

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ENDOMETRİYAL KARSİNOGENEZDE ÖSTROJEN RESEPTÖR ALT
TİPLERİNİN (ALFA, BETA, GPR30) ARAŞTIRILMASI**

**DR. Hilal ÖZAKINCI
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç. Dr. Duygu KANKAYA**

‘Bu çalışma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi
Koordinatörlüğü tarafından 14L0230007 proje numarası ile desteklenmiştir.’

**ANKARA
2015**

KABUL VE ONAY

ÖNSÖZ

Severek ancak çok da bilmeyerek geldiğim, öğrendikçe daha çok sevdiğim patolojiyi; bana öğreten, sevdiren, bilgi ve tecrübelerini paylaşan tüm hocalarıma çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitiminin son basamağı olan tez çalışması sürecini rahat atlatmamı sağlayan, ihtiyacıma göre arkadaşlık, ablalık, danışmanlık yaparak, yardım ve bilgilerini esirgemeyen hocam Yrd. Doç. Dr. Duygu KANKAYA' ya ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca, büyük bir ailenin ferdi olduğumu hissetmemi sağlayan anabilim dalı sekreterleri, rapor sekreterleri, bölüm görevlileri, arşiv ve kayıt memurları ve tüm patoloji, immünohistokimya, moleküler ve sitoloji laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, her sabah işe gelme isteğimin oluşmasına katkı sağlayan, öğrencilikten kalma güzel günler yaşadığımız, çok şey öğrendiğim arkadaşlarım EK, BİA, SY, AŞE, HK, AC, SA, FA, SKÖ, MM, AFA, AYC, EÖ 'e çok teşekkür ederim.

Son olarak tüm yaşamımda fiziksel ve ruhsal yardımlarına her zaman ihtiyaç duyduğum, desteklerini hep hissettiğim, varlıklarından güç aldığım eşim Gökhan başta olmak üzere tüm dostlarıma ve aileme teşekkür ederim.

Hilal ÖZAKINCI

Şubat 2015

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Uterus ve Endometrium Hakkında Genel Bilgiler	4
2.1.1. Anatomi	4
2.1.3. Lenfatikleri ve Sinirleri	4
2.1.2. Kan Dolaşımı	6
2.1.4. Embriyoloji ve Histoloji	6
2.1.5 Menstrüel Döngü	9
2.1.5.1. Proliferatif Faz	9
2.1.5.2. Sekretuar Faz	10
2.1.5.3. Menstrüasyon	11
2.2. Endometrial Polip	11
2.3. Endometrial Neoplazi	13
2.3.1 Endometrial Hiperplazi	14
2.3.1.1 Tanım	14
2.3.1.2 Sınıflama	14
2.3.1.3 Klinik Özellikler	15
2.3.1.4. Histopatoloji	15
2.3.1.4.1 Atipisiz Endometrial Hiperplazi	15
2.3.1.4.2 Atipik Endometrial Hiperplazi/ EİN	17
2.3.1.5. Prognoz ve Tedavi	19
2.3.2 Endometrial Karsinom	19
2.3.2.1 Epidemiyoloji	19
2.3.2.2 Etyoloji	20
2.3.2.2.1. Hormonlar	20

2.2.3.2.2. Konstitusyonel Faktörler	21
2.3.2.2.3. Diyet	22
2.3.2.2.4. Moleküler ve Genetik Faktörler	22
2.3.2.3. Sınıflama.....	23
2.3.2.3.1. Endometrioid Karsinom	25
2.3.2.3.1.1. Klinik Özellikler	25
2.3.2.3.1.2. Makroskopi	25
2.3.2.3.1.3. Histopatoloji.....	26
2.3.2.3.1.3.1. Dereceleme	28
2.3.2.3.1.3.2. Myometrial invazyon	29
2.3.2.3.1.4.Varyantlar	29
2.3.2.3.1.5. İmmünohistokimya	30
2.3.2.3.1.6. Genetik ve moleküler özellikler	31
2.3.2.3.1.7. Ayırıcı Tanı.....	32
2.3.2.3.2. Müsinöz Karsinom.....	33
2.3.2.3.2.1. Klinik Özellikler	33
2.3.2.3.3.2. Makroskopi	33
2.3.2.3.2.3. Histopatoloji.....	34
2.3.2.3.2.4. Genetik ve Moleküler Özellikle	34
2.3.2.3.2.5. Ayırıcı Tanı.....	34
2.3.2.3.3 Seröz Karsinom	34
2.3.2.3.3.1. Klinik özellikler	34
2.3.2.3.3.2. Makroskopi	35
2.3.2.3.3.3. Histopatoloji.....	35
2.3.2.3.3.4. İmmünohistokimya, Genetik ve Moleküler Özellikler	35
2.3.2.3.3.5. Ayırıcı Tanı.....	35
2.3.2.3.4. Şeffaf Hücreli Karsinom.....	36
2.3.2.3.4.1. Klinik Özellikler	36
2.3.2.3.4.3. Histopatoloji.....	36
2.3.2.3.4.4. İmmünohistokimyasal, Genetik ve Moleküler Özellikler	36
2.3.2.3.4.5. Ayırıcı Tanı.....	37
2.3.2.3.5. Nöroendokrin Tümörler.....	37
2.3.2.3.6. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom	37
2.3.2.3.6.1.Klinik Özellikler.....	37

2.3.2.3.6.2. Makroskopi	37
2.3.2.3.6.3. Histopatoloji.....	38
2.3.2.3.6.4. İmmünohistokimyasal, Genetik ve Moleküler Özellikler	38
2.3.2.3.6.5. Ayırıcı Tanı.....	38
2.3.2.3.7. Mikst Karsinomlar	38
2.3.2.3.8. Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerien Tümör)	39
2.3.2.3.8.1. Klinik Özellikler	39
2.3.2.3.8.2. Makroskopi	39
2.3.2.3.8.3. Histopatoloji.....	39
2.3.2.3.8.4.Genetik ve Moleküler Özellikler	39
2.3.2.3.8.5. Ayırıcı Tanı.....	39
2.3.2.4. Primer/metastaz ayrımı	40
2.3.2.5. Evreleme	40
2.3.2.6. Tanı ve Tedavi	43
2.3.2.7. Prognostik Faktörler.....	44
2.3.Östrojen	45
2.3.1. Yapısı, Görevleri ve Reseptörleri.....	45
2.3.2. Reseptörlerin Yapısı ve Fonksiyonu	46
2.3.2.1 ER α ve ER β	46
2.3.2.2. GPR30 (GPER1).....	48
2.3.2. Östrojenin Etkileri	50
2.3.3. SERM ve Diğer Östrojen Tedavileri	50
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	54
3.1. Olgu Seçimi.....	54
3.2. İmmünohistokimyasal Boyama	54
3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	56
3.4.İstatistiksel Değerlendirme	56
4.BULGULAR	58
4.1. Olgular	58
4.1.1. Genel Bulgular.....	58
4.1.2. Genel Bulgular-Endometrioid karsinom	60
4.1.3. Genel Bulgular-TAM-P.....	61
4.2.İmmünohistokimyasal Bulgular	61
4.2.1.ER α	65

4.2.2.ERβ	66
4.2.3 GPR30.....	66
4.2.4 Polipler arası immünohistokimyasal farklar.....	67
5.TARTIŞMA.....	70
6.SONUÇLAR.....	79
ÖZET	82
SUMMARY	85
KAYNAKLAR.....	88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	: Alfa
AKT	: protein kinaz B, ‘serine/threonine-specific protein kinase B’
β	: Beta
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
E2	: 17 β -östradiol
EGF	: ‘Epidermal growth factor’
EGFR	: ‘Epidermal growth factor receptor’
EİN	: Endometrioid intraepitelyal neoplazi
EP	: TAM kullanmamış hastalara ait endometrial polipler
ER	: Östrojen reseptörü
ESR1	: ‘Estrogen receptor 1’ (ER α ’yı kodlayan gen)
FIGO	: ‘The International Federation of Gynecology and Obstetrics’
FISH	: ‘Fluorescent in situ hybridization’
GA	: Güven aralığı
GPİR	: G protein ilişkili reseptörler
GPR30	: GPER, ‘G protein coupled receptor’
G1	: GPR30 agonisti
G15	: GPR30 antagonisti
IRS	: ‘Immunoreactivity score’
İHK	: İmmünohistokimya
İSH	: ‘In situ hybridization’
MSİ	: Mikrosatellit instabilite
MMP	: Matriks metalloproteinaz
PCR	: ‘Polymerase Chain Reaction’
PI3K	: Fosfoinozitol-3-kinaz

- PKOS** : Polikistik over sendromu
- PR** : Progesteron reseptörü
- SERM** : Selektif östrojen reseptör modülatörü
- TAM** : Tamoksifen
- TAM-P** : TAM kullanan hastaların endometriumunda izlenen polipler

RESİMLER DİZİNİ

Resim 2.1.	Uterusun bölümleri.....	5
Resim 2.2.	Uterusun katmanları.....	7
Resim 2.3.	Endometriumun katmanları.....	8
Resim 2.4.A.	Endometrial gland ve yüzey epiteli	
B.	Myometrial kas demetleri.	8
Resim 2.5.A,B.	Proliferatif endometrium.....	12
Resim 2.6.A.	Sekretuar endometrium	
B.	Subnükleer vakuolizasyon.	12
Resim 2.7.	Kalın duvarlı damarların belirgin olduğu endometrial polip.....	12
Resim 2.8.A,B.	Atipisiz hiperplazi.	16
Resim 2.9.A,B.	Atipik hiperplazi.	
C,D.	EİN.	19
Resim 2.10.	Endometrial kaviteyi dolduran endometrioid karsinomun makroskopik görünümü.....	26
Resim 2.11.A.	Yüzeyel endometrioid karsinom,	
B.	Yaygın myometrial invazyon ve solid büyüme paterni gösteren endometrioid karsinom.	27
Resim 2.12.A.	Glandüler kalabalıklaşma ve kompleksite.	
B.	Skuamöz morül.	27
Resim 2.13.A.	Grade I, B. Grade II, C. Grade III endometrioid karsinom,	
D.	Belirgin atipi gösteren endometrioid karsinom glandı.....	28
Resim 3.1.	Tanı gruplarına ait H&E boyalı kesitler.	57
Resim 4.1.	Her gruptan ER α , ER β ve GPR30 pozitifliği gösteren olgulara ait HE ve İHK boyalı resimler.	62,63

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 2.1.	Geçmişten günümüze DSÖ endometrial hiperplazi sınıflaması.....	14
Tablo 2.2.	Endoservikal/endometrial karsinomun İHK ve moleküler bulgularının karşılaştırılması.....	33
Tablo 2.3.	SERM'lerin etkileri ve tedavide kullanıldığı durumlar.....	51
Tablo 3.1.	Olgu grupları ve sayıları.....	55
Tablo 3.2.	Kullanılan antikörlerin özellikleri.....	55
Tablo 3.3.	Boyanma yaygınlık skoru belirlenmesi.....	57
Tablo 4.1.	Antikörlerin yaygınlık yüzde ortalamaları ve IRS ortanca değerlerinin gruplar arasında dağılımı.....	65
Tablo 4.2.	Poliplerde gruplara göre IRS ortanca değerleri.....	69
Tablo 5.1.	Normal endometriumda ER ekspresyonlarını araştıran çalışmaların özeti.....	73
Tablo 5.2.	Hiperplazi-karsinom sekansında ER α ve ER β ekspresyonlarını araştıran çalışmaların özeti.....	73
Tablo 5.3.	Endometrial karsinomlarda ER α , ER β ve GPR30'un klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini araştıran çalışmaların özeti.....	75
Tablo 5.4.	İlaçların etkisi ve etki ettiği reseptörleri araştıran endometrial karsinom hücre kültürü çalışmalarının özeti.....	77

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Uterus ve komşuluğundaki organlar.....	5
Şekil 2.2.	Uterusun yaş ve doğum sayısına göre farklılıkları.....	5
Şekil 2.3.	Uterusun damarları.....	6
Şekil 2.4.	Endometrial neoplazi gelişim şeması.....	13
Şekil 2.5.	Hiperplaziden karsinom gelişiminde rol oynayan moleküler yollar...	13
Şekil 2.6.	Endojen hormonlar ve endometrial kanser gelişimi.....	22
Şekil 2.7.	Tip I ve II endometrial kanserlerin gelişim yolağı.....	24
Şekil 2.8.	Tip I ve II kanserlerin özelliklerinin karşılaştırılması.....	24
Şekil 2.9.	Endometrioid ve Non-endometrioid karsinom gelişiminde rol oynayan moleküller.....	31
Şekil 2.10.	Endometrial karsinom FIGO 2009 evreleme sistemi.....	42
Şekil 2.11.	ER alfa ve betanın yapısı.	47
Şekil 2.12.	Nükleer östrojen reseptörlerinin direk ve indirek genomik etkileri.....	47
Şekil 2.13.	E2'nin GPR30'a bağlanması ile gerçekleşen olaylar.....	49
Şekil 2.14.	Tamoksifenin endometrial dokudaki etkileri.....	52
Şekil 4.1.	Olguların tanı gruplarına göre dağılımı.....	58
Şekil 4.2.	Gruplara göre probe küretaj materyallerinin hacim ortalamaları.....	59
Şekil 4.3.	Gruplara göre yaşların en düşük ve en yüksek değerleri.	59
Şekil 4.4.	Endometrioid karsinom grubundaki tümörlerin özellikleri.	60
Şekil 4.5.	Tüm gruplarda ER α , ER β ve GPR30 yaygınlıklarının dağılımı.....	64
Şekil 4.6.	ER α , ER β ve GPR30 antikorlarının yaygınlık skorlarının gruplara göre dağılımı.....	68
Şekil 4.7.	Poliplerde yaygınlık skorlarının gruplara göre dağılımı.....	69

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrium karsinomu; dünya genelinde serviks karsinomundan sonra 2. sıklıkta, gelişmiş ülkelerde ise en sık görülen jinekolojik kanserdir. Patogenezleri ve biyolojik davranışları açısından “Tip I” ve “Tip II” karsinomlar olarak 2 gruba ayrılan bu tümörlerin büyük kısmını (%80’ini) tip I karsinomlar oluşturur ve bu grupta yer alan endometrioid tip adenokarsinomalar, östrojen bağımlı olarak endometrial hiperplazi zemininde gelişen, genellikle iyi diferansiye ve daha iyi prognozlu tümörlerdir (1). Tip II karsinomlar (endometrioid dışı- seröz, müsinöz, “clear” hücreli) ise östrojenik uyarı ile ilişkisiz olarak, sıklıkla yaşlılarda, atrofik endometrium zemininde gelişim gösterir ve daha agresif seyreder.

Moleküler çalışmalar, tip I endometrial karsinomların patogenezinde, KRAS, PTEN ve beta-catenin gibi DNA ‘mismatch’ onarım genlerindeki anormalliklerin önemli rol oynadığını göstermiştir(2). En sık görülen moleküler değişikliğin PTEN/PI3K (fosfoinozitol-3-kinaz)/AKT (protein kinaz B, serine/threonine-specific protein kinase B) yolağında gerçekleştiği tesbit edilmiş, ancak buna zemin hazırlayan moleküler olaylar henüz aydınlatılamamıştır (3, 4).

Östrojenin hücre üzerindeki etkisini 2 yoldan gösterdiği belirlenmiştir (5). Uzun sürede ortaya çıkan klasik/genomik etkilerini, nükleer transkripsiyon faktörü özelliğinde olan ER α (östrojen reseptörü alfa) ve ER β (östrojen reseptörü beta) reseptörleri üzerinden gerçekleştirirken; hızlı ortaya çıkan ve genomik olmayan etkilerini son dönemde tanımlanmış bir östrojen reseptörü olan GPR30 (GPER- “G protein-coupled estrogen receptor”) üzerinden sinyal iletim mekanizmalarını uyarak gerçekleştirir.

Östrojen reseptörleri içerisinde ilk tanımlanmış olan ER α , uterusu çok yaygın olarak bulunur ve hücre proliferasyonunda rol oynar. Yıllar sonra keşfedilen ER β reseptörünün ise, uterusu çok daha sınırlı olarak bulunduğu ve genellikle ER α ’nın tersine antiproliferatif etki gösterdiği bildirilmektedir.

Endometriumda ER β ekspresyonunu araştıran bir çalışmada, atipik hiperplaziler ve endometrial karsinomalarda ER β ekspresyonunun normal veya atipisiz hiperplazi gösteren endometriuma oranla azaldığı görülmüş ve ER β reseptörünün antimitojenik/tümör supressor etkisi olduğu ileri srlmştir.(6, 7) Buna karşın pek çok çalışmada endometrial tmroenezde ER β ekspresyon kaybı görülmemiş, hatta ER β 'nın endometrial karsinogeneze tümör indükleyici etkisi üzerinde durulmuştur (8, 9).

GPR30; endoplazmik retikulum ve hücre membranında yerleşimli, aktivasyonu ile intrasellüler kalsiyum mobilizasyonunu sağlayarak, hücre içi ikincil haberci molekülleri ve EGF ('epidermal growth factor') salınımını başlatan bir proteindir ve çeşitli hormon bağımlı kanserlerde (meme, over gibi) ekspresyonu tesbit edilmiştir (10, 11). Endometrial karsinomalarda GPR30 ekspresyonunu araştıran sınırlı sayıda çalışmada çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Bir alışmada GPR30 aşırı ekspresyonunun agresif histolojik subtipler, yüksek derece, ileri evre gibi kötü prognostik parametrelerle ilişkili olduğu belirtilmiş ve GPR30 ekspresyonunun tümör evresi ile birlikte dikkate alındığında, adjuvan tedavinin gerekli olduğu hastaları belirlemede yararlı olabileceği ileri srlmştir (10). Diğer taraftan GPR30 kaybının kötü prognozla ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur.(12). Özellikle hücre kültürlerinde yapılan çalışmalarda E2 (stradiol) ve TAM (Tamoksifen)'in GPR30 reseptörü üzerinden proliferasyonu uyardığı ve GPR30 reseptörünün inhibisyonu ile proliferatif aktivitenin baskılandığı grlmştir (13-15). Bu sonuçlar GPR30 reseptörünün tedavi hedefi olarak gündeme gelmesini sağlamıştır. Ayrıca meme kanseri nedeniyle TAM gibi selektif östrojen reseptör modülatörü (SERM) kullanan hastalarda, bu ilaçların endometrium üzerindeki hiperplazi ve karsinomu tetikleyici etkilerinde GPR30 reseptörünün rol oynadığı vurgulanmaktadır (5, 14).

Çalışmamızda, tip I karsinomların patogenezinde östrojen reseptör alt tiplerinin hangilerinin rol oynadığını araştırmak üzere, normal (proliferatif/sekretuar) endometrium, atipisiz hiperplazi, atipik hiperplazi ve endometrioid tip adenokarsinoma olgularında immünohistokimya (İHK) yöntemi ile ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonu ve bu spektrumda hangi reseptörlerin nasıl değişim gösterdiği, birbirleriyle olan etkileşimleri araştırılmıştır.

Endometrial kanser grubu içinde, bu reseptörlerin ekspresyonunun bilinen prognozlik parametrelerle ile ilişkisi incelmış, prognozlik önemleri değerdendirilmiştir. Ayrıca TAM kullandığı bilinen hastalara ait 15, TAM kullanmayan hastalara ait 15 olmak üzere toplam 30 endometrial polip de değerdendirmeye alınarak, TAM ilişkili endometrial değışikliklerde ve karsinogeneizde bu reseptör alt tiplerinin hangilerinin nasıl rol oynadığı da araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus ve Endometrium Hakkında Genel Bilgiler

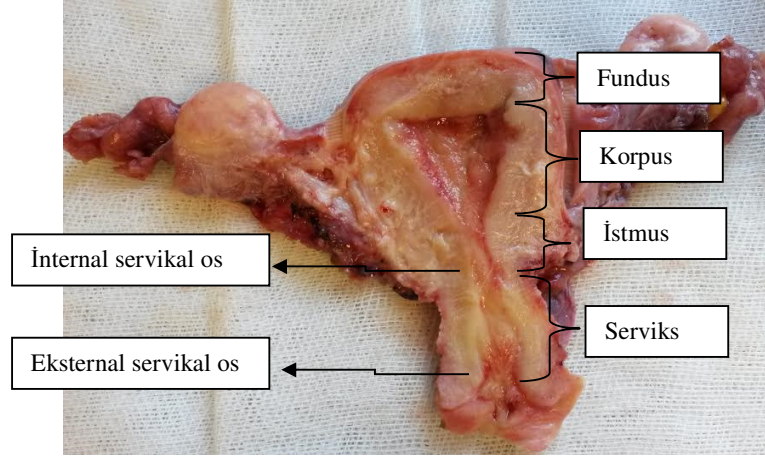
2.1.1. Anatomi

Uterus; doğum yapmamış kadında, 40-100 gram ağırlığında ve 8 santimetre uzunluğunda, periton ile çevrili bir kadın genital organıdır. Doğum yaptıkça ve yapılan doğum sayısı arttıkça uterus boyutları da büyür. İnternal servikal os'un üstündeki üst 2/3 lük kısmı 'korpus uteri', tuba uterinalar ile devam eden kısmı 'fundus', serviks ile bağlantılı olan alt 1/3 kısmı 'istmus veya alt uterin segment'olarak adlandırılır. Vajina ile uterus arasındaki kısma 'serviks uteri' adı verilir.

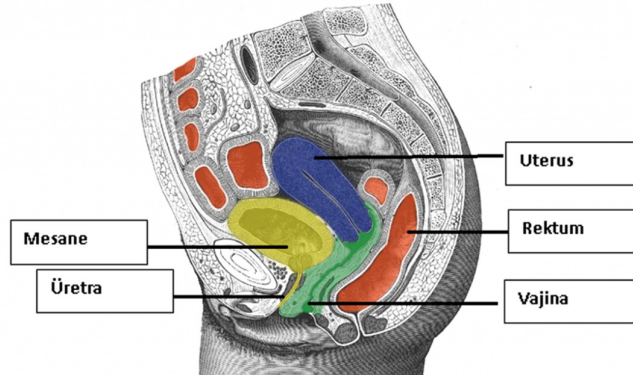
Uterusun büyük kısmını, prepubertal dönemde korpus uteri, postmenopozal dönemde serviks uteri oluşturur. Uterus önde mesane, arkada rektum ile komşudur. Her iki yanda tuba uterinalar aracılığı ile over ile bağlantı kurar. Pelvik duvara broad, uterosakral, round ve kardinal lifler ile bağlanır. Uterus kadınların çoğunda mesane üzerine doğru eğilmiş şekildedir ve bu konuma 'antevert' denir. Nadiren ise rektuma doğru eğilerek 'retrovert' konumda olabilir. Uterin kavite 'endometrium' adı verilen glandüler tabaka ile döşelidir. Endometriumun altında ise 'myometrium' adı verilen düz kas tabakası yer alır. En dışta ise bağ doku ve mezotelden oluşan 'seroza veya adventisya' yer alır.

2.1.3. Lenfatikleri ve Sinirleri

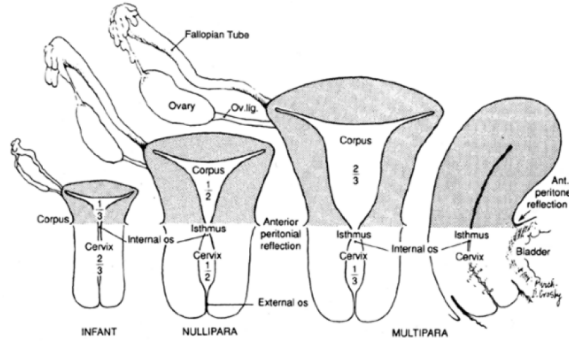
Uterusun lenfatik drenajı parametrial, paraservikal, internal iliak, eksternal iliak, common iliak, periaortik ve inguinal bölgeye doğru olur. Sinirleri pleksus uterovajnalis ve pleksus pelvikus'tan gelir.



Resim 2.1 Uterusun bölümleri.



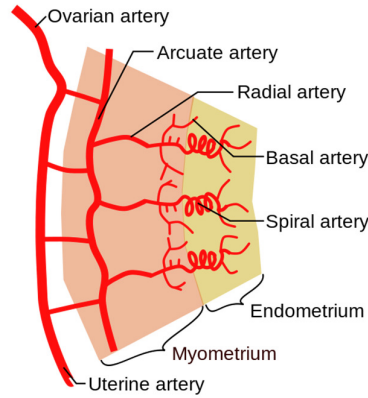
Şekil 2.1 Uterus ve komşuluğundaki organlar.



Şekil 2.2 Uterusun yaş ve doğum sayısına göre farklılıkları- Chard ve ark.(16)

2.1.2. Kan Dolaşımı

Uterus; internal iliak arterin ön dalından çıkan uterin arter ve bir miktarda ovaryan arterden beslenir. Bu iki arter arasında anastomozlaşma yaygındır. Venleri ise arterler ile aynı adlar ile anılırlar. Uterin arter ve ovaryan arterin anastomozlaşması ile oluşan arkuat arterler endometrial kaviteye doğru ilerledikçe sırasıyla; radyal, bazal ve spiral arter adını alır. Menstrüel kanama spiral arterlerin hormonal uyarılara cevaben kasılması ile oluşur.



Şekil 2.3 Uterusun damarları- Robertson ve ark.(17)

2.1.4. Embriyoloji ve Histoloji

Endometrium ve myometrium; parametonefrik (müllerian) kanalların 8. veya 9. haftada birleşmesi ile oluşur. Serviksin embriyolojik kökeni kesinlik kazanmamıştır, müllerian kanal veya ürogenital sinüsten kaynaklandığına dair hipotezler mevcuttur.

Uterus üç katmandan oluşur (Resim 2.2);

- En içte epitel, basit tübüler glandlar ve lamina propriadan oluşan; **endometrium**
- Ortada, en kalın tabaka olan ve kalın kas demetlerinden oluşan; **myometrium**
- En dışta bağ doku ve mezotelden oluşan; **seroza veya adventisya**

Gestasyonun 20. haftasına kadar endometrium; ince bir fibroblastik tabaka ile desteklenen tek sıralı kolumnar epitel ile döşelidir. 20. haftadan sonra epitel myometriuma doğru invajine olur ve glandlar meydana gelir. Endometrium kalınlığı doğumda ortalama 0.5 mm kadardır.

Endometriumun yüzey epiteli tek katlı silyalı kolumnar epiteldir. Gland epiteli; yüzey epiteline benzedi, silyalı hücreler çok azdır. Lamina propria fibroblast ve tip III kollajenden oluşur. Endometrium kabaca bazal ve fonksiyonel olma üzere iki bölüme ayrılır(Resim 2.3);

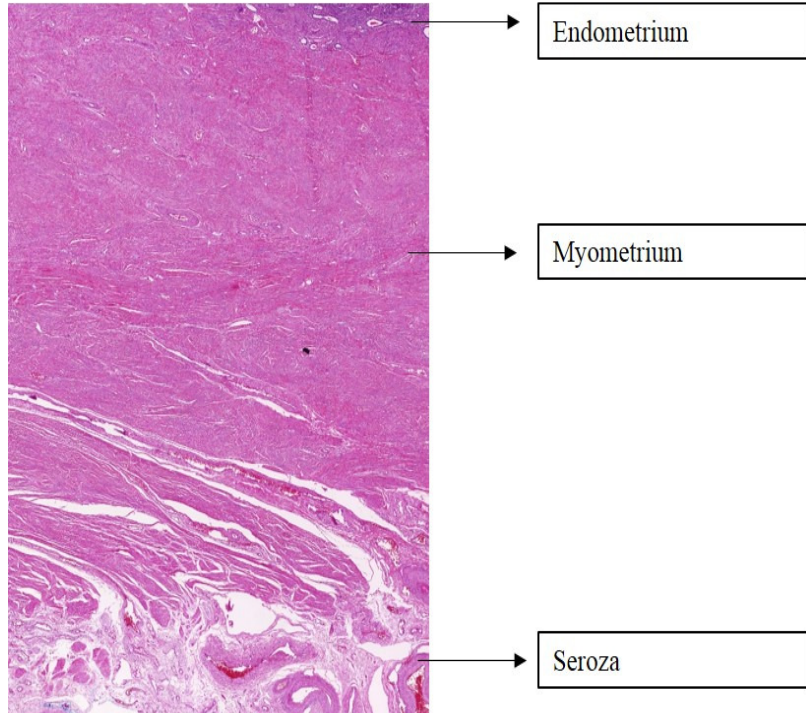
-Glandların başlangıç bölümü ve lamina propriadan oluşan, menstrüel siklusa hemen hiç değişmeyen, alt 1/3 kısmı; *bazal tabaka*

-Yüzey epiteli, glandların kalan kısmı ve lamina propriadan oluşan, her menstrüel döngüde yıkıma uğrayan; *fonksiyonel tabaka*

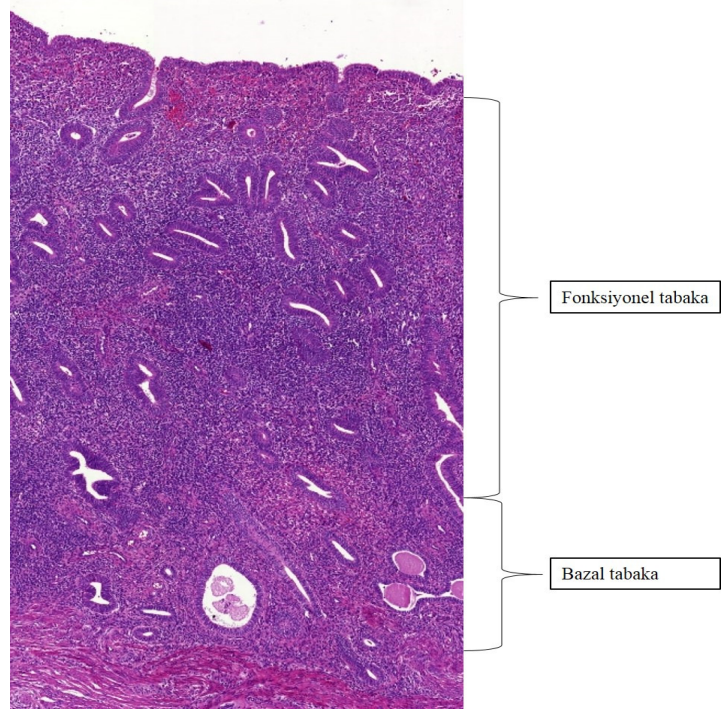
Bazal tabakada; glandlar düzgün sınırlı, yuvarlak görünümündedir ve bazalden yüzeye doğru dik dizilenim gösterirler. Stroma bazalde daha selüler görünümündedir ve fonksiyonel tabakaya göre daha kalın duvarlı spiral arteriollerini içerir.

Fonksiyonel tabakadaki glandlar ve stroma çok farklı görünümde olabilir.

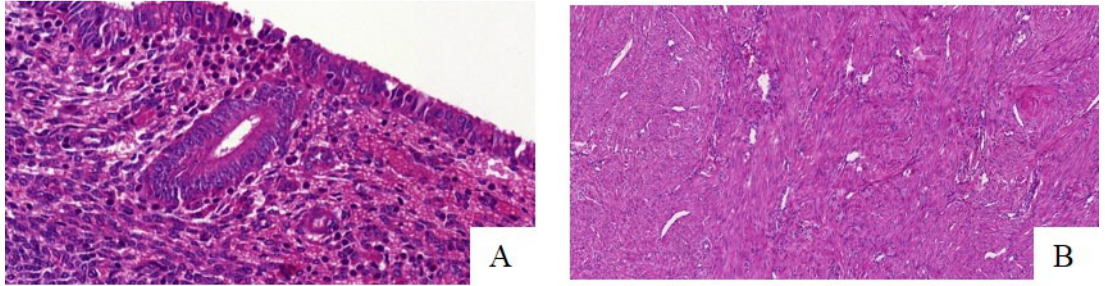
Myometriumun düz kas demetlerini, sınırları iyi belirlenemeyen dört tabaka oluşturur. 1. ve 4. tabaka longitudinal, ortadaki tabakalar ise horizontal liflerden oluşur. Orta tabakalarda ayrıca büyük kan damarları yer alır. Menstrüel siklusa; horizontal kas lifleri kasılarak kanamanın durmasına katkı sağlar. Gebelik sırasında kas liflerinin boyutu ve sayısı artarken, gebelik sonrası normale yakın boyutlara iner.



Resim 2.2 Uterusun katmanları. (X10)



Resim 2.3 Endometriumun katmanları (X50).



Resim 2.4.A. Endometrial gland ve yüzey epiteli (X400),

B. Myometrial kas demetleri (X100).

2.1.5 Menstrüel Döngü

Overden salınan hormonların (östrojen ve progesteron) etkisi ile endometriumda döngüsel değişiklikler meydana gelir. Bu döngü ortalama 28 gün olmakla birlikte süresi, kadından kadına veya aynı kadında aydan aya değişkenlik göstermektedir. Menstrüel döngünün ilk 4-5 gününde endometriumda menstrüasyon izlenir. Döngünün 3. veya 4. gününden itibaren endometriumda proliferasyon başlayıp ortalama 14. güne kadar sürer. Döngünün 14-28. günleri arasındaki faz ise sekretuar fazdır (18).

2.1.5.1. Proliferatif Faz

Endometrium örneklerine bakarak döngünün kaçınıcı gününde olduğu proliferatif fazda bilinemez. Overden salgılanan östrojenin etkisi ile bu fazda glandüler, stromal ve vasküler büyüme gerçekleşir. Endometrium kalınlığı 4-5 mm'ye çıkar. Proliferatif fazda glandlar düzgün sınırlı ve tübüler görünümündedir. Arada tek tük genişlemiş glandlar da görülebilir. Glandlar; küçük nükleol içerebilen, yuvarlak-oval nükleuslu, orta büyüklükte bazofilik sitoplazmalı, yalancı çok katlı kuboidal veya alçak kolumnar epitelden oluşmaktadır. Mitotik aktivite belirgindir. Siklusun 8.-10. günlerinde proliferatif aktivite en belirgindir. Geç proliferatif fazda gland epiteli daha fazla sıralanma gösterir, glandlar daha fazla kıvrımlanır, boyut ve şekilleri değişir, mitozlar artar. Subnükleer vakuoller tek tük seçilmeye başlar. Proliferatif fazda stroma çok yoğun ve selülerdir, ince duvarlı stromal kan damarları yer alır. Stromal hücreler; küçük, oval hiperkromatik nükleuslu, belirsiz sitoplazmalıdır. Hücre sınırları net seçilemez. Stromal hücreler de mitotik olarak aktiftir. Östrojenik etki ile yüzey epitelinde silyalar izlenebilir. Siklus günleri ilerledikçe mitotik aktivite azalır, stromada ödem meydana gelir (19).

2.1.5.2. Sekretuar Faz

Bu faz erken (16-18. günler), orta (19-23. günler) ve geç (24-28. günler) olmak üzere 3 evreye ayrılır. Fazlar arasında keskin geçişler yoktur. Aynı örnekte sekretuar fazın farklı evreleri izlenebilir. Endometrial dokuda görülen değişikliklere bakarak siklus günü tahmin edilebilir. Sekretuar fazda; korpus luteumdan salınan progesteronun etkisi ile; glandüler sekresyon, stromal matürasyon ve vasküler diferansiasyon meydana gelir. Endometrial kalınlık 7-8 mm'ye kadar çıkar.

Erken sekretuar fazda; glandlar tübüler görünümündedir, mitotik aktiviteler izlenebilir. Endometriuma yansıyan ilk ovulasyon bulgusu, ovulasyondan ortalama 36-48 saat sonra özellikle fonksiyonel tabakanın orta kısımlarında görülmeye başlanan, gland epitelinde subnükleer vakuolizasyondur. 17-18. günlerde subnükleer vakuolizasyon fonksiyonel tabakanın tüm glandüler epitelinde belirgin hale gelir. Stroma proliferatif fazdakine benzer şekildedir.

Orta sekretuar fazda, glandüler sekresyon ve stromal ödem belirginleşir. Gland epitelinde supranükleer vakuolizasyon ve lümende sekret görülmeye başlar. Luminal sekresyon sadece sekretuar fazda değil hiperplazi gösteren veya neoplastik endometriumda da izlenebilir. Orta sekretuar fazda artık mitotik aktivite seçilemez. Spiral arterler belirgin hale gelir. Stromal hücrelerin eozinofilik sitoplazmaları göze çarpmaya başlar ve hücreler 'predesidual hücreler' adını alır.

Geç sekretuar fazda; glandüler sekretuar aktivite de azalma başlar, glandlarda testere dişi görünümü meydana gelir, predesidual stromal değişiklikler başlar. Predesidual hücreler nadiren içsi veya taşlı yüzük hücreli görünümde olabilir. 26-27. günlerde predesidual hücrelerde mitozlar görülmeye başlar. Stroma da lenfositik ve nötrofilik infiltrasyon izlenir. Sekretuar fazın son günlerinde glandlar, arada stroma bırakmayacak şekilde birbirine yaklaşır. Glandlardaki hipersekretuar görünüm 'Aries-Stella' etkisini düşündürebilir. Stromadaki iltihabi infiltrasyon, endometrit; glandlarda artış, hiperplazili endometrium; hipersekretuar görünüm gebelik etkisi ile karıştırılmamalıdır. Menstrüasyondan önceki günlerde apoptotik aktivite, küçük damarlarda fibrin trombüsleri ve stromada eritrosit ekstrasvazasyonu izlenebilir.

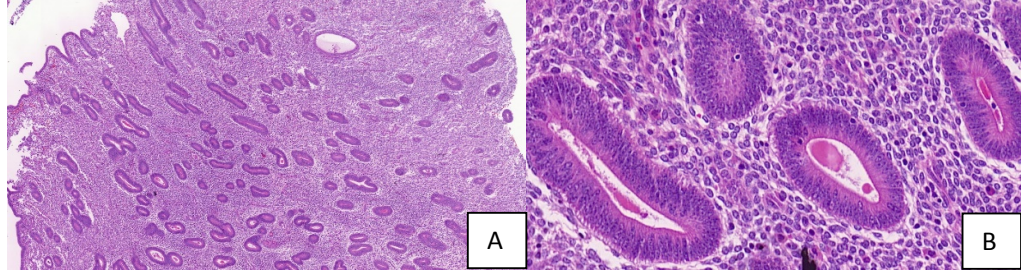
2.1.5.3. Menstrüasyon

Menstrüasyon fazı ortalama 4 gün sürer. Bu fazda glandüler ve stromal yıkım meydana gelir. Stromal hücrelerde predesidual görünüm kaybolur. Nekrotik debriler, nötrofilik infiltrasyon, interstisyel hemoraji ve fibrin depozitleri görülür. Stromada ve glandlarda apoptotik cisimler izlenmeye başlar. Bazen stroma tamamen yıkılır ancak glandüler yıkım belirgin olmaz, stromadan fakir glanddan zengin bu görünüm hiperplazi ile karışabilir. Gland epiteli yüzeyde mikropapiller bir görünüm oluşturabilir ve bu görünüm ‘papiller sinsityal metaplazi’ adını alır. Bu durum metaplaziden çok yıkıma ikincil bir rejenerasyondur.

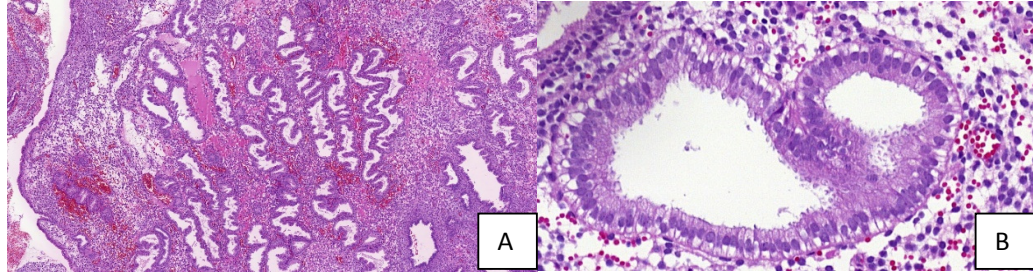
2.2. Endometrial Polip

Endometriumun; benign, sesil veya pedinküle, çeşitli oranlarda gland, stroma ve damar içeren lezyonudur (20). Reprodüktif çağın geç dönemlerinde veya postmenapozal kadınlarda sık görülür. Anormal uterin kanama nedeni ile endometrial örnekleme yapılan kadınların %25’inden fazlasında saptanır. Çalışmalarda poliplere %25-33 oranında hiperplazi, %1-2 oranında karsinomun eşlik ettiği bildirilmektedir (21). Polip zemininde gelişen karsinomlar arasında seröz karsinom sık olarak görülmektedir (22).

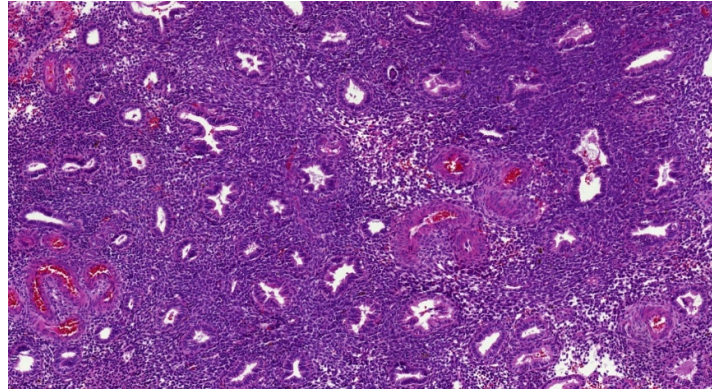
En sık fundusta görülür. 0.3-12 cm arasında değişen boyutlara sahiptir. Histopatolojik incelemelerde glandlar kistik ve/veya metaplastik olabilir. Glandüler kalabalıklaşma görülebilir. Hücresel özellikler normal endometriuma benzer özelliktedir. Stroma fibrotik ve selülerdir. Sıklıkla kalın duvarlı damarlar bulunur. Glandüler kalabalıklaşma nedeni ile sıklıkla hiperplazi ile karışabilir. Polip tanısı verilirken atipi olmadığı sürece endometrial hiperplazinin tanıya eklenmemesi önerilmektedir. Tedavi polipektomidir (23).



Resim 2.5.A,B Proliferatif endometrium (X50,X400).



Resim 2.6.A Sekretuar endometrium (X50), **B.** Subnükleer vakuolizasyon (X400).

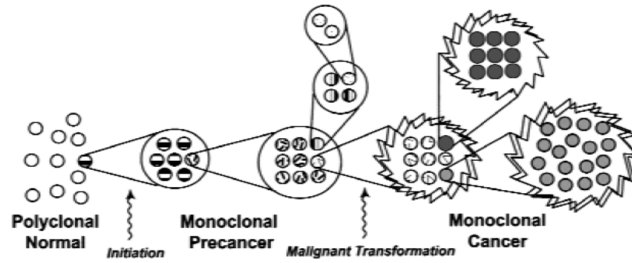


Resim 2.7 Kalın duvarlı damarların belirgin olduğu endometrial polip (X100).

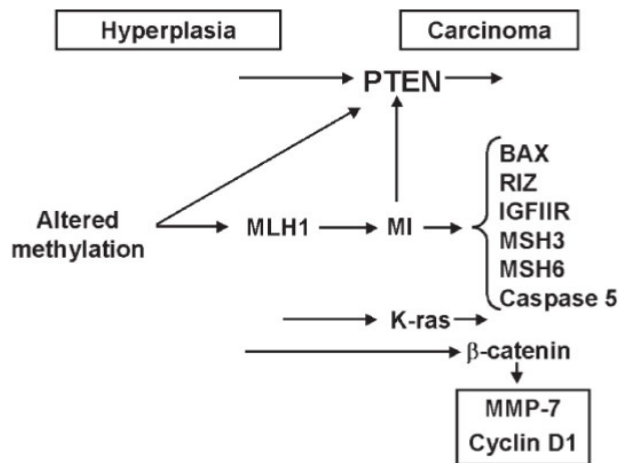
2.3. Endometrial Neoplazi

Endometrial neoplazi terimi; endometrial hiperplaziden başlayarak endometrial karsinoma kadar ilerleyen morfolojik spektrumu tanımlar. Bu sekansta poliklonal normal endometrial dokudan, monoklonal kanserli dokuya giden ara basamaklar mevcuttur. Poliklonal zeminde, genetik veya çevresel bir sebepten ötürü monoklonal bir proliferasyon başlar, ancak bu durum endometrial polipler gibi birçok benign durumda da meydana gelebilir. Üzerine DNA'yı bozan bir uyarı daha eklenirse malign transformasyon meydana gelir (24).

Bazı kişisel özellikler de hiperplazi-karsinom sekansında uyarılmaya neden olur. Bunlar; beden kitle indeksinin yüksek olması, obezite, ekzojen hormon kullanımı, anovulatuvar sikluslar ve hiç doğum yapmamış olmadır. Tüm bu faktörler progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyeti sonucu risk artışına neden olmaktadır.



Şekil 2.4. Endometrial neoplazi gelişim şeması-Mutter ve ark.(24)



Şekil 2.5. Hiperplaziden karsinom gelişiminde rol oynayan moleküler yollar-Prat ve ark.(25)

2.3.1 Endometrial Hiperplazi

2.3.1.1 Tanım

Endometrial hiperplazi; düzensiz şekil ve boyuttaki glandların proliferasyonu sonucu, proliferatif faza oranla gland/stroma oranında artış olarak tanımlanır.

2.3.1.2 Sınıflama

Hiperplazi ilk defa 1975 yılında yayınlanan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kitabında kistik glandüler, adenomatöz ve atipik olmak üzere 3 alt grup olarak tanımlanmış, 1994 yılında yayınlanan DSÖ kitabında gland yapısı ve gland epiteli atipisi göz önünde bulundurularak basit atipisiz, kompleks atipisiz, basit atipik ve kompleks atipik olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. Ancak rutin kullanımda, 1994'te tanımlanan hiperplazi kriterlerine uyarak verilen tanılarda patologlar arası uyumun az olduğu fark edilmiş, gland yapısından çok sitolojik atipinin prognostik önemi olduğu ortaya konmuş, 1999 ve 2000 yıllarında Avrupa ve ABD'de yapılan ortak çalışmalar sonucunda 4 alt kategorinin 'hiperplazi ve EİN (Endometrioid intraepitelyal neoplazi)' olarak 2'ye indirilmesi önerilmiştir (24, 26). DSÖ'nün 2014 yılında yayınlanan 'Kadın Genital Sistem Tümör Sınıflaması' kitabında hiperplazi; atipisiz hiperplazi ve atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır.

Tablo 2.1. Geçmişten günümüze DSÖ endometrial hiperplazi sınıflaması.

DSÖ 1975	DSÖ 1994/2000	DSÖ 2014
-Kistik glandüler hiperplazi	-Endometrial hiperplazi Basit/Kompleks	-Atipisiz endometrial hiperplazi
-Adenomatöz hiperplazi	-Atipik endometrial hiperplazi Basit/Kompleks	-Atipik endometrial hiperplazi/ Endometrioid intraepitelyal neoplazi
-Atipik endometrial hiperplazi		

2.3.1.3 Klinik Özellikler

Batı toplumlarında her yıl 150.000-200.000 kadın endometrial hiperplazi tanısı almaktadır. Hiperplazi, anovulatuvar menstrüel sikluslar nedeni ile perimenapozal dönemde sık görülmektedir. Reprodüktif çağda, polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar dışında nadirdir. Endometrial hiperplazinin en sık bulgusu anormal uterin kanamadır, ancak hastalar asemptomatik de olabilmektedir. Postmenapozal kadında anormal uterin kanamaların en önemli nedenlerinden biridir. İnfertilite nedeni ile araştırılan hastalarda veya postmenapozal hormon tedavisi planlanan hastalarda tedavi öncesi yapılan endometrial örneklemelerde tesadüfen saptanabilir (18, 19). Etiyolojide rol oynayan en önemli faktör progesteron ile karşılanmamış endojen veya ekzojen östrojendir. Endojen östrojen artışının en sık nedenleri; anovülasyon, PKOS'lu kadınlarda androjenlerin periferik yağ dokuda östrojene dönüşmesi ve over salgılayan tümörlerdir. Ekzojen östrojen artışı ise sıklıkla hormon replasman tedavisi alan veya yüksek östrojen içerikli oral kontraseptif kullanan kadınlarda görülmektedir. 789 endometrial kanser tanılı hastada, perimenapozal dönemde hormon replasman tedavisi alıp almadığını sorgulayan ve 3368 kontrol vakası ile farkları araştıran bir çalışmada; 5 yıl ve üzeri, günde 1-2 mg östriol alan kadınlarda, hiç ilaç kullanmayanlara göre endometrial hiperplazi riskinin 8.3 (%95 GA(güven aralığı):2.0-4.4), endometrial karsinom riskinin 3 (%95 GA:4-17.4) kat arttığı bulunmuştur (27).

2.3.1.4. Histopatoloji

Endometrial hiperplazi makroskopik olarak her zaman fark edilemeyebilir, endometrial dokuda diffüz kalınlık artışına veya fokal polipoid görünüme neden olabilir. Hiperplazi tanısı dokunun volümü ile değil, histopatolojik bulgular ile verilir.

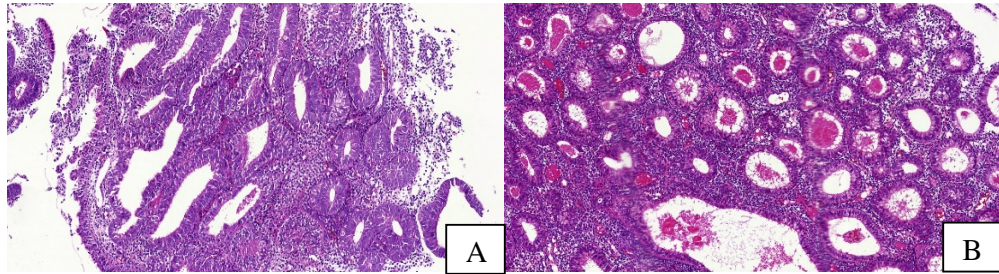
2.3.1.4.1 Atipisiz Endometrial Hiperplazi

Normal (siklik) endometriuma göre gland ve stroma miktarında artış görülür. Proliferatif fazdaki glandüler epitele benzer şekilde yalancı çok katlı epitel ile döşeli, farklı şekil ve boyutlarda, yuvarlak ve tübüler, bir kısmı kıvrıntılı ve kistik genişleme gösterebilen glandlar izlenir.

Kistik genişleme gösteren glandların çok olduğu görünüm ‘İsviçre peyniri benzeri hiperplazi ‘ olarak adlandırılır. Glandlar da yapısal anomaliler ve lümene doğru papiller yapılanmalar izlenir. Mitoz ve apoptozlar sıktır.

Stroma; geç proliferatif fazdakine benzer şekilde selülerdir, bir kısmı tromboze genişlemiş kan damarları içerir. Epitelde skuamöz, silyalı, şeffaf hücreli metaplaziler; stromada köpüksü histiositler görülebilir. Glandlar kalabalıklaşarak, aradaki stromaya bası yapıp, sırt sırta vermeye başlayabilirler. Eski DSÖ sınıflamalarında bu görünüm ‘kompleks atipisiz hiperplazi’ olarak adlandırılmıştır. Ancak bu görünüm yeni sınıflamada gland yapısı ister basit ister kompleks olsun, atipi bulunmadığı sürece, atipisiz hiperplazi grubuna dahil edilmiştir. Endometrial poliplerde de glandlar kalabalık ve kompleks yapıda izlenebilirler. Bu görünüm hiperplazi lehine yorumlanmamalı, dokunun polipoid görünüp görünmediği, polipte beklenen kalın duvarlı vasküler yapıların olup olmadığı, izlenen kalabalıklaşmanın fokal mi diffüz mü olduğu ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (28).

Hiperplazi kriterlerini tam taşımayan, egzajere proliferatif aktivitenin görüldüğü, gland/stroma oranı korunan, ancak glandların irregüler olduğu durum ‘*düzensiz proliferatif endometrium*’ olarak adlandırılır. Sıklıkla anovulasyon sonucu aşırı östrojenik uyarılma ile oluşur ve hiperplazi ile karışır (29, 30). Kronik endometritlerde görülen reaktif glandüler değişiklikler de hiperplazi olarak yorumlanmamalıdır. Stromada plazma hücrelerinin varlığı, stromal hücrelerde işileşme, ödem ve yüzey epitelinde nötrofil varlığı endometrit lehinde değerlendirilmelidir (28).

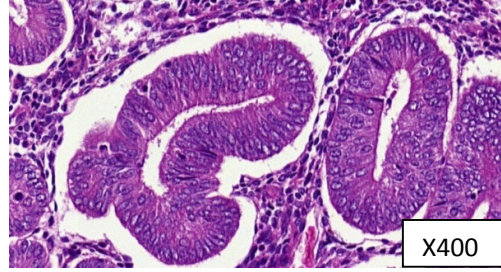


Resim 2.8.A,B Atipisiz hiperplazi (X100, X100)

2.3.1.4.2 Atipik Endometrial Hiperplazi/ EİN

Endometriumda atipi;

- nukleositolazmik oran artışı
- nükleer büyüme
- kromatinde kabalaşma ve yığılma
- nükleer membran düzensizliği
- nükleol belirginliği



- polarite kaybı

- nükleer hiperkromazi veya bazı hücrelerde kromatinin nükleer membran çevresinde yoğunlaşması sonucu nukleusta veziküler görünüm olarak tanımlanır (29).

Atipi fokal veya diffüz olabilir.

Atipik hiperplazide glandlar çoğunlukla kompleks yapıdadır, dallanma, kalabalıklaşma, sırt sırta verme sıklığı.

EİN; endometrial epitelde fokal olarak başlayıp, zamanla yayılarak karsinoma ilerleyen ve karsinomda görülen moleküler değişiklikleri taşıyan monoklonal bir proliferasyon olarak tanımlanmıştır. Endometrial biyopsilerde görülme sıklığı ortalama %1 dir (31). EİN'de %60 oranında PTEN mutasyonu ve %44 oranında PAX2 mutasyonu mevcuttur (30, 32). 2000 yılında yayınlanan DSÖ kitabında EİN, hiperplazi sınıflamasında yer almamış, ayrı bir başlık altında tanımlanmıştır.

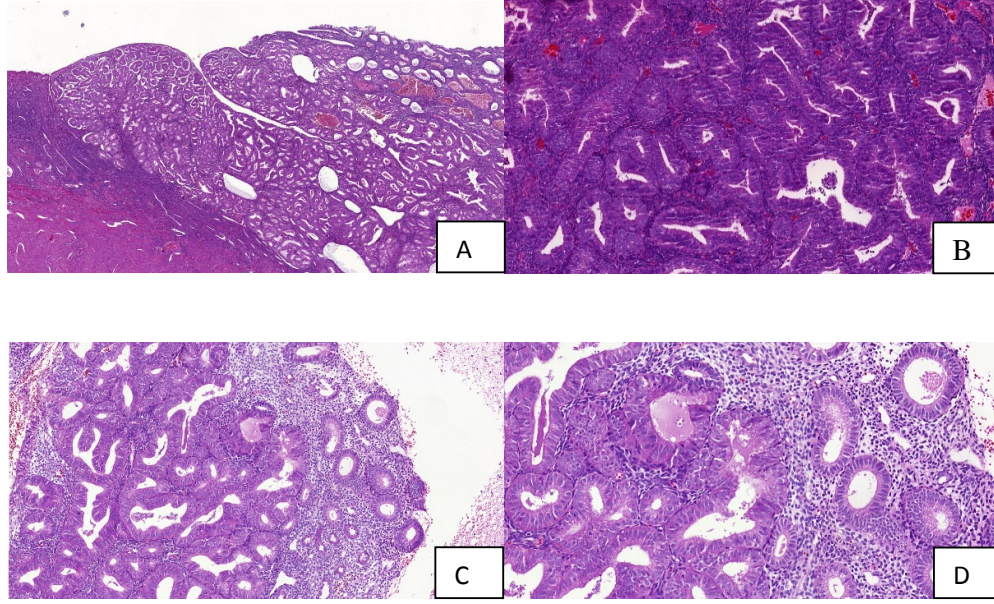
2000 yılında yayınlanan DSÖ kitabında tanı için şu kriterler kullanılmıştır;

1. Gland stroma oranının artması (literatürlerde gland oranının %55'ten fazla olması olarak ifade edilmektedir.)
2. Çevre dokuya göre sitolojik atipisi çok belirgin bir odak halinde olması
3. Lezyon çapının en az 1 mm olması
4. Karsinomun veya benzer morfolojiye sahip benign lezyonların (sekretuar endometrium, polip vb.) dışlanması

Günümüze kadar EİN tanısını bazı patologlar kullanmış, kalanlar ise hiperplazi sınıflamasını kullanmaya devam etmiştir. Ancak son yayınlanan DSÖ (2014) kadın genital sistemi tümörleri sınıflaması kitabında atipik hiperplazi ile EİN aynı antite olarak anlatılmıştır. Bu terminolojinin kullanılıp/kullanılmaması konusunda hala fikir birliği oluşmamış, çalışmalarda atipik hiperplazi ile EİN'in aynı lezyon olmadığı, hatta EİN kategorisine uyan ancak atipisiz hiperplazi kategorisinde yer alan vakaların varlığı da bildirilmiştir (33, 34). Bazı çalışmalarda eski DSÖ sınıflamasının (atipisiz/atipik hiperplazi) veya EİN terminolojisinin kullanılması, eşlik edebilecek bir kanseri tanımda sensitivite ve negatif prediktif değerinin benzer olduğu bulunmuştur (34). Ancak EİN terminolojisinin kanseri öngörmede pozitif prediktif değerinin daha yüksek olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur (35). Bunun yanında EİN kriterlerinin, atipik hiperplazi kriterlerine göre daha az subjektif olduğu, bu nedenle EİN tanısında patologlar arası tanı uyumunun yüksek olduğunu ortaya koyan çalışmalarda mevcuttur (36).

Atipik endometrial hiperplazi tanılı kadınlarda kanser gelişim riski normal popülasyona göre 7.4 kat artmıştır (33). EİN tanısı alan hastaların 1/3'ünde ilk 1 yıl kansere progresyon olmaktadır. EİN tanılı hastalarda hiperplazi tanılı hastalara göre karsinom riski ilk 1 yıldan sonra 45 kat artmaktadır (37).

EİN tanısı koymadan önce karsinom kesinlikle dışlanmalıdır. Neoplastik hücrelerin solid adalar oluşturması ve arada stroma bırakmayacak şekilde kribriform yapılanma, lezyonun boyutundan bağımsız şekilde, karsinom lehine yorumlanmalıdır. EİN'i taklit edebilecek; reperatif endometrium, metaplazi, endometrial yıkım, sekretuar endometrium, aşırı östrojenik uyarılma ve polip gibi benign patolojilerin de akılda tutulması gerekmektedir (37).



Resim 2.9.A,B Atipik hiperplazi (X20, X100).**C,D** EIN (X100, X200).

2.3.1.5. Prognoz ve Tedavi

Atipisiz hiperplazilerde kansere ilerleme riski %1-3'tür. Atipik hiperplazi tanısı konulan ve 1 yıl içinde histerektomi yapılan kadınların 1/3 –1/4 'ünde invaziv kanser bulunmaktadır. Atipik hiperplazi tanısı alan kadınlarda histerektomi materyalinde karsinom bulunma oranı %26.5-52.5 arasındadır (33, 38). Uzun dönem takiplerde invaziv kanser riskinin 14-45 kat kadar arttığını bildiren yayınlar da mevcuttur (39).

Atipisiz hiperplazilerde hormonal tedavi yeterli olarak görülmektedir.

Atipik hiperplazilerde tedavi kararı, hastanın yaşı ve fertilite istemine bağlı olarak verilir. Atipik hiperplazilerde, invaziv kanser bulunma olasılığı yüksek olduğu için, tercih edilen tedavi yöntemi histerektomidir. Fertilite istemi olan genç kadınlarda veya cerrahiye kaldıramayacak yaşlı kadınlarda alternatif hormonal tedaviler (progesteron) uygulanır (40).

2.3.2 Endometrial Karsinom

2.3.2.1 Epidemiyoloji

Endometrial karsinom; gelişmiş ülkelerde, kadın genital sisteminin en sık invaziv tümörü ve meme, kolorektal ve akciğer kanserinden sonra kadınlarda en sık tanı konulan 4. kanserdir (25, 41).

Türkiye Kanser Dairesi Başkanlığı'nın 2009 verileri ve Avrupa Birliği kanser verilerinde endometrium kanseri serviksten daha sık olmakla birlikte, tüm Dünya verileri göz önüne alındığında serviks kanseri endometrium kanserinde daha sık görülmektedir.

Hastaların çoğu postmenapozal dönemde olup, %25'i premenapozal dönemde ve %4'ü 40 yaş altındadır (42). Türkiye Kanser Dairesi Başkanlığı'nın 2009 verilerine göre, Türkiye'de endometrium kanseri en çok 55-70 yaş arasında görülmektedir (43). Dünyada her yıl ortalama 150.000 kadın endometrial kanser tanısı almaktadır. İnsidansı bölgeden bölgeye değişmektedir, en yüksek insidans Kuzey Amerika (24.3/100.000) ve Avrupa'dadır (41). Türkiye de 2004 yılında insidans 7.4/100.000 iken 2009 yılında 9.3/100.000'e çıkmıştır. Beyaz ırkta daha sıktır, ancak zencilerde yüksek riskli kanserlerin daha sık olmasına bağlı ölüm oranı daha yüksektir (44). Her yıl 10.000 kadın endometrial kanser nedeni ile hayatını kaybetmektedir.

Olguların %75'i erken evrede (FIGO 'The International Federation of Gynecology and Obstetrics' evre I-II) tanı almaktadır (44). 2009 verilerine göre Türkiye'de, tanı anında endometrium kanserlerinin %72.6'sı lokalize dönemde olup, %21.8'i bölgesel ve %5.6'sı metastatik yayılım göstermektedir. Erken evrede 5 yıllık sağkalım %74-91 iken, ileri evrede (FIGO evre III-IV) sağkalım oranları %20'lere düşmektedir (41). 2009 Türkiye verilerine göre endometrium kanserlerinde ortalama sağkalım süresi 51 aydır (43).

2.3.2.2 Etiyoloji

2.3.2.2.1. Hormonlar

Progesteron ile dengelenmemiş, endojen veya ekzojen östrojen maruziyeti endometrium kanseri için bilinen en önemli risk faktörüdür. Hormon replasmanı amacı ile ekzojen östrojen kullanımı daha çok perimenapozal veya postmenapozal dönemde olmaktadır ve bu dönemde kullanılan östrojen hormonları endometrial kanser riskini 2-20 kat artırmaktadır (44). Ayrıca meme kanseri nedeni ile SERM kullanan kadınlarda, bu ilacın endometrium ve kemik dokusunda agonistik etkisi olması nedeni ile endometrial kanser riski normal popülasyona göre 6-8 kat fazladır (44).

Endojen östrojen artışı ise; periferik yağ dokuda androjenlerin östrojene dönüştüğü obez kadınlarda veya östrojen salgılayan over tümörlerinde ortaya çıkmaktadır. PKOS tanılı kadınlarda ise endometrial karsinom riskinin 5 kat arttığı bildirilmektedir (45). 2 yıldan fazla süren progesteron ile dengelenmemiş östrojen maruziyeti, endometrial karsinom gelişim riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Ancak kombine östrojen-progesteron kullanımının riski arttırmadığı, hatta 1 yıldan daha fazla kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda, takip eden 15 yıl boyunca endometrial kanser riskinin %50 oranında azaldığı çalışmalarda bildirilmektedir (18).

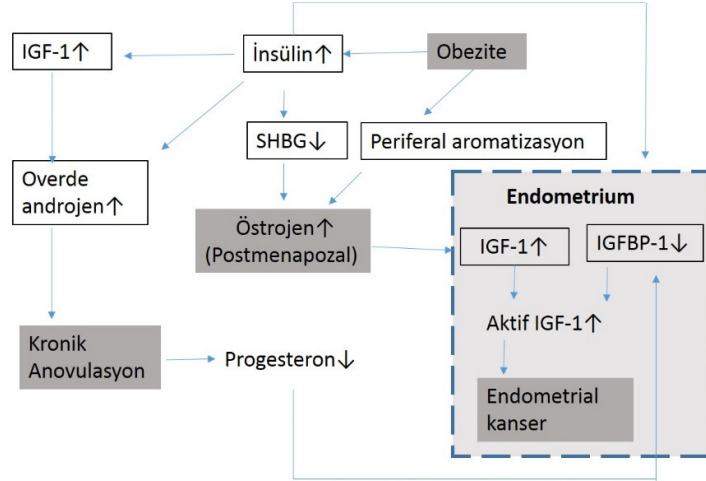
2.2.3.2.2. Konstitusyonel Faktörler

Obez kadınlarda, androjenlerin periferik yağ dokuda östrojenlere dönüşmesi veya hormon bağlayan globulinlerin azalması sonucu, aşırı östrojenik maruziyet nedeni ile, endometrial karsinom riski yüksektir. Obezite ve kanser ilişkisi Şekil 2.6'da özetlenmiştir. İdeal kilosundan 9-23 kilo fazla olan kadınlarda 3 kat, 23 kilodan daha fazla olan kadınlarda 10 kat risk artmıştır; diabet hastalarında ise risk artışı 2.7 katdır (46). Erken menarş, geç menapoz, hiç doğum yapmamış olma da riski artıran diğer faktörlerdir. Erken menarş ve geç menapozda kişi östrojenik uyarılmaya uzun süre maruz kaldığı için risk artışı bulunmaktadır.

Hiç doğum yapmamanın risk artırmasının olası nedeni, bu kadınların çoğunun anovulasyon nedeni ile infertil olması, anovulasyonda overde korpus luteumun oluşmaması ve progesteron salınamamasına bağlı aşırı östrojenik maruziyettir (18, 37, 39).

Kombine oral kontraseptif kullanımı, depo progesteron enjeksiyonu, rahim içi araç varlığı, sigara kullanımı ve tubal ligasyon endometrial karsinom açısından koruyucu faktörlerdir (39).

Endojen hormonların ve endometrial kanser gelişiminde sebep olduğu olaylar Şekil 2.6'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Endojen hormonlar ve endometrial kanser gelişimi-Bartosh ve ark.(47)

2.3.2.2.3. Diyet

Kırmızı et, yumurta, yağ aşırı tüketimi, sedanter yaşam obezite riskini arttırdığı için dolaylı olarak endometrial kanser riskini arttırmaktadır (18).

2.3.2.2.4. Moleküler ve Genetik Faktörler

Endometrial karsinomlar patogenez ve moleküler özelliklerine göre tip I ve tip II olarak iki gruba ayrılmaktadır. Tipe özgü moleküler yollar spesifik tümör tipinin altında anlatılmıştır.

Literatürde hiperplazi-karsinom sekansında 1, 8 ve 10. kromozomlarda sayısal değişikliklerin meydana geldiği ve bu değişikliklerin karsinom gelişimine neden olabileceği saptanmıştır (48).

İki kalıtsal hastalık grubunda endometrium karsinom riskinin arttığı tanımlanmıştır: *1-Herediter Nonpolipozis Kolorektal Karsinom (Lynch Sendromu)*: Ailesel endometrium karsinomlarının en sık nedenidir. DNA ‘mismatch’ onarım genlerinden birinde (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) mutasyon sonucu oluşan otozomal dominant (O.D.) kalıtılan bir hastalıktır. Genlerdeki mutasyon sonucunda DNA moleküler olarak ‘Mikrosatellit instabil (MSİ)’ duruma geçer ve birçok kanser (kolorektal, hepatobilier, over vb.) gelişimine neden olacak moleküler değişiklikler başlar.

Endometrial kanser gelişim riski, MLH1 mutasyonu görülen kadınlarda en yüksektir (%54)(44). Lynch sendromlu hastalarda ömür boyu kanser geliştirme riski %25-60'tır (39). En sık endometrioid tip endometrial karsinom, daha nadir olarak da seröz karsinom, andiferansiye karsinom ve malign mikst müllerian tümör görülmektedir. Bu sendromda görülen tümörler genellikle az diferansiye, yüksek dereceli, sık lenfovasküler invazyon yapan ve alt uterin segment yerleşimli tümörlerdir. Crohn benzeri lenfositik reaksiyon, tümörü infiltre eden lenfositler ve lenfatik yayılım sık görülür (47, 49). Endometrial karsinoma tanısı alan 50 yaş altı kadınlarda immünohistokimya ile MSI'ı araştıran çalışmalar olmasına karşın, bu uygulama henüz rutin olarak yapılmamaktadır (18).

2- Cowden Sendromu : PTEN tümör supresyon geninde mutasyon sonucu oluşan, O.D. kalıtılan, meme, tiroid ve endometrium kanseri risk artışı bulunduran bir hastalıktır. Bu hastalarda endometrium kanseri gelişim oranı %28'dir (39). Cowden sendromu tanılı hastalarda; 35-40 yaşından sonra veya ailede kanserin görüldüğü en küçük yaştan 5 yıl önce, belirli aralıklarla endometrial örnekleme yapılması önerilmektedir.

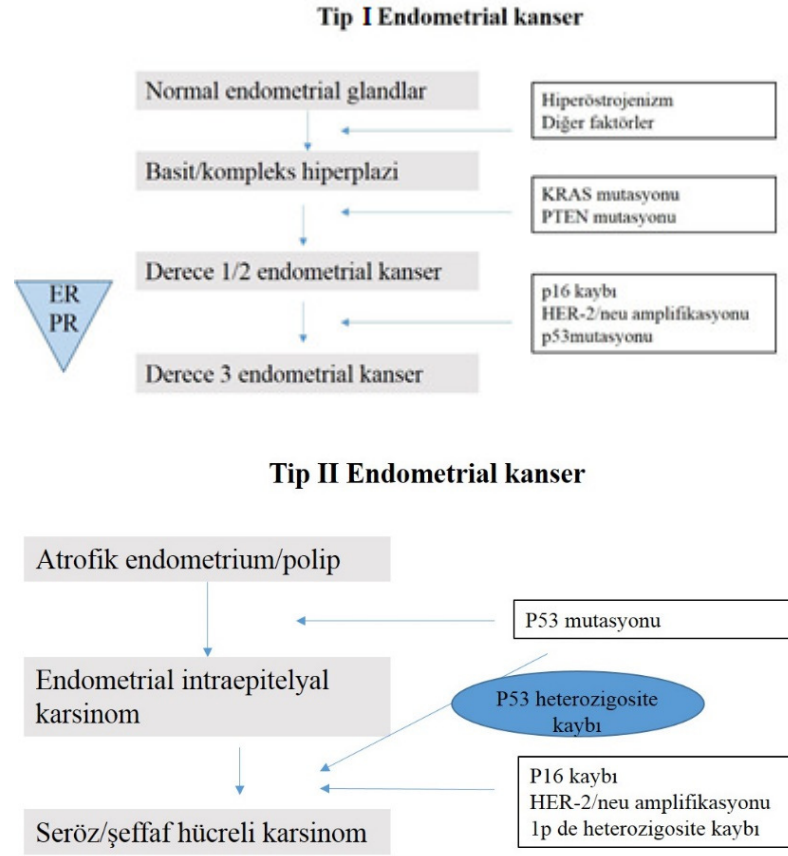
2.3.2.3. Sınıflama

Endometrium kanseri tek bir hastalıktan çok farklı derece ve histolojik tipte birçok tümörden oluşan heterojen bir hastalık grubudur (50). Endometrium kanserleri ilk olarak 1983 yılında Bokhman tarafından klinik, endokrin ve epidemiyolojik özelliklerine göre, tip I ve tip II olarak iki gruba ayrılmıştır (41).

Tip I tümörler; endometrial hiperplazi zemininde gelişen, östrojen bağımlı, düşük dereceli tümörlerdir. Tüm endometrium kanserlerinin %80-90'nı oluştururlar. Çoğunlukla sporadik gelişirler, ancak Lynch sendromlu hastalarda da izlenebilirler (49). Prototipi endometrioid karsinomdur, müsinöz karsinom da bu grupta yer alır. Genetik olarak MSI ve PTEN, PIK3CA, KRAS, CTNNB1 (b-katenin) mutasyonu gösterirler (25, 38).

Tip II tümörler; endometrial atrofi zemininde görülürler, östrojen bağımlı olmayan, yüksek dereceli tümörlerdir. Prototipi seröz karsinomdur, şeffaf hücreli karsinom da bu grupta yer alır. Genetik olarak p53 mutasyonu, C-erbB2 aşırı ekspresyonu ve 1. kromozomun kısa kolunda heterozigosite kaybı gösterirler (25, 51, 52).

Tip I ve II kanserlerin gelişim yolları Şekil 2.7.'de gösterilmiş; klinik ve patolojik özellikleri Şekil 2.8.'de karşılaştırılmıştır.



Şekil 2.7. Tip I ve Tip II endometrial kanserlerin gelişim yolağı-Horn ve ark.(38)

	Tip I	Tip II
Östrojen ilişkisi	Var	Yok
ER/PR reseptörleri	Var	Yok
Komşu endometrium	Hiperplastik	Atrofik/kistik polipoid
Prekürsör lezyon	Atipik hiperplazi	EIC
Obezite	Var	Yok
Parite	Nullipar	Multipar
Derece	Düşük	Yüksek
Histolojik alttip	Endometrioid	Seröz/Şeffaf hücreli
Klinik seyir	Yavaş	Agresif

Şekil 2.8. Tip I ve II kanserlerin özelliklerinin karşılaştırılması-Horn ve ark.(38)

Endometrium kanserleri DSÖ'nün 2014'te yayınladığı kadın genital sistem tümörleri kitabında histopatolojik olarak *endometrioid*, *seröz*, *şeffaf hücreli*, *müsinöz*, *andiferansiye karsinom* ve *nöroendokrin tümörler* olarak sınıflandırılmıştır. Mikst epitelyal ve mezenkimal tümörler başlığı altında karsinosarkom (malign mikst müllerien tümör) yer alır. Alt tiplerin ayırımında morfolojik değerlendirme kilit taşıdır; buna ek olarak hastanın klinik hikayesi, tümörün makroskopik özellikleri ve İHK ayırımında kullanılabilecek yardımcı özelliklerdir (47).

2.3.2.3.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomaların en sık görülen alt tipidir (%70-80)(39). Tümör morfolojisi proliferatif endometriuma benzediği için 'endometrioid' terimi kullanılmıştır. *Skuamöz diferansiasyon gösteren*, *villoglandüler*, *sekretuar* ve daha nadir görülen *sertoliform* ve *mikroglandüler* olmak üzere 5 alt tipi vardır (39).

2.3.2.3.1.1. Klinik Özellikler

Ortalama görülme yaşı 63'tür, postmenapozal dönemde sıktır. Hastaların %1-8'i 40 yaş altında olup, literatürde tanımlanan en genç hasta 15 yaşındadır. İlk bulgu vajinal kanamadır (39). İleri evre hastalarda karında gerginlik, ağrı görülebilir. Endometrium karsinomu tanısında sitolojik inceleme çoğu zaman yeterli olmamakta, doku tanısına ihtiyaç duyulmaktadır (18).

2.3.2.3.1.2. Makroskopi

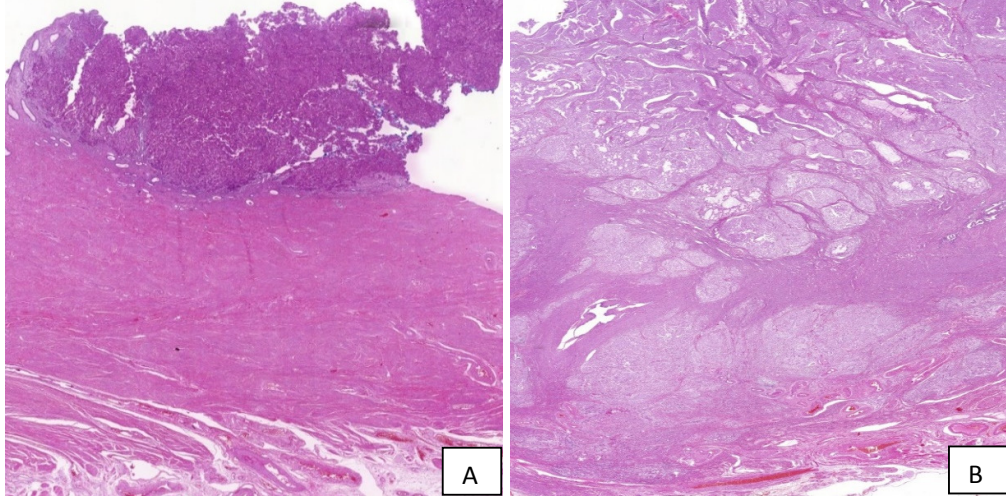
Tümörler nodül veya polipoid kitle oluşturabileceği gibi, diffüz endometrial kalınlık artışı olarak da karşımıza çıkabilir. Özellikle arka duvarda yerleşen düzensiz, parlak, açık kahverengi kesit yüzüne sahip, çoğu zaman myometrial invazyon göstermeyen tümörlerdir. Komşu myometriumu iterek gelişir, düzgün sınırlıdır, myometrial invazyon var ise genellikle kolay fark edilebilir, ancak bazı vakalarda yaygın invazyon nedeni ile endometrium- myometrium sınırı net olarak değerlendirilemez. Tümörlerin %20'sinde servikse uzanım mevcuttur (39). Derece arttıkça nekroz ve hemoraji görülebilir.



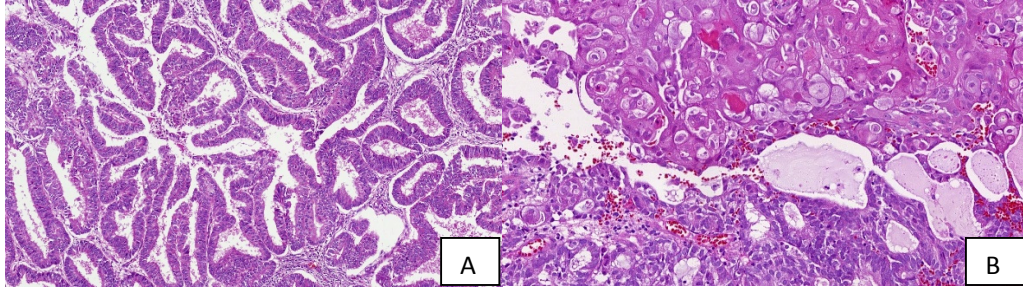
Resim 2.10. Endometrial kaviteyi dolduran endometrioid karsinomun makroskopik görünümü.

2.3.2.3.1.3. Histopatoloji

Kompleks, sırt sırta vermiş, dallanan, kribriform yapılar meydana getiren glandlardan oluşmaktadır. Glandlar; nükleolü genellikle seçilemeyen, nükleer atipisi hafif-orta derecede olan, stratifiye kolumnar epitel ile döşelidir. Skuamöz diferansiasyon (morüller), villoglandüler görünüm ve solid alanlar olabilir. Derece arttıkça; nükleol belirginleşir, nükleer atipinin derecesi, apoptoz ve mitozlar artar. Stroma dezmoplastik özelliktedir, stromada inflamatuvar hücreler ve köpüksü histiositler bulunabilir. İntraluminal müsin izlenebilir ancak intrasitoplazmik müsin bulunması beklenmez. Nadiren taşlı yüzük hücreli, trofoblastik, hepatoid diferansiasyon olabilir (19). Tümörde %10'dan daha az oranında seröz, müsinöz, şeffaf hücreli karsinom özellikleri görülebilir. Bu durum tanıyı değiştirmez.



Resim 2.11.A. Yüzeyel endometrioid karsinom (X10), **B.** Yaygın myometrial invazyon ve solid büyüme paterni gösteren endometrioid karsinom (x10).



Resim 2.12.A. Glandüler kalabalıklaşma ve kompleksite (X100),
B. Skuamöz morül (x200).

2.3.2.3.1.3.1. Dereceleme

Endometrioid karsinomlarda histopatolojik dereceleme, tümörde bulunan solid alanların oranı ve nükleer atipiye göre yapılır (53).

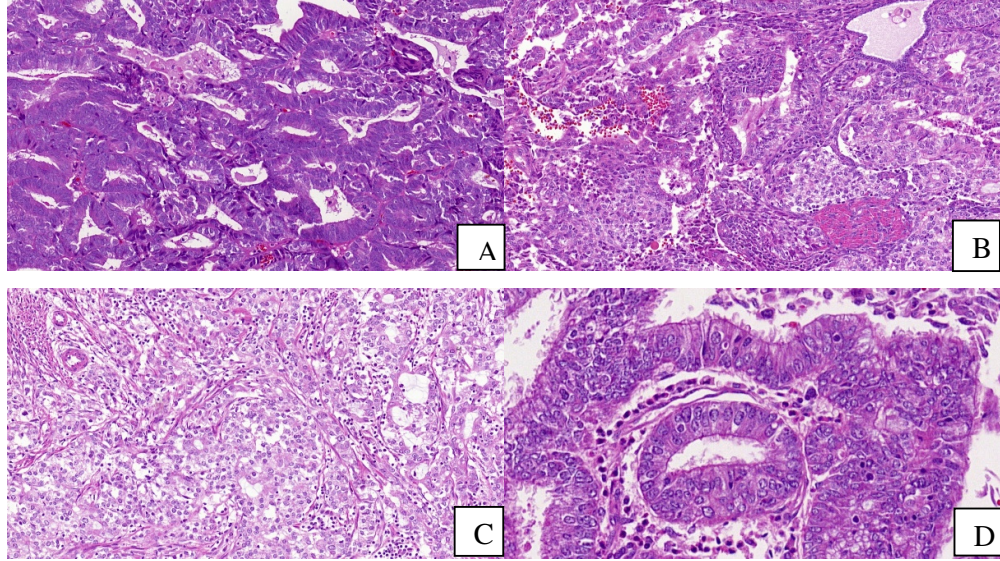
Solid alanlar;

-%5 ve altında ise; I

-%6-50 arasında ise ; II

-%50'nin üzerinde ise; III olarak derecelenir.

Tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında; belirgin nükleer pleomorfizm, kaba kromatin, nükleol belirginliği var ise derece bir basamak yükseltilir (23, 39, 54).



Resim 2.13.A. Derece I (X200), B. Derece II (X200), C. Derece III endometrioid karsinom (X200), D. Belirgin atipi gösteren endometrioid karsinom glandı (X200)

2.3.2.3.1.3.2. Myometrial invazyon

Myometrial invazyon çoğunlukla çevresinde dezmoplastik reaksiyona neden olan düzensiz glandlardan meydana geldiği için, invazyonu değerlendirmek kolaydır. Endo-myometrial bileşke düzensiz olduğunda veya infiltratif olmayıp, iterek gelişen tümörlerde myometrial invazyon değerlendirmesi zorlaşır. Endo-myometrial bileşke düzensiz olduğunda, tümör çevresi dokuda normal endometrial glandların bulunduğu en derin nokta baz alınarak, bu noktayı geçen tümörlerde myometrial invazyondan söz edilir (18). Myometrial invazyon derinliği (iç ½'de sınırlı olması veya iç ½ 'yi aşması) evreyi değiştirdiği için çok dikkatli değerlendirilmelidir. Arada kalınan vakalarda; uterusu besleyen arkuat vasküler pleksusun myometriumun dış ½'lik kısmında yer aldığı, tümör çevresinde bu pleksusa ait olabilecek kalın duvarlı damarlar görülür ise myometrial invazyonun derin olduğunu öne süren çalışmalar olmakla birlikte bu konuda hala fikir birliği bulunmamaktadır (55).

Adenomyozis odağının tümör ile infiltre olması ise myometrial invazyon değerlendirmesini zorlaştıran diğer bir durumdur.(19) Tümör ile infiltre adenomyozis odağı ile myometrial invazyon ayırımında; tümörün düzgün sınırlı olması, dezmoplastik reaksiyonun olmaması, myometrium içinde aynı odakta veya farklı odalarda tümör ile infiltre olmayan normal glandların varlığı, o odağın tümör ile infiltre olmuş adenomyozis odağı olduğu lehinde değerlendirilebilecek bulgulardır (49). Adenomyozis odağında bulunan endometrial stromal hücrelerin CD10 ekspresyonu göstermesi de ayırıcı kullanılabilecek bir özellik olmasına karşın, nadiren tümör çevresi kas dokusunda da CD10 ekspresyonunun bulunması ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktadır. Seyrek olarak myometriumda diffüz ancak stromal dezmoplazi yaratmayan invazyon görülebilir, bu durum 'Adenoma Malignum' olarak adlandırılır (49).

2.3.2.3.1.4.Varyantlar

-*Skuamöz diferansiasyon gösteren endometrioid karsinom*; Endometrioid tip karsinomların %10-25'inde skuamöz diferansiasyon görülür. Skuamöz diferansiasyon; keratin yapımı, hücreler arası köprülerin bulunması, hücre membranları belirgin geniş, poligonal koyu eozinofilik sitoplazmalı hücrelerin varlığı olarak tanımlanır.

Skuamöz diferansiasyon gösteren alanlar solid büyüme paterni olarak yorumlanmamalıdır (39). Hastalarda nadir de olsa overde veya peritonda, tümör hücresi içermeyen, keratin granülomları bulunabilir. Canlı tümör hücresi bulunmadığı sürece bu granülomlar evreyi etkilemez (49).

-Villoglandüler varyant: Endometrioid karsinomların 2. sıklıkta görülen varyantıdır (49). Özellikle yüzeyde daha belirgin olan fibrovasküler korlara sahip, psödostratifiye kolumnar epitel ile döşeli papillalar bulunur. Konvansiyonel endometrioid alanlar sıklıkla eşlik eder. Myometriuma invaze olan tümör sahaları papiller özellikte ise konvansiyonel endometrioid karsinoma göre lenfovasküler invazyon riski artar (19).

-Sekretuar diferansiasyon gösteren endometrioid karsinom: Endometrioid tip karsinomların yaklaşık %2'sinde sekretuar diferansiasyon görülür. Tümör hücrelerinde, sekretuar endometriuma benzer şekilde subnükleer veya supranükleer glikojen vakuelleri bulunur. Bu görünüm çoğunlukla aşırı progesteron varlığına yanıt olarak oluşur. Bu tümörler genellikle iyi diferansiyedir.

-Mikroglandüler varyant: Serviksin mikroglandüler hiperplazisine benzer şekilde, luminal eozinofilik sekresyon içeren, bol nötrofillerin eşlik ettiği mikroglandüler büyüme paterni izlenir.

-Sertoliiform varyant: Overin sertoli hücreli tümörlerine benzer şekilde, kordonlar veya tübüller oluşturan, geniş eozinofilik veya şeffaf sitoplazmalı hücrelerden oluşur.

2.3.2.3.1.5. İmmünohistokimya

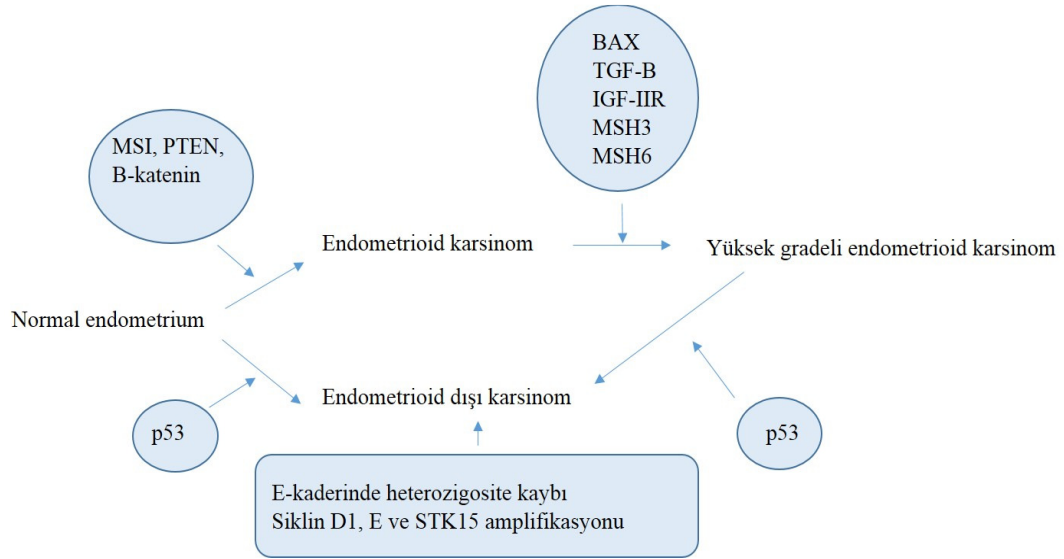
Endometrioid karsinomlar sitokeratin 7, ER, PR, epitelyal membran antijen (EMA), CA125, BERE4 ve Vimentin ekspres ederler. Hücrelerin apikal kısmında veya müsinöz diferansiasyon gösteren tümörlerde karsinoembriyonik antijen (CEA) ekspresyonu görülebilir. Müsinöz tümörler CDX2 de ekspres edebilir. Derece arttıkça ER ve PR ekspresyonu azalırken, p53 ekspresyonu görülmeye başlar (56).

2.3.2.3.1.6. Genetik ve moleküler özellikler

Endometrioid karsinomlarda en sık görülen mutasyon PTEN genindedir (>%50), bunu PIK3CA (%30), PIK3R1(%20-43), ARID1A(%40), KRAS(%20-26) ve TP53(%30) takip eder (25).Sporadik ve kalıtsal tüm tümörlerin %35'i MSI gösterirler. Sporadik vakalarda MSI, MLH1 genindeki hipermetilasyona bağlıdır.

Derece III endometrioid adenokarsinom moleküler olarak, düşük dereceli endometrioid ile seröz (tip II karsinomlar) karsinomlar arasında bir profil sergilemekte, düşük dereceli endometrioid karsinomlardan farklı olarak daha sık p53 ve p16 aşırı ekspresyonu ve daha nadir MSI göstermektedir (25, 51).

Endometrioid ve Endometrioid-dışı karsinom gelişiminde rol oynayan moleküller Şekil 2.9'da gösterilmiştir.



Şekil 2.9. Endometrioid ve Endometrioid-dışı karsinom gelişiminde rol oynayan moleküller-Prat ve ark.(25)

2.3.2.3.1.7. Ayırıcı Tanı

Endometrioid karsinomların ayırıcı tanısında atipik hiperplazi, atipik polipoid adenomyoma, endoservikal adenokarsinom ve Aries-stella reaksiyonu yer alır (18, 19). Özellikle kürete vasıftaki doku örneklerinde atipik hiperplazi ile iyi diferansiye endometrioid karsinom ayrımı zordur.

Atipik hiperplaziden ayırmda, karsinom lehine kullanılabilecek morfolojik özellikler;

1. glandların arada stroma bırakmayacak şekilde birleşmesi, kribriform yapılar meydana getirmesi
2. stromal invazyon ve dezmoplastik reaksiyonun bulunması
3. villoglandüler/papiller morfolojidir (19, 29).

Tümör hücre nekrozunun bulunması, belirgin nükleer atipi de yardımcı olabilecek özelliklerdendir.

Özellikle küretaj materyallerinde endometrioid karsinom ile sıkça karışan diğer bir antite de atipik polipoid adenomyoma (APA) dır. APA; premenapozal kadınlarda, istmusta veya alt uterin segmentte yerleşimli, düzgün sınırlı kitle olarak karşımıza çıkar. Çeşitli derecede atipi içeren epitel ile döşeli, lobüler yapıya sahip endometrial glandlar ve lobülleri ayıran düz kas demetlerinden oluşur (49). Ayırıcı tanı da sitolojik atipi fayda sağlamaz iken, stromal dezmoplazinin olmaması, lobüler yapılanmanın bulunması karsinomdan ayırmda yararlıdır (19).

Endometrioid karsinomlar premenapozal dönemde, hatta gebelik esnasında da görülebileceğinden, Aries-Stella reaksiyonu da endometrioid karsinoma ile karışabilir. Glandlardaki belirgin sekretuar aktivite ve desidua varlığı; stromal dezmoplazi, papiller yapılanma ve belirgin mitotik aktivitenin olmaması Aries-Stella reaksiyonu lehinde değerlendirilebilecek özelliklerdir (18).

Tedavi ve prognozları farklı olduğu için, her olguda mümkün olmamakla beraber, endoservikal/endometrioid adenokarsinom ayrımı mutlaka yapılmaya çalışılmalıdır. Lokalize endoservikal karsinom radyoterapi veya radikal histerektomi+pelvik lenfadenektomi ile tedavi edilirken, endometrial karsinomlar total abdominal histerektomi+bilateral salpingooferektomi ile tedavi edilmektedir (40). Ayırt edilebiliyor ise kitlenin lokalizasyonu, endometrial hiperplazi veya endoservikal adenokarsinoma in-situ varlığı, İHK ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Ayrımda net bir morfolojik bulgu mevcut olmamakla birlikte; tümörde dezmozoplazinin belirgin olması, skuamöz morüllerin olmaması, endometriumda atipik hiperplazinin bulunmayışı ve köpüksü histiositlerin varlığı endoservikal adenokarsinom lehinde değerlendirilebilir (47). Endoservikal/endometrial karsinom ayırıcı tanısında kullanılabilecek İHK ve moleküler özellikler Tablo 2.2 de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Endoservikal/endometrial karsinomun İHK ve moleküler bulgularının karşılaştırılması-Ioffe ve ark.(57)’dan alınmıştır.

	CEA	Vimentin	ER/PR	HPV	p16
Endoservikal adenokarsinom	+	-	-	+	+
Endometrial adenokarsinom	-/fokal	+	+/-	-	-/+

2.3.2.3.2. Müsinöz Karsinom

Tüm endometrial karsinomların %1-9’unu oluşturur. Tümör hücrelerinin %50’den fazlasında intrasitoplazmik müsin bulunur (39). İntraluminal müsin varlığında ‘müsinöz karsinom’ tanısı kullanılmaz. İntrasitoplazmik müsin endometrioid karsinomda da bulunabilir, tümör hücrelerinin %50’sinden azında intrasitoplazmik müsin var ise ‘müsinöz diferansiasyon gösteren endometrioid karsinom’ olarak tanı verilir.

2.3.2.3.2.1. Klinik Özellikler

Endometrioid karsinoma benzer şekilde postmenapozal kadınlarda sıktır. Çoğunlukla ilk bulgu anormal vajinal kanamadır. Hemen hemen tüm tümörler düşük dereceli ve tip I karsinom grubundadır.

2.3.2.3.2.2. Makroskopi

Makroskopik özellikleri endometrial karsinoma benzer özelliktedir, ek olarak kesit yüzü jelatinöz/müsinöz görünümündedir.

2.3.2.3.2.3. Histopatoloji

Tümör hücreleri endoservikal hücrelere benzer özelliktedir. Hafif-orta derecede atipi bulunduran, birbirine benzer özellikte, müsin içeren kolumnar hücreler, glandüler veya villoglandüler yapılar meydana getirir. Tümörde nötrofil infiltrasyonu sıktır. Müsin; müsikarmen, PAS (periodic acid schiff) ve CEA pozitifdir, diyastaza dirençlidir (18). İnvazyon genellikle myometriumun iç yarısını aşmaz.

2.3.2.3.2.4. Genetik ve Moleküler Özellikle

Endometrioid karsinomdan farklı olarak en sık KRAS mutasyonu izlenir (39).

2.3.2.3.2.5. Ayırıcı Tanı

Küretaj materyallerinde, tümör lokalizasyonu bilinmeyen veya korpus ve serviksi tutmuş büyük tümör kitlelerinde müsinöz tip endometrial karsinom ile endoservikal adenokarsinomu ayırmak zordur. Ayırıcı tanıda klinik bilgi ve İHK yardımcıdır. Özellikle pre veya perimenapozal kadınlarda, kürete vasıftaki dokularda müsinöz hücre proliferasyonu ile karsinom ayrımı yapılamayabilir. Bu durumda stroma invazyonu, kribriform yapılanma, atipinin varlığı karsinom lehinde değerlendirilebilecek özelliklerdir.

2.3.2.3.3 Seröz Karsinom

Endometrial intraepitelyal karsinom zemininde gelişen; yaygın ve belirgin nükleer atipi içeren, kompleks papiller veya glandüler yapılanma gösteren bir karsinomdur. Tüm endometrial karsinomların yaklaşık %5-10'unu oluşturur (19, 39).

2.3.2.3.3.1. Klinik özellikler

Tip II endometrial karsinomların prototipidir. Hastalar sıklıkla; multipar, sigara kullanan, tubal ligasyon yaptırmış kadınlardır. Postmenapozal dönemde, 60'lı yaşlarda sıktır. En sık şikayet postmenapozal kanamadır. Hastaların çoğu ileri evrede tanı alır.

2.3.2.3.3.2. Makroskopi

Genellikle uterus normal boyutlardadır. Çoğunlukla polipoid kitle şeklinde, nadiren sadece endometrial polibin yüzeyinde izlenirler. Endometrial polip zemininde gelişimi sıktır.

2.3.2.3.3.3. Histopatoloji

Fibrovasküler korlara sahip, çok belirgin nükleer atipi ve pleomorfizm içeren epitel ile döşeli kompleks papiller yapılardan oluşur. Tümör hücreleri granüler veya şeffaf sitoplazmalı, ‘hobnail’ görünümündedir. Mitozlar sıktır, psammom cisimleri ve multinükleer dev hücreler eşlik eder. Derin myometrial ve yaygın lenfovasküler invazyon izlenir. Myometrial invazyon göstermeyen tümörlerde dahi uterus dışına yayılım görülür. Seröz karsinom tümörün çok az bir komponenti dahi olsa hastalar seröz karsinom gibi tedavi edilir.

2.3.2.3.3.4. İmmünohistokimya, Genetik ve Moleküler Özellikler

TP53 mutasyonu en sık görülen mutasyondur (%80-90). Bunu PIK3CA (%24-40), FBXW7 (%20-30) ve PPP2R1A(%18-28) takip eder. TP53 mutasyonunu göstermeye yönelik İHK ile P53 ekspresyonu bakılmaktadır. Tümör hücrelerinin %75’inden fazlasında yaygın ve kuvvetli aberan p53 ekspresyonu olması veya hiç ekspresyonun görülmemesi seröz karsinom lehine değerlendirilmektedir. Ancak yüksek dereceli endometrioid karsinomlarda da p53 mutasyonu bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Tümörler genellikle ER ve PR negatiftir. Ki67 proliferasyon indeksi yüksektir. ‘Germline’ BRCA1/2 mutasyonu da seröz karsinom gelişimi ile ilişkilidir (39).

2.3.2.3.3.5. Ayırıcı Tanı

Klasik morfolojideki seröz karsinom ile villoglandüler tip endometrioid karsinom; papiller yapılanmanın az olduğu, tübüler glandların bulunduğu seröz karsinom ile klasik morfolojideki endometrioid karsinom karışabilmektedir.

Ayrımda; çok belirgin nükleer atipinin ve tek tek duran diskoheziv pleomorfik hücrelerin bulunması, sitolojik ve yapısal özellikler arasında diskordans olması, komşu atrofik endometriumda endometrial intraepitelyal karsinom varlığı, ER/PR negatifliği, İHK ile yaygın kuvvetli p53 ekspresyonu veya ekspresyonun hiç olmaması, yüksek Ki67 proliferasyon indeksi seröz karsinom lehinde değerlendirilebilecek özelliklerdir (19, 39, 47).

Ayrımcı tanıya giren diğer tümörler primer peritoneal, tubal veya ovaryan seröz karsinomlardır. Uterin seröz karsinomlarda; diğer seröz karsinomlarda beklenen yaygın kuvvetli WT1 ekspresyonu izlenmez. Ancak uterin seröz karsinomların yaklaşık %20'sinde WT1 ekspresyonu görülebileceği de akılda tutulmalıdır (56).

2.3.2.3.4. Şeffaf Hücreli Karsinom

Tüm endometrial karsinomların %2'sini oluşturur. Tip II endometrial karsinom grubundadır. Mülleriyen apitelden köken aldığı düşünülür.

2.3.2.3.4.1. Klinik Özellikler

Ortalama görülen yaşı 60'tır. Seröz karsinoma benzer şekilde multipar, sigara içen kadınlarda sıktır. Obezite ve DM ile ilişkisi saptanmamıştır.

2.3.2.3.4.3. Histopatoloji

Papiller, tübülokistik veya solid organizasyon gösteren, şeffaf veya eozinofilik sitoplazmalı, poligonal, 'hobnail' görünümünde kübik hücrelerden oluşur. Papilla; hyalinize stromalı, kısa ve dallanan morfolojidedir. Belirgin nükleer atipi, pleomorfizm bulunur, mitozlar sıktır, psammom cisimleri bulunabilir. Şeffaf hücrelerin içinde PAS pozitif, diastaz ile sindirilen glikojen bulunur. İntraluminal müsin görülebilir ancak intrasitoplazmik müsin bulunmaz. Sitoplazma içinde eozinofilik, hyalin cisimleri bulunduran hücreler sıkça bulunur ve bu hücreler '*targetoid (hedef) hücre*' olarak adlandırılır.

2.3.2.3.4.4. İmmünohistokimyasal, Genetik ve Moleküler Özellikler

Sıklıkla ER ve PR negatiftir. Ki67 proliferasyon indeksi en az %25-30'dur (39). Tümör hücreleri çoğunlukla HNF-1B eksprese eder.

Olguların %30-40'ında PTEN ve TP53 mutasyonu izlenir. PIK3CA ve KRAS mutasyonu da bulunabilir. MSI görülme sıklığı yaklaşık %10-15'tir.

2.3.2.3.4.5. Ayırıcı Tanı

Seröz karsinom, sekretuar karsinom ve yolk sak tümörü ayırıcı tanıda yer alan tümörlerdir.(18) Tübülökistik yapılar, hyalinize stroma, targetoid hücreler içermesi, mikropapilla formasyonu oluşturmaması, yaygın kuvvetli p53 ekspresyonu göstermemesi ile seröz karsinomdan (47); ileri yaşta görülmesi, Schiller-Duval cisimleri içermemesi, AFP sentezlememesi ile yolk sak tümöründen; tübülökistik veya papiller yapılar içermesi, vakuollerin supra veya subnükleer olmaması, kolumnar hücreler içermemesi, nükleer atipinin belirgin olması ile de sekretuar karsinomdan ayrılır.

2.3.2.3.5. Nöroendokrin Tümörler

Endometrial kanserlerin %1'inden azını oluştururlar. Literatürde yaklaşık 30 vaka bildirilmiştir. Postmenapozal dönemde sıktır. Düşük dereceli nöroendokrin tümörü (karsinoid), yüksek dereceli nöroendokrin tümörün küçük hücreli ve büyük hücreli tipini kapsar. Morfolojik özellikleri akciğer nöroendokrin tümörleri ile benzerdir.

2.3.2.3.6. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

Hiçbir diferansiasyon göstermeyen karsinom andiferansiye karsinom olarak adlandırılır. Dediferansiye karsinomda ise andiferansiye alanlar yanı sıra daha düşük dereceli endometrioid karsinom alanları bulunur. Çok nadir görülen tümörlerdir (39).

2.3.2.3.6.1.Klinik Özellikler

Ortala görülme yaşı 55'tir. Hastalar sıklıkla vajinal kanama ile başvurur. Tanı anında hastaların çoğu ileri evrededir.

2.3.2.3.6.2. Makroskopi

Büyük çaplara ulaşabilen, polipoid intraluminal kitleler şeklinde izlenir. Nekroz sıktır.

2.2.3.2.6.3. Histopatoloji

-*Monomorfik Andiferansiye Karsinom*: Glandüler diferansiasyon bulundurmayan, tabakalar oluşturan, diskoheziv, küçük-orta boyutlu hücrelerden oluşur. Pleomorfizm görülebilir, mitotik aktivite yüksektir. Tümörü infiltre eden çok sayıda lenfosit bulunur.

-*Dediferansiye Karsinom*: Tümörde andiferansiye alanların yanı sıra; fokal glandüler yapılanma, skuamöz metaplazi, trabeküler veya yuvalanma şeklinde organizasyon gösteren endometrioid karsinom alanlar bulunur (18).

2.3.2.3.6.4. İmmünohistokimyasal, Genetik ve Moleküler Özellikler

Epitelyal diferansiasyonu göstermek için kullanılabilecek immünohistokimyasal belirteçler; EMA ve sitokeratin 18'dir. Diğer sitokeratinler genellikle negatiftir. Vimentin ekspresyonu, fokal kromogranin A ve sinaptofizin pozitifliği bulunabilir. Tümörlerin yarısında MSİ bulunur (39).

2.3.2.3.6.5. Ayırıcı Tanı

Küçük kücreli nöroendokrin karsinom, lenfoma, rabdomyosarkom, endometrial stromal sarkom andiferansiye karsinomun ayırıcı tanısına giren tümörlerdir.

Andiferansiye karsinom; tuz-biber görünümüne sahip nukleus içermemesi, yaygın nöroendokrin belirteç ekspresyonu göstermemesi ile küçük hücreli nöroendokrin karsinomdan; İHK ile epitelyal belirteç eksprese edip, lenfositik belirteç eksprese etmemesi ile lenfomadan; rabdoid belirteç eksprese etmemesi ile rabdomyosarkomdan; myometriuma doğru dil şeklinde uzanımın olmaması ve tipik vaskülarizasyon göstermemesi ile endometrial stromal sarkomdan ayrılır.

2.3.2.3.7. Mikst Karsinomlar

En az biri tip II endometrial kanser özelliğinde olmak üzere iki veya daha fazla tipte karsinomun birlikte bulunduğu tümörler 'mikst karsinom' olarak isimlendirilir. Komponentler en az %5 oranında izlenmelidir (39). İHK ile tümörlerin farklı tiplerde olduğu gösterilmelidir. Prognozu yüksek dereceli tümör belirler.

2.3.2.3.8. Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerien Tümör)

Yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatöz alanlar içeren malign bifazik tümördür. Uterin malignitelerin %5'inden azını oluşturlar. Daha çok epitelyal komponentin sarkoma progresyonu veya metaplazisi ile oluştuğu düşünülmektedir.

2.3.2.3.8.1. Klinik Özellikler

Postmenapozal kadınlarda, vajinal kanama ile bulgu verir. Diğer endometrium kanserleri için geçerli risk faktörleri bu tümörler için de geçerlidir. Serviks veya rektum kanseri nedeni ile radyoterapi alan hastalarda sık görülür (18). Tanı anında olguların 1/3'ünde uterus dışına yayılım mevcuttur.

2.3.2.3.8.2. Makroskopi

Uterus genellikle büyümüştür. Servikse kadar uzanan büyük polipoid kitlelerdir. Hemoraji, nekroz ve kistik dejenerasyon sıktır.

2.3.2.3.8.3. Histopatoloji

Epitelyal komponent genellikle endometrioid veya seröz tiptedir. Olguların yarısında mezenkimal komponent rabdomyosarkomatöz, kondrosarkomatöz ve nadiren de osteosarkomatöz diferansiasyon gösterir. Derin myometrial ve lenfovasküler invazyon sıktır.

2.3.2.3.8.4. Genetik ve Moleküler Özellikler

En sık görülen genetik anomali TP53 mutasyonudur. Bunu PIK3CA mutasyonu takip eder.

2.3.2.3.8.5. Ayırıcı Tanı

Uterusun primer sarkomları çok nadirdir, iyi örneklenmemiş bir MMMT, uterusun primer sarkomu ile karışabilir. Dediferansiye karsinomun andiferansiye alanları sarkomatöz komponent olarak yorumlanabilir. Dediferansiye karsinomda izlenen diferansiye alanlar daha çok düşük dereceli endometrioid adenokarsinom özelliğindedir, MMMT de izlenen karsinom sahaları ise yüksek derecelidir. Ayrıca dediferansiye karsinomdaki andiferansiye alanlar sitokeratin eksprese ederler.

Endometrioid adenokarsinomda da heterolog kıkırdak ve kemik yapımı olabilir, ancak eşlik eden sarkomatöz bir saha bulunmaz ve karsinom sahası genelde düşük derecelidir (47).

2.3.2.4. Primer/metastaz ayrımı

Over dışı kadın genital organlarında metastatik tümörler çok nadir görülürler. Metastatik tümörler uterusu ya peritoneal yayılım sonucu ya da komşuluk yolu ile gelir. Uterusa metastaz yapan tümörler sıklık sırasına göre; meme, kolon ve midedir. Deri, pankreas, akciğer, safra kesesi, karaciğer, tiroid, mesane, parotis ve böbrek tümörü metastazları da literatürde bildirilmiştir (47). Primer tümör hikayesi bilinen olgularda primer/metastatik tümör ayrımı morfolojik ve immünohistokimyasal bulgular ile birlikte çoğu zaman mümkündür. Metastatik olduğu düşünülen ve primeri bilinmeyen tümörlerde morfolojik özellikler ile kökene dair bir kanaat elde edilemiyor ise klinik ve radyolojik bilgiye ulaşılmaya çalışılmalı, ek olarak İHK ile bir panel uygulanmalıdır. Endometrium kanserlerine özgü bir belirteç bulunmadığı, birçok tümör ile ortak bir profil sergilediği de akılda tutulmalıdır (47).

2.3.2.5. Evreleme

Endometrium kanserleri cerrahi olarak evrelendirilir ve sıklıkla FIGO (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu) ve daha az oranda TNM sınıflaması kullanılır (58). FIGO evreleme sistemi ilk olarak 1958’de yapılmış, 1988 ve 2009 yılında revize edilmiştir (59). Olguların %75’inin tanı anında evresi I veya II dir. 2009 yılında revize edilen FIGO evreleme sistemi ve 2010 yılında Amerikan kanser komitesinin önerdiği TNM 2010 sınıflaması aşağıda belirtilmiştir (60, 61).

T- Primer tümör

TNM **FIGO**

Tx : Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör yok.

Tis: Karsinoma in situ.

T1 **I** : Uterin korpusta sınırlı (endoservikal gland tutulumu olabilir).

T1a **IA** : Endometriumda veya myometriumun iç 1/2' sinde sınırlı.

T1b **IB** : Myometriumun iç 1/2' sini aşmış.

T2 **II** : Servikal stroma invazyonu var ancak uterus dışına çıkmamış.

T3 **III** : Lokal veya bölgesel yayılım mevcut.

T3a **IIIA** : Uterin seroza veya adneksial invazyon mevcut.

T3b **IIIB** : Vajinal veya parametrial invazyon mevcut.

N1 **IIIC** : Pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı mevcut.

IIIC1 : Pelvik lenf nodülü metastazı mevcut.

N2 **IIIC2** : Paraaortik lenf nodülü metastazı mevcut.

T4 **IVA** : Mesane veya barsak mukoza invazyonu mevcut.

M1 **IVB** : Uzak metastaz mevcut (vajina, pelvik seroza veya adneks dışı).

N- Bölgesel Lenf Nodülleri

NX : Bölgesel lenf nodülleri değerlendirilemiyor.

N0 : Metastaz yok.

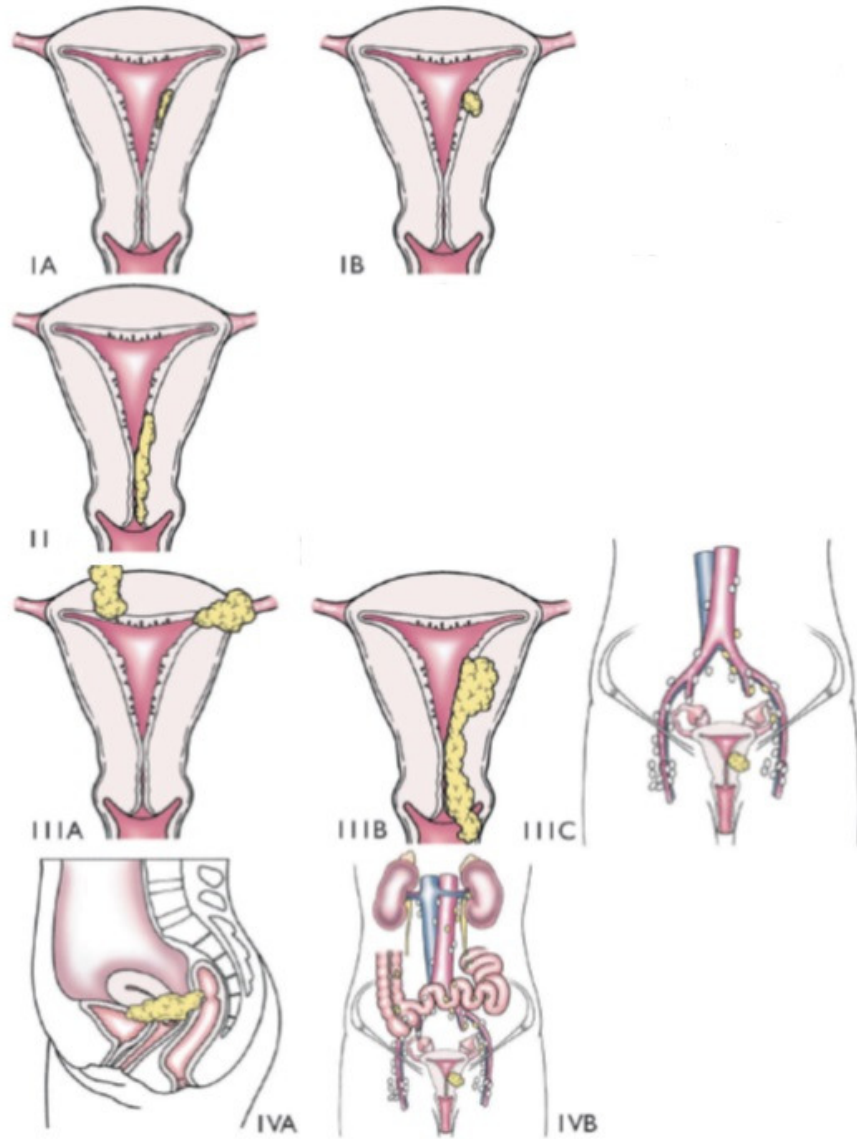
N1 : Metastaz var.

M- Uzak Metastaz

MO : Metastaz yok.

M1 : Metastaz var (vajina, pelvik seroza ve adneks dışı)*.

*Paraaortik ve pelvik lenf nodülü metastazı uzak metastaz olarak değerlendirilir.



Şekil 2.10. Endometrial karsinom FIGO 2009 evreleme sistemi-
Creasman ve ark.(62)

Endometrium/endoservikal bölge arasında keskin bir sınır bulunmadığı, endometrial glandlarda servikse benzeyen müsinöz metaplaziler olabileceği için servikal tutulumu değerlendirmek zordur. Daha önceki FIGO sınıflamalarında (1988) endoservikal gland tutulumu evreyi etkilerken, FIGO 2009 sınıflamasında endoservikal gland tutulumu evreyi etkilememekte, sadece endoservikal stroma tutulumu evreyi yükseltmektedir (63).

2.3.2.6. Tanı ve Tedavi

Endometrial kanser açısından şüphe duyulan olgular öncelikle jinekolojik onkolog tarafından değerlendirilmeli; anamnez ve genel fizik muayeneye ek olarak, pelvik ultrasonografi (USG), gerekirse histeroskopi eşliğinde endometrial örnekleme yapılmalıdır. Endometrium kanseri tanısında altın standart histeroskopi eşliğinde endometrial biyopsi alınmasıdır (44).

Özellikle küretaj materyalinden endometrial hiperplazi tanısı alan hastalarda histerektomi esnasında, endometrial karsinomu atlamamak için frozen inceleme önerilmektedir. Frozen ile malign çıkan olgularda histerektomiye bilateral salpingooferektomi ve gerekli görülür ise lenf nodu diseksiyonu eklenmektedir. Çalışmalarda hiperplazi tanılı hastalarda frozen incelemenin, kanseri saptamada spesifitesi düşük ancak pozitif prediktif değeri ve sensitivitesi yüksek bulunmuştur (64). Endometrium kanserinin tedavisinde rutin pratikte kullanılan 5 farklı tedavi yöntemi mevcuttur (65). Bunlar; cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, hormon tedavisi ve biyolojik terapidir. Hedeflenmiş tedavi ise klinik deneme aşamasındadır.

Cerrahi tedavide; uterus ve serviksin çıkarıldığı total histerektomi, ek olarak vajinanın bir kısmının da çıkarıldığı radikal histerektomi uygulanabilir. Bu operasyonlara bilateral salpingooferektomi de eklenebilir. *Kemoterapide* sıklıkla paklitaksel, doksorubisin ve sisplatin kullanılır (66). *Radyoterapi* hastalığın yaygınlığı, hastanın genel durumuna göre gerek duyulur ise tedaviye eklenir. *Hormonal tedavi* de hormon reseptör antagonistleri kullanılır. *Biyolojik terapide;* kişinin immün sistemini uyaran ilaçlar hastaya verilir. Hedeflenmiş tedavi şu an klinik araştırma aşamasındadır, monoklonal antikorlar ve tirozin kinaz inhibitörleri denenmektedir.

Gebelik istemi olan endometrial kanserli hastalarda hormonal tedaviye ek olarak histeroskopik ablasyon son zamanlarda uygulanmaya başlanmıştır (42).

Tedavi yöntemleri hastalığın evresine göre değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nin Ulusal Kanser Enstitüsü verilerine göre;(65)

FIGO evre I endometrial kanserlerde;

- Total histerektomi+bilateral salpingooferektomi rutin olarak uygulanır.
- Pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu, radyoterapi ve kemoterapi eklenebilir.
- Cerrahi yapılamayan hastalarda tek başına radyoterapi uygulanabilir.

FIGO evre II endometrial kanserlerde;

- Radikal histerektomi+bilateral salpingooferektomi rutin olarak uygulanır.
- Pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu, radyoterapi ve kemoterapi eklenebilir.

Erken evre (I ve II), derece I ve II tümörlerde, tümör 2 cm'den küçük ve myometriumun iç 1/2'sini aşmamış ise cerrahiye lenfadenektomi eklenmesi gerekmez (44).

FIGO evre III endometrial kanserlerde;

- Radikal histerektomi+bilateral salpingooferektomi+pelvik/paraaortik lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulanır.
- Adjuvan radyoterapi veya kemoterapi eklenir.
- Cerrahi yapılamayan hastalarda kombine kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilir.
- Radyoterapi alamayacak hastalarda hormonal veya biyolojik terapi denenebilir.

FIGO evre IV endometrial kanserlerde;

- Evre III kanserlerde uygulanan tedaviye ek olarak, metastaz vücudun farklı bir bölgesinde ise hormonal tedavi eklenir.
- Klinik araştırma aşamasındaki yeni tedaviler denenebilir.

2.3.2.7. Prognostik Faktörler

Hastanın yaşı, evre, tümörün tipi ve histolojik derecesi, asit sıvısında malign hücrelerin bulunması, servikal invazyon, derin myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı durumu prognoztik parametrelerdir (67). En önemli prognoztik faktör ise evredir (59). İleri yaş hastalarda kanser daha agresif seyretmektedir. En iyi prognozlu tip endometrioid karsinomdur. Endometrioid karsinom yüksek dereceli dahi olsa seröz ve şeffaf hücreli karsinomdan daha iyi prognozludur (50, 52). Tüm endometrial kanserlerin %10-15'inde relaps görülmektedir ve 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %80'dir (68). En sık metastaz vajina ve akciğerlere olur (62).

2.3.Östrojen

2.3.1. Yapısı, Görevleri ve Reseptörleri

Östrojen steroid yapıda bir hormondur. Hedef dokularda büyüme, farklılaşma ve fonksiyonları düzenler. Kadın ve erkeklerde en çok etkisini üreme organları üzerinde gösterirken, kemik metabolizması ve kardiyovasküler sistem üzerinde de koruyucu etkileri vardır. Menstrüel siklus, kemik mineralizasyonu, kolesterol mobilizasyonunun düzenlenmesi ve beyin fonksiyonu gibi birçok fizyolojik görevi vardır (69). Vücuttaki üretilen östrojen 17β -östradioldür (E2), östrojen bazlı diğer steroidler ise östron ve östrioldür. Reseptöre afinitesi en yüksek olan E2'dir. Östrojenin normal serumda konsantrasyonu 1-nM'dür. Östrojenin lokal üretimi ve/veya dokuda birikimi sonucu özellikle postmenapozal dönemde meme dokusunda, plazma konsantrasyonunun 10-20 katına çıkabilmektedir. Östrojen doğada birçok bitkide (flavonoidler) veya insan yapımı birçok maddede (pestisid, plastik) bulunabilmektedir. Bu nedenle günlük hayatta insanların çoğu düşük doz östrojene maruz kalmaktadır (70).

Her steroid hormonun etki ettiği hücre üzerinde etkilerini meydana getirebilmek için ihtiyaç duyduğu, *reseptör* olarak adlandırılan kendine özgü bağlandığı proteinler vardır. Bu steroid hormon reseptörleri 20. yüzyılın sonlarına doğru tanımlanmaya başlanmış ve ilgili genlerdeki bulundukları bölgeler çoğaltılmaya başlanmıştır. Östrojenin ER α ve ER β adı verilen, klasik steroid hormon reseptörü yapısında, ligand bağımlı nükleer transkripsiyon faktörleri ailesinden 2 adet ve yakın zamanda tanımlanan GPR30 adı verilen membran ilişkili 1 adet olmak üzere toplam 3 reseptörü bilinmektedir. Östrojen reseptörlerinin varlığı ilk defa 1966 yılında bir farenin uterusunda gösterilmiştir (71). Şu an ER α olarak isimlendirilen ilk reseptör ile ilişkili gen 1980'lerin ortasında bir çok çalışmada çoğaltılmış, ER β ise 1996 yılında bir deneyde farelerin over ve prostat dokusunda tanımlanmıştır (72).

2.3.2. Reseptörlerin Yapısı ve Fonksiyonu

Steroid hormon reseptörleri, hormon ile bağlandığında ilgili gende transkripsiyonu uyarır. Reseptör yapısında N terminal uçtan C terminal uca doğru, A'dan F'ye kadar isimlendirilen 6 adet yapısal domain vardır. Bu isimlendirme yapısal farkları ortaya koyar, buna ek olarak fonksiyonel domainler de mevcuttur (73).

A/B domaine, aktivasyon fonksiyon domaini (AF1); C domainine DNA bağlayıcı domain; D'ye menteşe domaini; E'ye ligand bağlayıcı domain; E/F domainine AF2 denir (74). Bunlar genlerin farklı fonksiyonlarını yürütürler.

2.3.2.1 ER α ve ER β

ER α 'yı sentezleyen gen 6. kromozomun uzun, ER β 'yı sentezleyen gen 14. kromozomun kısa kolunda yer alır (75). ER α 595 aminoasitten, ER β 530 aminoasitten meydana gelir (76). İnsanda östrojenin α ve β reseptörlerini sentezleyen genler arasında, DNA bağlayıcı domainlerde %96, ligand bağlayıcı domainlerde %53 oranında benzerlik vardır. ER α ve ER β 'nın yapısı Şekil 2.13'de gösterilmiştir.

ER α ve ER β nükleer etki gösteren ancak sitoplazmada bulunan reseptörlerdir ve ilgili genlerdeki östrojen reseptör element (ERE) adı verilen bölgelere bağlanarak gen transkripsiyonunu uyarır, bu etki saatler-günler içinde başlar ve 'direk genomik etki' olarak adlandırılmıştır (77, 78). Bu reseptörler sitoplazma içinde bazı kinazları aktive ederek, dolaylı yollardan da gen transkripsiyonunu uyarabilir ki bu etkiye de 'indirek genomik' etki denir. Nükleer östrojen reseptörlerinin etkileri Şekil 2.14'de gösterilmiştir.

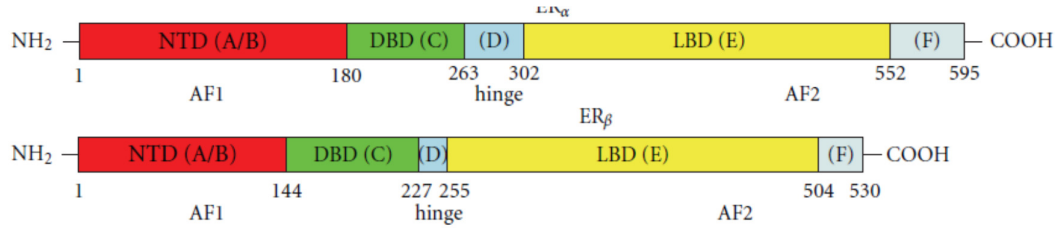
ER α ; uterus ve meme dokusunda bulunan, genellikle kadın üreme fonksiyonlarında görev alan bir reseptördür. Meme bezlerinde ve uterusda proliferasyonu uyarak kanser gelişimine neden olur. İskelet sistemi yapısında da önemli görevleri vardır (77).

ER β ; ürogenital sistem, santral sinir sistemi ve immün sistemde görev alan; çoğunlukla hücre proliferasyonunu kontrol eden bir reseptördür. ER α ile birlikte kalp koruyucu etki yaparlar. Meme bezleri ve uterusda ER α 'nın etkisinin tam tersine neden olarak proliferasyonu durdurabileceğine dair yayınlar mevcuttur (79).

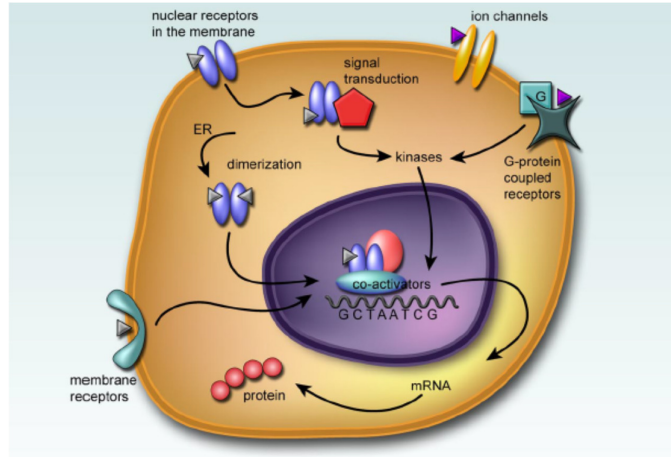
Over ve meme kanserlerinde neoplastik epitelde ER β ekspresyonunun azaldığı, bu reseptörün tümör supresör etkisi olduğu düşünülmesine karşın endometrial tümörlerde araştırmalar sonucunda henüz ortak bir fikir birliği sağlanmamıştır (80).

1996 yılında yapılan bir çalışmada, northern blot yöntemi ile insan timüs, dalak, over ve testis dokusunda ER β gösterilmiştir, ER β 'nın ER α ile yapısal olarak benzerlik gösterdiği ve ER α antagonistlerinin ER β 'nin aktivitesini de baskıladığı görülmüştür (81).

ER α ve ER β reseptörleri arasındaki yapısal/fonksiyonel farklılıklardan ötürü ilaçlar bu iki reseptörün fonksiyonları üzerinde farklı etki gösterirler. Bu iki reseptörün aktivitesi birbirine bağlı olmamakla birlikte, birbirlerinin fonksiyonlarından etkilenebilirler (75). İlaçlar (E2, TAM) bu reseptörleri sentezleyen ilgili genlerdeki domainlerin bir kısmının aktivitesini artırıp, bir kısmının aktivitesini azaltarak etkilerini gösterirler.



Şekil 2.11. ER α ve ER β 'nin yapısı-Kumar ve ark (74)'dan alınmıştır.



Şekil 2.12. Nükleer östrojen reseptörlerinin direk ve indirek genomik etkileri.-

McCARTH ve ark (82)'dan alınmıştır.

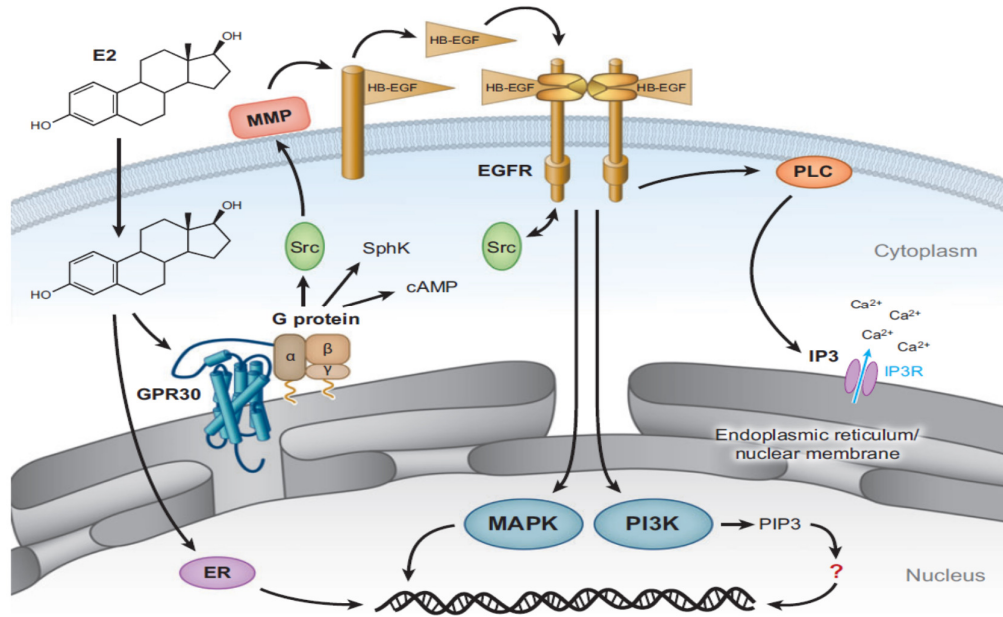
2.3.2.2. GPR30 (GPER1)

G protein ilişkili reseptörler (GPIR) insan genomundaki en büyük (yaklaşık 800-1000 reseptörlük) sinyal molekül grubudur. Bu gruba yönelik araştırmalar birçok nobel ödülü kazandırmıştır. GPIR; heterotrimerik guanin nükleotidlerine bağlanan proteinler aracılığı ile; kinazlar, fosfolipazlar gibi enzimlerin aktivitesini düzenler (83). Östrojen pozitif meme kanser hücre kültüründe ilk defa 1997 yılında GPIR geninin 7. kromozomda varlığı gösterilmiş, bu aileden östrojen reseptörü olan tip ilk defa 2000 yılında tanımlanmış ve G protein ilişkili östrojen reseptörü (GPER, GPR30) adı verilmiştir (84, 85).

GPR30; endoplazmik retikulumda veya hücre membranında bulunan, 7 adet transmembran domain içeren, hızlı, genomik olmayan, sitoplazmik etki gösteren bir reseptördür. Bu hızlı etkiler fosfolipaz C, cAMP, kalsiyum, nitrik oksit gibi ikincil haberciler ve reseptör tirozin kinazlar (EGFR, IGF-1R), protein/lipid kinaz (PI3K, MAPK ailesi üyeleri, Akt, Src ailesi üyeleri ve PKA/PKC) aktivasyonu ile saniyeler-dakikalar içinde olur (5, 86).

E2; endoplazmik retikulumdaki GPR30 reseptörüne bağlanınca heterotrimerik G proteinleri aktive olur ve doğrudan adenil siklaz, src ve sfingozin kinazlar (SphK) aktive edilir. Adenil siklaz aktivasyonu ile hücre içi cAMP artar, cAMP fosfolipazları aktive eder ve hücre içi kalsiyum miktarı artar, bunun sonucunda hücre büyümesi ve tümör invazyonu için gerekli hücre migrasyonunu uyaran birçok enzim aktive olur. Src ve SphK, matriks metalloproteinazları (MMP) aktive eder, MMP'lar ise "Heparin binding epidermal büyüme faktörü (HB-EGF)" aracılığı ile EGFR'yi uyarır. Bu reseptörlerin uyarılması ile nukleusta mitojen aktive protein kinazlar (MAPKs) ve PI3K aktive olur, birçok genin transkripsiyonu başlar. EGFR'ler ayrıca fosfolipaz C aracılığı ile intrasitoplazmik kalsiyum artımına da sebep olur (70).

E2'nin GPR30'a bağlanmasından sonra meydana gelen olaylar Şekil 2.15'te gösterilmiştir.



Şekil 2.13. E2'nin GPR30'a bağlanması ile gerçekleşen olaylar-Prossnitz ve ark (70)'dan alınmıştır.

GPR30'un fizyolojik (üreme, endokrin vb.) ve patolojik (kanser) birçok durumda görev aldığı dair veriler bulunmaktadır. Plasenta, akciğer, karaciğer, prostat ve overde de bulunmaktadır (86). Meme, endometrium, tiroid ve akciğer kanserlerinde ekspresyonun arttığı ve EGFR üzerinden neoplazi gelişimine katkıda bulunduğu dair yayınlar bulunmaktadır (87). Endometrial ve meme kanser hücrelerinde GPR30 EGFR'yi aktive eder (5). İn-vitro çalışmalarda, TAM'in GPR30 reseptörü üzerinden endometrial karsinogenezde rol oynadığı gösterilmiştir. GPR30 reseptörü veya büyüme hormonu reseptörünün aktivasyonu sonucu PI3K enzimi de aktive olur, PIP3 meydana gelir ve hücre içi etkiler başlar (86). ERα reseptörleri alınan farelerde meme ve endometriumda gelişimsel ve fonksiyonel defektler olduğu görülmüş, GPR30 reseptörleri alınan farelerde bu iki sistemde belirgin bir defekt görülmemiştir (88).

GPR30; meme, endometrium, over, koryokarsinom, tiroid kanseri gibi birçok kanser hücresinde varlığı gösterilmiş, bu kanserlerin tedavisinde hedef olarak kullanılabileceği belirtilen bir moleküldür (83). Bu amaçla 2006 yılında GPR30'a spesifik ilk agonist (G-1), 2009 yılında ise ilk antagonist (G15) üretilmiştir (89). İki ilaç da in-vivo deneylerde kullanılmaktadır.

İnsan umbilikal ven endotelial hücrelerinde GPR30'un antiinflamatuvar etkisini araştırmaya yönelik yapılan bir çalışmada; proinflamatuvar sitokinler (TNF vb.) ile inflamasyon uyarılmış, G-1 verildiğinde inflamasyonun baskılandığı görülmüştür. G-1'in ateroskleroz ve diğer inflamatuvar hastalıklarda tedavide kullanılabileceği öngörülmüştür (90).

2.3.2. Östrojenin Etkileri

Östradiol formundaki östrojen endometriumun proliferasyonunu uyarmakta, progesteron ise proliferasyonu durdurarak yıkıma yol açmaktadır Östrojen sadece üreme sisteminde değil, iskelet-kas, kardiyovasküler ve santral sinir sisteminde de reseptörü bulunan bir hormondur. Kanserler, bazı inflamatuvar/nörodejeneratif/metabolik hastalıklar, östrojenik sistemdeki disfonksiyon sonucu oluşurlar. Bu hastalıkların tedavisinde de östrojen sinyal iletim yoluna yönelik tedaviler uygulanır (77). Östrojen hormonunun meme kanseri ile ilişkisi, 1800'lü yıllarda ooferektomi yapılan meme kanserli kadınlarda, hastalığın gerilediğinin görülmesi ile anlaşılmış ve 20. yüzyılın sonlarına doğru östrojen antagonistleri tedavide kullanılmaya başlanmıştır (75).

2.3.3. SERM ve Diğer Östrojen Tedavileri

Hedef dokularda agonistik-antagonistik etki gösteren SERM; östrojen reseptörleri üzerinden farklı dokuların farklı genlerinde 'koaktivatör' veya 'korepresör' olarak çalıştığı için, farklı dokularda farklı etkiler oluşturabilir. İlk tanımlanmış SERM, TAM'dir, daha sonra toremifene, raloksifen ve fulvestrant tanımlanmıştır (91). SERM kemik, karaciğer, kardiyovasküler sistemde agonistik; beyin ve memede antagonistik; uterusu bir kısmı agonistik (TAM), bir kısmı antagonistik (raloksifen) etki yapmaktadır. SERM'lerinin, dokulardaki etkileri ve tedavideki yerleri Tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Tablo 2.3. SERM’lerin etkileri ve tedavide kullanıldığı durumlar-Shang ve ark (2)’dan alınmıştır.

Jenerasyon		Aktivite				Tedavi
		Meme	Uterus	Kemik	Damar	
Östrojen		+++	+++	+++	+++	
İdeal SERM		-	-	+++	+++	
Tamoksifen	I	-	++	+	+	Meme kanseri
Raloksifen	II	-	-	++	+	Osteoporoz
Toremifen	II	-	+/-	+	+	Meme kanseri
İdoksifen	II	-	+/-	+	+	
Droloksifen	II	-	+/-	+	Bilinmiyor	
GW-5638	II	-	+/-	+	Bilinmiyor	
Arzoksifen	III	-	-	++	+	
EM-652	IV	-	+/-	+	Bilinmiyor	

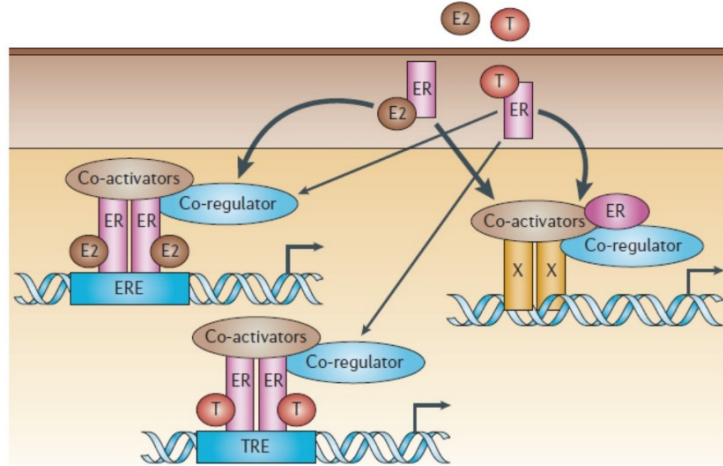
TAM; ilk defa 1970’lerin sonunda meme kanserinde kullanılmıştır (92). TAM’in tümör hücre dizileri üzerindeki etkileri ilk kez fareler üzerinde araştırılmış(93, 94), ilk defa 1988 yılında bir atimik faredede hormon duyarlı kanserler olan, meme kanseri hücre dizisi (MCF-7) ve endometrium kanseri hücre dizisi (EnCa101) üzerinde TAM etkisine bakılmış ve ilacın farklı diziler üzerindeki farklı etkileri ortaya konmuştur.(95) Östrojen pozitif meme kanseri tedavisinde, özellikle 5 yıl ve daha uzun süre TAM kullanımı sağkalımı önemli ölçüde artırmaktadır (96). 1998 yılında, meme kanseri nedeni ile TAM kullanan 37000 kadının sağkalım, rekürrens ve mortalite oranlarını derleyen bir çalışmada; TAM kullanımının istatistiksel olarak anlamlı ölçüde sağkalımı artırdığı, rekürrens ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir. Özellikle TAM kullanım süresi uzadıkça bu olumlu etkilerin daha belirginleştiği ortaya konmuştur (97). TAM’in FDA (‘food and drug administration’)’dan onay almış kullanım endikasyonları şunlardır;

- 1- metastatik veya metastatik olmayan meme kanserinde adjuvan tedavi olarak
- 2- riskli hastalarda (özellikle BRCA mutasyonu pozitif kadınlarda), meme kanseri gelişim riskini azaltmak (98).

Lokal rezeksiyonlarla tedavi edilmiş DKİS tanılı olgularda, adjuvant TAM kullanımının nüksü azalttığına dair yayınlar da mevcuttur (99).

TAM, tromboemboli ve postmenapozal kadınlarda endometrial polip, hiperplazi, karsinom, uterin sarkom gelişim riskini artırmaktadır.

TAM'ın endometrial dokudaki etkileri Şekil 2.5.'de gösterilmiştir. Endometriumda TAM; E2 gibi reseptörlere bağlanarak, ko-aktivatör veya ko-regülatörler aracılığı ile ilgili gendeki ERE (estrogen response element) veya TRE (TAM response element) bölgesini uyarıp ilgili gende transkripsiyonu başlatır.



Şekil 2.14.. Tamoksifenin endometrial dokudaki etkileri- Shang ve ark(2)'dan alınmıştır. (T:TAM)

TAM kullanan kadınlarda en sık görülen endometrial patoloji endometrial poliptir (23, 38). Premenapozal kadınlarda TAM'ın endometrial karsinom gelişim riskini arttırdığına dair bir bilgi bulunmamaktadır. 1-2 yıl TAM kullanımı sonrası endometrium kanser riski 2 kat, 5 yıllık kullanım sonrası 4 kat artmaktadır (96). TAM'ın endometrial karsinom riskini ne kadar artırdığı doz ve süre bağlıdır. Çalışmalarda 20 mg/gün TAM kullanan kadınlarda izlenen endometrial tümörlerin histopatolojik özelliklerinin genel popülasyonda görülenden farklı olmadığı görülmüş, günlük 20 mg'dan fazla kullanıldığında görülen endometrial tümörlerin daha agresif olduğu sonucuna varılmıştır (98).

TAM'in ve fulvestrantın GPR30 agonisti gibi davranıp hücre büyüme ve proliferasyonunu uyardığına dair yayınlar da mevcuttur (5, 70).

SERM dışında östrojen reseptörleri üzerinden işlev gören (agonist/antagonist) birçok ilaç mevcuttur. ER α agonistleri prostat kanseri, romatoid artrit, benign prostat hiperplazisi, inflamatuvar barsak hastalığı gibi bazı hastalıklarda; ER β agonistleri ise meme, kolon gibi birçok kanser ve benign prostat hiperplazisi, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, Alzheimer gibi birçok hastalıkta kullanılmakta veya faz çalışmaları devam etmektedir (77, 79, 100).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmiş histerektomi ve biyopsi (probe küretaj/endometrial biyopsi) materyalleri “Avicenna” hastane bilgi yönetim sistemi patoloji kayıtlarından taranmıştır. Yapılacak immünohistokimyasal incelemeler için tespit ve takibi uygun, yeterli dokusu bulunan 15'i proliferatif, 15'i sekretuar olmak üzere 30 normal endometrium; 22 atipisiz hiperplazi; 23 atipik hiperplazi; 30 endometrioid tip endometrial adenokarsinom olgusu çalışmaya alınmıştır. Ayrıca Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nden meme kanseri nedeni ile TAM tedavisi aldığı bilinen hastaların listesi elde edilmiş, TAM almış hastalara ait 15 endometrial polip (TAM-P) ve TAM kullanmamış hastalara ait 15 endometrial polip (EP) vakası çalışmaya dahil edilmiştir (Tablo 3.1).

Seçilen dokuların hematoksilin&eoizin (H&E) boyalı camları tekrar değerlendirilerek, dokuyu temsil eden en uygun blok seçilmiş, hastaların yaşı; gönderilen materyalin niteliği (küretaj/histerektomi); histerektomi materyallerinde endometriumun kalınlığı, kanser olgularında tümörün uzun çapı, küretaj materyallerinde dokunun hacmi; kanser olgularında histolojik derece, lenf nodu metastazı durumu, FIGO evresi (2009) ve servikal invazyon durumu kayıt edilmiştir. Kanser olguları erken evre (FIGO evre I, II) ve ileri evre (FIGO evre III, IV) şeklinde gruplanmıştır.

3.2. İmmünohistokimyasal Boyama

Olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan elde edilen 4 mikrometre kalınlığında kesitlerde, ER α , ER β ve GPR30 primer antikörleri kullanılarak, Streptavidin-biotin peroksidaz yöntemiyle “Ventana otomatik immunboyama cihazında” (BenchMark XT Staining Module, Ventana Medical Systems) immünohistokimyasal inceleme yapılmıştır. Antijenik özelliklerin ortaya çıkartılmasında (retrieval) CC1 (EDTA, pH:8) veya CC2 (sitrata, pH:6) solusyonları (Ventana Medical Systems), zemin boyaması için Mayer hematoksilin, kromojen olarak ‘i-view diaminobenzen (DAB)’ kullanılmıştır.

Her boyama seansında antikörler için firmalar tarafından önerilen pozitif kontrol dokuları da boyanmış, bunlar “pozitif kontrol” olarak değerlendirilmiştir.

İmmünohistokimya değęerlendirmeleri sırasında “iç-kontrol” negatifliği veya yetersizliği tesbit edilen olgularda boyamalar tekrarlanmıştır.

Primer antikorlara ve immünohistokimyasal incelemeye ilişkin detaylar Tablo 3.2’de özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Olgu grupları ve sayıları

TANI	OLGU SAYISI (n)
Normal endometrium	30
-Proliferatif endometrium	15
-Sekretuar endometrium	15
Atipisiz hiperplazi	22
Atipik hiperplazi	23
Endometrioid karsinom	30
Endometrial Polip	30
-TAM kullanan (TAM-P)	15
-TAM kullanmamış (EP)	15
TOPLAM	135

Tablo 3.2. Kullanılan antikorların zellikleri

Antikor	Klon	Dilüsyon	Antikor İnkübasyon süresi	Tampon/ Antijen retrieval süresi	Ticari İsim	Pozitif Kontrol
ERα	SP1	1/50	32’	EDTA/ 60’	Cell Marque	Proliferatif endometrium
ERβ	EPR3778	1/75	40’	EDTA/ 60’	Abcam	Kıl folikülü içeren deri biyopsisi ve testis dokusu
GPR30	Poliklonal	1/100	32’	Sitrat/ 60’	Abcam	TAM kullanan bir hastaya ait endometrial polip

3.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirmede her bir antikor için boyanma yaygınlığı yüzdesi ve boyanma şiddeti belirlenmiştir. Boyanma şiddeti negatif: 0, hafif: 1, orta/kuvvetli: 2 olarak derecelendirilmiştir. Boyanma yaygınlık skoru ve şiddeti üzerinden IRS ('Immunoreactivity score') hesaplanmıştır.

IRS, boyanma yaygınlık skoru ve boyanma şiddeti çarpılarak hesaplanmıştır (5, 6, 101). Boyanma yaygınlık skoru belirlenirken, her antikor için elde edilen yaygınlık yüzdelерinin dağılım grafikleri ve kümülatif yüzdeleri baz alınarak, olguların %25'inin, %50'sinin, %75'inin dahil olduğu eşik değerler oluşturulmuş, Tablo 3.3'de belirtildiği gibi eşik değerler üzerinden 4'lü skrolama (0, 1, 2, 3) yapılmıştır. Olguların %25'inden azının dahil olduğu değerler skor 0, %25-49'unun dahil olduğu değerler skor 1, %50-%74'ünün dahil olduğu değerler skor 2, %75'i ve üzerinin dahil olduğu değerler skor 3 olarak kodlanmıştır. Her olgu için boyanma yaygınlık skoru ve boyanma şiddeti çarpılarak IRS (0-6) değeri elde edilmiştir.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

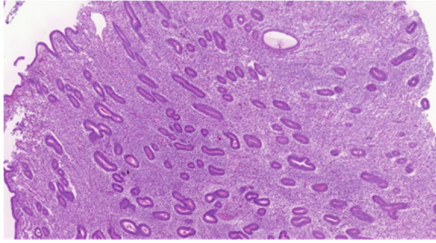
Verilerin analizi 'SPSS for Windows 15' paket programında yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler; dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için ortanca (min – maks), nominal değişkenler ise (%) olarak gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği ANOVA varyans analizi testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği kruskal wallis testi ile araştırılmıştır. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher exact testi ile değerlendirilmiştir.

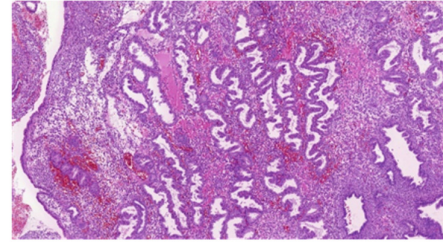
$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

Tablo 3.3. Boyanma yaygınlık skoru belirlenmesi

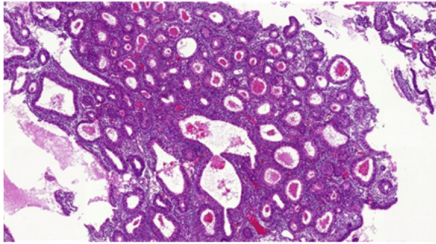
Yaygınlık skoru	ER α	ER β	GPR30
0	%50'nin altı	%5'in altı	Hiç boyanma yok
1	%50-74	%5-49	%1-4
2	%75-90	%50-74	%5-19
3	%90'ın üzeri	%75'in üzeri	%20 ve üzeri



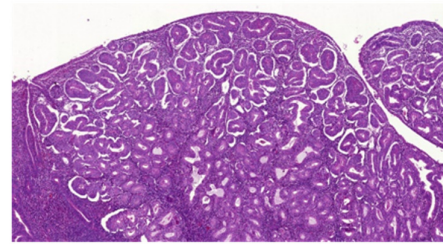
Proliferatif



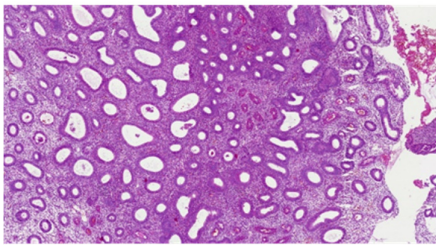
Sekretuar



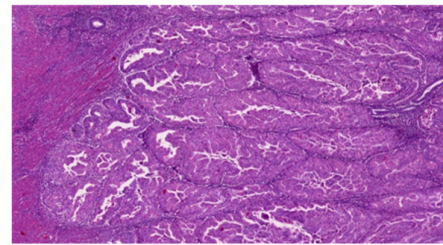
Atipisiz Hiperplazi



Atipik Hiperplazi



Endometrial Polip



Endometrioid karsinom

Resim 3.1. Tanı gruplarına ait H&E boyalı kesitler (X50)

4.BULGULAR

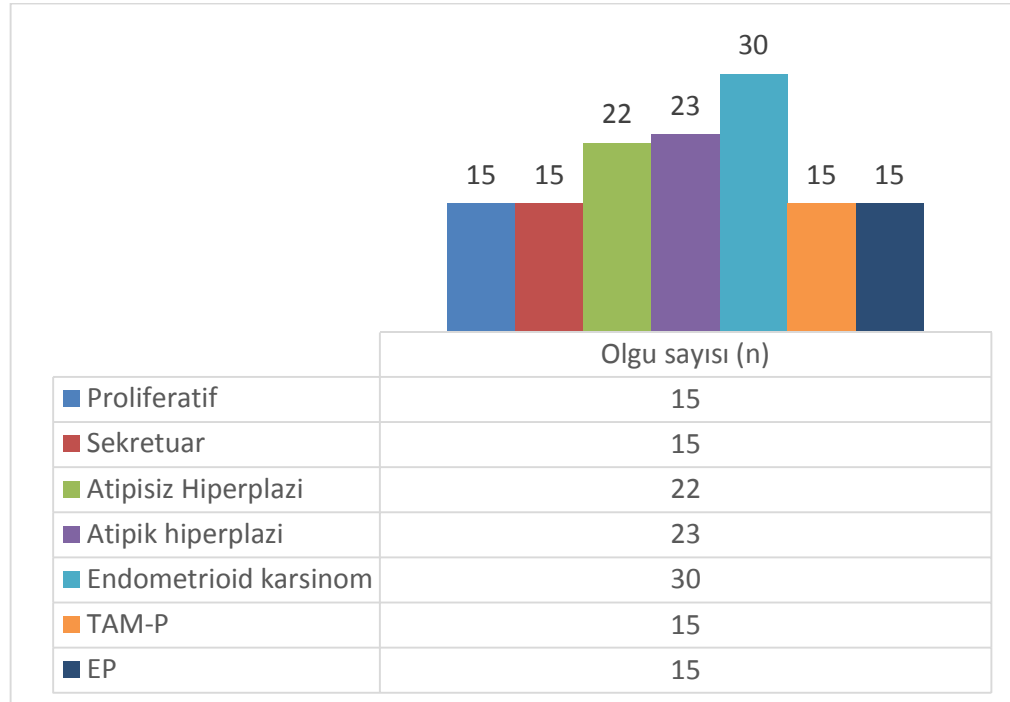
4.1. Olgular

Olguların tanı gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1’de gösterilmiştir.

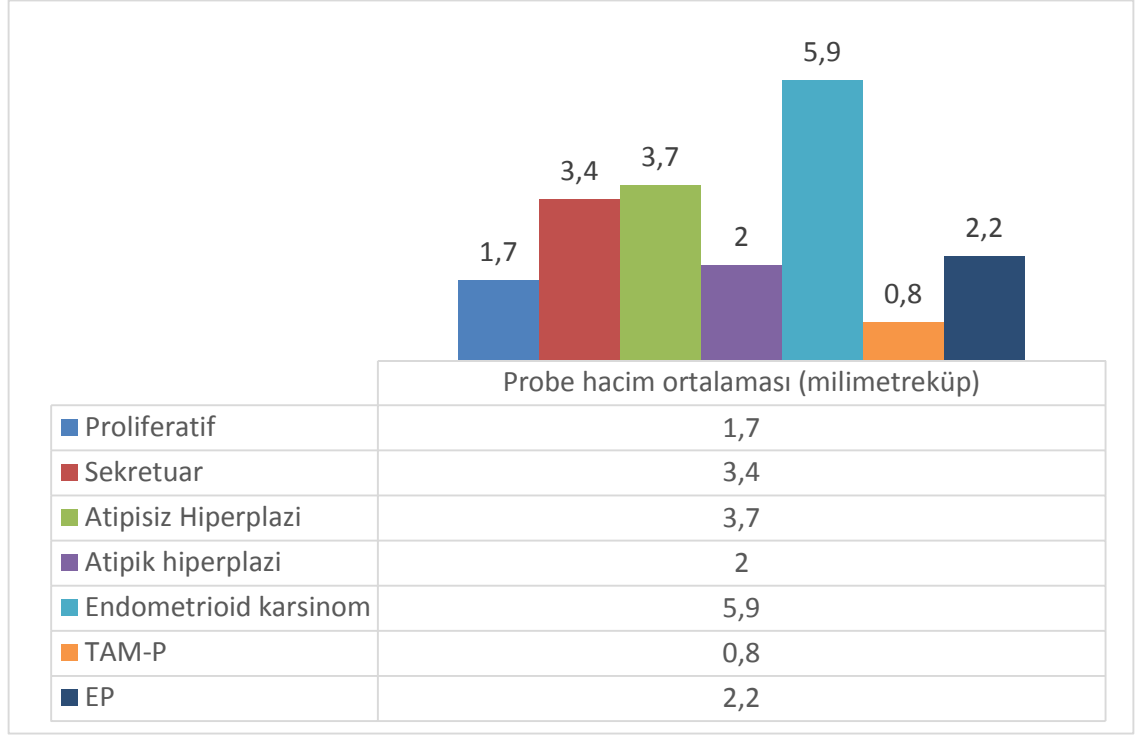
4.1.1. Genel Bulgular

Dokuların %33’ü histerektomi, % 67’si biyopsi (probe küretaj veya endometrial biyopsi) materyali özelliğindedir. Probe küretaj materyallerinin hacim ortalaması 2 milimetreküptür (0,1-16) ve en yüksek küretaj hacmi endometrioid karsinoma grubunda, en düşük küretaj hacmi TAM-P grubunda saptanmıştır. Hiperplazi (atipisiz ve atipik) grubunda, küretaj hacmi açısından diğer gruplara oranla istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Gruplara göre probe küretaj materyallerinin hacimlerinin ortalaması Şekil 4.2’de belirtilmiştir.

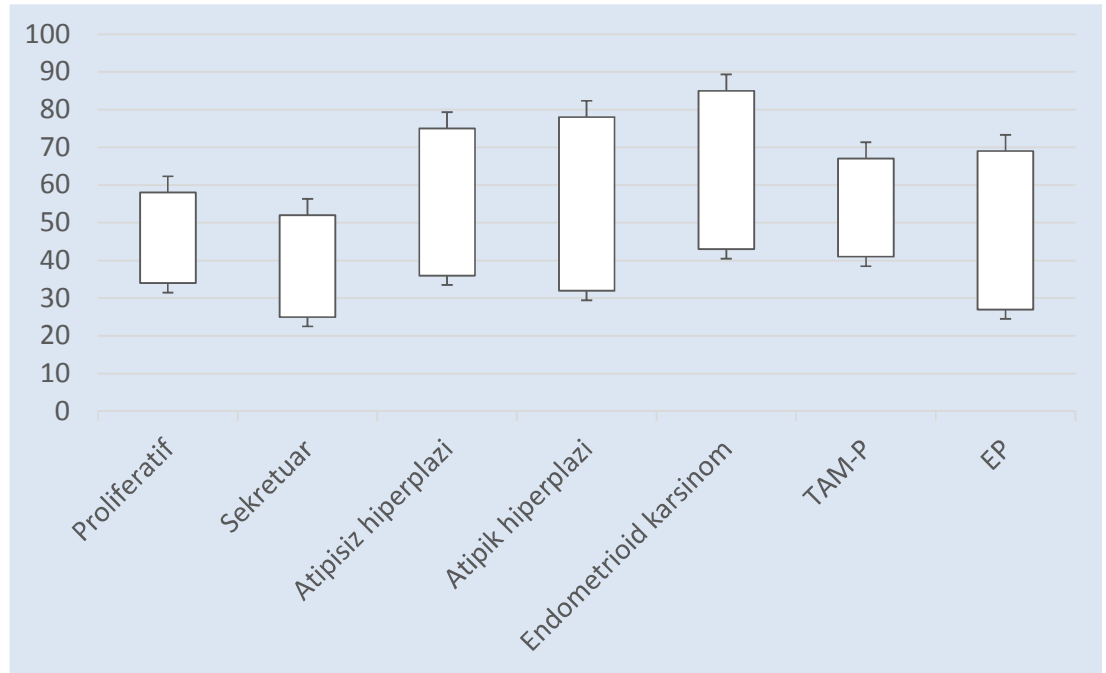
Olgularda ortalama yaş 52 (25-85)’dir. Tanı gruplarına göre yaşların en düşük ve en yüksek değerleri Şekil 4.3’de gösterilmiştir. Endometrial kanser grubunda yaş ortalaması; proliferatif endometrium (p=0.000), sekretuar endometrium (p=0.000), atipisiz hiperplazi (p=0.006), EP (p=0.004) ve TAM-P gruplarına göre daha fazladır.



Şekil 4.1. Olguların tanı gruplarına göre dağılımı.



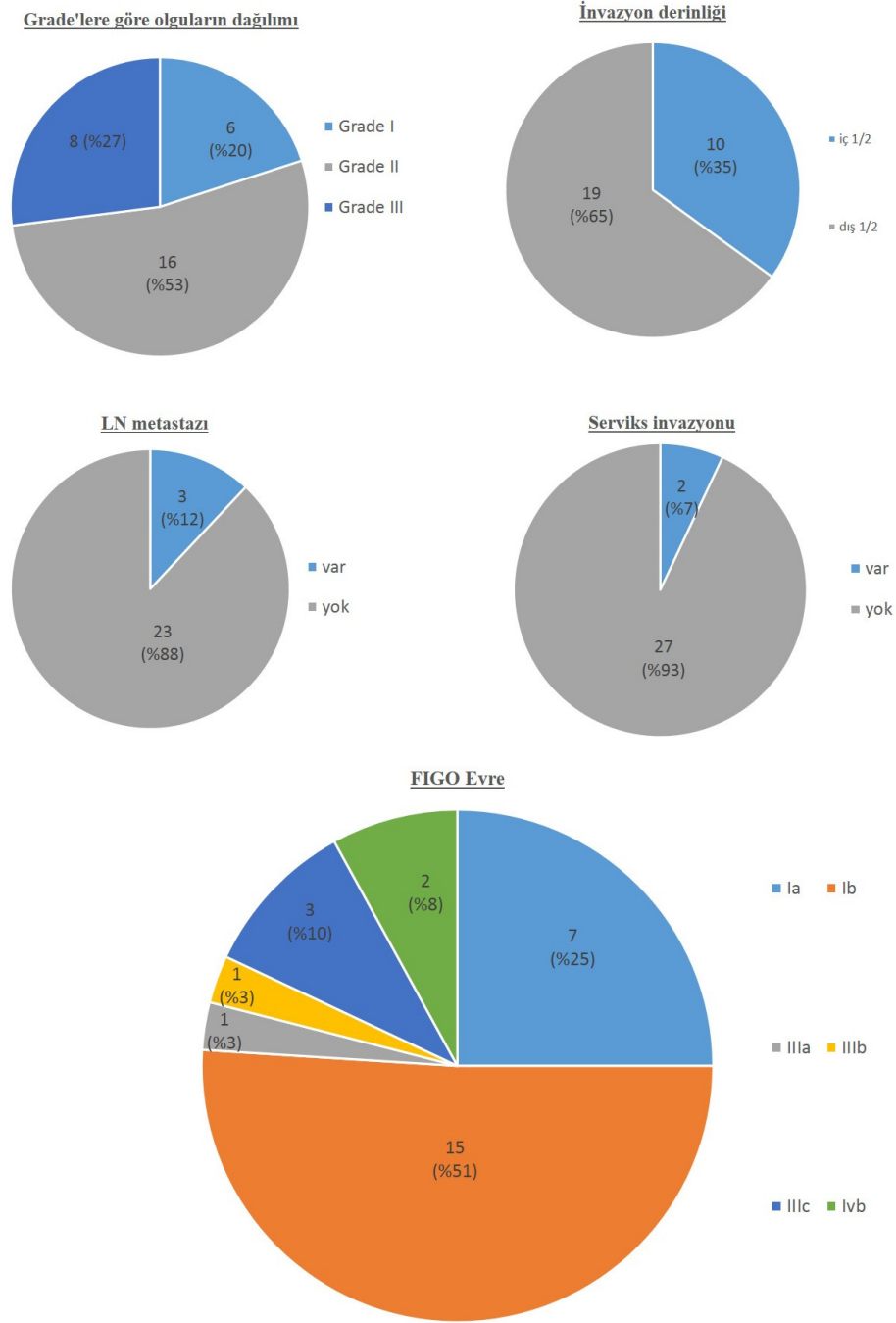
Şekil 4.2. Gruplara göre probe küretaj materyallerinin hacim ortalamaları.



Şekil 4.3. Gruplara göre yaşların en düşük ve en yüksek değerleri.

4.1.2. Genel Bulgular-Endometrioid karsinom

Endometrioid karsinom grubunda ortalama tümör uzun çapı 32 (3-55) mm'dir. Histolojik derece, lenf nodu metastazı, serviks invazyonu, myometrial invazyon derinliği ve FIGO evresine göre olguların dağılımı Şekil 4.4'de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Endometrioid karsinom grubundaki tümörlerin özellikleri.

Lenf nodu metastazı gösteren vakaların hepsinde metastaz sağ pelvik lenf nodüllerinde izlenmiş, lenf nodu metastazı gösteren tümörlerin uzun çapı diğerlerine oranla daha yüksek bulunmuştur (42mm/31mm), ancak bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.

Serviks invazyonu gösteren tümörlerde invazyon stromada izlenmiş, endoservikal gland tutulumu hiçbir tümörde görülmemiştir.

Derece ile tümör uzun çapı, lenf nodu metastazı, invazyon derinliği, serviks invazyonu arasında ilişki görülmemiştir.

Tümör uzun çapı ile FIGO evresi arasında ilişki saptanmamıştır.

4.1.3. Genel Bulgular-TAM-P

Bölümümüzde endometrial dokusu incelenmiş, TAM kullandığı bilinen 24 hastaya ait endometrial örneklerden 20 (%83)'sinde endometrial polip saptanmış; kalan 4 dokunun atrofik olduğu görülmüştür. 20 polipten 15'i yeterli ve uygun özellikler taşıdığı için çalışmaya dahil edilmiştir.

TAM-P grubunda ilaç kullanım süresi 1-5 yıl arasında değişmektedir. TAM ortalama kullanım süresi 2.3 yıldır. 1 olguda kullanım süresi bilgisine ulaşılamamıştır. Olguların %58'i 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanmıştır. Endometrial örneklerin alındığı tarih göz önünde bulundurulduğunda olguların, 1 yıl önce kullanımı bırakan biri hariç, hepsi örnekleme yapıldığı gün TAM kullanmaktadır.

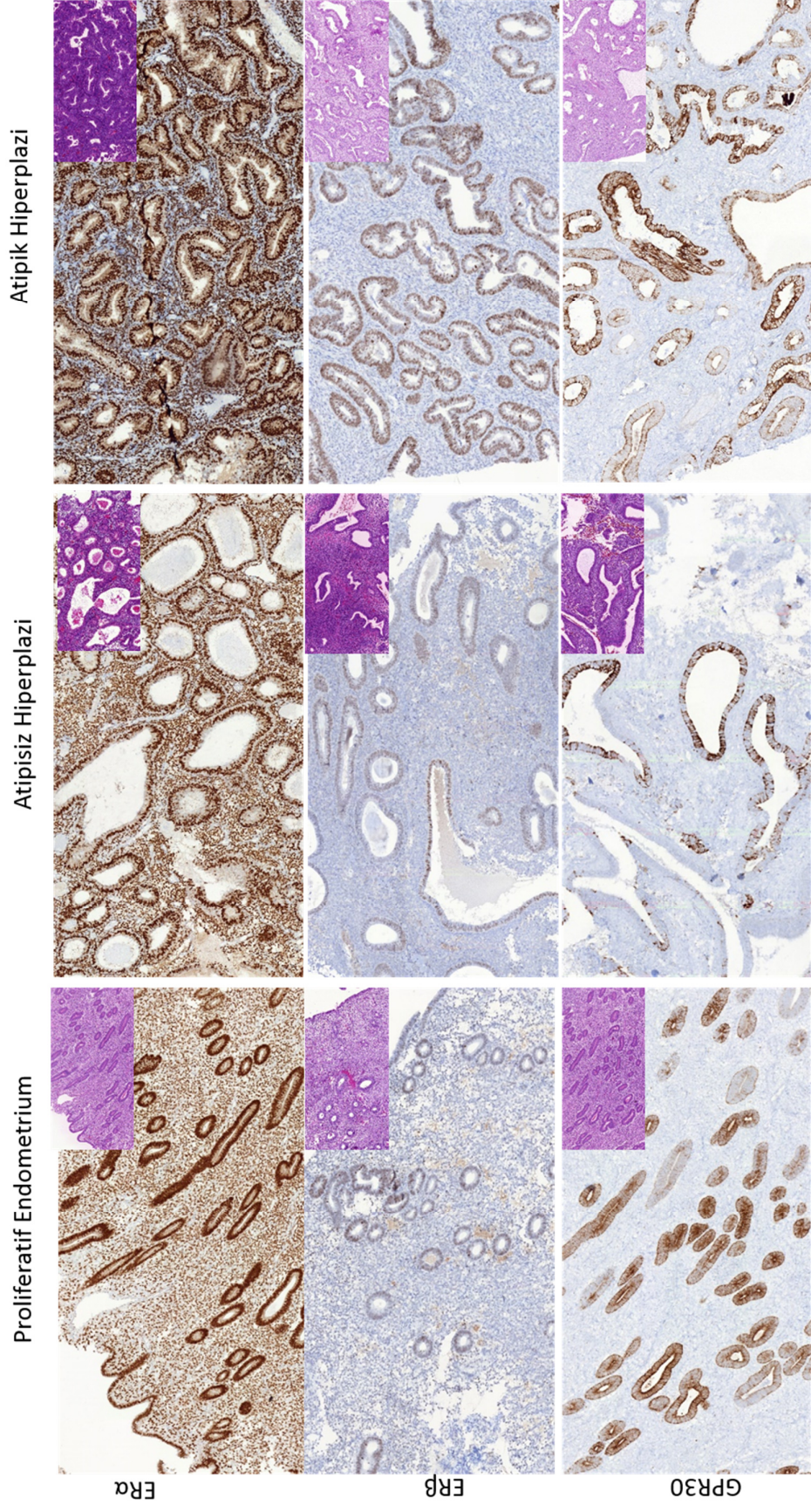
4.2.İmmünohistokimyasal Bulgular

Tüm olguların %99'unda ER α , %82'sinde ER β , %61'inde GPR30 ekspresyonu görülmüştür.

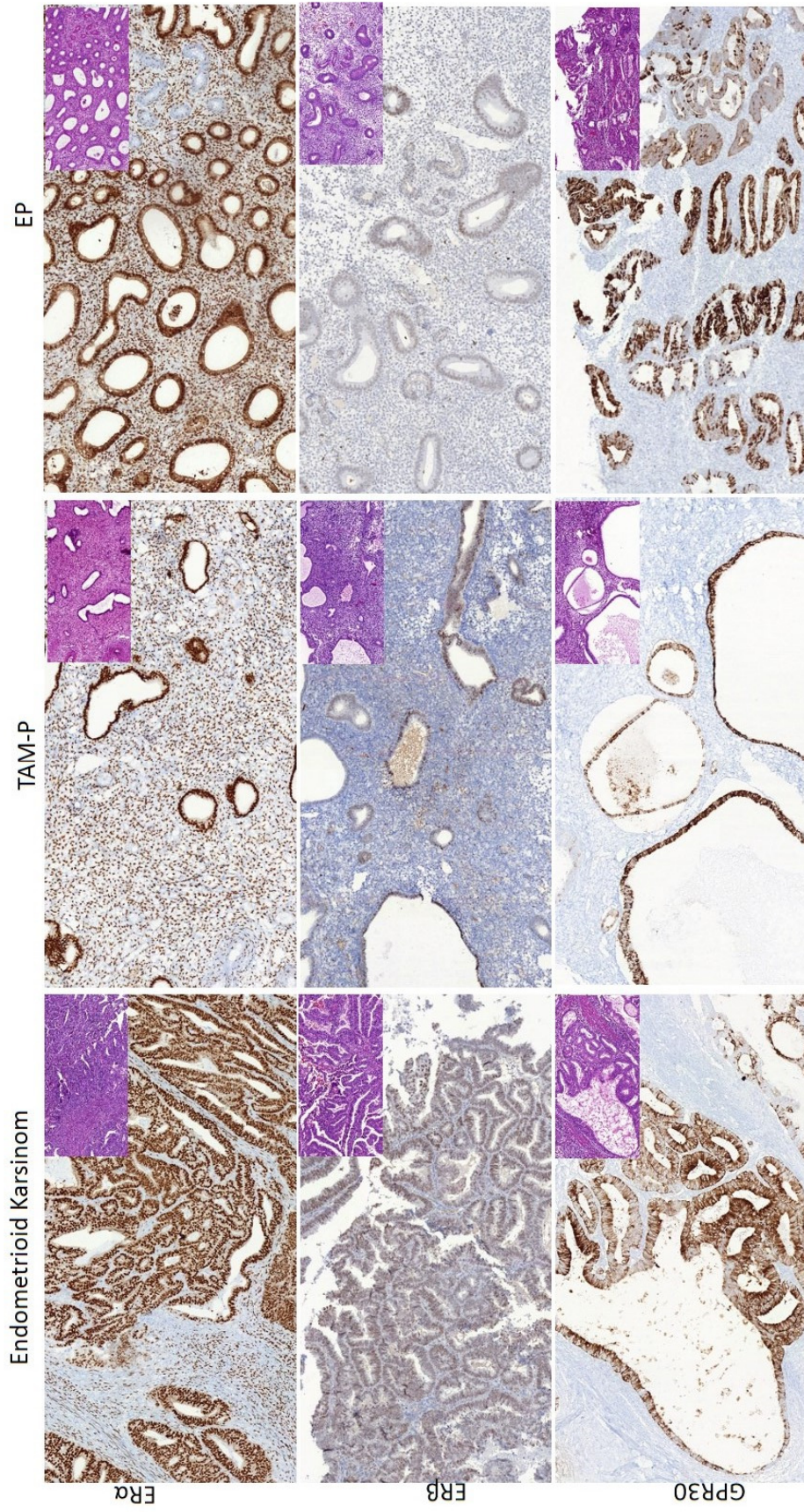
Her gruptan ER α , ER β ve GPR30 pozitifliği gösteren olgulara ait HE ve İHK boyalı kesitler Resim 4.1.'de gösterilmiştir.

ER α , ER β ve GPR30 antikorları boyanma yüzdelерinin dağılım grafikleri Şekil 4.5'de gösterilmiştir.

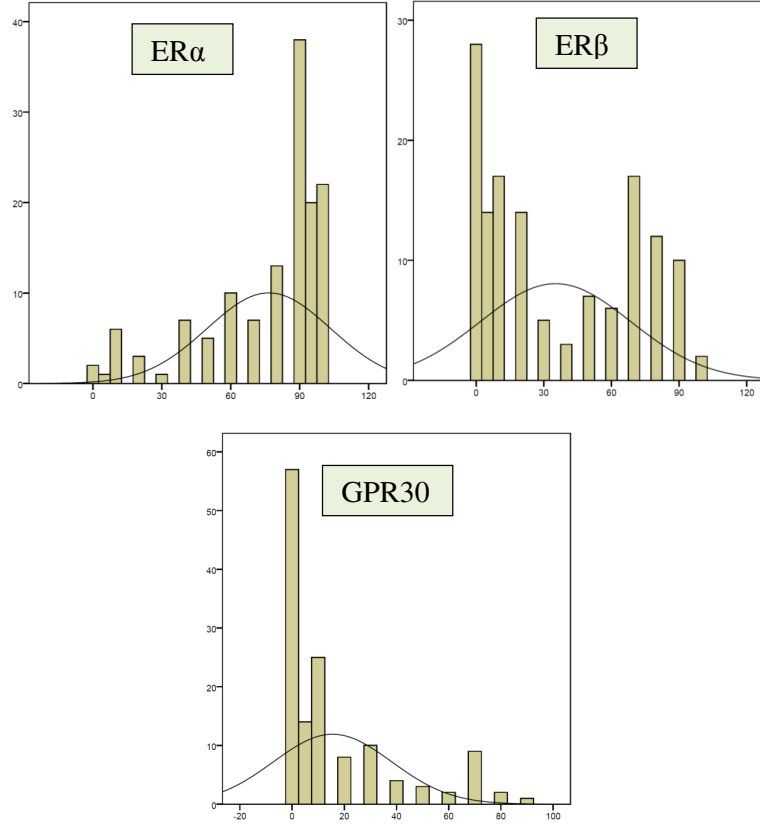
ER α , ER β ve GPR30 antikorlarının yaygınlık yüzdesinin ortalamaları ve IRS ortanca değerlerinin gruplar arasında dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.



Resim 4.1. Her gruptan ER α , ER β ve GPR30 pozitifliği gösteren olgulara ait HE ve İHK boyalı resimler. (X100)



Resim 4.1. Her gruptan ERα, ERβ ve GPR30 pozitifliği gösteren olgulara ait HE ve İHK boyalı resimler. (X100)



Şekil 4.5. Tüm gruplarda ER α , ER β ve GPR30 yaygınlıklarının dağılımı.

Tablo 4.1. Antikorların yaygınlık yüzde ortalamaları ve IRS ortanca değerlerinin gruplar arasında dağılımı

	Yaygınlık yüzde ortalamaları			IRS ortanca değerleri (ortalama±standart sapma)		
	ER α (%)	ER β (%)	GPR30 (%)	ER α	ER β	GPR30
Proliferatif endometrium	84	56	20	6 (4.4±2.4)	4 (3.8±2.3)	2 (2.9±2.3)
Sekretuar endometrium	42	57	5	2 (1.4±1.5)	3 (3.3±2.1)	0 (0.6±1.7)
Atipisiz hiperplazi	88	22	9	6 (4.8±1.7)	1 (1.1±1.1)	1 (1.7±1.9)
Atipik hiperplazi	81	45	13	4 (4±2.1)	2 (2.5±2.1)	2 (1.9±2)
Endometrioid karsinom	78	37	19	4 (3.7±2)	2 (2.4±1.7)	4 (3.7±2.3)
TAM-P	65	5	18	4 (2.6±2.2)	1 (0.4±1)	2 (2.4±2.7)
EP	80	20	22	4 (3.4±1.1)	1 (1.4±1.6)	2 (2.8±2.5)

4.2.1.ER α

ER α yaygınlık skoru arasında gruplar arası fark araştırıldığında;

- Sekretuar endometriumlarda; proliferatif endometrium (p=0.002) ,atipisiz hiperplazi (p=0.000), atipik hiperplazi (p=0.008) ve endometrial karsinoma (p=0.02) oranla yaygınlık skoru, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, daha düşük bulunmuştur.

ER α IRS ortanca değerleri açısından gruplar arası fark araştırıldığında;

- Sekretuar endometriumlarda; proliferatif endometrium (p=0.002), atipisiz hiperplazi (p=0.000), atipik hiperplazi (p=0.08) ve endometrial karsinoma (p=0.02) oranla IRS, istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, daha düşük bulunmuştur .

ER α boyanma şiddeti açısından gruplar arasında fark araştırıldığında; endometrioid karsinoma boyanma şiddeti diğer gruplara göre daha fazladır, sekretuar endometriumlarda ise en düşüktür. Ancak farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Endometrioid karsinom grubu içinde farklı derece'deki tümörler arasında boyanma şiddeti açısından farka bakıldığında, derece III tümörlerin tamamında şiddetli boyanma görülmüştür, ancak derece I ve II tümörler ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gruplar arasında ER α antikoru yaygınlık skorlarının dağılımı Şekil 4.6.'da; gösterilmiştir.

4.2.2.ER β

ER β IRS ortanca değerleri açısından gruplar arası farkları araştırıldığında;

- Atipisiz hiperplazilerde, sekretuar endometrium (p=0.03) ve proliferatif endometriumlara (p=0.009) göre,
- TAM-P grubunda; proliferatif endometrium (p=0.000), sekretuar endometrium (p=0.000), atipik hiperplazi (p=0.01) ve endometrioid karsinomlara (p=0.000) göre ortanca değerler, istatistiksel olarak anlamlı şekilde, daha düşüktür.

ER β boyanma şiddeti endometrial karsinomlarda diğer gruplara oranla daha yüksektir (p=0.01). Ayrıca derece III tümörlerde boyanma şiddeti derece I ve II tümörlere göre daha fazladır (p=0.03).

Gruplar arasında ER β antikoru yaygınlık skorlarının dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

4.2.3. GPR30

GPR30 yaygınlık skorunun ortanca değerleri arasında gruplar arası fark araştırıldığında;

- Atipisiz hiperplazi'den atipik hiperplaziye; atipik hiperplaziden endometrioid karsinoma gittikçe arttığı saptanmıştır (p=0.000).

GPR30 IRS ortanca değerleri açısından gruplar arası farklar araştırıldığında;

- Endometrioid karsinomlarda en yüksek, sekretuar endometriumlarda en düşük bulunmuştur, bu iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001).

- TAM kullanan hastaların endometriumlarında izlenen polipler ile TAM kullanmayan hastaların endometriumunda izlenen polipler arasında skorların benzer olduğu görülmüş, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

GPR30 boyanma şiddeti açısından da gruplar arası farka bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Gruplar arasında GPR30 antikörünün yaygınlık skorlarının dağılımı Şekil 4.6'da gösterilmiştir.

Tüm olgular bazında ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonlarının ilişkisine bakıldığında; ER α ve GPR30 boyanma yüzdeleri açısından zayıf da olsa doğru orantı bulunmuştur ($p<0.05$, $r=0.174$).

4.2.4 Polipler arası immünohistokimyasal farklar

TAM kullanan hastaların endometriumunda izlenen polipler kendi içinde hastanın ilaç kullanım süresine göre 3 yıldan az ile 3 yıl ve daha uzun süre kullananlar olarak iki gruba ayrılmıştır. EP grubu ile bu iki grup karşılaştırmalı olarak incelenmiştir

ER α

ER α yaygınlık skoru açısından karşılaştırıldığında;

- 3 yıl ve daha uzun süre ile TAM kullanan grupta; 3 yıldan az TAM kullanan gruba ve EP grubuna göre yaygınlık skoru daha yüksektir ($p=0.02$).

ER α boyanma şiddetleri benzerdir.

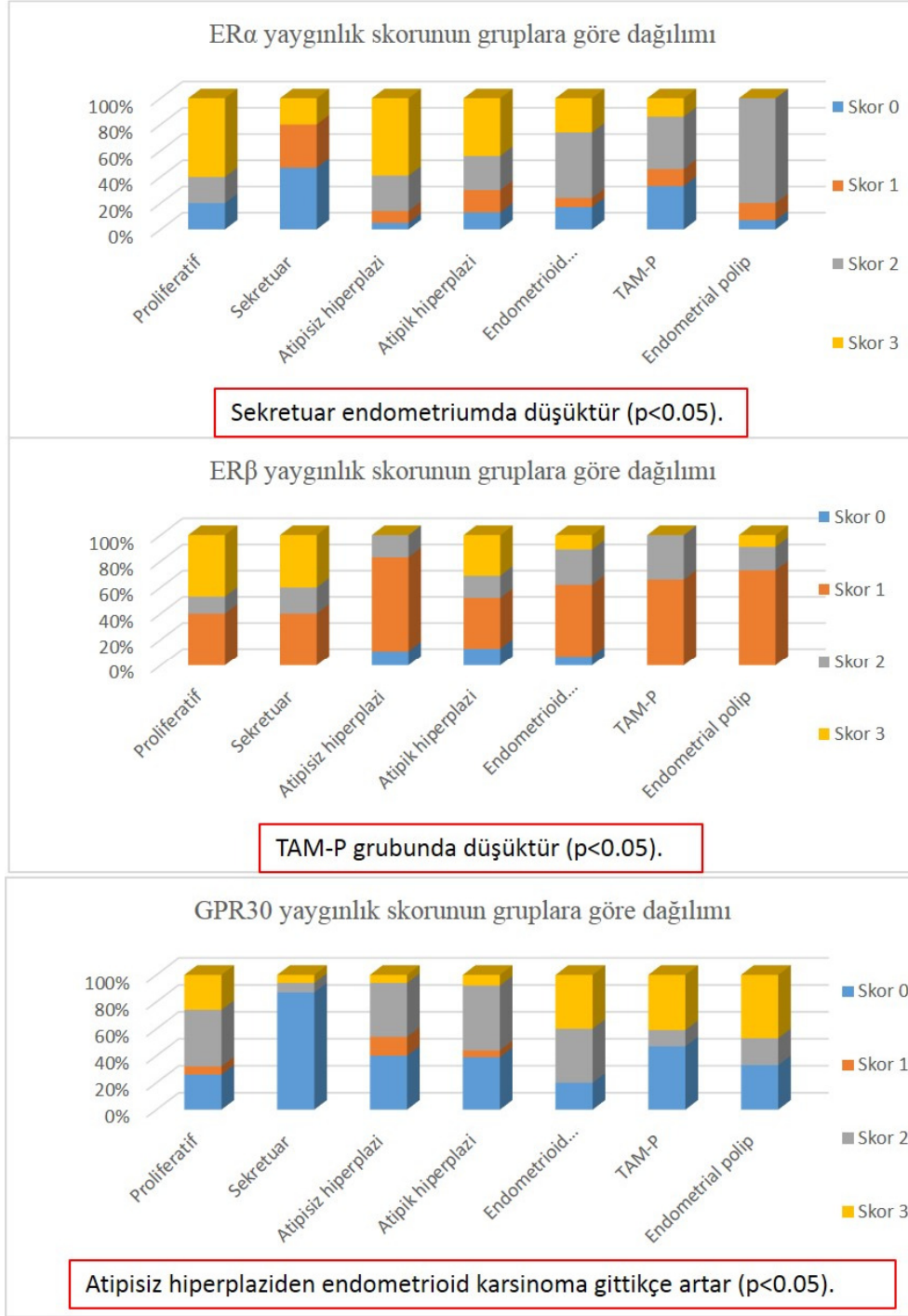
ER β

ER β IRS, EP grubunda daha yüksektir; 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan grup ile arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.02$).

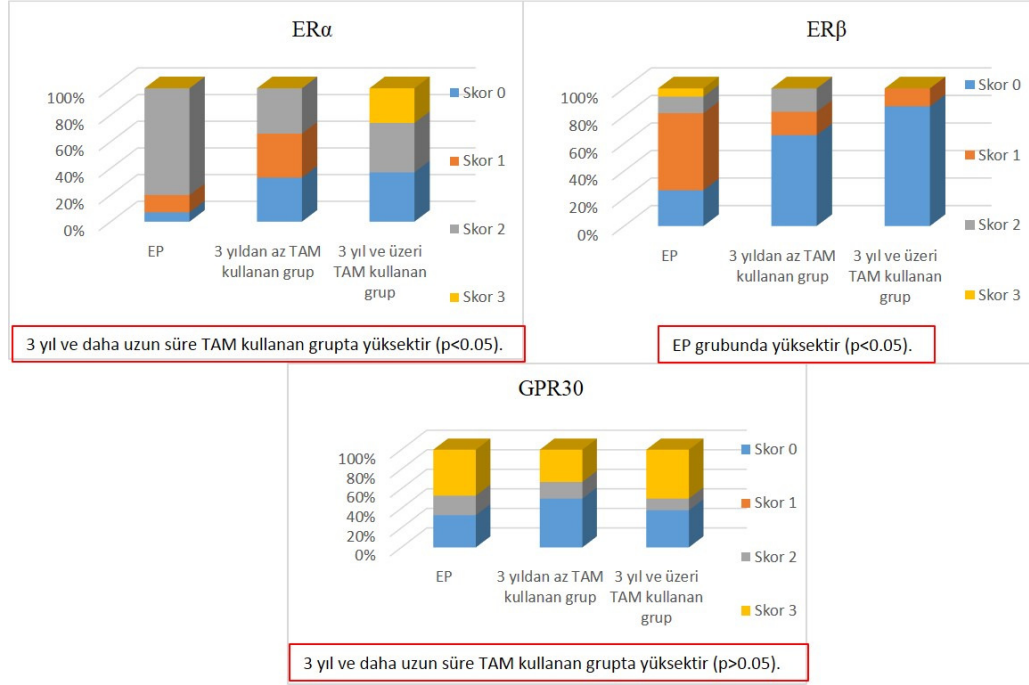
GPR30

3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan grupta, 3 yıldan az TAM kullanan gruba oranla boyanma yaygınlığı, şiddeti ve IRS ortanca değerleri daha yüksek bulunmuştur, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Antikörlerin yaygınlık skorlarının gruplara göre dağılımı Şekil 4.7'de, IRS ortanca değerleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.6. ER α , ER β ve GPR30 antikorlarının yaygınlık skorlarının gruplara göre dağılımı.



Şekil 4.7. Poliplerde yaygınlık skorlarının gruplara göre dağılımı

Tablo 4.2. Poliplerde gruplara göre IRS ortanca değerleri .

IRS ortanca değerleri (ortalama±standart sapma)			
	ERα	ERβ	GPR30
EP	4 (3.4±1.1)	1 (1.4±1.6)	2 (2.8±2.5)
3 yıldan az TAM kullanmış grup	2 (2±1.7)	0 (0.8±1.6)	1 (1.8±2.4)
3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanmış grup	4 (3±2.6)	0 (0.1±0.3)	4 (3.2±3)

5.TARTIŞMA

Endometrium kanseri; HPV enfeksiyonuna yönelik korunma tedbirlerinin artması ve aşılama politikaları sonucu serviks kanseri insidansının azalmasına bağlı olarak, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik kanserdir. Bir yaşam boyu 100 kadından 2.7'si endometrium kanseri tanısı almaktadır (102). Endometrium kanserleri; patogenezi ve biyolojik davranışlarına göre, tip I ve tip II kanserler olarak iki gruba ayrılmaktadır. En sık tip I kanserler görülmekte olup, prototipini endometrioid karsinomlar oluşturur.

Tip I endometrial karsinomların patogenezi içinde rol alan östrojen, endometriumda farklı reseptörler üzerinden etki gösterir. ER α ; ilk keşfedilen östrojen reseptörüdür (71), ER β ise ER α 'dan yaklaşık 30 yıl sonra tanımlanmıştır (72). ER α ve ER β , klasik steroid hormon reseptörü yapısında, nükleer transkripsiyon faktörü özelliğinde reseptörler olup, direk ve indirek yollardan, yavaş genomik etki göstererek ilgili gende transkripsiyona neden olurlar. Yapısal ve fonksiyonel benzerlikler gösteren ER α ve ER β reseptörlerini sentezleyen genler farklı kromozomlarda yer alır. GPR30 ise yeni tanımlanmış, G protein ailesine ait membranöz bir östrojen reseptörüdür. ER α ve ER β 'nın aksine hücre içinde genomik olmayan, hızlı etkiler gösterir.

Tip I endometrial karsinogenezi ER α , ER β ve GPR30'un rollerini anlamaya yönelik yapılan çalışmalarda ER α ve GPR30'un uterusda proliferasyonu uyararak karsinogenezi içinde rol oynadığını bildiren çalışmalar mevcut olup (13, 103); ER β 'nın etkisi konusunda fikir birliği sağlanamamıştır. Bazı çalışmalarda proliferatif, bazı çalışmalarda antiproliferatif etki gösterdiğine dair veriler elde edilmiştir (13, 103, 104).

Çalışmamızda, olguların %99'unda ER α , %82'sinde ER β ekspresyonu görülmüş, boyanmalar hem epitelde hem stromada izlenmiştir. Olguların %61'inde GPR30 ekspresyonu mevcuttur ve sadece glandüler epitelde boyanma gözlenmiştir.

ER α ekspresyonu yaygınlık yüzdesi tanı gruplarında %42-88 arasında değişmiş, en düşük ekspresyon sekretuar endometrium grubunda görülmüştür ($p<0.05$). ER β yaygınlık yüzde ortalaması %5 ile TAM-P grubunda en düşük, %56-57 ile normal endometriumda en yüksektir. GPR30 ekspresyonu, ER α 'ya benzer şekilde, sekretuar endometriumda en düşük (%5), endometrioid karsinomlarda ve tüm poliplerde yüksek bulunmuştur (%19-22).

Menstrüel siklus boyunca proliferatif fazdan sekretuar faza gittikçe endometriumda östrojen etkisinin azaldığı bilinmektedir. Literatürde normal endometriumda östrojen reseptörlerinin değişimini araştıran çalışmalarda; 3 reseptörün de sekretuar faza oranla proliferatif fazda daha fazla eksprese olduğu bildirilmektedir (105-107). Çalışmamızda da ER α ($p<0.05$) ve GPR30 ($p>0.05$) ekspresyonu sekretuar fazda proliferatif faza oranla daha düşük olmasına karşın, ER β ekspresyon oranı iki fazda da benzer oranda bulunmuştur.

Normal endometriumda östrojen reseptör (ER) ekspresyonlarını araştıran çalışmalar Tablo 5.1'de özetlenmiştir.

Literatürde endometrial hiperplazi- karsinoma sekansında östrojen reseptörlerinin değişimini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Normal endometrium ile endometrial karsinom grubu arasında ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonları açısından farkı araştıran çalışmalarda, ER α ve ER β ekspresyonlarında fark saptanmamış; genellikle GPR30 ekspresyonunun endometrial karsinomda ve karsinosarkomda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bir çalışmada ise endometrial karsinomda GPR30 ekspresyonu daha düşük bulunmuştur (108-110). Çalışmamızda ER α ve ER β ekspresyon yüzdeleri açısından normal endometrium ile endometrial karsinom grupları arasında bir fark saptanmamış, ER β boyanma şiddeti endometrial karsinomda yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). GPR30 ekspresyonu endometrial karsinomda; sekretuar endometriumu göre daha yüksek izlenmiş ($p<0.05$), ancak karsinoma ile proliferatif endometrium arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Çalışmamızda endometrial hiperplazi-karsinom yolağında reseptörlerin değişimi araştırıldığında, atipisiz hiperplazi-atipik hiperplazi-karsinoma spektrumunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde GPR30 ekspresyonun arttığı görülmüştür ($p<0.05$). ER α ve ER β ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır. Bu yönde yapılan çalışmalarda ER α ve ER β ekspresyonları açısından hiperplazi-karsinom grupları arasında genellikle fark saptanmazken (111, 112); bir çalışmada ER β ekspresyonunun atipisiz hiperplaziden endometrial karsinoma ilerledikçe azaldığı görülmüştür (6). GPR30 reseptörünün hiperplaziden karsinoma gittikçe değişimini araştıran endometrial dokularda yapılmış bir çalışma mevcut değildir. Ancak hücre kültürü çalışmaları endometrial kanser hücre sıralarında GPR30 reseptörünün östrojenik proliferatif etki ve tümörogeneizde önemli rol oynadığını göstermiştir(13, 113). Bulgularımız, literatürdeki hücre kültürü çalışmaları sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, endometrial karsinogeneizde GPR30'un rol alıyor olabileceğini akla getirmektedir.

Hiperplazi-karsinom sekansında ER α ve ER β ekspresyonlarını araştıran çalışmalar Tablo 5.2'de özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Normal endometriumda ER ekspresyonlarını araştıran çalışmaların özeti.

Çalışma	Vaka sayısı	Reseptör	Yöntem	Sonuç
Matsuzaki ve ark., 1999 ⁽¹⁰⁵⁾	16	ER α ER β	İHK İSH	ER α ve ER β ekspresyonu sekretuar endometriumda düşüktür.
Lecce ve ark., 2001 ⁽¹¹⁴⁾	35	ER α ER β	İHK PCR	Geç sekretuar dönem dışında ER α ekspresyonu, ER β ekspresyonundan daha fazladır.
Kolkova ve ark., 2010 ⁽¹⁰⁶⁾	39	GPR30	İHK,PCR WB, İSH	Proliferatif endometriumda GPR30 ekspresyonu yüksektir.
Plante ve ark., 2012 ⁽¹⁰⁷⁾	48	GPR30	PCR	Proliferatif endometriumda GPR30 ekspresyonu yüksektir.
Çalışmamız	30	ER α ER β GPR30	İHK	ER α (p>0.05) ve GPR30 (p<0.05) ekspresyonu sekretuar endometriumda düşüktür. ER β açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 5.2. Hiperplazi-karsinom sekansında ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonlarını araştıran çalışmaların özeti.

Çalışma	Vaka sayısı	Tam	Reseptör	Yöntem	Sonuç
Saegusa ve ark., 2000 ⁽¹¹¹⁾	171 166	hiperplazi karsinom	ER α ER β	İHK PCR	Fark yoktur.
Lebeau ve ark., 2008 ⁽¹¹²⁾	43 368	hiperplazi karsinom	ER α	İHK FISH	Fark yoktur.
Hong-bing ve ark., 2008 ⁽⁶⁾	179 68	hiperplazi karsinom	ER α ER β	İHK	ER β ekspresyonu atipik hiperplazi ve karsinom da, normal endometrium ve atipisiz hiperplaziye göre fazladır.
Çalışmamız	45 30	hiperplazi karsinom	ER α ER β GPR30	İHK	Hiperplaziden karsinoma ilerledikçe GPR30 ekspresyonu artar (p<0.05). ER α ve ER β ekspresyonu değişmez.

İlk östrojen reseptörü olan ER α 'nın bulunmasından sonra, endometrial karsinomlarda östrojen reseptörlerinin klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini araştıran çalışmalar yayınlanmaya başlanmıştır. Bunlarda genellikle ER ve PR (progesteron reseptörü) ekspresyonunun, klinikopatolojik özellikler ve prognoz ile ilişkisi birlikte araştırılmış ve sukroz dansite gradienti, İHK, PCR ('Polymerase chain reaction') ve İSH ('In situ hybridization') gibi farklı yöntemler kullanılmıştır. Bu çalışmalarda ortak sonuç ER α ekspresyonu yüksek tümörlerin daha düşük dereceli, erken evre ve sağkalımı yüksek tümörler olduğu yönündedir (112, 115-118). ER α 'dan yaklaşık 30-40 yıl sonra ER β ve GPR30 reseptörlerinin bulunması ile, endometrial karsinomlarda klinikopatolojik özellikler ile bu reseptörlerin ilişkisine bakan çalışmalar da yayınlanmaya başlanmıştır.

Çalışmalarda ER β ekspresyonu yüksek tümörlerde myometrial ve over invazyonunun sık; GPR30 ekspresyonu yüksek tümörlerde histolojik derecenin yüksek, evrenin ileri ve sağkalımın düşük olduğu görülmüştür (10, 119-121).

Çalışmamızda endometrioid karsinoma grubunda ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonunun tümör evresi, histolojik derece, serviks invazyon durumu, myometrial invazyon derinliği, tümör boyutu ile ilişkisi saptanmamıştır. ER β boyanma şiddetinin derece III tümörlerde fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Çalışmamızda östrojen reseptör ekspresyon durumu ile klinikopatolojik parametreler arasında ilişki saptanamamış olması, kanserli olgu sayısının düşük olması ile ilişkili olabilir. Hasta takip bilgisi bulunmadığından, reseptör ekspresyonlarının hasta sağkalımı ile ilişkisi değerlendirilememiştir.

Endometrial karsinomlarda ER α , ER β ve GPR30'un klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini araştıran çalışmalar Tablo 5.3'de özetlenmiştir

Tablo 5.3. Endometrial karsinomlarda ER α , ER β ve GPR30'un klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini araştıran çalışmaların özeti.

Çalışma	Vaka sayısı	Reseptör	Yöntem	Sonuç
Chambers ve ark., 1988 ⁽¹¹⁵⁾	213	ER α PR	-	ER α ekspresyonu yüksek tümörlerin sağkalımı yüksektir.
Carcangiu ve ark., 1990 ⁽¹¹⁶⁾	183	ER α PR	İHK	ER α ekspresyonu yüksek tümörler düşük dereceli ve erken evredir.
Creasman ve ark., 1993 ⁽¹¹⁷⁾	-	ER α PR	santrifüj	ER α ekspresyonu yüksek tümörler düşük derecelidir, peritona yayılım ve metastaz oranları düşüktür.
Pertschuk ve ark., 1996 ⁽¹¹⁸⁾	200	ER α PR	İHK	ER α ekspresyonu yüksek tümörlerin sağkalımı yüksektir.
Lebeau ve ark., 2008 ⁽¹¹²⁾	368	ER α ESR1	İHK FISH	ER α ekspresyonu yüksek tümörler düşük dereceli ve erken evredir.
Saegusa ve ark., 2000 ⁽¹¹¹⁾	166	ER α ER β	İHK PCR	ER α ekspresyonu grade arttıkça azalır, ER β ekspresyonu değişmez.
Utsunomiya ve ark., 2000 ⁽¹²²⁾	45	ER α ER β	İHK, PCR ISH	Klinikopatolojik ilişki yoktur.
Takama ve ark., 2001 ⁽¹¹⁹⁾	36	ER α ER β	PCR	ER β ekspresyonu arttıkça myometrial invazyon sıklığı da artar.
Shabani ve ark., 2007 ⁽¹⁰¹⁾	293	ER α ER β	İHK	ER α ekspresyonu grade arttıkça azalır.ER β ekspresyonu değişmez.
Mylonas ve ark., 2010 ⁽¹²⁰⁾	214	ER α ER β	İHK	ER α ekspresyonu yüksek tümörler daha düşük grade ve evrelidir. ER β ekspresyon eden tümörlerde over invazyonu sıktır.
Smith ve ark., 2007 ⁽¹⁰⁾	47	ER α GPR30	İHK	GPR30 ekspresyonu yüksek tümörler yüksek dereceli, ileri evre, derin myometrial invazyon gösteren tümörlerdir.
Smith ve ark., 2013 ⁽¹²¹⁾	95	ER α GPR30	İHK	ER α ekspresyonu arttıkça sağkalım artar, GPR30 ekspresyonu arttıkça sağkalım azalır.
Çalışmamız	30	ER α ER β GPR30	İHK	ER α ve GPR30 ekspresyonu ile ilişki yoktur. ER β ekspresyon oranı değişmez ancak boyanma şiddeti grade III tümörlerde, grade I ve II tümörlere göre daha yüksektir (p<0.05).

Meme kanseri insidansı giderek artmakta ve son verilere göre bir yaşam boyunca her 100 kadından 12'si meme kanseri tanısı almaktadır (102). Hormon pozitif meme kanserinde, cerrahiye ek olarak adjuvant tedavide SERM kullanılmaktadır. SERM grubunda en çok tercih edilen ilaç TAM'dir. Memede ER antagonisti olarak görev alan TAM, endometriumda ER agonisti gibi etki göstermektedir. Hücre kültürü çalışmalarında TAM'in endometriumdaki agonistik etkisini, ER α ve ER β 'ya ek olarak, yakın zamanda tanımlanan bir östrojen reseptörü olan GPR30 üzerinden gerçekleştirdiğini öne süren birçok çalışma mevcuttur. TAM'in ER α ve GPR30'a bağlanınca proliferatif etkiyi uyardığı konusunda fikir birliği sağlanmıştır ancak ER β 'nın endometriumdaki etkisi net olmadığından, ER β 'ya bağlanarak proliferasyonu mu uyardığı yoksa östrojen ile ER β bağlanmasını azaltarak, ER β 'nın antiproliferatif etki göstermesini mi engellediği yönünde fikir farklılıkları mevcuttur (5, 14, 15, 103, 104). GPR30 reseptörünü hedef alan GPR30 antagonisti (G15) ve GPR30 agonisti (G1) ilaçlar üretilmiş ve özellikle G15'in TAM kullanan hastalarda artan endometrium kanser riskinin azaltılabileceğine dair ümit verici hücre kültürü çalışmaları da yayınlanmaya başlamıştır (5, 13-15, 113, 123). Sadece endometrial karsinomda değil, endometriozis tedavisinde de G15'in kullanılabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (124).

İlaçların endometriumda oluşturduğu etkiler ve bu yolaklarda görev alan reseptörleri araştıran endometrial hücre kültürü çalışmaları Tablo 5.4'de özetlenmiştir.

TAM kullanan kadınlarda gelişen endometrial patolojileri araştıran çalışmaların ortak sonucu, en sık patolojinin endometrial polip olduğu yönündedir (125-128). TAM kullanan kadınlarda önce endometrial polibin geliştiği daha sonra karsinoma ilerlediğini bildiren yayınlar mevcuttur (129). 1999 yılında yapılan bir çalışmada; TAM kullanan hastalarda izlenen poliplerin, ilaç kullanmayan hastalarda izlenen poliplere göre multipl ve daha büyük boyutlu olduğu saptanmıştır (130). Genel popülasyona bakıldığında endometrial poliplerin %0.5'inden azının kanserleştiği bildirilmektedir. Ancak yayınlarda TAM kullanan hastalarda saptanan endometrial poliplerde bu kanserleşme oranının daha yüksek olduğu yönündedir (131).

Çalışmamızda da en sık görülen endometrial patolojiyi endometrial polip oluşturmuş (%83), karsinoma gelişimine rastlanmamıştır.

Tablo 5.4. İlaçların etkisi ve etki ettiği reseptörleri araştıran endometrial karsinom hücre kültürü çalışmalarının özeti.

Çalışma	Reseptör	İlaç	Sonuç
Paech ve ark., 1997 ⁽¹⁰³⁾	ER α ER β	TAM E2	E2; ER α üzerinden proliferatif, ER β üzerinden antiproliferatif etki gösterir. TAM; E2 ile ER β bağlanmasını engelleyerek antiproliferatif etkiyi engeller.
Zhang ve ark., 2006 ⁽¹⁰⁴⁾	ER α ER β	TAM E2	E2, ER α üzerinden ; TAM, ER α ve ER β üzerinden proliferatif etki gösterir.
Vivacqua ve ark., 2006 ⁽¹⁵⁾	GPR30	TAM E2 G15	E2 ve TAM proliferatif etki gösterir. TAM+G15 uygulandığında proliferatif etki baskılanır
Ignatov ve ark., 2010 ⁽⁵⁾	GPR30	E2 TAM G1 G15	E2, TAM ve GPR30 agonisti proliferatif etki gösterir. TAM+G15 uygulandığında proliferatif etki baskılanır
Filigheddu ve ark., 2011 ⁽¹³⁾	GPR30	E2 G15	E2, GPR30 reseptörü üzerinden proliferatif etki göstermektedir. G15 ile bu etki ortadan kalkmaktadır.
He ve ark., 2012 ⁽¹¹³⁾	GPR30	E2 G15	E2+G15 birlikte uygulandığında proliferatif etki baskılanır.
Du ve ark., 2012 ⁽¹⁴⁾	GPR30	TAM E2 G1 G15	E2, TAM ve G1 proliferatif etki gösterir. TAM+G15 uygulandığında proliferatif etki baskılanır
Ge ve ark., 2013 ⁽¹²³⁾	GPR30	E2 G15	E2 ile proliferasyon uyarılır. E2+G15 birlikte verildiğinde proliferatif etki baskılanır

ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonları; TAM kullanım süresi dikkate alınmadan TAM-P ve EP grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

TAM-P olguları, TAM kullanım süresine göre (3 yıldan az / 3 yıl ve daha uzun süre kullanım) 2 grup halinde değerlendirildiğinde, ER β ekspresyonunun EP grubunda, 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan gruba oranla daha fazla olduğu görülmüştür (p<0.05). GPR30 ekspresyonu ise 3 yıl ve üzeri ilaç kullanan grupta, 3 yıldan az ilaç kullanan gruba oranla fazla bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir.

Bu sonuçlar ile TAM'in ERβ miktarını ve dolaylı olarak anti-proliferatif etkiyi azaltarak endometriumda proliferasyonu indüklediği düşünülebilir ancak TAM kullanan hastalara ait poliplerde ERβ ekspresyonunu araştıran hemen hemen hiçbir çalışma olmadığından bu hipotez tartışılmamıştır.

Her ne kadar vaka sayısı az ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ilaç kullanım süresi arttıkça GPR30 ekspresyonunun artması; TAM'in GPR30 reseptörü üzerinden endometrial proliferasyonu uyardığı fikrini desteklemiştir.

TAM kullanan kadınlarda endometrial kanser gelişiminin sık olduğuna dair ilk tesbit Fornander ve ark. tarafından 1989 yılında yayınlanmış, bu tarihten sonra yapılan çok sayıda çalışmada da benzer şekilde TAM'in endometrial karsinogenezi tetiklediği yönünde sonuçlar alınmıştır (132, 133). Bu konudaki en büyük hasta serilerini içeren çalışmalar 'National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project' (NSABP) kapsamında yürütülmektedir. Bu kapsamda yapılan çalışmalarda endometrial karsinom gelişim riskinin TAM kullanan hastalarda daha fazla olduğu, riskin özellikle postmenapozal kadınlarda 5 kata kadar arttığı görülmüştür (134, 135) Ancak Japonya'da yapılan geniş vaka serili (3488) bir çalışmada, TAM kullanan hastalarda endometrial karsinom riskinin normal popülasyona göre artmadığı gözlenmiştir (136).

TAM ilişkili ve ilişkisiz endometrial karsinomları karşılaştıran çalışmalarda ortak görüş; TAM ilişkili endometrial karsinomların yüksek dereceli, ileri evre, agresif subtipli, sağkalımı düşük tümörler olduğu yönündedir (127, 128, 137-139).

Çalışma grubumuzda TAM kullanımı sonrası gelişen endometrial karsinom olgusu yer almadığından, TAM ilişkili endometrial karsinogenezde östrojen reseptör subtiplerinin rolünü araştırmak veya TAM ilişkili ve ilişkisiz karsinomlar arasında prognostik karşılaştırma yapabilmek mümkün olamamıştır.

6.SONUÇLAR

- ❖ Çalışmamızda endometrial hiperplazi- karsinoma spektrumunda endometrial östrojen reseptörleri subtiplerinin ekspresyon durumu immünohistokimyasal olarak karşılaştırılmış, endometrioid karsinomlarda östrojen reseptör ekspresyonlarının klinikopatolojik özellikler ile ilişkisi araştırılmıştır.
- ❖ 15 proliferatif, 15 sekretuar olmak üzere toplam 30 normal endometrium; 22 atipisiz hiperplazi, 23 atipik hiperplazi gösteren endometrium; 30 endometrioid karsinom çalışmaya dahil edilerek bir endometrial neoplazi spektrumu oluşturulmuştur.
- ❖ Ayrıca ER ekspresyonlarının TAM tedavisi ile ilişkisini araştırmak üzere TAM-P (15) ve EP (15) grupları oluşturulmuştur.
- ❖ Tüm olguların yaşı, probe materyallerinin hacmi kayıt edilmiştir.
- ❖ Endometrioid karsinomlarda; tümör boyutu, derece, FIGO evre, serviks invazyonu ve lenf nodu metastazı durumu, myometrial invazyon derinliği not edilmiştir.
- ❖ İmmünohistokimyasal olarak, bilinen östrojen reseptörleri olan ER α , ER β ve GPR30 antikorları uygulanmıştır.
- ❖ Antikorların boyanma yüzdeleri ve şiddeti değerlendirilmiş; boyanma yüzdeleri üzerinden yaygınlık skorları hesaplanıp, boyanma şiddeti ile çarpılarak IRS elde edilmiştir. Bu değerler üzerinden gruplar arası farklar araştırılmıştır.
- ❖ Olguların yaş ortalaması 52 dir.
- ❖ Endometrial kanser grubunda, diğer gruplara oranla, yaş ortalaması yüksektir ($p<0.05$).
- ❖ Tüm dokuların 45'i (%33) histerektomi, 91'i (%67) biyopsi materyalidir.
- ❖ Probe küretaj materyallerinin ortalama hacmi 2,7 milimetreküptür.
- ❖ TAM kullanan grupta probe küretaj materyallerinin hacmi en düşük, endometrioid karsinom grubunda en yüksektir.
- ❖ Histerektomi materyallerinde izlenen endometrioid karsinomlarda ortalama tümör uzun çapı 32'mm dir.
- ❖ Endometrioid karsinomların %20'si derece I, %53'ü derece II, %27'si derece III'dür. Tümörlerin %12'sinde lenf nodu metastazı, %7'sinde serviks stroma

invazyonu izlenmiş; %65'inde invazyon derinliği myometriumun iç ½'sine ulaşmış veya aşmıştır.

- ❖ Lenf nodu metastazlarının hepsi sağ pelvik lenf nodüllerinde görülmüştür.
- ❖ Tümörlerin %76'sı erken (FIGO evre I ve II), %24'ü ileri (FIGO evre III ve IV) evredir.
- ❖ TAM kullanan hastalarda ilaç kullanım süresi 1 ila 5 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 2.3 yıldır. Hastaların %58'i 3 yıl ve daha uzun süredir ilaç kullanmaktadır.
- ❖ Tüm olguların %99'unda ER α , %82'sinde ER β , %61'inde GPR30 ekspresyonu görülmüştür.
- ❖ ER α (p<0.05) ve GPR30 (p>0.05) ekspresyonu, sekretuar fazda proliferatif faza oranla daha düşüktür; ER β ekspresyonu iki fazda da benzer bulunmuştur.
- ❖ ER α ve ER β ekspresyon yüzdeleri açısından normal endometrium ile endometrial karsinom grupları arasında bir fark saptanmamış, ER β boyanma şiddeti endometrial karsinomda yüksek bulunmuştur (p<0.05). GPR30 ekspresyonu endometrial karsinomda; sekretuar endometriuma göre daha yüksek olarak izlenmiş (p<0.05), ancak karsinoma ile proliferatif endometrium arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
- ❖ Endometrial hiperplaziden (atipisiz/atipik) karsinoma ilerledikçe GPR30 ekspresyonun arttığı görülmüştür (p<0.05). ER α ve ER β ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır.
- ❖ GPR30 ekspresyonun artması, hücre kültürü çalışmalarının sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde endometrial karsinogenezde GPR30'un rol alıyor olabileceğini düşündürmüştür.
- ❖ Endometrioid karsinoma grubunda ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonu ile klinikopatolojik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durumun kanserli olgu sayısının düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
- ❖ Çalışma grubumuzda 24 TAM kullanan hastada en sık görülen patolojiyi endometrial polip (%83) oluşturmuş, TAM ilişkili karsinoma gelişimi izlenmemiştir.
- ❖ TAM-P ve EP grupları arasında ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonu istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

- ❖ TAM kullanan hastalar, kullanım süresine göre 2 grup (3 yıldan az / 3 yıl ve daha uzun süre) olarak değerlendirildiğinde, ER β ekspresyonunun; 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan grupta, EP grubuna göre daha düşük olduğu görülmüştür ($p<0.05$). TAM'ın, ER β miktarını ve dolaylı olarak da ER β 'nın olası anti-proliferatif etkisini azaltarak endometriumda proliferasyonu indüklüyor olabileceği düşünülmüştür.
- ❖ GPR30 ekspresyonu; 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan grupta, 3 yıldan daha kısa süre TAM kullanan gruba oranla fazladır ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ilaç kullanım süresi arttıkça GPR30 ekspresyonunun artması; TAM'ın GPR30 reseptörü üzerinden endometrial proliferasyonu uyardığı yönündeki literatür bilgilerini desteklemiştir.
- ❖ Çalışma grubumuzda TAM kullanımı sonrası gelişen endometrial karsinom olgusu yer almadığından, TAM ilişkili endometrial karsinogenezde östrojen reseptör subtiplerinin rolünü araştırmak veya TAM ilişkili ve ilişkisiz karsinomlara yönelik prognostik karşılaştırma yapabilmek mümkün olamamıştır.
- ❖ Çalışmamız endometrial hiperplazi-karsinoma sekansında GPR30 ekspresyonunun rolünü araştıran tek çalışmadır.
- ❖ TAM ilişkili endometrial karsinogenezde GPR30'un rolü araştırılamamış olsa da, TAM ilişkili poliplerde GPR30 ekspresyonunun ilaç kullanım süresiyle artması yönündeki bulgumuz, endometrial patolojilerde GPR30'un rolü olabileceği yönündeki literatür bilgilerini desteklemiştir.
- ❖ TAM'ın ER β ekspresyonunu azaltıp, ER β 'nın olası antiproliferatif etkisini engelleyerek de proliferasyona neden olabileceği düşünülmüştür.

ÖZET

Endometrial Karsinogenezde Östrojen Reseptör Alt Tiplerinin

(Alfa, Beta, GPR30) Araştırılması

AMAÇ: Endometrial karsinomlar gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelere 2. sıklıkta görülen jinekolojik kanserlerdir. Endometrial kanserler patogenezi ve biyolojik davranışları açısından tip I ve tip II olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Tip I karsinomlar daha sık görülen, hiperplazi zemininde gelişen iyi prognozlu tümörler olup, prototipi endometrioid karsinomlardır. Tip I karsinom gelişiminde hiperöstrojenizm suçlanmaktadır. Östrojen; karsinogenezdeki etkisini daha çok ilk tanımlanan reseptörü olan ER α ve yakın zamanda tanımlanmış GPR30 üzerinden gerçekleştirmektedir. ER β , ER α 'dan sonra tanımlanmış, uterus üzerindeki etkisi henüz netlik kazanmamış, ER α ile birlikte nükleusta yerleşimli, genomik etkiler gösteren bir reseptördür. Bu nükleer reseptörler ilgili gende "Estrogen response element (ERE)" bölgelerine bağlanmakta ve transkripsiyon uyarılmaktadır. GPR30 ise membranöz yerleşimli, hızlı, genomik olmayan etkiler gösteren ve özellikle meme kanseri nedeni ile TAM kullanan hastalarda gelişen endometrial patolojilerden sorumlu olduğu düşünülen, en son tanımlanmış östrojen reseptörüdür. Bu reseptöre yönelik geliştirilen antagonistler ile TAM'ın endometriumda oluşturduğu proliferatif aktivitenin engellenebileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda, endometrioid kanserlerin patogenezi östrojen reseptör alt tiplerinin hangilerinin rol oynadığını araştırmak üzere, normal (prolifetaif/sekretuar) endometrium, atipisiz hiperplazi, atipik hiperplazi ve endometrioid tip adenokarsinoma olgularında immünohistokimya yöntemi ile ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonuna bakılmış, bu spektrumda hangi reseptörlerin nasıl değişim gösterdiği, birbirleriyle olan etkileşimleri araştırılmıştır. Endometrial kanser grubu içinde, bu reseptörlerin ekspresyonunun bilinen prognozistik parametrelerle ilişkisi incelenmiş, prognostik önemleri değerlendirilmiştir.

Ayrıca TAM tedavisi sonrası endometriumu örneklenmiş endometrial polip tanılı olgular da değerlendirmeye alınarak, TAM kullanmamış hastalara ait endometrial polipler ile karşılaştırılmış, TAM ilişkili endometrial değişikliklerde bu reseptör alt tiplerinin ekspresyon farklılıkları değerlendirilmiştir.

MATERYAL METOD: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında incelenmiş histerektomi ve biyopsi materyalleri bilgisayara kayıtlı arşiv sistemi tarafından taranmış, İHK çalışma için uygun özelliklere sahip; 15'i proliferatif, 15'i sekretuar olmak üzere 30 normal endometrium; 22 atipisiz hiperplazi; 23 atipik hiperplazi; 30 endometrioid tip endometrial adenokarsinom olgusu seçilmiştir. Ayrıca TAM kullanan hastalara ait 15 ve TAM kullanmamış hastalara 15 endometrial polip içeren dokular çalışmaya dahil edilmiştir. Vakaların H&E boyalı camları tekrar değerlendirilmiş, hastaların yaşı; gönderilen materyalin niteliği (biyopsi/histerektomi); histerektomi materyallerinde endometriumun kalınlığı, tümörlü dokularda tümörün uzun çapı, küretaj materyallerinde dokunun hacmi; kanserli dokularda derece, lenf nodu metastazı, FIGO 2009 evresi, metastaz veya servikal invazyon durumu kayıt edilmiştir.

Tüm hasta gruplarında İHK ile ER α , ER β ve GPR30 ekspresyonları araştırılmış, boyanma yüzdeleri ve şiddeti değerlendirilmiş; boyanma yüzdeleri üzerinden yaygınlık skorları hesaplanıp, boyanma şiddeti ile çarpılarak IRS elde edilmiştir. Bu değerler üzerinden gruplar arası farklar araştırılmıştır. İstatistiksel analizler 'SPSS for Windows 15' programında yapılmış ve $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

SONUÇLAR: Olguların yaş ortalaması 52 dir. Endometrioid karsinom tanılı olguların yaş ortalaması, diğer gruplara oranla yüksektir ($p<0.05$). Dokuların %33'ü histerektomi, %67'si biyopsi materyalidir. Endometrioid karsinomlarda tümör uzun çapı 32 mm'dir. Karsinomların %20'si derece I, %53'ü derece II, %27'si derece III'tür; %12'sinde lenf nodu metastazı, %7'sinde serviks stroma invazyonu izlenmiş, %65'inde invazyon myometriumun iç ½'sini aşmıştır; %76'sı erken, %24'ü ileri evredir. TAM kullanan hastalarda ortalama ilaç kullanım süresi 2,3 yıldır.

Tüm olguların %99'unda ER α , %82'sinde ER β , %61'inde GPR30 ekspresyonu görülmüştür.

ER α ($p<0.05$) ve GPR30 ($p>0.05$) ekspresyonu sekretuar fazda proliferatif faza oranla daha düşük, ER β ekspresyon oranı iki fazda da benzer bulunmuştur. ER α ve ER β ekspresyon yüzdeleri açısından normal endometrium ile endometrial karsinom grupları arasında bir fark saptanmamış, GPR30 ekspresyonunun endometrial karsinomda; sekretuar endometriuma göre daha yüksek olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Endometrial hiperplaziden karsinoma ilerledikçe GPR30 ekspresyonun arttığı görülmüştür ($p<0.05$); ER α ve ER β ekspresyonu açısından fark saptanmamıştır. Endometrioid karsinoma grubunda hiçbir antikor ile klinikopatolojik özellikler arasında ilişki saptanmamıştır. TAM kullanan hastalara ait endometrial poliplerin hiçbirinde kanserleşme görülmemiştir. TAM-P ve EP grupları arasında ER α , ER β ve GPR30 antikorları ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. TAM kullanan hastalar, kullanım süresine göre 3 yıldan az ile 3 yıl ve daha uzun süre olmak üzere ikiye ayrılıp, EP grubu ile karşılaştırıldığında; ER β ekspresyonunun EP grubunda, 3 yıl ve daha uzun süre TAM kullanan gruba oranla daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). GPR30 ekspresyonu ise 3 yıl ve daha uzun süre ilaç kullanan grupta, 3 yıldan az ilaç kullanan gruba oranla fazladır ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Çalışmamız endometrial hiperplazi-karsinoma sekansında GPR30 ekspresyonunun rolünü araştıran tek çalışmadır. TAM ilişkili endometrial karsinogenezde GPR30'un rolü araştırılamamış olsa da, TAM ilişkili poliplerde GPR30 ekspresyonunun ilaç kullanım süresiyle artması yönündeki bulgumuz, endometrial patolojilerde GPR30'un rolü olabileceği yönündeki literatür bilgilerini desteklemiştir. TAM'in ER β ekspresyonunu azaltıp, ER β 'nin olası antiproliferatif etkisini engelleyerek de proliferasyona neden olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: Endometrial karsinom, ER α , ER β , GPR30, Tamoksifen

SUMMARY

EVALUATION OF ESTROGEN RECEPTOR (α , β and GPR30) EXPRESSIONS IN ENDOMETRIAL CARCINOGENESIS

AIM: Endometrial cancer is the most common gynecological cancer in developed countries. Endometrial cancers subdivided into two groups according the pathogenesis and biological behavior. Type I cancers occur at the background of hyperplasia. They are estrogen dependent, more common, and have better prognosis than type II cancers. α is the first, β is the second defined estrogen receptor. Recently, a membranous estrogen receptor, GPR30 was discovered. ER α and ER β have function in the nucleus and have genomic effects. ER α and GPR30 have an important role in type I endometrial carcinogenesis but ER β 's effects are indefinite. Some studies showed ER β has proliferative, other studies showed ER β has antiproliferative effects on the endometrium. GPR30 has an important role in endometrial lesions especially TAM related ones. GPR30 antagonists can prevent proliferative effects of TAM in the endometrium. In this study, our aim is to evaluate immunohistochemically estrogen receptors' expression, through the endometrial neoplasia spectrum. Normal endometrium, hyperplasia without atypia, atypical hyperplasia, endometrioid carcinoma, TAM related and unrelated endometrial polyp groups are included in the study. In the carcinoma group, the relationship between receptor expression status and clinicopathological features was investigated. Additionally receptor expression status of the TAM related and unrelated endometrial polyps were compared.

MATERIAL AND METHOD: Hysterectomy and endometrial biopsy specimens searched in the computerized archive records. 15 proliferative, 15 secretory endometrium; 22 hyperplasia without atypia, 23 atypical hyperplasia, 30 endometrioid carcinoma, 15 TAM related and 15 TAM unrelated endometrial polyps, which had appropriate tissue for immunohistochemical analyses, were included in the study. H&E stained slides were reevaluated and patients' age; specimen type; endometrial thickness in the hysterectomy specimens; tumour

diameter, grade, lymph node metastasis status, FIGO stage, metastasis and servical involvement status in the carcinomas; tissue volume in the probe curretage specimens were noted.

ER α , ER β and GPR30 expression percentage and intensity were evaluated; immunoreactivity score (IRS) was calculated. The statistical analyses performed in the SPSS for Windows 15 programme, and p value equal or lower than 0.05 accepted statistically significant.

RESULTS: The mean patient age was 52. The mean age of endometrioid carcinoma group was higher than other groups ($p<0.05$). 33% of specimens were hysterectomy and 67% of specimens were biopsy material. The mean tumour diameter was 32 mm. In the carcinoma group, the percentage of the tumour grade I,II and III were 20%, 53%, and 27% respectively. 12% of tumours had lymph node metastasis, 7% of tumours had cervical stromal invasion. 65% of tumours invaded one half or more of the myometrium. The percentage of advanced staged tumours was 24%. The mean of the duration of TAM treatment was 2.3 year. The expression percentage of ER α , ER β and GPR30 was 99%, 82 %, 61% in all samples, respectively. ER α ($p<0.05$) and GPR30 ($p>0.05$) expressions were lower in the secretuary phase than proliferative phase, ER β expressions were similar in the proliferative and secretuary phases. ER α and ER β expressions were similar in normal endometrium and carcinoma groups, but GPR30 expression was higher in endometrial carcinoma group than secretuary endometrium ($p<0.05$). GPR30 expression increased ($p>0.05$) progressively in the endometrial hyperplasia - carcinoma pathway. There was no correlation between clinicopathological features and ER expressions in endometrial carcinoma group. All of the TAM related polyps were benign, there was no malignancy. The expression percentage of the ER α , ER β and GPR30 were similar in TAM related and unrelated polyps. When TAM related polyps subdivided into two groups according to the duration of treatment (less than 3 years / 3 years or more) and compared with TAM unrelated polyps; GPR30 expressions were higher ($p>0.05$), ER β expressions were lower ($p=0.02$) in the TAM related polyp group, which had the duration of treatment was 3 year and above, than other polyp groups.

Our study is the first study that investigate the GPR30 expression in endometrial hyperplasia - carcinoma pathway. Even tough statistically insignificant, increasing of GPR30 expression correlated with the duration of TAM therapy, this result can support that GPR30 plays a role in TAM related endometrial lesions. Also TAM can prevent the antiproliferative effect of ER β , by decreasing the expression of this receptor.

Key Words: Endometrial carcinoma, ER α , ER β , GPR30, Tamoxifen

KAYNAKLAR

1. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1983;15(1):10-7.
2. Shang Y. Molecular mechanisms of oestrogen and SERMs in endometrial carcinogenesis. *Nature reviews Cancer*. 2006;6(5):360-8.
3. Smith JA, Zhang R, Varma AK, Das A, Ray SK, Banik NL. Estrogen partially down-regulates PTEN to prevent apoptosis in VSC4.1 motoneurons following exposure to IFN-gamma. *Brain research*. 2009;1301:163-70.
4. Moe-Behrens GH, Klinger FG, Eskild W, Grotmol T, Haugen TB, De Felici M. Akt/PTEN signaling mediates estrogen-dependent proliferation of primordial germ cells in vitro. *Molecular endocrinology*. 2003;17(12):2630-8.
5. Ignatov T, Eggemann H, Semczuk A, Smith B, Bischoff J, Roessner A, et al. Role of GPR30 in endometrial pathology after tamoxifen for breast cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):595 e9-16.
6. Hong-bing Cai Y-fZ, Bi-cheng Wang, Ling-ling Gong. Expression of estrogen receptors alfa and beta protein in endometrial carcinoma. *Cancer therapy*. 2008;6:907.
7. Chakravarty D, Srinivasan R, Ghosh S, Gopalan S, Rajwanshi A, Majumdar S. Estrogen receptor beta1 and the beta2/betacx isoforms in nonneoplastic endometrium and in endometrioid carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2007;17(4):905-13.
8. Haring J, Skrzypczak M, Stegerer A, Lattrich C, Weber F, Gorse R, et al. Estrogen receptor beta transcript variants associate with oncogene expression in endometrial cancer. *International journal of molecular medicine*. 2012;29(6):1127-36.
9. Knapp P, Chabowski A, Blachnio-Zabielska A, Walentowicz-Sadlecka M, Grabiec M, Knapp PA. Expression of estrogen receptors (alpha, beta), cyclooxygenase-2 and aromatase in normal endometrium and endometrioid cancer of uterus. *Advances in medical sciences*. 2013;58(1):96-103.
10. Smith HO, Leslie KK, Singh M, Qualls CR, Revankar CM, Joste NE, et al. GPR30: a novel indicator of poor survival for endometrial carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(4):386 e1-9; discussion e9-11.
11. Filardo EJ, Thomas P. GPR30: a seven-transmembrane-spanning estrogen receptor that triggers EGF release. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2005;16(8):362-7.
12. Krakstad C, Trovik J, Wik E, Engelsen IB, Werner HM, Birkeland E, et al. Loss of GPER identifies new targets for therapy among a subgroup of ERalpha-positive endometrial cancer patients with poor outcome. *British journal of cancer*. 2012;106(10):1682-8.
13. Filigheddu N, Sampietro S, Chianale F, Porporato PE, Gaggianesi M, Gregnanin I, et al. Diacylglycerol kinase alpha mediates 17-beta-estradiol-induced proliferation, motility, and anchorage-independent growth of Hec-1A endometrial cancer cell line through the G protein-coupled estrogen receptor GPR30. *Cellular signalling*. 2011;23(12):1988-96.
14. Du GQ, Zhou L, Chen XY, Wan XP, He YY. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative and invasive effects induced by hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Biochemical and biophysical research communications*. 2012;420(2):343-9.
15. Vivacqua A, Bonfiglio D, Recchia AG, Musti AM, Picard D, Ando S, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the proliferative effects induced by 17beta-

- estradiol and hydroxytamoxifen in endometrial cancer cells. *Molecular endocrinology*. 2006;20(3):631-46.
16. Chard T GJ. *The Uterus* NewYork: Cambridge University Press. 1994.
 17. Robertson WB. Uteroplacental vasculature. *Journal of clinical pathology Supplement*. 1976;10:9-17.
 18. Robert J. Kurman LHEaBMR. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 2011.
 19. Marisa R. Nucci EO. *Gynecologic Patholgy*. 2009.
 20. Giordano G, Gnetti L, Merisio C, Melpignano M. Postmenopausal status, hypertension and obesity as risk factors for malignant transformation in endometrial polyps. *Maturitas*. 2007;56(2):190-7.
 21. Rahimi S, Marani C, Renzi C, Natale ME, Giovannini P, Zeloni R. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2009;28(6):522-8.
 22. Idrees R, Din NU, Fatima S, Kayani N. Serous carcinoma arising in endometrial polyps: clinicopathologic study of 4 cases. *Annals of diagnostic pathology*. 2013;17(3):256-8.
 23. Philip B. Clement RHY. *Atlas of Gynecologic Surgical Pathology*. 2014.
 24. Mutter GL. Histopathology of genetically defined endometrial precancers. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2000;19(4):301-9.
 25. Prat J, Gallardo A, Cuatrecasas M, Catusus L. Endometrial carcinoma: pathology and genetics. *Pathology*. 2007;39(1):72-87.
 26. Dietel M. The histological diagnosis of endometrial hyperplasia. Is there a need to simplify? *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2001;439(5):604-8.
 27. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet*. 1999;353(9167):1824-8.
 28. Silverberg SG. Problems in the differential diagnosis of endometrial hyperplasia and carcinoma. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2000;13(3):309-27.
 29. Mazur MT. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma. a conventional approach. *Annals of diagnostic pathology*. 2005;9(3):174-81.
 30. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007;26(2):103-14.
 31. Carlson JW, Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia is associated with polyps and frequently has metaplastic change. *Histopathology*. 2008;53(3):325-32.
 32. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer research*. 2010;70(15):6225-32.
 33. Yang YF, Liao YY, Peng NF, Li LQ, Xie SR, Wang RB. Prediction of coexistent carcinomas risks by subjective EIN diagnosis and comparison with WHO classification in endometrial hyperplasias. *Pathology, research and practice*. 2012;208(12):708-12.
 34. 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. *Journal of gynecologic oncology*. 2010;21(2):97-101.
35. Baak JP, Mutter GL, Robboy S, van Diest PJ, Uytterlinde AM, Orbo A, et al. The molecular genetics and morphometry-based endometrial intraepithelial neoplasia classification system predicts disease progression in endometrial hyperplasia more accurately than the 1994 World Health Organization classification system. *Cancer*. 2005;103(11):2304-12.
 36. Usubutun A, Mutter GL, Saglam A, Dolgun A, Ozkan EA, Ince T, et al. Reproducibility of endometrial intraepithelial neoplasia diagnosis is good, but influenced by the diagnostic style of pathologists. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2012;25(6):877-84.
 37. Owings RA, Quick CM. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138(4):484-91.
 38. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Annals of diagnostic pathology*. 2007;11(4):297-311.
 39. Robert J. Kurman mLC, C. Simon Herrington, Robert H. Young. WHO Classification of tumours of female reproductive organs. 2014.
 40. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(1):1-22.
 41. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-78.
 42. Gerli S, Spano F, Di Renzo GC. Endometrial carcinoma in women 40 year old or younger: a case report and literature review. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2014;18(14):1973-8.
 43. TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ. 2014.
 44. Group SGOCECW, Burke WM, Orr J, Leitao M, Salom E, Gehrig P, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecologic oncology*. 2014;134(2):385-92.
 45. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2002;11(12):1531-43.
 46. Lau HY, Chen YJ, Yen MS, Chao KC, Chen RF, Yeh SO, et al. Clinicopathological features and survival in young Taiwanese women with endometrial carcinoma. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24(6):1015-20.
 47. Carla Bartosch M, Jose Manuel Lopes, MD, PhD, and Esther Oliva, MD. Endometrial Carcinomas: A Review Emphasizing Overlapping and Distinctive Morphological and Immunohistochemical Features. *Adv Anat Pathol* 2011;18:415-37.
 48. Qian J, Weber D, Cochran R, Hossain D, Bostwick DG. Detection of chromosomal anomalies in endometrial atypical hyperplasia and carcinoma by using fluorescence in situ hybridization. *Cancer cytopathology*. 2010;118(2):97-104.
 49. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in diagnostic pathology*. 2010;27(4):226-40.
 50. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2013;37(6):874-81.

51. Alvarez T, Miller E, Duska L, Oliva E. Molecular profile of grade 3 endometrioid endometrial carcinoma: is it a type I or type II endometrial carcinoma? *The American journal of surgical pathology*. 2012;36(5):753-61.
52. Greggi S, Mangili G, Scaffa C, Scala F, Losito S, Iodice F, et al. Uterine papillary serous, clear cell, and poorly differentiated endometrioid carcinomas: a comparative study. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2011;21(4):661-7.
53. Creasman W. Revised FIGO staging for carcinoma of the endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(2):109.
54. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75(1):81-6.
55. Williams JW, Hirschowitz L. Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2006;25(1):59-64.
56. McCluggage WG. A critical appraisal of the value of immunohistochemistry in diagnosis of uterine neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2004;11(3):162-71.
57. Ioffe OB. Recent developments and selected diagnostic problems in carcinomas of the endometrium. *American journal of clinical pathology*. 2005;124 Suppl:S42-51.
58. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;105(2):103-4.
59. Haltia UM, Butzow R, Leminen A, Loukovaara M. FIGO 1988 versus 2009 staging for endometrial carcinoma: a comparative study on prediction of survival and stage distribution according to histologic subtype. *Journal of gynecologic oncology*. 2014;25(1):30-5.
60. Zaino RJ. FIGO staging of endometrial adenocarcinoma: a critical review and proposal. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2009;28(1):1-9.
61. Edge S, Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* 2010.
62. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:S105-43.
63. McCluggage WG, Hirschowitz L, Wilson GE, Oliva E, Soslow RA, Zaino RJ. Significant variation in the assessment of cervical involvement in endometrial carcinoma: an interobserver variation study. *The American journal of surgical pathology*. 2011;35(2):289-94.
64. Oz M, Ozgu E, Korkmaz E, Bayramoglu H, Erkaya S, Gungor T. Utility of frozen section pathology with endometrial pre- malignant lesions. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2014;15(15):6053-7.
65. Endometrial Cancer Treatment 2014. Available from: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/endometrial/Patient/page5/AllPages#_155_toc.

66. Fotopoulou C, Kraetschell R, Dowdy S, Fujiwara K, Yaegashi N, Larusso D, et al. Surgical and systemic management of endometrial cancer: an international survey. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2014.
67. Yabushita H, Iwasaki K, Obayashi Y, Wakatsuki A. Clinicopathological roles of adiponectin and leptin receptors in endometrial carcinoma. *Oncology letters*. 2014;7(4):1109-17.
68. Sorbe B, Juresta C, Ahlin C. Natural history of recurrences in endometrial carcinoma. *Oncology letters*. 2014;8(4):1800-6.
69. Jordan VC. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer cell*. 2004;5(3):207-13.
70. Prossnitz ER, Arterburn JB, Smith HO, Oprea TI, Sklar LA, Hathaway HJ. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *Annual review of physiology*. 2008;70:165-90.
71. Toft D, Gorski J. A receptor molecule for estrogens: isolation from the rat uterus and preliminary characterization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1966;55(6):1574-81.
72. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1996;93(12):5925-30.
73. Giguere V, Yang N, Segui P, Evans RM. Identification of a new class of steroid hormone receptors. *Nature*. 1988;331(6151):91-4.
74. Kumar R, Zakharov MN, Khan SH, Miki R, Jang H, Toraldo G, et al. The dynamic structure of the estrogen receptor. *Journal of amino acids*. 2011;2011:812540.
75. Herynk MH, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations in human disease. *Endocrine reviews*. 2004;25(6):869-98.
76. Lazari MF, Lucas TF, Yasuhara F, Gomes GR, Siu ER, Royer C, et al. Estrogen receptors and function in the male reproductive system. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(8):923-33.
77. Paterni I, Bertini S, Granchi C, Macchia M, Minutolo F. Estrogen receptor ligands: a patent review update. *Expert opinion on therapeutic patents*. 2013;23(10):1247-71.
78. Kang L, Zhang X, Xie Y, Tu Y, Wang D, Liu Z, et al. Involvement of estrogen receptor variant ER-alpha36, not GPR30, in nongenomic estrogen signaling. *Molecular endocrinology*. 2010;24(4):709-21.
79. Minutolo F, Macchia M, Katzenellenbogen BS, Katzenellenbogen JA. Estrogen receptor beta ligands: recent advances and biomedical applications. *Medicinal research reviews*. 2011;31(3):364-442.
80. Haring J, Schuler S, Latrich C, Ortmann O, Treeck O. Role of estrogen receptor beta in gynecological cancer. *Gynecologic oncology*. 2012;127(3):673-6.
81. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ER beta: identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS letters*. 1996;392(1):49-53.
82. McCarthy MM. Estradiol and the developing brain. *Physiological reviews*. 2008;88(1):91-124.
83. Prossnitz ER, Sklar LA, Oprea TI, Arterburn JB. GPR30: a novel therapeutic target in estrogen-related disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2008;29(3):116-23.
84. Carmeci C, Thompson DA, Ring HZ, Francke U, Weigel RJ. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics*. 1997;45(3):607-17.
85. Filardo EJ, Quinn JA, Bland KI, Frackelton AR, Jr. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via trans-

- activation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Molecular endocrinology*. 2000;14(10):1649-60.
86. Prossnitz ER, Arterburn JB, Sklar LA. GPR30: A G protein-coupled receptor for estrogen. *Molecular and cellular endocrinology*. 2007;265-266:138-42.
 87. Jala VR, Radde BN, Haribabu B, Klinge CM. Enhanced expression of G-protein coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) in lung cancer. *BMC cancer*. 2012;12:624.
 88. Prossnitz ER, Barton M. The G-protein-coupled estrogen receptor GPER in health and disease. *Nature reviews Endocrinology*. 2011;7(12):715-26.
 89. Bologa CG, Revankar CM, Young SM, Edwards BS, Arterburn JB, Kiselyov AS, et al. Virtual and biomolecular screening converge on a selective agonist for GPR30. *Nature chemical biology*. 2006;2(4):207-12.
 90. Chakrabarti S, Davidge ST. G-protein coupled receptor 30 (GPR30): a novel regulator of endothelial inflammation. *PloS one*. 2012;7(12):e52357.
 91. Jordan VC. Antiestrogenic and antitumor properties of tamoxifen in laboratory animals. *Cancer treatment reports*. 1976;60(10):1409-19.
 92. Jordan VC, Robinson SP. Species-specific pharmacology of antiestrogens: role of metabolism. *Federation proceedings*. 1987;46(5):1870-4.
 93. Shafie SM, Grantham FH. Role of hormones in the growth and regression of human breast cancer cells (MCF-7) transplanted into athymic nude mice. *Journal of the National Cancer Institute*. 1981;67(1):51-6.
 94. Satyaswaroop PG, Zaino RJ, Mortel R. Estrogen-like effects of tamoxifen on human endometrial carcinoma transplanted into nude mice. *Cancer research*. 1984;44(9):4006-10.
 95. Gottardis MM, Robinson SP, Satyaswaroop PG, Jordan VC. Contrasting actions of tamoxifen on endometrial and breast tumor growth in the athymic mouse. *Cancer research*. 1988;48(4):812-5.
 96. Lewis-Wambi JS, Jordan VC. Treatment of Postmenopausal Breast Cancer with Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Breast disease*. 2005;24:93-105.
 97. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*. 1998;351(9114):1451-67.
 98. Committee Opinion No. 601: Tamoxifen and uterine cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2014;123(6):1394-7.
 99. Staley H, McCallum I, Bruce J. Postoperative Tamoxifen for ductal carcinoma in situ: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Breast*. 2014;23(5):546-51.
 100. Bertini S, De Cupertinis A, Granchi C, Bargagli B, Tuccinardi T, Martinelli A, et al. Selective and potent agonists for estrogen receptor beta derived from molecular refinements of salicylaldoximes. *European journal of medicinal chemistry*. 2011;46(6):2453-62.
 101. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, Schulze S, Mayr D, Dian D, et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ERalpha) and beta (ERbeta), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *European journal of cancer*. 2007;43(16):2434-44.
 102. SEER Stat Fact Sheets: Breast Cancer 2014. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
 103. Paech K, Webb P, Kuiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner PJ, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science*. 1997;277(5331):1508-10.
 104. Zhang Y, Liao Q, Chen C, Yu L, Zhao J. Function of estrogen receptor isoforms alpha and beta in endometrial carcinoma cells. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(4):1656-60.

105. Matsuzaki S, Fukaya T, Suzuki T, Murakami T, Sasano H, Yajima A. Oestrogen receptor alpha and beta mRNA expression in human endometrium throughout the menstrual cycle. *Molecular human reproduction*. 1999;5(6):559-64.
106. Kolkova Z, Noskova V, Ehinger A, Hansson S, Casslen B. G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER, GPR 30) in normal human endometrium and early pregnancy decidua. *Molecular human reproduction*. 2010;16(10):743-51.
107. Plante BJ, Lessey BA, Taylor RN, Wang W, Bagchi MK, Yuan L, et al. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in normal and abnormal endometrium. *Reproductive sciences*. 2012;19(7):684-93.
108. He YY, Cai B, Yang YX, Liu XL, Wan XP. Estrogenic G protein-coupled receptor 30 signaling is involved in regulation of endometrial carcinoma by promoting proliferation, invasion potential, and interleukin-6 secretion via the MEK/ERK mitogen-activated protein kinase pathway. *Cancer science*. 2009;100(6):1051-61.
109. Huang GS, Gunter MJ, Arend RC, Li M, Arias-Pulido H, Prossnitz ER, et al. Co-expression of GPR30 and ERbeta and their association with disease progression in uterine carcinosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(3):242 e1-5.
110. Skrzypczak M, Schuler S, Latrich C, Ignatov A, Ortmann O, Treeck O. G protein-coupled estrogen receptor (GPER) expression in endometrial adenocarcinoma and effect of agonist G-1 on growth of endometrial adenocarcinoma cell lines. *Steroids*. 2013;78(11):1087-91.
111. Saegusa M, Okayasu I. Changes in expression of estrogen receptors alpha and beta in relation to progesterone receptor and pS2 status in normal and malignant endometrium. *Japanese journal of cancer research : Gann*. 2000;91(5):510-8.
112. Lebeau A, Grob T, Holst F, Seyedi-Fazlollahi N, Moch H, Terracciano L, et al. Oestrogen receptor gene (ESR1) amplification is frequent in endometrial carcinoma and its precursor lesions. *The Journal of pathology*. 2008;216(2):151-7.
113. He YY, Du GQ, Cai B, Yan Q, Zhou L, Chen XY, et al. Estrogenic transmembrane receptor of GPR30 mediates invasion and carcinogenesis by endometrial cancer cell line RL95-2. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2012;138(5):775-83.
114. Lecce G, Meduri G, Ancelin M, Bergeron C, Perrot-Applanat M. Presence of estrogen receptor beta in the human endometrium through the cycle: expression in glandular, stromal, and vascular cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(3):1379-86.
115. Chambers JT, MacLusky N, Eisenfield A, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE. Estrogen and progestin receptor levels as prognosticators for survival in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*. 1988;31(1):65-81.
116. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma. Part I: Clinical and histologic correlations. *American journal of clinical pathology*. 1990;94(3):247-54.
117. Creasman WT. Prognostic significance of hormone receptors in endometrial cancer. *Cancer*. 1993;71(4 Suppl):1467-70.
118. Pertschuk LP, Masood S, Simone J, Feldman JG, Fruchter RG, Axiotis CA, et al. Estrogen receptor immunocytochemistry in endometrial carcinoma: a prognostic marker for survival. *Gynecologic oncology*. 1996;63(1):28-33.
119. Takama F, Kanuma T, Wang D, Kagami I, Mizunuma H. Oestrogen receptor beta expression and depth of myometrial invasion in human endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2001;84(4):545-9.

120. Mylonas I. Prognostic significance and clinical importance of estrogen receptor alpha and beta in human endometrioid adenocarcinomas. *Oncology reports*. 2010;24(2):385-93.
121. H. Smith¹ CQ, G. Huang¹, H. Arias-Pulido², T. Howard², N. Joste², A. Van Arsdale¹ EP. ER-alpha, PR, EGFR and GPER expression differentially correlate with survival in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 2013.
122. Utsunomiya H, Suzuki T, Harada N, Ito K, Matsuzaki S, Konno R, et al. Analysis of estrogen receptor alpha and beta in endometrial carcinomas: correlation with ER beta and clinicopathologic findings in 45 cases. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2000;19(4):335-41.
123. Ge X, Guo R, Qiao Y, Zhang Y, Lei J, Wang X, et al. The G protein-coupled receptor GPR30 mediates the nontranscriptional effect of estrogen on the activation of PI3K/Akt pathway in endometrial cancer cells. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(1):52-9.
124. Long L, Cao Y, Tang LD. Transmembrane estrogen receptor GPR30 is more frequently expressed in malignant than benign ovarian endometriotic cysts and correlates with MMP-9 expression. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(4):539-45.
125. De Muylder X, Neven P, De Somer M, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Endometrial lesions in patients undergoing tamoxifen therapy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1991;36(2):127-30.
126. Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecologic oncology*. 2000;78(2):181-6.
127. Hoogendoorn WE, Hollema H, van Boven HH, Bergman E, de Leeuw-Mantel G, Platteel I, et al. Prognosis of uterine corpus cancer after tamoxifen treatment for breast cancer. *Breast cancer research and treatment*. 2008;112(1):99-108.
128. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. *Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen*. *Lancet*. 2000;356(9233):881-7.
129. Ismail SM. Pathology of endometrium treated with tamoxifen. *Journal of clinical pathology*. 1994;47(9):827-33.
130. Kennedy MM, Baigrie CF, Manek S. Tamoxifen and the endometrium: review of 102 cases and comparison with HRT-related and non-HRT-related endometrial pathology. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 1999;18(2):130-7.
131. Cohen I, Bernheim J, Azaria R, Tepper R, Sharony R, Beyth Y. Malignant endometrial polyps in postmenopausal breast cancer tamoxifen-treated patients. *Gynecologic oncology*. 1999;75(1):136-41.
132. Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989;1(8630):117-20.
133. Ursic Vrscaj M, Kovacic J, Bebar S, Djuricic A, Fras PA, Robic V. Endometrial and other primary cancers after tamoxifen treatment of breast cancer -- results of retrospective cohort study. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2001;95(1):105-10.

134. Wickerham DL, Fisher B, Wolmark N, Bryant J, Costantino J, Bernstein L, et al. Association of tamoxifen and uterine sarcoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(11):2758-60.
135. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(22):1652-62.
136. Matsuyama Y, Tominaga T, Nomura Y, Koyama H, Kimura M, Sano M, et al. Second cancers after adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer in Japan. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2000;11(12):1537-43.
137. Rieck GC, Freites ON, Williams S. Is tamoxifen associated with high-risk endometrial carcinomas? A retrospective case series of 196 women with endometrial cancer. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2005;25(1):39-41.
138. Ngo C, Brugier C, Plancher C, de la Rochefordiere A, Alran S, Feron JG, et al. Clinico-pathology and prognosis of endometrial cancer in patients previously treated for breast cancer, with or without tamoxifen: A comparative study in 363 patients. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2014;40(10):1237-44.
139. Jones ME, van Leeuwen FE, Hoogendoorn WE, Mourits MJ, Hollema H, van Boven H, et al. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: pooled results from three countries. *Breast cancer research : BCR*. 2012;14(3):R91.