=0,608$, $p>0,05$). Cellular, endothelial and total WT1 expression did not correlate with histological grade and stage in endometrial cancer.

We showed that WT1 is overexpressed in endometrial carcinoma and EIN, suggesting that immunotherapy targeting the WT1 protein might be applicable in these cases.

Key words: Endometrial intraepithelial neoplasia, WT1 protein

GİRİŞ

Endometrioid tip endometrial adenokarsinomun öncü lezyonu olan Endometrial İntraepitelial Neoplazi (EİN), mutasyona uğramış glandular hücrelerin monoklonal çoğalması ile karakterizedir. EİN tanı kriterleri; sitolojik değişiklikler, artmış gland/stroma oranı, 1 milimetreden geniş çap, diğer benign ve kanseröz lezyonların ekarte edilmesinden oluşmaktadır ve lezyon tanı kriterlerinin tümünü içermelidir. EİN'in endometrium kanserine dönüşme olasılığı normal dokuya göre 45 kat fazladır ve hangi EİN lezyonunun adenokarsinoma ilerleyeceğini tahmin etmek henüz mümkün değildir. Bu nedenle EİN'in erken tanı ve tedavisi kanser gelişimini önlemek için şarttır.

Son yıllarda endometrial karsinomların prognozunu etkileyen histopatolojik ve klinikopatolojik faktörler daha iyi tanımlanmış olmasına ve cerrahi ile radyoterapinin uygulandığı hastalarda yüksek kür oranları bildirilmesine karşın ileri evre ve rekürren endometrial karsinomlarda sonuçlar yüz güldürücü değildir ve daha iyi tedavi seçeneklerine ihtiyaç vardır.

Wilms Tümör 1(WT1) proteini 11p13 kromozomunda yer alır. WT1 geninin, transkripsiyon, RNA metabolizması ve translasyonun düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. WT1 geninin genitoüriner traktus, kalp, dalak ve adrenal bez gibi mezodermal dokuların gelişiminde rolü vardır. WT1 genindeki mutasyonlar ve buna bağlı protein üretiminin fazla olması pediatrik renal kanserler (Wilms' Tümör), meme kanseri, özefagus kanseri, pankreatik duktal karsinom, akciğer kanseri, kolorektal karsinom, tiroid karsinomu, kemik ve yumuşak doku sarkomu gelişimiyle ilişkili bulunmuştur.

Aktif immünoterapi, tümörle ilişkili bir veya birden fazla proteine karşı, tümöre özgü immün yanıtın oluşmasını sağlar. Teorik olarak bu durum tümör yayılımı ve rekürrensini engelleyen sistemik immün yanıtı neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda endometrial karsinom ve uterin sarkomlarda WT1 proteini üretiminin fazla olduğu immünohistokimyasal ve genetik testlerle gösterilmiştir. Bu nedenle WT1 proteini endometrial karsinomlarda immünoterapi için düşünülen tümörle ilişkili proteinlerden biridir.

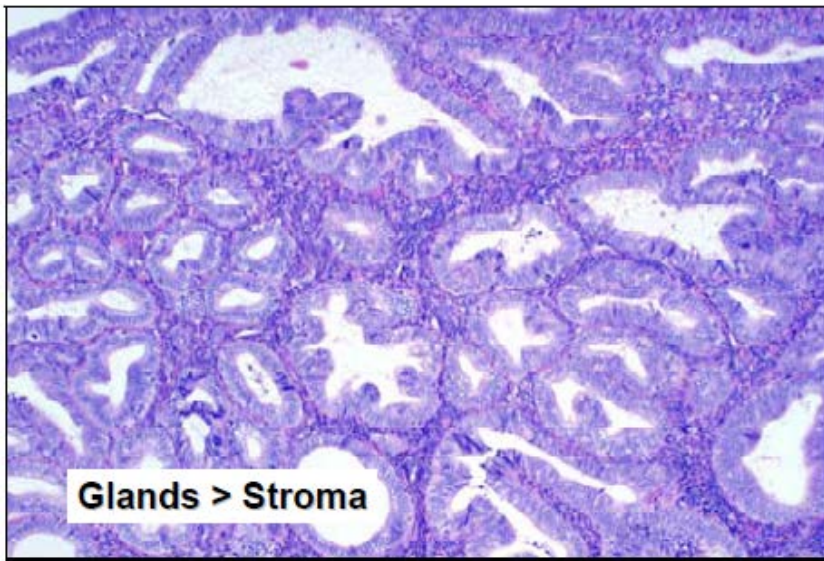
I. Endometrial İntraepitelyal Neoplazi

EİN tanı şeması, endometrium kanseri gelişme olasılığı yüksek lezyonları tanımlamak amacıyla moleküler, objektif histomorfometrik ve klinik çalışmaların sonucunda elde edilmiştir. Premalign lezyonlar, somatik mutasyona uğramış hücrelerin klonal çoğalması sonucu gelişmektedir (1). Genetik hasarın artması ile EİN lezyonu içerisindeki hücrelerin adenokarsinoma progrese olması lezyonlarının %50'den fazlasında gelişir ve bu süreç 3-4 yılı alabilir (2). Hangi EİN lezyonunun adenokarsinoma ilerleyeceğini tahmin etmek henüz mümkün değildir.

Monoklonal olması nedeniyle vakaların çoğunda tanı anında EİN fokaldır. Sadece EİN lezyonlarının %20'si tanı anında tüm endometriuma yayılmıştır.

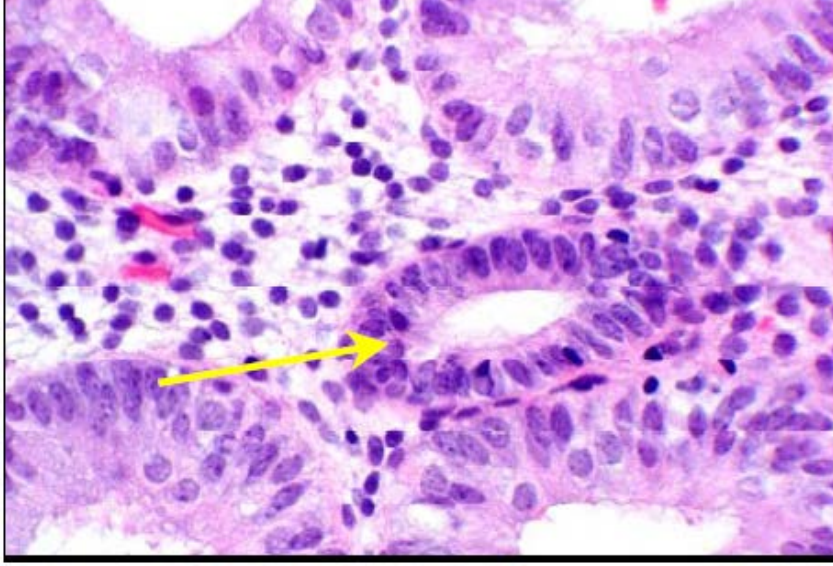
I.A. EİN tanı kriterleri

I.A.a. Yapı: Artmış gland / stroma oranıdır (Şekil-1) (3). Eşik değer olan %50 oranı kanser gelişimi, klinik kanser sonuçları ve monoklonalite ile ilişkili bulunmuştur. Gland yoğunluğu değerlendirilirken benign kistler hariç tutulmalıdır. EİN'de psödostratifikasyon gösteren, tek tabaka glanduler hücrelerden oluşan tübül şeklinde glandlar gözlenir. Glandlar genelde kıvrımlıdır, ancak nadiren dallanma gösterir.



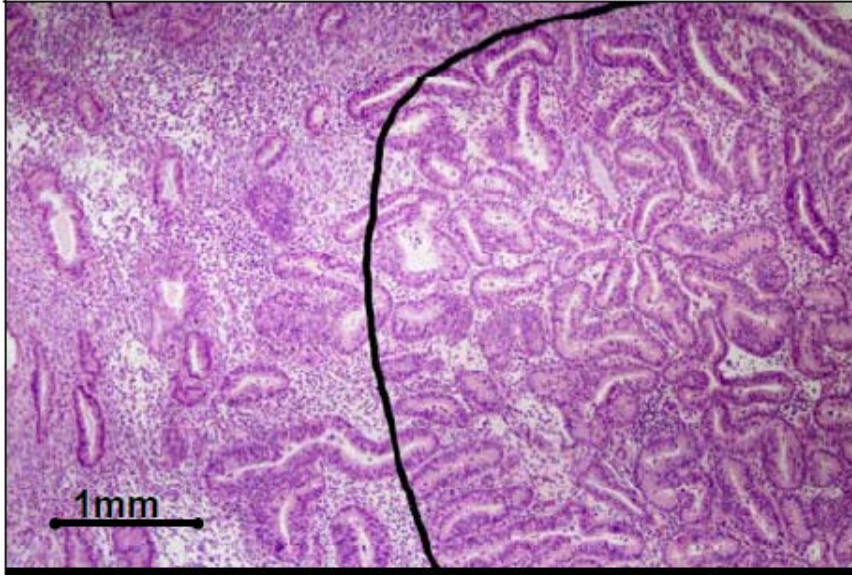
Şekil-1: Artmış gland / stroma oranı (3)

I.A.b. Sitolojik değişiklikler: Yapısal olarak yoğun olan odak ile çevre dokunun sitolojik olarak farklılık göstermesidir (Şekil-2) (3). Uzun nükleus, eozinofilik ve yoğun sitoplazma, belirgin nükleolus gözlenir.



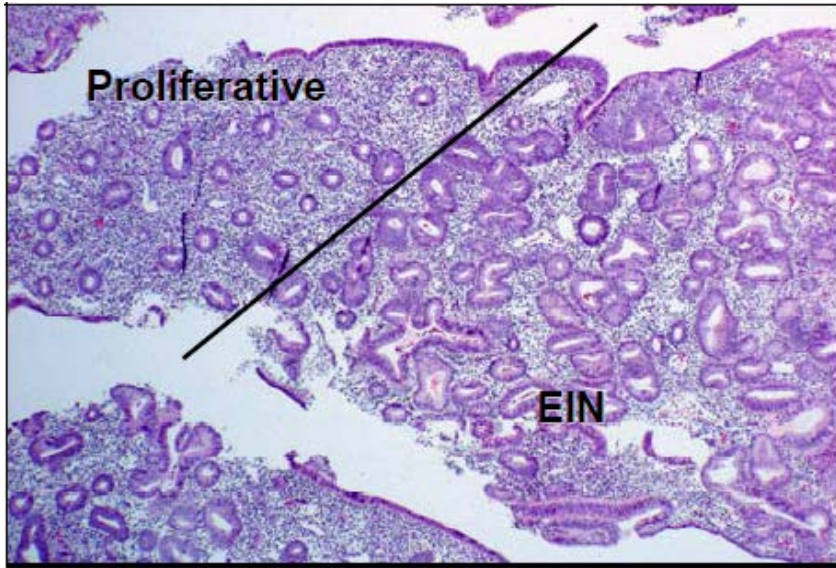
Şekil-2: EİN glandları tarafından çevrelenmiş normal gland ok ile gösterilmiştir (3).

I.A.c. Boyut: En geniş lineer çap 1 mm'den geniş olmalıdır (Şekil-3) (3). Daha küçük lezyonlar artmış kanser riski ile ilişkili olmadığı için tanı dışı bırakılır. Lezyonun sınırı yeterince yoğun olan glandüler alanı da içerecek şekilde çizilmeli ve kesitler birleştirilmeden, tek kesit dikkate alınarak lezyonun boyutu belirlenmelidir.



Şekil-3: EİN'de en küçük çap ≥ 1 mm (3)

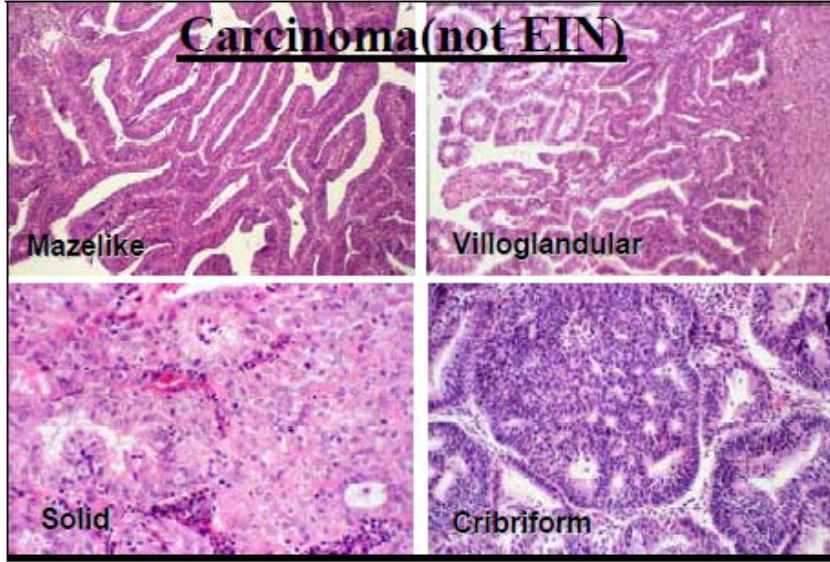
I.A.d. Benzer benign lezyonların dışlanması: Polip, proliferatif endometrium (Şekil-4), sekretuar endometrium, menstruel endometrium, desidua bazalis, artefakt ve reaktif değişiklikler dışlanmalıdır (3).



Şekil-4: Proliferatif endometrium – EİN (3)

I.A.e. Kanser varlığının ekarte edilmesi: İyi diferansiye endometrioid adenokarsinomdan ayırt edilebilmesi için yapı ve sitolojiye dikkat edilmelidir (Şekil-5) (3). Endometrium kanseri komplike, tübülden ziyade katlantılı gland

yapısına sahiptir. Solid, kribriform, villoglanduler alanlar ve miyometrial invazyon içerebilir. Lezyonun EİN tanısı alabilmesi için tanı kriterlerinin tümünü karşılaması gerekmektedir.



Şekil-5: Endometrium kanseri tipleri (3)

Poliklinik şartlarında yapılan endometrial biopsi, dilatasyon-küretaj (D&C) veya histerektomi materyalinde endometriumun incelenmesi ile tanı konulur. Rutin uygulamada Hematoksilen- Eozin ile boyanmış kesitler ışık mikroskobu altında değerlendirilir. Bilgisayarlı histomorfometrik değerlendirme sistemi ile endometrium kanseri açısından yüksek riskli grubu tanımlayan D skoru objektif bir değerlendirmeyi sağlar. Tanı kriterlerinden ikisi; 1 mm'den geniş çap ve artmış gland / stroma oranı bilgisayarlı histomorfometrik değerlendirme sisteminde önemlidir. D skoru ≤ 1 olan lezyonlar, D skoru > 1 olan lezyonlara göre 45 kat artmış endometrium kanseri riski ile ilişkilidir (4).

Endometrial hiperplazi tanımlamak için sıkça kullanılan WHO 2003 sınıflama sistemine göre endometrial hiperplazi yapı ve sitolojik atipi değerlendirilerek dört alt gruba ayrılmıştır (5). Basit hiperplazide atipi olmaksızın sayıları artmış ve sırt sırta vermiş glandlar izlenir. Gland / stroma oranı korunmuştur. Kompleks hiperplazi selluler atipi olmaksızın, sırt sırta vermiş kalabalıklaşmış, irregüler konturlu, belirgin yapısal kompleksite

gösteren glandların izlenmesi ile tanınır. Basit atipili hiperplazide glandüler değişiklikler basit endometrial hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi eşlik eder. Kompleks atipili hiperplazide ise glandüler değişiklikler kompleks endometrial hiperplazideki gibidir, ancak sitolojik atipi mevcuttur. WHO 2003 endometrial hiperplazi sınıflaması Tablo-1’de gösterilmiştir.

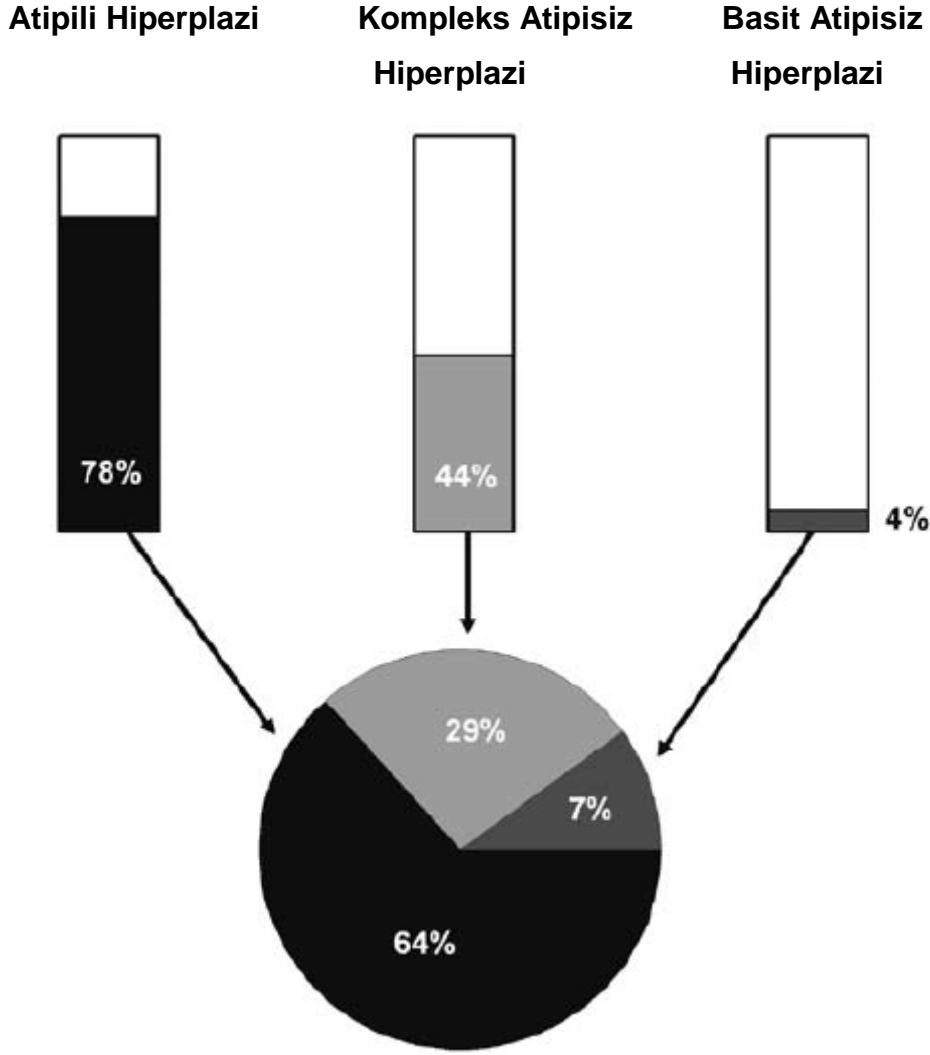
Tablo-1: WHO 2003 endometrial hiperplazi sınıflaması (5, 6)

Histolojik Tanı	Yapısal Patern	Kansere Dönüşüm
Atipisiz Hiperplazi (Tipik)		
• Basit Atipisiz Hiperplazi	Stromal ve glandüler yapılarda artış vardır. Stroma / glandüler komponentlerin oranı korunmuştur.	%1
• Kompleks Atipisiz (Atipisiz Adenomatöz) Hiperplazi	Glandüler yapılar birbirine daha yakın ve yoğun yerleşimlidir.	%3
Atipili Hiperplazi		
• Basit Atipili Hiperplazi	Nükleer değişiklikler görülen basit hiperplazi	%8
• Kompleks Atipili (Atipili Adenomatöz) Hiperplazi	Nükleer değişiklikler görülen kompleks hiperplazi	%29

Ancak endometrial hiperplazinin hem monoklonal hem de estrogen etkisinde poliklonal çoğalan lezyonları içermesi, heterojen olması, sınıflama sisteminin tedavide yeterince yönlendirici olmaması, tanı kriterlerinin subjektif olması nedeniyle; moleküler genetik ve bilgisayarlı morfometrik analizlere dayanan, kansere progresyon riskini belirleyen, dolayısıyla uygun tedavi yönetimini sağlayan EİN tanımlanmıştır (1). EİN tanısı ile WHO endometrial hiperplazi sınıflaması arasında sabit bir ilişki yoktur. Ayrıca EİN lezyonları alt gruplara ayrılmaz. EİN olgularının %7’si basit atipisiz hiperplazi, %29’u kompleks atipisiz hiperplazi ve %64’ü atipili hiperplazi özellikleri gösterir. Şekil-6’da WHO sınıflaması ve EİN ilişkisi gösterilmiştir. EİN’in endometrium

kanserini saptamadaki spesifisitesi düşüktür (4). Bu çalışmaya göre EİN saptanan olguların %32'sinde eşzamanlı veya müteakip endometrial adenokarsinoma geliştiği saptanmıştır ve EİN varlığının endometrium kanserini tespit etmedeki sensitivitesi %100 olarak belirlenmiştir. Salman ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmaya göre ise EİN saptanan olguların %24,3'ünde eş zamanlı endometrium kanseri saptanmıştır ve EİN'in eş zamanlı endometrium kanserini saptamadaki sensitivite ve negatif prediktif değeri %100'dür (7). Bu olgularda endometrium kanseri erken evre, endometriod tip endometrium kanseridir ve tedavi sonrası iyi prognoz gösterir (4, 7). Bu nedenle hastalara konservatif tedavi ve cerrahi tedavi seçeneği sunulurken, konservatif tedavi altında hastalığında progresyon gelişebileceği ve sonuç olarak cerrahi uygulama gerekebileceği, yakın takip ve tedaviye tam uyum gerekliliği, cerrahi tedavinin riskleri anlatılmalı, tedavi şekline hasta ve ailesiyle birlikte karar verilmelidir.

Postmenopozal, takip ve tedaviye uyum göstermeyen, progresyon gelişen, medikal tedaviyi kabul etmeyen ve gebelik istemeyen hastalarda histerektomi bir seçenektir. EİN tanısıyla opere edilen hastaların %75'i benign nedenlerden dolayı opere edilmektedir (7). Cerrahi tedaviye eğilimin nedenlerinden biri de EİN tanısında "neoplazi" teriminin hasta ve klinisyende kaygıya neden olmasıdır.



Endometrial İntraepitelyal Neoplazi

Şekil-6: WHO sınıflaması ve EİN ilişkisi (4)

II. Endometrium Kanseri:

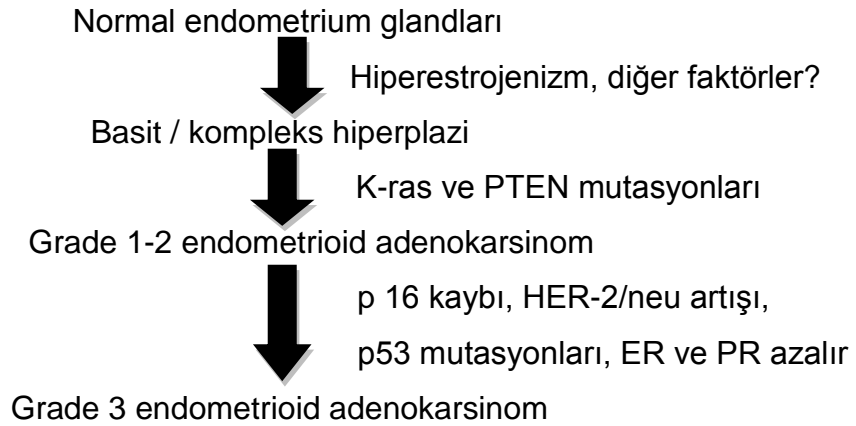
II.A. Epidemiyoloji:

Endometrium kanseri dünya genelinde altıncı en sık kanserdir ve sıklığı bölgesel olarak farklılık gösterir (8). Türkiye Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010 verilerine göre kadınlarda en sık görülen dördüncü kanser olup insidansı 8,7/100.000 'dir (9). Endometrium kanserlerinin %95'i 40 yaşın üzerinde, %75'i postmenopozal, %25'i premenopozal dönemde görülür. Genellikle 50-65 yaşları arasında tespit edilmesine rağmen ortalama yaş

60'dır. Bir kişide doğumdan ölüme kadar endometrium kanseri gelişme olasılığı %2,53 olarak saptanmıştır (10).

II.B. Patogenez

Tarihsel olarak Bokhman endometrium kanserini patogenetik olarak iki alt grupta sınıflar. Bu sınıflama basit olmakla birlikte kullanışlıdır. Tip 1 endometrial karsinom estrojen bağımlı karsinomdur (Şekil-7) (11). Genç ve perimenopozal hastalarda görülür ve endometrial hiperplazi ve EİN zemininde gelişir. Prognozu iyi olan gruptur. En çok bu tip karsinomlar izlenmekte olup tüm endometrial karsinomların %80-85"ini Tip I endometrium karsinomlar oluşturur. Düşük gradeli, endometrioid histolojiye sahip yavaş progrese olan tiptir. Fakat grade 3 endometrioid tip adenokarsinomlar agresif davranışlıdır.



Şekil-7:Tip 1 endometrium kanseri gelişim modeli (12)

II.C. Histopatoloji:

Endometrium kanserlerinin %75-80'ini endometrioid tip adenokarsinom oluşturmaktadır ve patolojik değerlendirmede farklı tipte diferansiasyon gösteren endometrial tip glandlar ile karakterizedir ve WHO endometrium kanseri histolojik sınıflaması Tablo-2'de gösterilmiştir (5). Tümör diferansiyasyonu solid alanlar arttıkça azalmakta, sitolojik atipi ise artmaktadır.

Tablo-2: WHO endometrium kanseri histolojik sınıflaması (5)

Endometrioid Adenokarsinom (%75-80)
• Skuamoz diferansiyasyonlu (%15-25)
• Villoglanduler (%2)
• Sekretuar
• Siliyer hücreli (%1)
Diğer Adenokarsinomlar
Müsinöz karsinom (%1)
Seröz papiller karsinom (<%10)
Berrak hücreli karsinom (%4)
Mixt karsinom (%10)
Skuamoz hücreli karsinom (<%1)
Transizyonel hücreli karsinom (<%1)
Küçük hücreli karsinom (<%1)
Andiferansiye karsinom

Histolojik gradeleme sistemi sadece endometrioid karsinoma uygulanmaktadır. FIGO histolojik grade sınıflaması Tablo-3'te gösterilmiştir. Seröz ve berrak hücreli tümörler yüksek gradeli olarak kabul edilmektedir (13).

Tablo-3: Tip 1 Endometrial adenokarsinomların FIGO histolojik grade sınıflaması (endometrioid – müsinöz) (13)

Grade 1 (iyi diferansiye)	≤%5 non skuamöz/non morular solid gelişim
Grade 2 (kısmen veya orta derecede diferansiye)	%6-%50 non skuamöz/non morular solid gelişim
Grade 3 (andiferansiye)	>%50 non skuamöz/non morular solid gelişim

II.D. Risk Faktörleri:

Endometrium kanseri yaşlı ve sosyoekonomik düzeyi yüksek toplumların hastalığıdır. İleri yaş kadınlarda endometrium kanseri görülme olasılığı 2,5 kat artmıştır (14).

Endometrium kanseri riski, VKİ 25 kg/m² üzerindeki kadınlarda VKİ normal aralıkta olan kadınlara göre 2 kat, 30 kg/m² üzerindeki kadınlarda ise 3 kat artış gösterir (15).

Yapılan çalışmalarda tip 2 diabetes mellitusun (DM) 2 kat artmış endometrium kanseri ile ilişkili olduğu ve bu durumun artmış insülin rezistansına bağlı olduğu saptanmıştır (14). Aynı kaynağa göre hipertansiyon varlığı 2 kat artmış endometrium kanseri riski ile ilişkili bulunmuştur. Hipertansiyonun yaşlı, obez hastalarda sık görüldüğünü ve tek başına bir risk faktörü oluşturmadığını ve endometrium kanseri olgularının %25'inde hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalıklarının eşlik ettiğini belirten çalışmalar da vardır (16). Medikal durum ve ilaç kullanımıyla endometrium kanseri ilişkisini araştıran bir çalışmada, diğer risk faktörleri uyarlandığında hipertansiyonun (HT) endometrium kanseri için risk faktörü oluşturmadığı ancak tip 2 DM varlığının 1,9 kat artmış endometrium kanseri riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır (17).

Nullipar kadınlarda endometrium kanseri relatif riski doğum yapan kadınlara göre 3 kat, 5 ve üzeri doğum yapan kadınlara göre ise 5 kat fazladır (14). Bir diğer çalışmada doğum yapmış kadınların nullipar kadınlara göre azalmış endometrium kanseri riski saptanırken (Hazard ratio [HR]: 0.65, 95% CI: 0.54–0.77), doğum yapmış kadınlar arasında artan parite ile endometrium kanseri riskinin azaldığı belirtilmiştir (18). Endometrium kanseri için belirlenen risk faktörleri ve koruyucu faktörler Tablo-4 ve 5'te özetlenmiştir (19).

Tablo-4: Endometrium kanseri risk faktörleri:

İleri yaş
Uzun süre karşılanmamış östrojene maruziyet (PCOS, Granuloza ve Teka hücreli tümörler)
Kuzey Amerika ve Avrupa kadınları (beyaz ırk)
Metabolik sendrom (obezite, diabet)
Menstruasyon yılı (<12 yaş menarş, >52 yaş menopoz)
Nulliparite
Meme kanseri öyküsü
Uzun süreli tamoksifen kullanımı
Herediter Non Polipozis Koli Sendromu, Lynch Tip 2 Sendromu
Birinci derece akrabalarında endometrium kanseri öyküsü
12-14 günden az progestajen içeren hormon replasman tedavisi
Postmenopozal yüksek östrojen düzeyi
Protein ve yağdan zengin diyet

Tablo-5: Endometrium kanseri koruyucu faktörleri:

Grand multiparite
Sigara kullanımı
Oral kontraseptif kullanımı
Fizik aktivite
Fito-östrojen içeren diyet

II.E. Semptom ve Bulgular:

Anormal uterin kanama endometrium kanserinde en sık (%90) görülen semptomdur ancak pek çok hastalık bu şikayet ile ortaya çıkabilir. Tüm postmenopozal kanaması (PMK) olan kadınlar ve anormal uterin kanaması olup endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri için risk faktörü taşıyan kadınlar (PCO, obezite, > 40 yaş, HRT, tamoksifen kullanımı, Lynch 2 sendromu, Herediter Non Polipozis Koli Sendromu) tetkik edilmelidir. PMK ile başvuran bir kadında endometrium kanseri görülme olasılığı %3-10'dur ve yaş, risk faktörü varlığı ile olasılık artar (20).

Pelvik ağrı ya da basınç hissi hastaların % 5-10'unda görülür. Hastaların <%5'i asemptomatiktir. Servikal stenozu olan hastalarda semptomların baskılanabileceği ve sekonder hematometra, piyometra gelişebileceği unutulmamalıdır .

II.F. Tanı:

Endometrium kanseri, genellikle Pipelle de Cornier gibi küçük endometrial biopsi aletleri ile alınan materyalin histolojik olarak değerlendirilmesi ile tanı almaktadır. Pipelle biopsinin endometrial hiperplazi veya endometrium kanserini saptamadaki sensitivitesi %81-99 ve spesifitesisi %98 civarındadır (21). Poliklinik koşullarında yapılan endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu, ardından yapılan histerektomi veya D&C bulgularıyla karşılaştırıldığında %90-95'tir (22).

PMK'lı hastalarda Transvajinal ultrasonografi'de (TV USG) anormal bulgu varlığında (endometrial kalınlık \geq 5 mm) endometrial biopsi uygulaması endometrium kanseri prevalansı düşük olan populasyonlar için en cost-efektif yaklaşımdır. Endometrium kanseri prevalansı >%15 olan toplumlarda ise direk endometrial biopsi uygulaması cost-efektiftir (23).

TV USG'de endometrium kalınlığı ≥ 4 mm sınır değer olarak kabul edildiğinde endometrium kanserini saptamadaki sensitivitesi %55,6 ve spesifitesi %49,7, histeroskopik biopsiyle ise sırasıyla %100 ve %49,6'dır (24).

ACOG 2005 bültenine göre Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rezonans (MR)'ın her hastaya rutin uygulanması gerekli değildir (25). Fakat MR, servikal invazyonu olan endometrium kanseri ile primer endoservikal adenokarsinomun ayırımında ve Evre 1 ile Evre 2 ayırımını yardımcı olabilir. Yüksek gradeli, seröz alt tip ve muayenede ileri evre hastalığı düşündürülen olgularda ve nükslerde abdominopelvik BT yarar sağlamaktadır. TVUSG, servikal ve miyometrial invazyonun saptanmasında basit ve ulaşılabilir bir yöntemdir ve en az MR kadar güvenilirdir (26).

II.G. Evreleme:

2009 FİGO evrelemesinde (Tablo-6), FİGO 1988 evreleme sistemindeki evre IA ve evre IB birleştirilerek evre IA'yı oluşturmuş, servikal glandüler invazyon ve periton sitolojisi evreleme kriterlerinden çıkarılmış, sadece servikal stromal invazyonu olanlar evre II olarak sınıflanmış, lenf nodu metastazı olanlar pelvik lenf nodu için evre IIIC1 ve paraaortik lenf nodu (LN) metastazı olanlar evre IIIC2 olarak tanımlanmıştır (27).

Tablo-6: Endometrium kanseri FİGO 2009 evrelemesi (27)

Evre I*	Uterus korpusa sınırlı tümör
• IA*	Miyometrial invazyon $< 1/2$ veya yok
• IB*	Miyometrial invazyon $\geq 1/2$
Evre II*	Servikal stromal invazyon mevcut, ancak uterusu sınırlı**
Evre III*	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
• IIIA*	Uterus korpus serozası ve/veya adneks tutulumu #
• IIIB*	Vajinal ve/veya parametrial tutulum #
• IIIC*	Pelvik ve/veya paraaortik LN metastazı #
• IIIC1*	Pozitif pelvik LN
• IIIC2*	Pozitif paraaortik LN \pm pozitif pelvik LN
Evre IV*	Mesane ve/veya bağırsak mukozası invazyonu, ve/ veya uzak metastaz
• IVA*	Mesane ve/veya bağırsak mukozası invazyonu
• IVB*	İntraabdominal ve/ veya inguinal LN metastazını da içeren uzak metastazlar

*G1, G2, G3 için geçerli.

**Endoservikal glandüler tutulum Evre 1 olarak kabul edilmeli.

#Pozitif sitoloji evrelemeyi değiştirmeden ayrıca belirtilmeli.

II.H. Tedavi:

II.H.a. Evre I, Grade 1; endometrium kanserli hastalarda, derin myometrial invazyon yoksa, Total Abdominal Histerektomi ile birlikte Bilateral Salpingo-Ooforektomi (TAH+BSO) ve periton yıkama sıvısının sitolojik incelemesi yeterli kabul edilmektedir. Derin myometrial invazyonlu hastalarda, tanımlanan cerrahi işleme pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu eklenmelidir.

II.H.b. Evre I, Grade 2 veya 3; hastalarda, lenf nodu metastaz sıklığı göz önüne alınırsa, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu Grade 1 için tanımlanan cerrahi işleme eklenebilir. Grade 1 veya 2 hastalarda, hastalık uterusu sınırlı ise veya Grade 3 hastalarda yüzeysel myometrial invazyon varsa sadece cerrahi tedavi yeterlidir. Grade 3 hastalarda derin myometrial invazyon varsa, rekürrens sıklığı gözönüne alınarak, postoperatif dönemde pelvise eksternal radyasyon uygulaması gerekir. İlave olarak kemoterapi düşünülebilir.

II.H.c. Evre II; endometrium kanseri için eskiden önerilen cerrahi işlem radikal histerektomi ve pelvik lenfadenektomi idi. Günümüzde kabul edilen cerrahi işlem ise, TAH+BSO, pelvik ve paraaortik lenf nodu örneklemesi şeklindedir. Cerrahi ve patolojik bulgulara göre postoperatif radyoterapi planlanır. Bazı onkologlar, Evre II endometrium kanserli hastalarda, operasyon öncesi tüm pelvisin 4000-5000 cGy 'lik eksternal radyasyonunu, bu tedaviden 6 hafta sonra da cerrahi işlem yapılmasını önermektedirler.

II.H.d. Evre III veya IV; endometrium kanserli hastalarda, hormonal tedavi veya kemoterapi yada her ikisi, cerrahi ve radyasyon tedavisine ek olarak kullanılabilir. Cerrahi tedavide maksimum sitoreduktif cerrahi uygulanmalıdır (19).

Endometriyal karsinomlu hastalarda ortalama 5 yıllık sağ kalım %76'dır. Endometrioid tip adenokarsinom olgularının 5 yıllık sürvi %80-90'dır (28). Endometrium kanserinde cerrahi evreye göre 5 yıllık sağ kalım oranları Tablo-7'de gösterilmiştir.

Tablo-7:Endometrium kanserinde cerrahi evreye göre 5 yıllık sağ kalım oranları (27, 29)

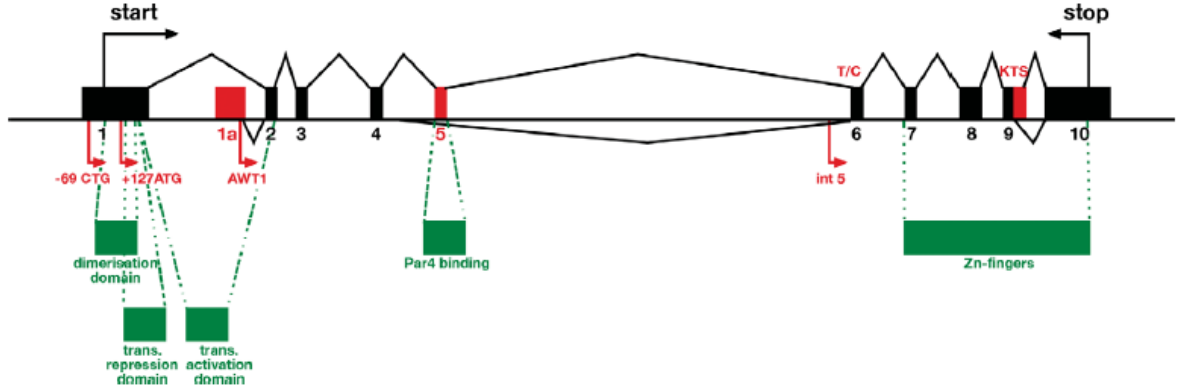
Evre	5 yıllık sağ kalım oranı
Evre I	%87
• IA	%97-99
• IB	%81
Evre II	%76
Evre III	%59
• IIIA	%50
• IIIB	%50
• IIIC	%57
• IIIC1	%58
• IIIC2	%51
Evre IV	%18
• IVA	%25
• IVB	%20

III. Wilms Tümör 1 Geni

Wilms Tümör 1(WT1) geni 11p13 kromozomunda yer alır (30). WT1'in rolü multifonksiyoneldir. WT1 geninin, transkripsiyonun, RNA metabolizmasının ve translasyonun düzenlenmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. WT1 proteini 52-54 kDa ağırlığındadır. WT1 proteininin 36 farklı izoformu olduğu bilinmektedir (32). Alternatif iki parçanın varlığına (exon 5 ve KTS) göre (+/+), (+/-), (-/+), (-/-) başlıca dört farklı izoform görülmektedir (Şekil-8).

WT1 geninin genitoüriner traktus, kalp, dalak ve adrenal bez gibi mezodermal dokuların gelişiminde rolü vardır (31). WT1 genindeki mutasyonlar pediatrik renal kanserler (Wilms' Tümör), glomerular nefropati ve gonadal disgeneziye neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda karsinogenezdeki rolü genişletilerek meme kanseri, özefagus kanseri, pankreatik duktal karsinom, akciğer kanseri, kolorektal karsinom, tiroid karsinomu, baş-boyun yassı hücreli karsinomu, desmoid tümörler, kemik ve yumuşak doku sarkomu ve çocuklarda rabdomiyosarkom ve hematolojik malignitelerin gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Hematolojik malignitelerin

çoğunda WT1 ekspresyonu hastalığın progresyonu ve kötü prognozla ilişkilidir (32).



Şekil-8: WT1 gen lokusu 36 izoformu kodlamaktadır. Alternatif start kodonlar, exonlar, parçacıklar ve RNA eklenmesi kırmızı ile gösterilirken, bu değişikliklerden etkilenen fonksiyonel kısımlar yeşil olarak gösterilmiştir (30).

WT1 geni gelişmekte olan böbrekte mezenkimal hücrelerin hücre siklusundan çıkmasını ve diferansiasyonunu sağlarken, diğer doku tiplerinde hücre proliferasyonunun ve progenitor durumun devamını sağlamaktadır (30). WT1 geni ile mezenkimal doku, epitelyal dokuya dönüşmekte, dolayısıyla nefronlar oluşmaktadır. Yokluğunda böbrek oluşmaz iken, fonksiyon bozukluğunda Wilms tümörü gelişmektedir.

Tümör supresor gen olarak tanımlanan WT1 genlerinin bazı kanserlerde onkogen gibi davrandığı saptanmıştır (33). Bu durum WT1 proteininin bazı dokularda diferansiasyonu sağlarken bazılarında diferansiasyonu inhibe etmesi ve mezenkimal- epitelyal çift yönlü dengeyi sağlamasıyla açıklanabilir (30). Bu genlerin mutasyonları ve artmış ekspresyonu kontrolsüz hücre proliferasyonuna (artmış hücre çoğalmasına) ve malignensilere yol açar. Mezenkimal- epitelyal dengenin sağlanmasından sorumlu olduğu hücrelerde WT1 ekspresyonunun uyarılması bu tümörlerde mezenkimal durumun sürdürülmesine neden olur. WT1 proteinini eksprese eden erişkin tümörleri genelde epitel hücre kaynaklıdır ve bu tümörlerin gelişimi sırasında epitelyal-mezenkimal transformasyon gelişir ve genelde kötü prognoz ile ilişkilidir. Gelişmekte olan böbrekte hücrelerin epitele dönüşümünden sorumlu olan WT1 fonksiyonunun bozulması durumunda

hücreler mezenkimal durumda kalır ve mezenkimal hücrelerden oluşan Wilms tümör gelişir.

Daha önceleri WT1 proteininin nükleusa yerleştiği sanılmaktaydı (34). Ancak yapılan çalışmalarda WT1 proteinin nükleus ve sitoplazma arasında yer değiştirdiği saptanmıştır (35). Sitoplazmik WT1 proteini fonksiyonel polizomal komplekslerde bulunur ve bu durum WT1 proteininin translasyonda rol aldığını gösterir. WT1 proteininin önemli bir kısmı ribonükleoprotein partikülleri ile ilişkilidir. Sitoplazmadaki RNA metabolizmasında rol aldığını düşündürmektedir.

WT1 proteininin yüksek immünojenite göstermesi nedeniyle, tümörü olan hastalarda WT1 spesifik sitotoksik T lenfositleri ve WT1 antikoru spontan olarak oluşmaktadır. Teorik olarak bu durum metastatik tümöral hücrelere sistemik immün yanıtın oluşmasına ve nükslerin önlenmesine neden olur. WT1 proteini tümörle ilişkili antijenlerden biri olarak kabul edilmektedir (33). Tedavi etkisi ve immünojenite gibi kriterler ele alındığında 75 kanser antijeni arasında WT1 proteini immünoterapi açısından birinci sırada yer alır.

WT1 proteininin farklı dokularda eksprese olması ve yüksek immünojenite göstermesi nedeniyle immünoterapi için ilgi uyandırmaktadır. İn-vivo ve in-vitro aşı ve özellikle hematolojik malignitelerde WT1 peptid bazlı immünoterapi çalışmaları yapılmıştır. WT1 peptid kanser aşısının klinik olarak etkin olduğu, azalan lösemik blast hücreleri ve tümör regresyonu ile hem hematolojik malignitelerde hem de solid tümörlerde gösterilmiştir (36, 37).

Uterus sarkomlarında WT1 ekspresyonunu araştıran bir çalışmada leiomyosarkom olgularında 29/38 (%76), karsinosarkom olgularında 12/27 (%44), endometrial stromal sarkom olgularının 7/15 'inde (%47), andiferansiye sarkom olgularının 4/7 (%57)'sinde artmış WT1 ekspresyonu saptanmıştır (31).

Epitelyal over kanserlerinde WT1 proteini ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak araştırıldığı bir çalışmada 78/100 ekspresyon saptanmıştır. WT1 pozitif tümörlerin yüksek gradeli ve ileri evre tümörler

olduğu belirtilmiştir (38).

Endometrium kanserinde WT1 proteini ekspresyonunu immünohistokimyasal boyama ve RT-PCR ile araştıran bir çalışmada, tümör hücrelerinin sitoplazmasında ve tümör içindeki vasküler endotel hücrelerinde ekspresyonun normalden fazla olduğu saptanmıştır (39). Tip 1 endometrium kanserinde hücreSEL boyanma %20,8, vasküler endotelyal boyanma %54,1 ve toplam boyanma %70,8 saptanmıştır. Seröz karsinomda ise hücreSEL boyanma %11,1, vasküler endotelyal boyanma %77,7 ve toplam boyanma %78 olarak saptanmıştır.

Endometrium kanserinde WT1 ve p53 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada endometrioid adenokarsinom olgularında WT1 %20 pozitif, p53 %14 pozitif, seröz karsinomda WT1 %33 pozitif ve p53 %44 pozitif boyanmıştır (40). Artmış WT1 ekspresyonunun yüksek grade ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Artmış p53 ekspresyonunun kötü prognostik faktör olduğu ve artmış WT1 ekspresyonu ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. p53 mutasyonlarının, WT1 geninde mutasyonlara yatkınlığı arttırdığı düşünölmektedir.

Yapılan çalışmalarda endometrium kanserinde immünohistokimyasal boyama ile WT1 proteini ekspresyonu %0-%79 arasında değişmektedir (41, 42). Yedi çalışmayı dahil eden bir metaanalize göre ise endometrium kanserinde WT1 saptanma sıklığı ortalama %29,1 (%20,5- %39,4)'dir (43). Yapılan araştırmalarda uygulanan metodların farklı olması, boyanma oranlarında farklılığa ve karşılaştırma güclüğüne neden olmaktadır (39).

Çalışmamızda EİN ve endometrial karsinomlarda WT1 proteini ekspresyonu düzeyinin gösterilmesini amaçlamaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza 1 Haziran 2009 – 31 Mayıs 2011 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine postmenopozal kanama (PMK) veya anormal uterin kanama (AUK) nedeniyle başvuran ve endometrial kalınlık artışı olması nedeniyle endometrial biopsi uygulanan (Pipelle biopsi, D&C) hastalar dahil edilmiştir. Endometrial siklusun proliferatif fazında olan 7 olgu, sekretuar fazında olan 9 olgu ve uterin prolapsus nedeniyle vajinal histerektomi uygulanan, vajinal kanaması olmayan ve atrofik endometrium saptanan 9 olgu olmak üzere; toplam 25 olgu ve endometrial polip nedeniyle histeroskopik polipektomi uygulanan veya D&C ile polip eksizyonu uygulanan 28 olgu fizyolojik kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir. Endometrial adenokarsinom nedeniyle histerektomi uygulanan 30 olgu ve histerektomi materyalinde endometrial intraepitelyal neoplazi saptanan 20 olgu ise çalışma grubunu oluşturmuştur. Olgulara ait tüm preparatlar yeniden değerlendirilmiş ve immünohistokimyasal inceleme için en uygun blok seçilmiştir.

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Araştırma Etik Kurulu tarafından 09.06.2009 'da 2009-11/49 karar numarası ile çalışma onaylandıktan sonra çalışmaya alınan tüm olgulara patoloji materyallerinin kimlik bilgilerinin saklı kalması koşuluyla kullanılmasına izin verdiklerine dair UÜ-SK Patoloji Hizmet Alım Formu imzalatıldı. Hastaların semptom, yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), sistemik hastalıklar, cerrahi evrelendirme ve patolojik tanıları gibi karakteristik bilgileri kaydedildi.

Cerrahi müdahale veya operasyonu kabul etmeyen, serum B-hCG testi pozitif olan, endometrial biopside endometrioid histoloji dışında endometrial adenokarsinom ve uterin sarkom saptanan, başka herhangi bir malignitesi olan ve onam formunu imzalamayan hastalar çalışma dışında bırakıldılar.

İmmünohistokimyasal İnceleme

Olgulara ait 2-3 µm' lik parafin kesitler lamlara alınarak, 12 saat etüvde 37°C' de bekletildi. Kesitler ksilende deparafinize edilip, alkol içerisinde rehidrate edildi. Antijeni açığa çıkarmak için, kesitler %10'luk EDTA tampon (EDTA- Salin tampon, 1mM dilue, ph=8,0, Scy Tek Laboratories, Utah, USA) içerisinde mikrodalga fırında 100°C'de 5 dakika ve 70°C'de 15 dakika bekletildi. Spesimen aynı tampon içerisinde 20–30 dakika oda ısısında soğumaya bırakıldı. Dokulardaki endojen peroksidaz aktivitesini ortadan kaldırmak için, kesitlere %3' lük hidrojen peroksit çözeltisi damlatılıp 15 dakika beklendi. Daha sonra sırasıyla, Ultra v block (protein blokaj sistemi, 7dak.), primer antikor (predilue, Wilm's Tümör [WT1] Ab-5 [6F-H2], Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA, USA, 90 dak.), sekonder antikor (Biotinylated goat anti- polyvalent, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA, 15 dak.) ve streptavidin-HRP ile işlemden geçirildi (rabbit- mouse HRP kit, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA, 15 dak.). Kromojen olarak DAB kromojen ve substratı (Ultra Vision Detection System, Lab Vision Corporation, Fremont, CA, USA, 20 dak.) kullanıldı. Her işlemden sonra kesitler PBS (Tris-buffer, VMS Medikal Sistemler, Ankara, Türkiye)'de 10'ar dakika bekletildi. Son olarak Mayer hematoksilen ile zıt boyama yapıp, lamel ile kapatıldı.

Parametrelerin Değerlendirilmesi

Hastaların her birinin cerrahi spesimeninden birer adet kesit alınarak boyandı ve değerlendirildi. Dağılım paterni fokal, multifokal ve difüz olarak sınıflandırıldı. Boyanan hücrelerin boyanma yoğunluğu (0= negatif, 1= zayıf, 2= orta, 3= güçlü) ve boyanan hücrelerin tüm hücrelere oranı yüzde olarak ifade edildi. Hücresel boyanma skorlamasında, boyanma yoğunluğu ve boyanma yüzdesinin çarpımıyla elde edilen skorlama sistemi (0-20 = negatif, 21-80= zayıf, 81-180= orta, 181-300=güçlü) kullanıldı (31). Tümöral endometrium ve benign olgulara ait endometrial dokuda vasküler endotel hücrelerinin boyanma yoğunluğu (0= negatif, 1= zayıf, 2= orta, 3= güçlü)

incelendi. Dokunun hücresel boyanma ve vasküler boyanması birlikte değerlendirilerek toplam boyanma pozitifliği elde edildi. Pozitif kontrol olarak Wilms Tümör dokusu kullanıldı.

Tip 1 endometrial adenokarsinomların histolojik derecelendirmesi FIGO histolojik grade sınıflamasına göre, evrelendirmesi ise FIGO 2009 endometrial karsinom evreleme sistemine göre yapıldı.

İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 13.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Betimleyici istatistikler, sürekli veriler için verilerin dağılım yapısına göre ortalama \pm standart sapma ya da median (minimum – maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler için ise yüzde olarak verilmiştir. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi, grupların ikili olarak karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare önemlilik testi veya Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 103 olgunun ortalama yaşı ve standart sapma değeri $54 \pm 11,2$ yaş, ortalama VKİ $29,9 \pm 6,6$ kg/m² ve ortanca parite sayısı 2,0 (0-9,0) saptandı. Tablo-8'de çalışmaya alınan hastaların genel demografik özellikleri verilmiştir.

Çalışmaya alınan hasta grupları ile yaş ilişkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$). Hastaların %30,1'i PMK, %43,7'si AUK, %17,5'i endometrial kalınlık artışı ve %8,7'sine uterin prolapsus nedeniyle müdahale uygulanmış veya opere edilmiştir.

Hasta grupları ile VKİ ilişkisine bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır($p < 0,001$), Mann- Whitney U testi ile alt gruplar analiz edildiğinde EİN-polip, proliferatif endometrium-endometrium kanseri, polip-endometrium kanseri, polip-atrofik endometrium grupları arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p = 0,002$, $p = 0,040$, $p < 0,001$, $p = 0,010$).

Benign endometrium (proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, atrofik endometrium, endometrial polip olguları) olguları, EİN ve endometrioid adenokarsinom gruplarında parite sayısına bakıldığında, nulliparite, primiparite, 2-4 doğum ve ≥ 5 doğum açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Benign endometrium olguları, EİN ve endometrioid adenokarsinom gruplarında DM sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmış olup EİN-endometrium kanseri, benign-endometrium kanseri için sırasıyla $p = 0,001$, $p < 0,001$ 'dir.

Benign endometrium, EİN ve endometrioid adenokarsinom grupları arasındaki HT sıklığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p = 0,170$).

Tablo-8: Çalışmaya alınan hastaların genel demografik göstergeleri

	Benign Endometrium				EİN	Endometrioid Adenokarsinom
	Proliferatif Endometrium	Sekretuar Endometrium	Atrofik Endometrium	Endometrial Polip		
Hasta sayısı (n=103)	7	9	9	28	20	30
Median yaş	45 (41-51)	47 (44-54)	62 (56-79)	48,5 (28-70)	50 (41-65)	45 (41-51)
Median VKİ (kg/m²)	26,5 (23,8-32,4)	27,2 (23,2-35,2)	29,2 (24-38)	24,9 (20,4-41,5)	31,4 (20,8-47,5)	30,8 (23,7-45,5)
Median parite sayısı	2,0 (1,0-5,0)	3,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0- 6,0)	2,0 (0-9,0)	3,0 (0- 7,0)	3,0 (0- 9,0)
Menopoz sayısı (%)	1/7 (%14)	1/9 (%11)	9/9 (%100)	11/28 (%39)	9/20 (%45)	22/30 (%73)
HT (%)	%0	%33,3	%0	%25,0	%40,0	%23,3
DM (%)	%14,3	%11,1	%77,7	%3,6	%20,0	%70,0

Tablo-9'da endometrioid adenokarsinom olgularının özellikleri verilmiştir. Endometrioid adenokarsinom olguları arasında 21 olguda estrogen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifliği araştırılmıştır.

Tablo-9: Endometrioid Adenokarsinom olgularının özellikleri

Değişken	Sayı (%)
Varyasyonlar	
Saf Endometrioid	16 (%53,4)
Skvamoz diferansiasyonlu	0
Villoglanduler	12 (%40,0)
Sekretuar	1 (%3,3)
Siliyer hücreli	1 (%3,3)
Grade	
Grade 1	21 (%70)
Grade 2	7 (%23,3)
Grade 3	2 (%6,7)
Evre	
IA	17 (%56,6)
IB	8 (%26,6)
II	1 (%3,3)
IIIA	1 (%3,3)
IIIB	0
IIIC1	0
IIIC2	3 (%10,0)
IVA	0
IVB	0
Vasküler invazyon	
Var	4 (%13,3)
Yok	26 (%86,7)
ER	
Pozitif	15/21 (%71,4)
Negatif	6/21 (%28,6)
PR	
Pozitif	19/21 (%90,4)
Negatif	2/21 (%9,6)

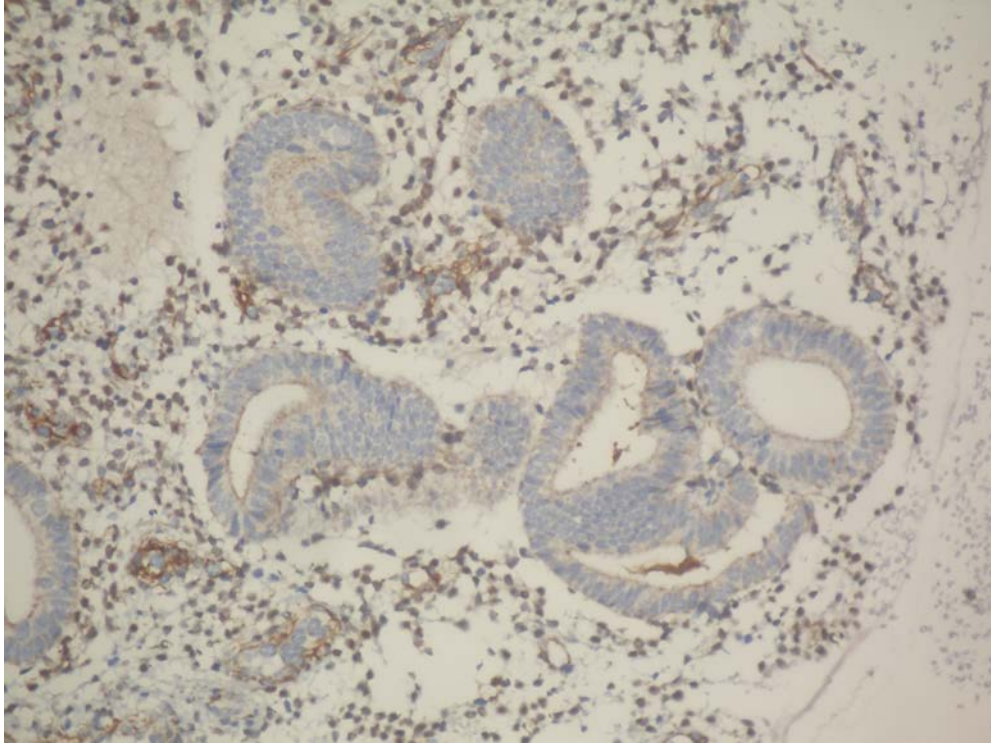
EİN olgularının %80'ine total abdominal histerektomi (TAH) ve bilateral salpingoooferektomi (BSO) uygulanırken %15'ine TAH ve %5'ine vajinal histerektomi uygulanmıştır. Endometrioid adenokarsinom olgularının %30'una TAH+BSO, %60'ına TAH+BSO ve pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, %3,3'üne laparoskopik histerektomi + BSO ve %6,7'sine TAH + BSO+ pelvik ve paraaortik lenfadenektomi + omentektomi ve apendektomi uygulanmıştır.

Tablo-10'da çalışma gruplarına göre WT1 boyanma dağılımı verilmiştir.

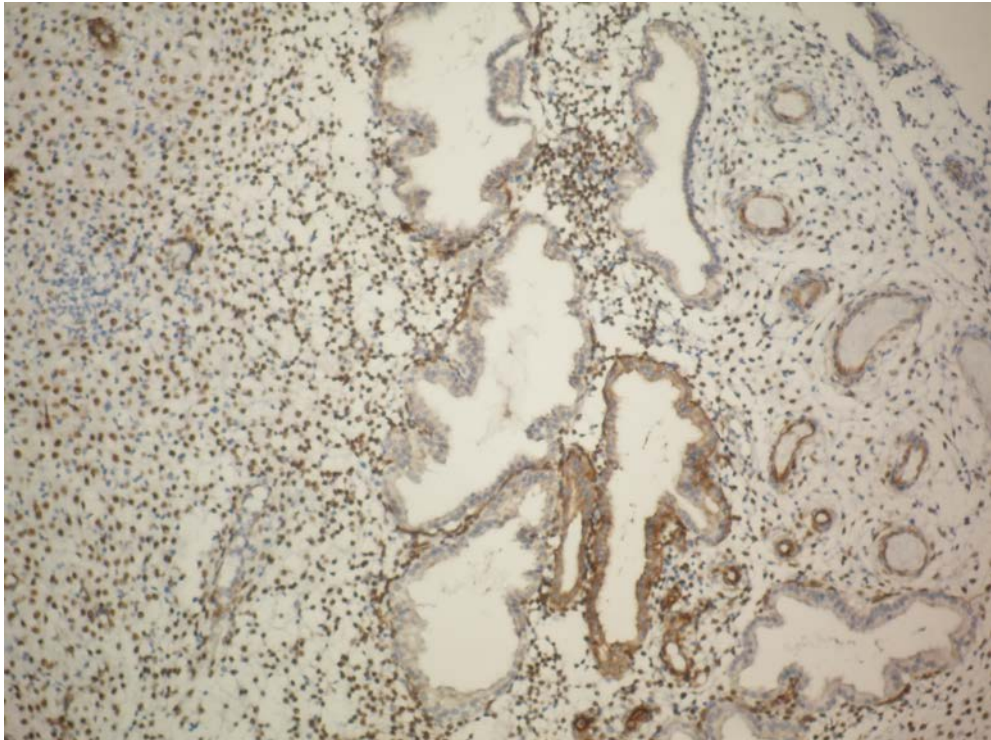
Tablo-10: Gruplara göre WT1 boyanma dağılımı

Endometrial Histoloji	Fokal	Multifokal	Yaygın
Proliferatif	0	3/7 (%42,9)	4/7 (%57,1)
Sekretuar	0	6/9 (%66,7)	3/9 (%33,3)
Atrofik	0	2/9 (%22,2)	7/9 (%77,8)
Polip	0	16/28 (%57,1)	12/28 (%42,9)
EİN	0	11/20 (%55)	9 (%45)
Karsinom	1/30 (%3,3)	12/30 (%40)	17/30 (%56,7)

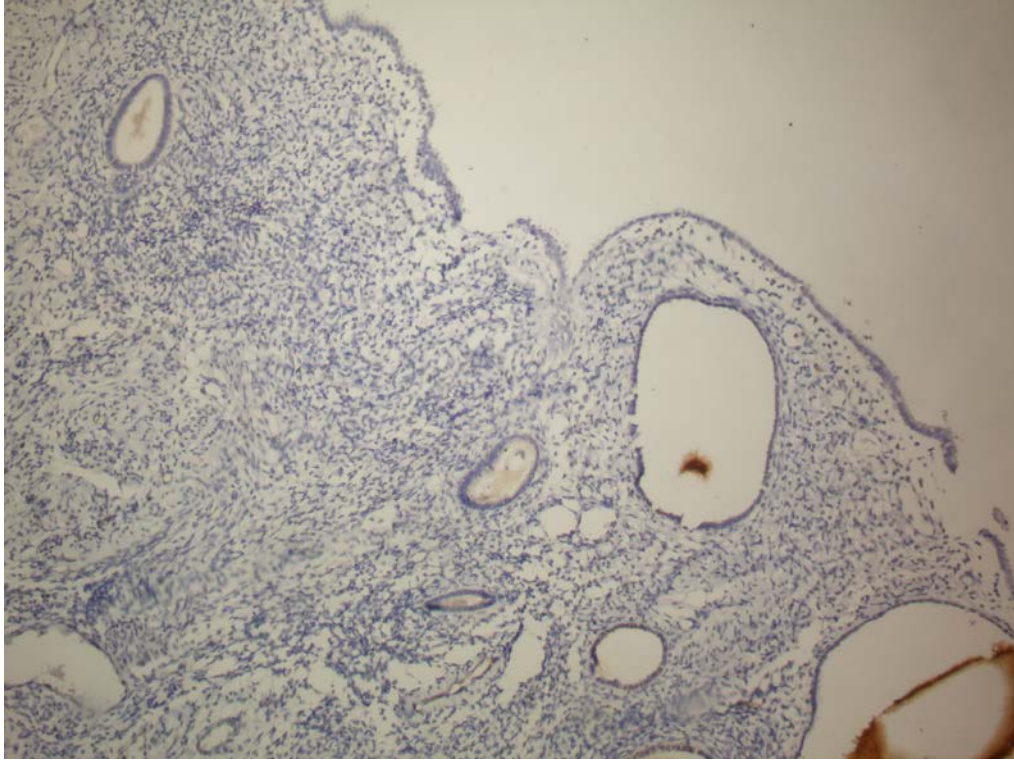
WT1 antikoru ile hücrel ve endotelial boyanmanın gösterildiği proliferatif endometrium (Şekil-9), sekretuar endometrium (Şekil-10), atrofik endometrium (Şekil-11), endometrial polip (Şekil-12) olguları, güçlü vasküler endotel hücrelerinde boyanma saptanan endometrial polip olgusu (Şekil-13) , EİN (Şekil-14) ve endometrioid adenokarsinom (Şekil-15) olgularına örnekler verilmiştir.



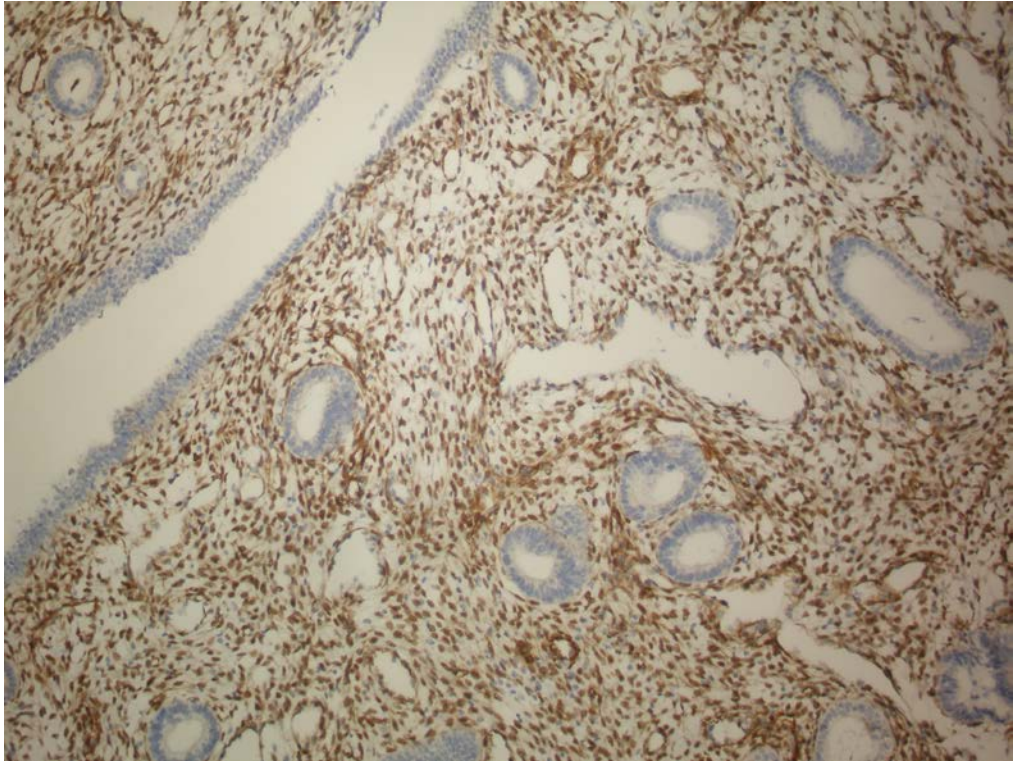
Şekil-9 : Proliferatif fazda WT1 pozitifliği (x40)



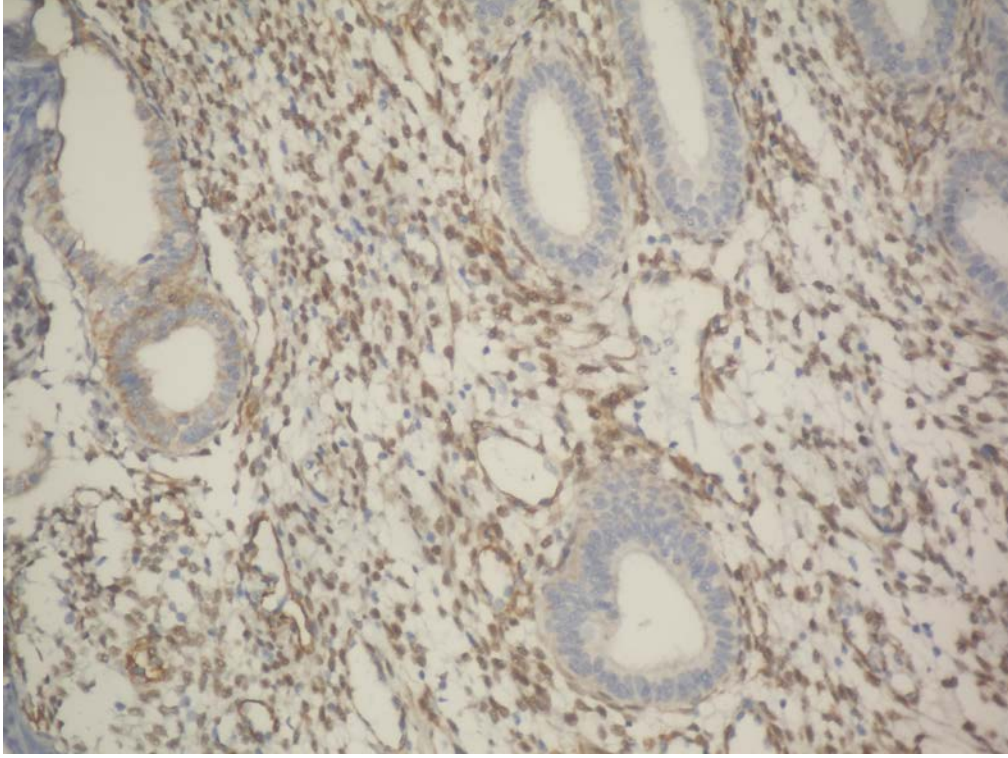
Şekil-10: Sekretuar fazda WT1 pozitifliği (x20)



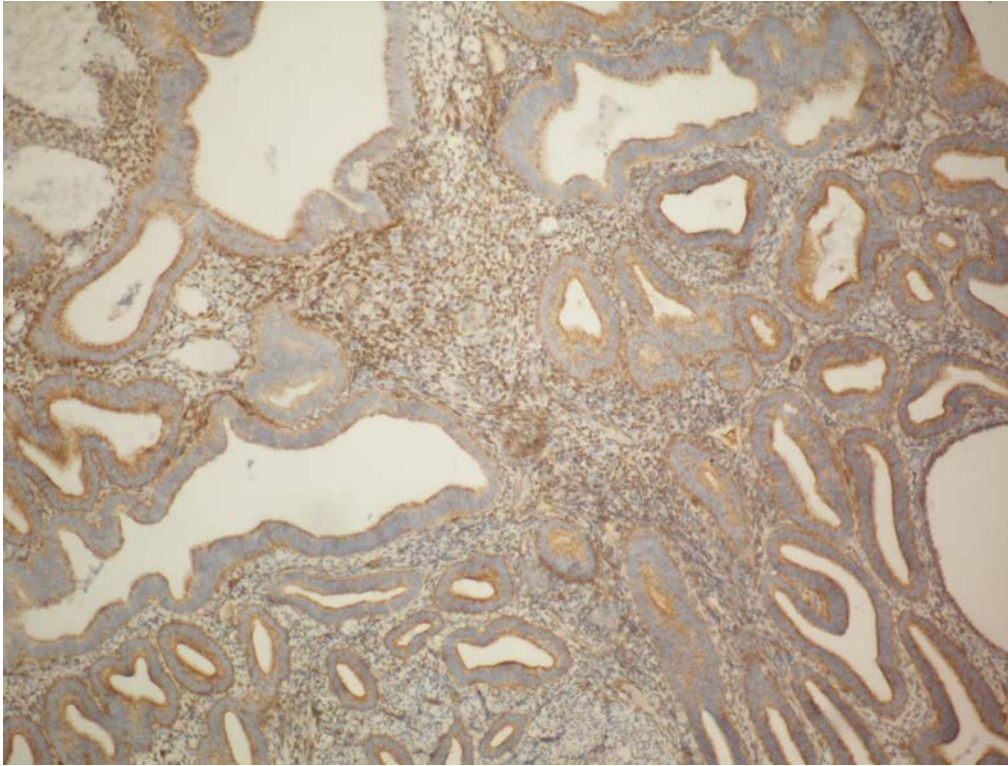
Şekil-11: Atrofik endometriyumda WT1 boyanma negatifliği (x20)



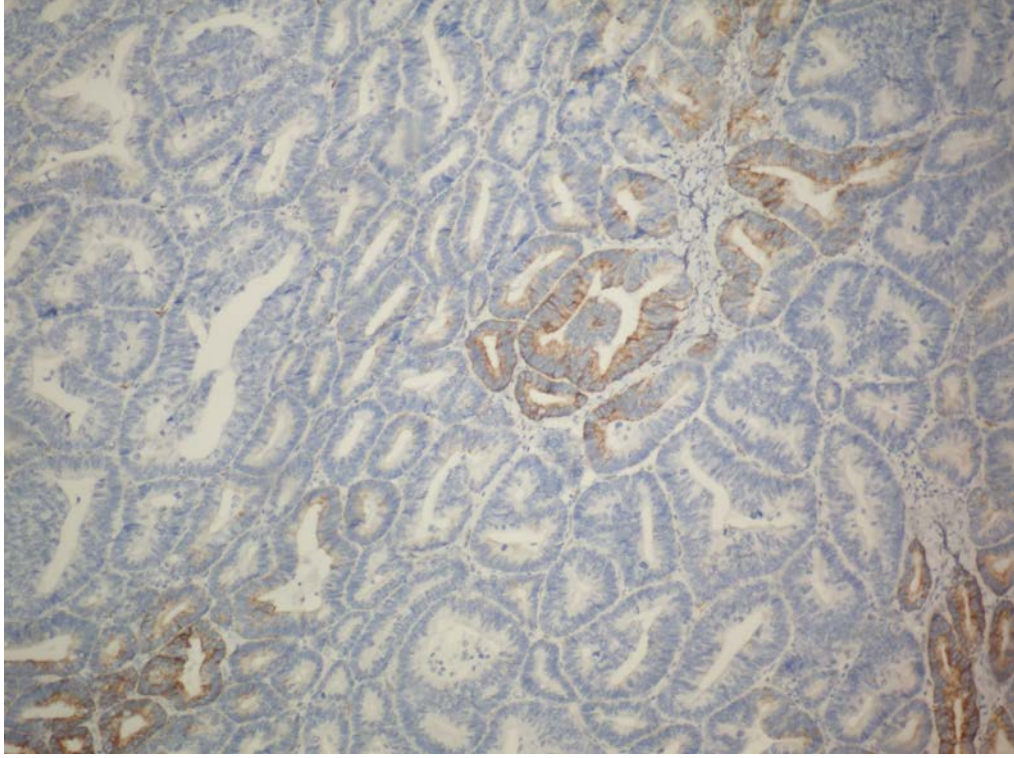
Şekil-12 : Endometrial polipte WT1 pozitifliği (x20)



Şekil-13: Endometrial polipte güçlü vasküler WT1 pozitifliği (x40)



Şekil-14: Endometrial İntraepitelyal Neoplazide WT1 pozitifliği (x20)



Şekil-15: Endometrioid Adenokarsinomda multifokal, güçlü hücresel WT1 pozitifliği (x20)

Olguların hücresel ve vasküler endotelyal boyanma oranları, hasta bazında hücresel ve vasküler endotelyal hücre pozitifliğinin toplamından elde edilen toplam boyanma oranları Tablo-11’de gösterilmiştir.

Tablo-11: Olguların hücresel ve vasküler WT1 boyanma yüzdeleri

Endometrial Histoloji	Hücresel Boyanma	Vasküler Boyanma	Toplam Boyanma
Proliferatif	%100,0	%71,4	%100,0
Sekretuar	%77,8	%88,8	%100,0
Atrofik	%55,5	%11,1	%66,7
Polip	%60,7	%100,0	%100,0
EİN	%100,0	%85,0	%100,0
Karsinom	%66,6	%73,3	%100,0

Benign endometrium, EİN ve endometrioid adenokarsinom gruplarında hücrel ve vasküler endotelial boyanma dereceleri ve toplam boyanma oranları Tablo-12’de gösterilmiştir.

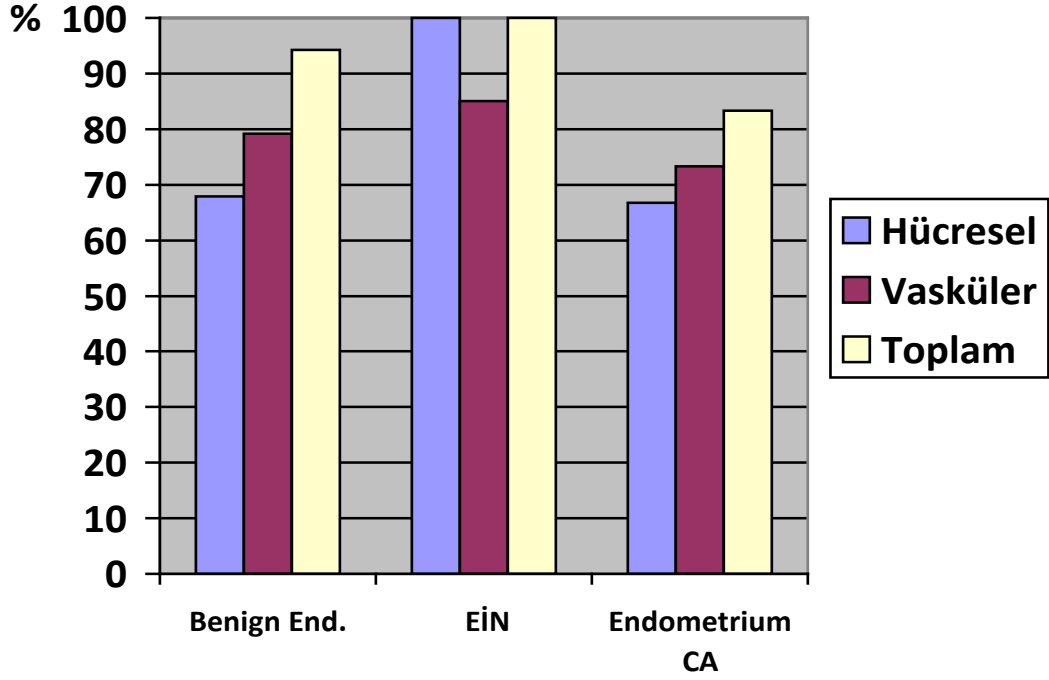
Tablo-12: Benign endometrium, EİN ve endometrium kanseri olgularında WT1 ekspresyonu

	Benign Endometrium	EİN	Endometrium Kanseri
Hücrel Boyanma			
Negatif	17/53 (%32,1)	0	10/30 (%33,3)
Zayıf	12/53 (%22,6)	5/20 (%25,0)	4/30 (%13,3)
Orta	14/53 (%26,4)	8/20 (%40,0)	9/30 (%30,0)
Güçlü	10/53 (%18,9)	7/20 (%35,0)	7/30 (%23,4)
Vasküler Boyanma			
Negatif	11/53 (%20,8)	3/20 (%15,0)	8/30 (%26,7)
Zayıf	4/53 (%7,5)	3/20 (%15,0)	3/30 (%10,0)
Orta	13/53 (%24,5)	2/20 (%10,0)	9/30 (%30,0)
Güçlü	25/53 (%47,2)	12/20 (%60,0)	10/30 (%33,3)
Toplam			
Negatif	3/53 (%5,7)	0	5/30 (%16,7)
Pozitif	50/53 (%94,3)	20/20 (%100)	25/30 (%83,3)

Gruplara göre hücrel boyanma pozitifliği ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmış olup ($p=0,012$), alt grup analizlerinde EİN-benign ve EİN-endometrium kanseri arasında anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,003$).

Gruplar arasında vasküler boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0,608$).

Gruplar arasında toplam boyanma ilişkisine bakıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Şekil-16’da alt gruplarda WT1 hücrel, vasküler ve toplam boyanma grafiksel olarak gösterilmektedir.



Şekil-16: Alt gruplarda WT1 hücresel, vasküler ve toplam boyanmalarının karşılaştırmalı grafiksel olarak gösterilmesi

Endometrioid adenokarsinom olgularında, Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak analiz edildiğinde ER pozitifliği ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,115$, $p=0,120$, $p=0,184$). Yine endometrioid adenokarsinom olgularında PR pozitifliği ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=1,000$, $p=1,000$, $p=1,000$). Endometrioid adenokarsinom olgularında vasküler invazyon varlığı ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (sırasıyla $p=1,000$, $p=0,584$, $p=0,538$).

Endometrioid adenokarsinomda grade artışı ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma artışı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,826$, $p=0,257$, $p=0,71$). Ayrıca artan evre ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma artışı arasında da anlamlı korelasyon saptanmamıştır (sırasıyla $p=0,632$, $p=0,247$, $p=1,00$).

TARTIŞMA VE SONUÇ

Goldstein ve Uzieblo (44) uterus tümörleri ve WT1 pozitifliğini immunohistokimyasal olarak araştıran ilk çalışmayı yayınlamışlardır. Ancak bu çalışmada önceki akciğer, plevra, periton, mezotelyoma ve over kanserlerinde WT1 boyanmasını nükleer olarak değerlendiren çalışmalar baz alınarak nükleer değerlendirme yapılmıştır. Nakatsuka ve ark. (45) WT1 proteininin sitoplazmada yer aldığını açıkça belirtmişlerdir. Yapılan çalışmalarda WT1 proteininin nükleus ve sitoplazma arasında yer değiştirdiği, dolayısıyla WT1 proteininin nükleus ve sitoplazmada saptanabileceği belirtilmiştir (35). Acs ve ark.'nın (41) yaptığı bir çalışmada genital sistem yapılarının seröz, endometrioid, berrak hücreli ve müsinöz kanserlerinde WT1 proteini ekspresyonu immunohistokimyasal olarak araştırılmış, nükleer boyanma değerlendirilmiştir. 16 seröz endometrium kanseri olgusunun 10'unda boyanma saptanırken, 35 endometrioid ve 18 berrak hücreli endometrium kanseri olgularında boyanma saptanmamıştır.

Goldstein ve Uzieblo (44) endotelial WT1 pozitifliğini doku içerisinde mutlak olması gereken bir durum olarak yorumlamış ve boyama sırasında pozitif kontrol olarak kullanmışlardır. Ancak Coosemans ve ark.'nın (39) yaptığı çalışmada damarların hepsinin WT1 ile boyanmadığı saptanmıştır. Kan dolaşımının sağlanması tümöral büyüme için temel etkidir. Dolayısıyla endotelial WT1 pozitifliği immunoterapi için hedef oluşturacaktır.

Bu çalışmada Endometrioid adenokarsinom ve EİN olgularında WT1 proteini ekspresyonu gösterilmiştir. WT1 proteini ekspresyonunu saptamada immunohistokimyasal boyama uygulamasında sadece hücresel boyanma değil, aynı zamanda vasküler endotelial WT1 pozitifliği de dikkate alınmıştır. Hücresel WT1 ekspresyonu değerlendirilirken sitoplazmadaki boyanma dikkate alınmıştır.

Çalışmamızda endometrioid adenokarsinom olgularında hücresel boyanma %66,6, vasküler boyanma %73,3 ve toplam boyanma %100 olarak saptanmıştır. Endometrium kanserinde WT1 genini immunohistokimyasal ve

PCR ile araştıran bir çalışmada ise immunohistokimyasal değerlendirmede Tip 1 endometrium kanserinde huresel boyanma %20,8, vasküler endotelyal boyanma %54,1 ve toplam boyanma %70,8 olarak saptanmıştır (39). Uygulanan metod ve boyama yöntemleri karşılatırıldığında buna neden olan etmenlerden biri çalışmamızda bir kesitin immunohistokimyasal boyanmasından elde edilen verilerin değerlendirilmiş olmasıdır. Goldstein (46), tümörde WT1 ekspresyonunun heterojen olduğunu belirtmiş ve Coosemans ve ark.'nın (39) yaptığı çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak 3 ayrı biopsi kesiti immunohistokimyasal olarak değerlendirilmiş ve ortalama boyanma dikkate alınmıştır. Endometrioid adenokarsinom olgularında immunohistokimyasal WT1 tümöral hücre pozitifliğinin %20,8 ile %58,3 arasında değiştiği saptanmış ve bu durum WT1 ekspresyonunun heterojen olmasına bağlanmıştır.

Coosemans ve ark.'nın (39) yaptığı çalışmayla benzer olarak çalışmamızda proliferatif endometrium, sekretuar endometrium ve endometrial polip olgularında WT1 toplam boyanma oranı %100 saptanırken, postmenopozal atrofik endometrium olgularında toplam boyanma %66,7 olarak saptanmıştır. Proliferatif endometrium, sekretuar endometrium ve endometrial polip ile atrofik endometrium arasındaki bu farklılık estrogen etkisine bağlanmıştır.

Endometrium kanserinde WT1 ve p53 ekspresyonunun araştırıldığı bir çalışmada endometrioid adenokarsinom olgularında WT1 %20 pozitif, p53 %14 pozitif boyanmıştır (40). Artmış WT1 ekspresyonunun yüksek grade ve kötü klinik sonuçlarla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu araştırmanın aksine çalışmamızda endometrioid adenokarsinomda grade ve evre artışı ile vasküler, huresel ve toplam boyanma artışı arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Goldstein (46), endometrial seröz karsinomda WT1 boyanması ile ilgili yapılan çalışmalarda sonuçlar arasındaki farklılığın boyanan ve değerlendirilen dokunun kesit boyutu ve kalınlığından, uygulanan immunohistokimyasal boyama teknikleri arasındaki farklılıktan, farklı skorlama sistemi kullanılmasından ve boyanma için seçilen eşik değerin farklı

olmasından kaynaklanabileceği belirtilmiştir. İmmunohistokimyasal boyama aşamasında antijeni açığa çıkarmak için sitrat tampon veya EDTA tamponun kullanılması ve uygulama süresi, uygulanan antikorun seyreltilme oranı ve uygulama süresi, DAB kromojende bekletilme süresindeki farklılıkların boyama sonuçlarını değiştirebileceği belirtilmiştir. İmmunohistokimyasal protokollerin modifiye edilmeden direk olarak uygulanması beklenmeyen sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir. Çalışmamızda kullanılacak antikor temin edildiğinde (predilue, Wilm's Tümör [WT1] Ab-5 [6F-H2], Thermo Fisher Scientific, Fremont, CA, USA), immunohistokimyasal protokol önerisinde sitrat tampon uygulanması yer almaktaydı. Sitrat tampon ile deneme boyamaları aşamasında pozitif kontrol olarak seçilen Wilms tümör örneği de dahil hücrel ve vasküler boyanmaların zayıf olması nedeniyle sitrat tampon değiştirilerek EDTA tampon kullanılmıştır.

Coosemans ve ark. tarafından (47), terminal dönem seröz endometrium kanseri tanılı bir hastada WT1 mRNA yüklü dendritik hücreler içeren aşının yanıtını araştırılmıştır. Hastanın tümör hücrelerinin %10'unda ve tümör içindeki vasküler endotelial hücrelerin tamamında WT1 pozitifliği saptandı. Haftalık enjeksiyonlar uygulanan hastada 2 enjeksiyon sonrası CA125 düzeyinde azalmanın başladığı, WT1 spesifik T hücresi sayısının 2,5 katına çıktığı saptanmıştır. Ancak yaygın hastalığı olan hastanın 8 ay sonra öldüğü belirtilmiştir. Aşıya bağlı yan etkinin saptanmaması ve klinik veriler ışığında WT1 mRNA yüklü dendritik hücreler içeren aşının endometrium kanseri olgularında uygulanabileceği belirtilmiştir.

Çalışmamızda EİN vakalarında hücrel boyanma %100, vasküler boyanma %85, toplam boyanma %100 olarak saptanmıştır. Hücrel boyanma açısından bakıldığında EİN olgularında, benign endometrium ve malign olgulara göre daha yüksek boyanma oranı saptanırken, vasküler boyanma ve toplam boyanmada gruplar arasında farklılık saptanmamıştır. Yapılan literatür taramasında EİN olgularında WT1 protein ekspresyonunu araştıran bir çalışmaya ulaşılamamıştır.

VKİ ile endometrium kanseri ilişkisini araştıran bir çalışmada VKİ 25 kg/m² üzerindeki kadınlarda VKİ normal aralıkta olan kadınlara göre 2 kat, 30

kg/m² üzerindeki kadınlarda ise 3 kat artmış endometrium kanseri gelişme riski saptanmıştır (15). Çalışmamızda EİN-polip, endometrium kanseri-proliferatif endometrium, endometrium kanseri-polip, atrofik endometrium-polip grupları arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. EİN olgularında ortalama VKİ 31,4 kg/m², endometrium kanseri olgularında 30,8 kg/m² ve atrofik endometrium olgularında 29,2 kg/m² olarak saptanmıştır.

Fortuny ve ark. (17) yaptığı araştırmayla uyumlu olarak çalışmamızda benign endometrium, EİN ve endometrioid adenokarsinom grupları arasında HT sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca benign endometrium olguları, EİN ve endometrioid adenokarsinom gruplarında DM olanlar ile olmayanlar arasında anlamlı fark saptanmış olup endometrium kanseri grubunda DM sıklığı %70, EİN grubunda %20, benign grupta %18,9 saptanmıştır.

Yapılan çalışmaların aksine (14, 18), çalışmamızda benign endometrium, EİN ve endometrioid adenokarsinom grupları ile parite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum çalışma grubundaki hasta sayısının az olmasına bağlanmıştır.

Endometrioid adenokarsinom olgularında ER ve PR pozitifliği ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. ER 15/21 (%71,4) olguda, PR 19/21 (%90,4) olguda pozitif saptanmıştır. Dupont ve ark. (40) endometrium kanseri (berrak hücreli, endometrioid, mikst, seröz, malign mikst müllerian tümör ve diğer) olgularında ER pozitifliğini %29 ve PR pozitifliğini %31 saptamış, ancak ER ve PR pozitifliği ile WT1 boyanması arasındaki ilişki hakkında yorumda bulunmamışlardır.

Çalışmamızda Dupont ve ark.'nın (40) yaptığı araştırmaya benzer olarak endometrioid adenokarsinom olgularında vasküler invazyon varlığı ile vasküler, hücresel ve toplam boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak estrogen etkisindeki proliferatif endometrium, sekretuar endometrium ve endometrial polip olgularında yüksek WT1 boyanma oranı

gösterirken, postmenopozal atrofik endometrium olgularında boyanma oranları daha düşüktür. Çalışmamızda endometrioid adenokarsinom ve EİN olgularının yüksek WT1 boyanma oranları göstermesi nedeniyle bu olgularda, tümör ilişkili antijen olan WT1 proteinini hedef alan immunoterapi uygulanabilir bir tedavi seçeneği olabilir. Bu hipotezi araştırarak ve araştırmamızın verilerini doğrulayacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol* 2000; 76: 287-90.
2. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JPA, Bentley RC, Robboy SJ. The benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26: 103–14.
3. Mutter GL. Diagnosis of premalignant endometrial disease, *J Clin Pathol* 2002; 55: 326-31.
4. Hecht JL, Ince TA, Baak JP, et al. Prediction of endometrial carcinoma by subjective endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis. *Mod Pathol*. 2005 Mar; 18: 324-30.
5. Silverberg SG, Mutter GL, Kurman RJ, Kubik-Huch RA, Nogales F, Tavassoli FA. Tumors of the uterine corpus: epithelial tumors and related lesions. In: Tavassoli FA, Stratton MR (eds). WHO classification of tumors: pathology and genetics of tumors of the breast and female genital organs. 1st edition. IARC Press: Lyon, France; 2003. 221- 32.
6. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of “untreated” hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56: 403-12.
7. Salman MC, Usubutun A, Boynukalin K, Yuce K. Comparison of WHO and endometrial intraepithelial neoplasia classifications in predicting the presence of coexistent malignancy in endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol*. 2010; 21: 97-101.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
9. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2010 www.saglik.gov.tr
10. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010; 60: 277-300.
11. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 10-7.
12. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma, An update, *Ann Diagn Pathol*. 2007; 11: 297–311.
13. FIGO Stages-1988 revision [announcement]. *Gynecol Oncol*. 1989; 35: 125–6.
14. Aplin JD, Fazleabas AT, Glasser SR, Giudice LC, The Endometrium, Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives. In: Mark E, Sherman ME, Lacey JV (eds). *Models of endometrial carcinogenesis*. 2nd edition. United Kingdom: Informa Healthcare; 2008. 813-31.

15. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625–38.
16. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Clinical Gynecologic Oncology*. 7th edition. St. Louis, MO: Mosby; 2007. 153-91.
17. Fortuny J, Sima C, Bayuga S, Wilcox H, Pulick K, Faulkner S, Zauber AG, Olson SH. Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; 18: 1448-56.
18. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Francoise. *Int. J. Cancer*. 2010; 127: 442–51.
19. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*. 2005; 366: 491-505.
20. Bachmann LM, ter Riet G, Clark TJ, Gupta JK, Khan KS. Probability analysis for diagnosis of endometrial hyperplasia and cancer in postmenopausal bleeding: an approach for a rational diagnostic workup. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1–6.
21. Clark TJ, Mann CH, Shah N, Khan KS, Song F, Gupta JK. Accuracy of outpatient endometrial biopsy in the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 784–93.
22. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. The accuracy of endometrial sampling in the diagnosis of patients with endometrial carcinoma and hyperplasia: a meta-analysis. *Cancer* 2000; 89: 1765-72.
23. Dijkhuizen FP, Mol BW, Brolmann HA, Heintz AP. Costeffectiveness of the use of transvaginal sonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. *Maturitas* 2003; 45: 275–82.
24. Litta P, Merlin F, Saccardi C, Pozzan C, Sacco G, Fracas M, Capobianco G, Dessole S. Role of hysteroscopy with endometrial biopsy to rule out endometrial cancer in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *Maturitas*. 2005; 50: 117-23.
25. Orr J, Chamberlain D. ACOG practice bulletin, clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, number 65, August 2005: management of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 413-25.
26. Kinkel K, Kaji Y, Yu KK et al. Radiologic staging in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Radiology* 1999; 212: 711–8.
27. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105: 103-4.
28. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *Int J Gynecol Pathol* 2009; 28: 1-9.
29. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2006; 95: 105-43.

30. Hohenstein P, Hastie ND. The many facets of the Wilms' tumour gene, WT1. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 196–201.
31. Coosemans A, Nik SA, Caluwaerts S, Lambin S, Verbist G, et al. Upregulation of Wilms' tumour gene 1 (WT1) in uterine sarcomas. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 1630-7.
32. Cilloni D, Gottardi E, Messa F, et al. Piedmont Study Group on Myelodysplastic Syndromes. Significant correlation between the degree of WT1 expression and the International Prognostic Scoring System Score in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1988– 95.
33. Sugiyama H. WT1 (Wilms' tumor gene 1): biology and cancer immunotherapy. *Jpn J Clin Oncol*. 2010; 40: 377-87.
34. Amini Nik S, Hohenstein P, Jadidizadeh A, et al. Upregulation of Wilms' tumor gene 1 (WT1) in desmoid tumors. *Int J Cancer* 2005;114:202–8.
35. Niksic M, Slight J, Sanford JR, Caceres JF, Hastie ND. The Wilms' tumour protein (WT1) shuttles between nucleus and cytoplasm and is present in functional polysomes. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 463–71.
36. Oka Y, Tsuboi A, Kawakami M, Elisseeva OA, Nakajima H, et al. Development of WT1 peptide cancer vaccine against hematopoietic malignancies and solid cancers. *Curr Med Chem*. 2006; 13: 2345-52.
37. Casalegno-Garduño R, Schmitt A, Schmitt M. Clinical peptide vaccination trials for leukemia patients. *Expert Rev Vaccines*. 2011; 10: 785-99. Review.
38. Hylander B, Repasky E, Shrikant P, Intengan M, Beck A, Driscoll D, Singhal P, Lele S, Odunsi K. Expression of Wilms tumor gene (WT1) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2006; 101: 12-7.
39. Coosemans A, Moerman P, Verbist G, Maes W, Neven P, Vergote I, Van Gool SW, Amant F. Wilms' tumor gene 1 (WT1) in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2008; 111: 502-8.
40. Dupont J, Wang X, Marshall DS, Leitao M, Hedvat CV, Hummer A, Thaler H, O'Reilly RJ, Soslow RA. Wilms Tumor Gene (WT1) and p53 expression in endometrial carcinomas: a study of 130 cases using a tissue microarray. *Gynecol Oncol*. 2004; 94: 449-55.
41. Acs G, Pasha T, Zhang PJ. WT1 is differentially expressed in serous, endometrioid, clear cell, and mucinous carcinomas of the peritoneum, fallopian tube, ovary, and endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:110–8.
42. Egan JA, Ionescu MC, Eapen E, Jones JG, Marshall DS. Differential expression of WT1 and p53 in serous and endometrioid carcinomas of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2004; 23: 119-22.
43. Heatley MK. WT-1 in ovarian and endometrioid serous carcinoma: a metaanalysis. *Histopathology* 2005; 46: 468.
44. Goldstein NS, Uzieblo A. WT1 immunoreactivity in uterine papillary serous carcinomas is different from ovarian serous carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2002; 117: 541-5.
45. Nakatsuka S, Oji Y, Horiuchi T, Kanda T, Kitagawa M, Takeuchi T, Kawano K, Kuwae Y, Yamauchi A, Okumura M, Kitamura Y, Oka Y,

- Kawase I, Sugiyama H, Aozasa K. Immunohistochemical detection of WT1 protein in a variety of cancer cells. *Mod Pathol.* 2006; 19: 804-14.
- 46.** Goldstein NS. WT-staining in endometrial serous carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23: 405-7.
- 47.** Coosemans A, Wölfel M, Berneman ZN, et al. Immunological response after therapeutic vaccination with WT1 mRNA-loaded dendritic cells in end-stage endometrial carcinoma. *Anticancer Res.* 2010; 30: 3709-14.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda desteğini gördüğüm, beni yönlendiren, tez danışmanım ve değerli hocam Prof.Dr.Hakan OZAN'a, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Şakir KÜÇÜKKÖMÜRCÜ, Prof.Dr.Candan CENGİZ, Prof.Dr.Gürkan UNCU, Prof.Dr.Mehpare TÜFEKÇİ, Prof.Dr.Ahmet ESMER, Prof.Dr.Osman DEVELİOĞLU, Prof.Dr.Tufan BİLGİN, Prof.Dr.Yalçın KİMYA, Doç.Dr.Kemal Özerkan' a, uzmanlarım Uzm.Dr.Bilge ÇETİNKAYA DEMİR, Uzm.Dr.Aral ATALAY, Uzm.Dr.Bariş ATA ve Uzm.Dr.Neriman ÇELİK' e, tez çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen Patoloji Anabilim Dalı' ndan Prof.Dr.Sema BAYKARA, Yrd.Doç.Dr.Özlem Saraydaroğlu, Dr.Fatma Yılmaz Öztürk ve Biyolog Ayşe Akbaş'a , Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Alp Usubütün'e, rotasyonlarım sırasında çalışma fırsatı bulduğum fakültemizin değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan büyük bir keyif, mutluluk ve gurur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, tüm UÜTF Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına, Zübeyde Hanım Doğumevi doktor ve hemşirelerine, her zaman yanımda olan eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yeliz ATİK
BURSA - 2011

ÖZGEÇMİŞ

13 Ekim 1981 tarihinde Zlatograd, Bulgaristan'da doğdum. 1988- 1991 yılları arasında Bulgaristan, Nikola Yonkov Vapsarov İlkokulu'nda okudum. İlköğrenimin diğer beş yılını, 1991'de ailemle Bulgaristan'dan Bursa'ya göç ettikten sonra Zübeyde Hanım İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesinde görerek 2000 yılında mezun oldum. Tıp eğitimini 2000-2006 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İngilizce Tıp bölümünde aldım. 2006 Eylül döneminde Tıpta Uzmanlık sınavı ile başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimimin beşinci yılını doldurdum.