

KLİNİK ARAŞTIRMALAR

HİPERPLASTİK/NEOPLASTİK ENDOMETRİYUM AYRIMINDA CERBB2, EMA, B72.3'ÜN YERİ

THE SIGNIFICANCE OF C ERBB2, EMA AND B72.3 EXPRESSION OF HYPERPLASTIC ENDOMETRIUM VERSUS NEOPLASTIC ENDOMETRIUM

Leyla TEKİN
Nilay BAŞKESEN
Bengü GÜNAY YARDIM
Ümit BAYOL
Tolga MIZRAK
Cüneyt TANER

ÖZET

AMAÇ: Hiperplastik endometriyumu neoplastik olandan ayırmada c erbB2 proto-onkogeni ile EMA ve B72.3 epitelyal işaretleyicilerinin yerini belirlemektir.

YÖNTEM: 2003 Eylül-2004 Mart tarihleri arasında menometroraji şikayeti ile Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Hastanesi 4. Kadın Doğum kliniğine gelen hastalara endometriyal biyopsi yapıldı. Histopatolojik olarak 21 olgu (grup-I) endometriyal karsinom, 10 olgu (grup-II) kompleks atipisiz endometriyal hiperplazi, kalan 17 olgu (grup-III) ise proliferasyon ve sekresyon özellikleri gösteren endometriyum olarak tanımlandı ve bu olguların tümüne c erbB2, EMA, B72.3 imundokukimyasal paneli uygulandı. Pozitif olgular yarıkantitatif olarak pozitive paterni ve boyanma şiddetine göre gruplandırıldı. Gruplar istatistiksel olarak Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testleri ile karşılaştırılıp, değerlendirildi.

BULGULAR: Grup II (s=10) ve grup III (s=17) olgularının tümü c erbB2 proto-onkogeni için boyanmazken, grup I (s=21) neoplazi olgularından 2'si sitoplazmik membranda fokal olarak pozitive gösterdi. Neoplazi grubunun (grup-I) EMA boyanma paterni, boyanma şiddeti ve patern+şiddet karşılaştırması arasında sadece boyanma şiddeti açısından diğer gruplara göre (grup-II+grup-III) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık gösterdiği saptandı (p=0,018). B72.3' nin varlığı neoplastik/neoplastik olmayan endometriyum ve hiperplastik (kompleks atipili-atipisiz hiperplazi)/neoplastik endometriyum ayırımında hem boyanma paterni hem de boyanma şiddeti açısından istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulundu (p=0,001).

SONUÇ: İlk bakışta c erbB2 onkogeninin imundokukimyasal olarak gösterilmesi hiperplastik/neoplastik endometriyum ayırımında kullanışlı gibi görünse de bu bulgu istatistiksel olarak doğrulanmamıştır.

EMA, boyanma yoğunluğu açısından neoplastik lezyonları neoplastik olmayandan ayırmada anlamlı (p:0.001) görünmektedir.

İmundokukimyasal olarak B72.3 neoplastik endometriyumu neoplastik olmayan endometriyal süreçten ayırmada özgün bir işaretleyici gibi görünmektedir (p=0.001).

Anahtar Sözcükler: Endometriyum hiperplazisi, endometriyal karsinom, c erbB2, EMA, B72.3

SUMMARY

AIM: Our aim is to predict the position of the proto-oncogen c erbB2 and the epithelial markers EMA and B72.3 to differentiate hyperplastic endometrium from neoplastic one.

METHODS: Endometrial biopsy is performed to patients with menometrorrhy between September 2003-March 2004 at TCSB Tepecik Obstetrics and Gynecology Teaching Hospital. 21 cases (group-I) of histopathologically diagnosed as endometrial cancer, 10 cases (group-II) of complex endometrial hyperplasia without atypia and resting 17 cases (group-III) of endometrium project proliferative and secretory changes are comperatively evaluated for immunohistochemical expression of c erbB2, EMA, B72.3. Positive cases are semiquantitatively interpreted for positivity pattern and staining intensity. Kruskal-Wallis and Mann Whitney U tests are used in comparison and statistical evaluation of the groups.

RESULTS: While all cases in group II (n=10) and group III (n=17) were negative for c erbB2 protooncogen; 2 cases in neoplasia group I (n=21) were focally positive on cytoplasmic membrane. The only statistical difference was detected on staining intensity of EMA in neoplasia group (group I) versus the other groups (group II+group III) through staining pattern, staining intensity and pattern+intensity (p=0,018). B72.3 expression displayed high statistical significance (p=0,001) in discriminating neoplastic/nonneoplastic endometrium and hyperplastic (complex endometrial hyperplasia)/neoplastic endometrium for both staining pattern and intensity variables.

CONCLUSION: Although seems to be useful at first sight, immunohistochemical staining with c erbB2 oncogen was not statistically significant in discrimination of hyperplastic versus neoplastic endometrium.

EMA seems to be useful to differentiate neoplasia from the other nonneoplastic processes depending on the staining intensity.

B72.3 may be concerned as a spesific marker for differentiation of neoplastic endometrium versus nonneoplastic endometrial processes.

Key Words: Endometrial hyperplasia, endometrial carcinoma, c erbB2, EMA, B72.3

Endometriyal karsinom (EK) kadın genital sistem tümörleri arasında en sık görülen histolojik türdür (1,2,3). Kadınlarda ortaya çıkan tümörlerin %11'ini oluşturur (4). En sık 55-65 yaş arası postmenopozal dönemdeki kadınlarda görülmektedir. Hastalar kliniğe çoğunlukla anormal vajinal kanama ile başvururlar, asemptomatik olgularda tanı tesadüfen konur (1).

Endometriyal karsinom (EK), endometriyal hiperplazi ve normal endometriyum ayrımı histopatolojik düzeyde güçlük yaratmaktadır. Son yıllarda çalışmalar bu ayırmda imundokukimyasal (İHK) olarak; onkogenlerin, epitelyal bir işaretleyici olan EMA'nın ve neoplastik epitele özgü B72.3'ün gösterilmesi üzerinde yoğunlaşmaktadır.

C erbB2 bir proto-onkogen olup epitelyal büyüme faktörü (EGFR) ile homologtur ve tirozinkinaz aktivitesi gösterir (5,6). C erbB2 onkogeni meme, over, prostat, mide, tükürük bezi, akciğer, kalın barsak, endometriyum kanserlerinde tanımlanmıştır (7,8,9). C erbB2 reaksiyonu hücrenin membranında gerçekleşir, sitoplazmik bir birikimle birliktelik göstermez (5,10). Aşırı boyanması endometriyumdan kaynaklanan malin tümörlerin saldırgan davranışını, kısa hastalıklızsız sağkalımı, myometrial invazyonu, düşük diferansiasyonu işaret eder (5,6,7,9,11,12,13,14,15).

EMA insan süt yağ globül membranına karşı gelişmiş antiserum antijeni olup büyük oranda hücre membranına özgü müsin benzeri transmembran glikoproteindir. Bu antijen, hücrenin sitoplazmasında ve epitelin oluşturduğu lümenlerde bulunur (16,17).

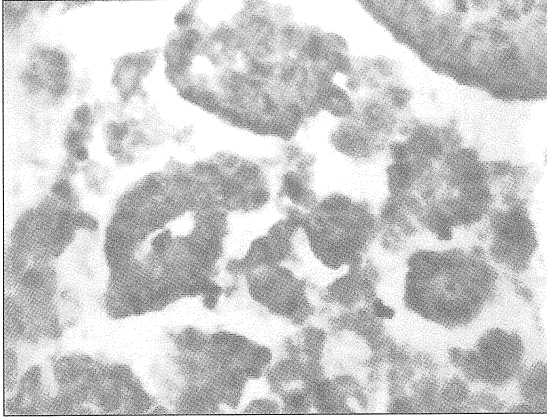
B72.3 yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir kompleks olup tümör ilişkin glikoprotein (TAG-72) olarak bilinir. Epitelyal kanserler (over, kolorektal ve meme) B72.3 ile pozitif boyanma gösterir. Neoplastik olmayan epitele örnek olarak benin endometriyal hücrelerde (sekretuar endometriyum) bulunduğu bildirilmiştir (18,19).

Hiperplastik ile neoplastik endometriyum ayırmda imundokukimyasal olarak c erbB2 proto-onkogeni ile EMA ve B72.3 epitelyal işaretleyicilerinin yerini belirlemek amacı ile bir çalışma planladık.

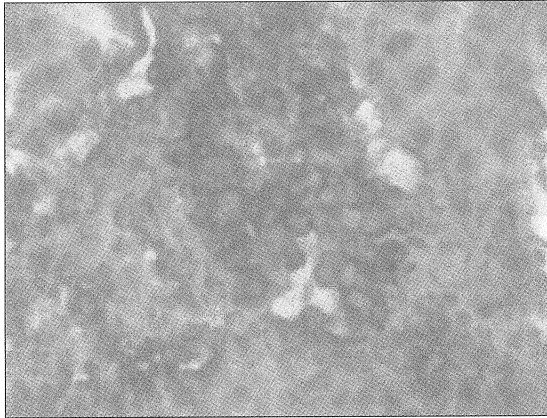
GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi 4. Kadın Doğum Kliniği'ne menometroraji ve postmenopozal kanama nedeni ile Eylül 2003-Mart 2004 tarihleri arasında başvuran olgulara tanı amaçlı endometriyal biyopsi uygulanmıştır. Olguların Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Laboratuvarı'nda yapılan histopatolojik değerlendirmeleri sonucu endometriyal karsinom tanısı almış 21

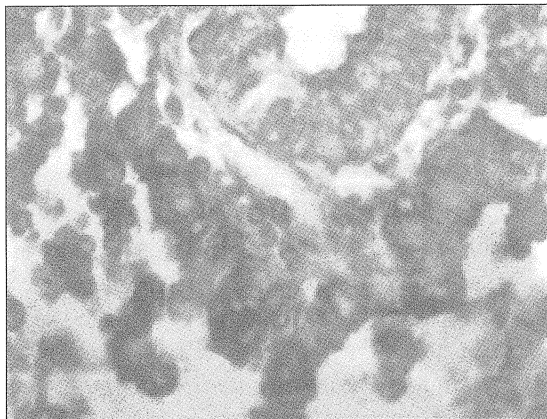
olgu (grup I), kompleks atipisiz hiperplazi tanısı almış 10 olgu (grup II) ile basit atipisiz hiperplazi (s=9), proliferasyon özellikleri gösteren endometriyum (s=3) ve sekresyon özellikleri gösteren endometriyum (s=5) tanısı almış toplam 17 olgu (grup III) çalışma kapsamına alınmıştır.



*PAPx250 Neoplastik dokuda B72.3 sitoplazmik+luminal pozitiflik



*PAPx250 Neoplastik dokuda cerbB2 hücre membranlarını kesintisiz çizen pozitiflik



*PAPx250 Neoplastik dokuda EMA sitoplazmik+luminal pozitiflik

%70 etil alkol ile fikse biyopsi materyallerinin parafin bloklarından 5 mikron kalınlıkta kesitler alınıp rutin hematoksilin eozin (HE) boyanarak histopatolojik tanı konmuştur. Olgulara karşılaştırmalı olarak cerbB2, EMA ve B72.3 boyanmaları yönünden peroksidaz antiperoksidaz (AEC) tekniği ile imundokukimyasal (İDK) çalışma yapılmıştır. Birincil antikor olarak monoklonal fare anti-human EMA (clone E29) (Dako), fare monoklonal antikor TAG-72 (clone B72.3) (Neomarker) ve polyclonal tavşan anti-human c erbB2 oncoprotein (Dako) kullanılmıştır.

EMA ve B72.3 için membranöz, sitoplazmik ve lüminal boyanma, c erbB2 için sadece sitoplazmik membranı çizen boyanma pozitif olarak kabul edilmiştir.

Olgular İDK'sal boyalarla boyanma paternine göre negatif, fokal (%50'den az), diffüz (%50'den fazla); boyanma şiddetine göre negatif, zayıf ve güçlü olarak değerlendirilmiştir. Bulgular istatistiksel olarak Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U yöntemi ile karşılaştırılmıştır.

BULGULAR

EK olgularımızın tümü endometrioid alt tiptedir. 21 tümör olgusunun 11'i derece 2 (%52.3), 8'i derece 1 (%38), 2'si derece 3 (%9.5) olarak derecelendirildi.

CerbB2 onkogeni için normal ve hiperplastik endometriyum grubunda yer alan tüm olgular negatifken, neoplazi grubunda %9 (2/21) fokal güçlü pozitiflik izlendi.

EMA için neoplastik olmayan endometriyum örneklerinin (normal endometriyum+basit atipisiz hiperplaziler) %88'i (15/17), kompleks atipisiz hiperplazilerin %90'ı (9/10), neoplastik endometriyum örneklerinin (endometriyal karsinomlar) %95'inde (20/21) pozitiflik izlendi.

B72.3 için sekresyon özellikleri gösteren olgularının %80'inde (4/5) fokal güçlü pozitiflik izlendi. Proliferasyon özellikleri gösteren olgular ve hiperplastik endometriyum grubunda yer alan tüm olgular negatifken neoplazi grubunda yer alan olguların %76'sında (16/21) pozitiflik saptandı.

Neoplastik grup ile neoplastik olmayan grubun istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile yapılan karşılaştırmasında; EMA ile sadece boyanma şiddeti yönünden anlamlı fark bulundu. B72.3 ile boyanma

paterni, şiddeti ve patern+şiddeti yönünden istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark saptandı (Tablo 1).

Tablo 1

	Grup I (%)	Grup II+III (%)	p
cerbB2-P	25,79	23,50	0,105
EMA-P	25,93	23,39	0,434
B72.3-P	32,88	17,98	0,001
c erbB2-Ş	25,79	23,50	0,105
EMA-Ş	28,98	21,02	0,018
B72.3-Ş	32,60	18,20	0,001
c erbB2-PŞ	25,79	23,50	0,105
EMA-PŞ	27,45	22,20	0,143
B72.3-PŞ	32,69	18,13	0,001

Grup I: endometrial karsinom olguları

P: patern

Grup II: kompleks hiperplazi olguları

Ş: şiddet

Grup III: basit hiperplazi olguları

PŞ: patern+şiddet

p: istatistiksel 'p' değeri

Üç grubun karşılaştırması istatistiksel olarak Kruskal Wallis Test ile yapıldı ve sadece neoplazi grubu için B72.3 ile boyanma paterni, şiddeti ve patern+şiddeti yönünden ileri derecede anlamlı fark bulundu (Tablo 2).

Tablo 2

	Grup I	Grup II	Grup III	p
cerbB2-P	25,79	23,50	23,50	0,269
EMA-P	25,93	24,20	22,91	0,706
B72.3-P	32,88	14,50	20,03	0,001
cerbB2-Ş	25,79	23,50	23,50	0,269
EMA-Ş	28,98	20,70	21,21	0,062
B72.3-Ş	32,60	14,50	20,38	0,001
cerbB2-PŞ	25,79	23,50	23,50	0,269
EMA-PŞ	27,45	22,25	22,18	0,342
B72.3-PŞ	32,69	14,50	20,26	0,001

Grup I: endometrial karsinom olguları

P: patern

Grup II: kompleks hiperplazi olguları

Ş: şiddet

Grup III: basit hiperplazi olguları

PŞ: patern+şiddet

p: istatistiksel 'p' değeri

TARTIŞMA

Çalışmamızdaki endometrial karsinom olgularının tümünde tümör endometrioid alt tiptedir. Endometrial karsinom sınıflamasında en sık rastlanan alt tip endometrioid tiptir (1,2). Endometrioid karsinom olgularının histolojik dereceleri sıklık sırasına göre derece 2 (%52.3), derece 1 (%38), derece 3 (%9.5) olarak saptanmıştır, bu sıralama literatürle uyum içerisinde (19,20).

C erbB2 onkogeni için normal ve hiperplastik endometriyum grubunda yer alan tüm olgular negatiftken, neoplazi grubunda %9 (2/21) fokal güçlü pozitiflik izlendi. Hu ve arkadaşlarının %85.7'si endometrioid tip endometrial karsinom, %9.9'u skuamöz diferansiyasyonlu endometrioid karsinom, %4.4'ü müsinöz karsinom morfolojisindeki tümörler arasında yaptıkları çalışmada %23.2 olgu cerbB2 ile pozitif boyanma göstermiştir. İmündokukimyasal çalışma tümüyle histerektomi materyalinden alınan örneklerle uygulanmıştır. Endometrial hiperplazi veya benin proliferatif endometriyum ile endometrial karsinom arasında cerbB2 boyanması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır. CerbB2 boyanması ile patolojik derece ve myometrial invazyon arasında sıkı ilişki ortaya konmuş ($p < 0.001$, $p < 0.005$), ancak histolojik derece ile boyanma arasında ilişki bulunmamıştır ($p > 0.05$) (15). Çalışmamızda tümörlü olguların tümü endometrioid endometrial karsinom morfolojisindedir ve histolojik ve imündokukimyasal inceleme kısıtlı endometrial biyopsi örnekleri üzerinde yapılmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamızda %9.9 oranla saptanan c erbB2 boyanmasına göre daha yüksek bir yüzde (%23.2) saptanmasının, tümör alt tiplerinin heterojen olması, endometrial biyopsi gibi kısıtlı bir örnekten çok histerektomi materyali gibi daha geniş alanda, en uygun örnekte çalışma yapılmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. CerbB2 ile; Berhuck ve arkadaşları çalışmalarında normal endometriyumda menstrüel siklusun her döneminde zayıftan orta şiddetliye kadar boyanma saptamışlardır (21). Ioffe ve arkadaşlarının çalışmalarında cerbB2 endometriyumda hiçbir dönemde boyanma göstermemiştir (22). Çalışmamızda proliferatif ve hiperplastik endometriyumda cerbB2 boyanması izlemedik. Sonuçlar arasındaki bu uyumsuzluk Berhuck ve ark.'nın çalışmasında frozin kesitlerin kullanılması ve sitoplazmik boyanmanın pozitif kabul edilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bu konudaki çalışmalarda teknik yöntem ve tümörün alt tipi yönünden homojenlik söz konusu değildir. Brys ve arkadaşları 25 EK'lu olgunun 2'sinde cerbB2 ile güçlü boyanma tespit etmişlerdir (11). Berhuck ve arkadaşları EK'lu 95 olguluk serilerinde cerbB2 ile %9 oranında güçlü boyanma saptamışlardır (21). Ferrara ve arkadaşları EK'lu 73 olguluk çalışmalarında sadece 5 olguda (%6.8) cerbB2 pozitifliği belirlemişlerdir (23). Khalifa ve arkadaşları 69 olguluk (45 endometrioid, 16 seröz

papiller, 8 berrak hücreli endometriyal karsinom) serilerinde olguların %59'unda cerbB2 reaktivitesi saptamışlardır (24). Çalışmamızda neoplazi olgularının %9,5'inde cerbB2 pozitifitesi izlenmiştir. Diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında ortaya çıkan fark olgu grubumuzun homojen (tümü endometrioid adenokarsinom) olmasından, endometrial biyopsi gibi kısıtlı bir örnekte çalışma yapılmış olmasından, bazı çalışmalarda parafine gömülü doku örneklerinin, bazılarında ise frozın kesitlerinin kullanılmasından, farklı antikör tipi ve konsantrasyonlar ile çalışılmasından kaynaklanıyor olabilir.

EMA normal endometriyum; menstrüel siklusun her iki fazında da pozitif boyar, fakat menstrüel faza bağı olarak dağılımı farklıdır. Tabibzadeh ve ark., proliferatif fazda çok zayıf boyanma olduğu veya boyanma olmadığını, buna karşılık erken ve geç sekretuar fazda belirgin EMA boyanması saptandığını bildirmişlerdir (25). Çalışmamızda proliferatif fazda sadece bir (1/3) olguda yaygın-zayıf boyanma ve tüm sekretuar faz olgularında (5/5) yaygın-güçlü EMA boyanması saptanmıştır, sonuçlarımız literatürle uyumludur. Hiperplastik ve neoplastik endometriyumun ayırımında EMA boyanmasından yararlanılmıştır. Malin dokuda benin ve hiperplastik dokuyla karşılaştırıldığında belirgin güçlü boyanma gösterilmiştir (16,26,27,28). Morse ve arkadaşları endometriyal adenokarsinomlu 47 olguluk serilerinde değişik dilüsyonlarda hazırlanan EMA'yı kullanarak yaptıkları çalışmada çoğu normal ve hiperplastik dokunun boyanmadığını, indifferansiye endometriyal karsinomlar daha zayıf boyanırken, iyi diferansiye olanların daha kuvvetli boyandığını izlemişlerdir (28). Az sayıda olgu grubunda yapılmış da olsa bu çalışma, normal ve hiperplastik endometriyum ile neoplastik endometriyum ayırımının; EMA reaktivitesi ile yapılmasının mümkün olmadığı yorumuna neden olmuştur. Coronado ve arkadaşları çalışmalarında 105 EK olgusunun 63'ünde (%60), 40 hiperplazi olgusunun 6'sında (%15), 33 benin endometriyum olgusunun 3'ünde (%9,1) EMA boyanması izlemişlerdir. EMA aşırı boyanmasını malin endometriyumda benin endometriyuma göre yüksek bulmuş, farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir (29). Nakapoulo ve arkadaşları çalışmalarında EMA boyanmasını adenomatöz hiperplazilerde %26, atipik adenomatöz hiperplazilerde %67 ve endometriyal adenokarsinomlarda %95 olarak saptamışlardır. EMA boyanmasını neoplastik endo-

metriyumda hiperplastik endometriyuma göre istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulmuşlardır (27). Çalışmamızda tümör olgularının %95'i, kompleks hiperplazi olgularının %90'ı ve diğer (basit hiperplazi+sekretuar ve proliferatif faz endometriyum) olguların %88'inde EMA boyanması izlenmiştir. Boyanma şiddeti bakımından EMA ile neoplastik ve neoplastik olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,018$). Ancak boyanma paterni ve patern+şiddeti bakımından değerlendirildiğinde neoplastik/neoplastik olmayan endometriyum arasında anlamlı fark bulunmamıştır. İmündokukimyasal olarak tek başına boyanma şiddeti güvenilir ve tekrarlanabilir bir bulgu değildir; çünkü tespit için kullanılan solüsyonun cinsi ve oranı, boyanma için alınan kesitlerin kalınlığı, işaretleyicinin konsantrasyonu ve boyanma yöntemi gibi pek çok değişkenden etkilenebilmektedir. Morse ve arkadaşları EK olgularında değişik dilüsyonlarda hazırladıkları EMA'yı kullanarak yaptıkları çalışmada farklı dilüsyon oranlarında farklı boyanma şiddeti bulmuşlardır (28).

B72.3 için normal erişkin dokularda negatiflik söz konusudur, fakat endometriyumun sekretuar fazında güçlü pozitiflik, proliferatif fazında negatiflik izlenir (18). Çalışmamızda proliferatif faz olgularının tümünde (3/3) B72.3 için negatiflik, sekretuar örneklerin %80'inde (4/5) fokal-güçlü pozitiflik söz konusudur. Mottolese ve arkadaşlarının çalışmasında 27 atipisiz hiperplazi olgusunun 6'sında (%22) B72.3 için pozitiflik mevcut iken, Bartolazzi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada atipisiz hiperplazi olgularının tümünde negatiflik söz konusudur (31,30). Bizim çalışmamızda 19 atipisiz hiperplazi (9 basit,10 kompleks) olgusunun tümünde B72.3 için negatif sonuç alınmıştır ve sonuçlarımız Bartolazzi ve ark.'nın çalışması ile uyumludur. Bartolazzi ve ark.'nın çalışmasında tümör olgularının tümünde (5/5) B72.3 pozitifliği, Mottolese ve ark.'nın çalışmasında 20 tümör olgusunun 19'unda (%95) B72.3 pozitifliği söz konusudur (30,31). Loy ve arkadaşları B72.3 ile 476 adenokarsinom olgusunda yaptıkları çalışmada 41 EK olgusunun 40'ında (%98) B72.3 pozitifliği bulmuşlar ve over, endoserviks, endometriyum, distal özofagus-mide, kolon, akciğer, meme, prostat, pankreas ve safra kanalı neoplazilerinde %75-100 oranında pozitiflik elde ederek epitelyal neoplazilere özgün bir işaretleyici olduğunu vurgulamışlardır (32).

Katari ve arkadaşları 43 olguluk farklı tipte epitelyal neoplazilerin (over, kolorektal, pankreatik ve endometrial karsinomlar) seröz efüzyonları üzerinde yaptıkları çalışmalarında B72.3'ü epitelyal neoplazilere özgün kabul ederek B72.3 ve ikinci kuşak derivelerinin boyama güçlerini karşılaştırmışlardır (33). Çalışmamızda neoplazi olgularımızın %76'sında (16/21) B72.3 pozitifliği saptanmıştır. Ayrıca çalışmamızda istatistiksel olarak boyanma paterni, şiddeti ve patern+şiddet yönünden ileri derecede anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Küçük bir olgu grubuna dayanan çalışmamızda sonuçlarımız, B72.3 glikoproteininin, neoplastik endometriyal hücreleri, neoplastik olmayanlardan ayırmada seçilmiş, etkin bir işaretleyici olabileceğini destekler niteliktedir. Bu sonuçlar daha büyük serilerde daha ayrıntılı bir şekilde planlanabilecek çalışmalar için umut vericidir.

SONUÇ

C erbB2 boyanması neoplastik/neoplastik olmayan endometriyum ayırımında kabaca anlamlı görünmekle birlikte çalışmamızda bu bulgu istatistiksel olarak doğrulanmamıştır.

EMA boyanma şiddeti neoplastik/neoplastik olmayan endometriyum arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş olmakla birlikte İmündokukimyasal değerdendirmede şiddet, çoğul değışkenlerden etkilenen göreceli bir kavram olduğundan güvenilir ve tekrarlanabilir görünmemektedir.

B72.3 ile boyanma hem neoplastik endometriyumu neoplastik olmayandan hem de hiperplastik (kompleks atipili-atipisiz hiperplazi) endometriyumu neoplastik olandan ayırmada istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır. Bu özelliğı ile neoplastik endometriyuma özgün bir işaretleyici gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ronnett BM, Zaino RJ, Elleson LH, Kurman R J; Endometrial carcinoma. In Kurman RJ, ed. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Fifth edition, Baltimore, Springer-Verlag. 2002; 501-59.
2. Crum CP; Female genital tract. In Kumar V, Abbas K.A, Fausto N. Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Philadelphia, Pennsylvania 2005; 1059-1117.
3. Gitsch G,Hanzal E, Jensen D, Hacker NF; Endometrial cancer in premenaposal women 45 years old and younger. Obstet Gynecol 1995; 85-504-8.
4. Esteller M, Garcia A, Palones JNM, Cabero A, Reventos J; Detection of c erbB2/neu and fibroblast growth factor-3/INT-2 but not epidermal growth factor receptorgene amplification in endometrial cancer by differential polymerase chain reaction.Cancer 1995; 75: 2139-46.
5. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL; Human breast cancer: Correlation of relaps and survival with amplification of Her-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
6. Berhuck A, Kamel A, Whitaker R, et al: Overexpression of Her-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer: Cancer Res 1990; 50: 4087-91.
7. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al: Studies of the Her2/neu protooncogene in human breast and ovarian cancer. Science 1989; 244: 707-12.
8. D'Emilia J, Bulovas K, D'Ercole K, etal. Expression of the c erbB2 gene product (p185) at different stages of neoplastic progression in the colon. Oncogene 1989; 4-1233.
9. Nielsen AL, Nyholm HCJ: p53 protein and cerbB2 protein (p185) expression in endometrial adenocarcinoma of endometrioid type: an immunohistochemical examination on parafin sections. Am J Clin Pathol 1994 Jul; 102 (1): 76-9.
10. Pres MF, Pike MC, Chazin VR. et al: Her2/neu expression in node-negative breast cancer. Direct tissue quantitation by computerized image analysis and association of overexpression with increased risk of recurrent disease. Cancer Res 1993; 53: 4960.
11. Brys M, Semezuk A, Rechberger T, Krajewska WM: Expression of erbB-1 and erbB-2 genes in normal and pathological human endometrium. Oncol Rep. 2007 Jul; 18 (1): 261-5.
12. Reinartz JJ, George E, Lingren BR, Niehans GA; Expression of p53, transforming growth factor alpha, epidermal growth factor receptor and c erbB2 in endometrial carcinoma and correlation with survival and know predictors of survival. Hum Pathol 1994; 25: 1075-83.
13. Singleton TP, Strickler JG; Clinical and pathologic significance of the c erbB2 (Her2/neu) oncogene. Pathol Annu 1992; 27: 165-90.
14. Borst MP, Baker W, Dixon D, et al; Oncogene alterations in endometrial carcinoma. Gynecol Oncol 1990; 38: 364-6.
15. Hu WF, Liu MQ, Zhao Q. [Expression of P53, P63, and C-erbB-2 in endometrioid adenocarcinoma and their clinicopathological significance] Ai Zheng. 2004 Sep; 23 (9): 1021-5.
16. Sloane JP, Ormerod MG: Distribution of epithelial membrane antigen in normal and neoplastic tissues and its value in diagnostic tumor pathology. Cancer 1981; 47: 1786-95.
17. Heyderman E, Steele K, Ormerod MG: A new antigen on the epithelial membrane: its immunoperoxidase location in normal and neoplastic tissue. J Clin Pathol 1979; 32 (1): 35-9.

18. Thor A, Viglione MJ, Mrraro R, Ohuchi N, Schlom J, Gorstein F: Monoclonal antibody B72.3 reactivity with human endometrium: A study of normal and malignant tissues. *Int J Gynecol Pathol* 1987; 6: 235-47.
19. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, Levine DA, Sonoda Y, Alektiar K, Brown CL, Abu-Rustum NR: The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar-Apr; 18 (2): 269-73.
20. Eltabbakh GH, Shamonki J, Mount SL. Surgical stage, final grade, and survival of women with endometrial carcinoma whose preoperative endometrial biopsy shows well-differentiated tumors. *Gynecol Oncol*. 2005 Nov; 99 (2): 309-12. Epub 2005 Jul 11.
21. Berhuck A, Kamel A, Whitaker R, et al: Overexpression of Her-2/neu is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer: *Cancer Res* 1990; 50: 4087-91.
22. Ioffe OB, Papadimitriou JC, Drachenberg CB: Correlation of proliferation indices apoptosis and related oncogene expression (bcl-2 and cerbB2) and p53 in proliferative, hyperplastic and malignant endometrium. *Hum Pathol* 1991; 22 (10): 1150-9.
23. Ferrara F, Santis LD, Mangili F, et al: Role of DNA ploidy and ERB-B2 oncogene expression in the prognosis of endometrial carcinoma. *Path Res Pract* 1994; 190: 1039-43.
24. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW: Expression of EGFR, Her-2/neu, p53 and PCNA in endometrioid, serous papillary and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol* 1994; 53: 84-92.
25. Tabibzadeh S, Kong QF, Satyaswaroop PG, et al: Distinct regional and menstrual cycle dependent distribution of apoptosis in human endometrium. Potential regulatory role of T cells and TNF- α . *Endocrine J* 1994; 53: 84-95.
26. Kir G, Cetiner H, Gurbuz A, Karateke A: The value of epithelial membrane antigen overexpression in hyperplastic and malignant endometrium and its relationship with steroid hormone receptor expression. *Eur J Gynecol Oncol*. 2004; 25 (4): 502-5.
27. Nakapoulou L, Minaretzis D, Tsinou CH, Mastrominas M: Value of immunohistochemical demonstration of several epithelial markers in hyperplastic and neoplastic endometrium. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 346-53.
28. Morse AR, Curan GJ: Distribution of epithelial membrane antigen in normal and abnormal endometrium tissue. *BR J Gynecol* 1985; 92: 1286-90.
29. Coronado PJ, Fasero M, Vidart JA et al: A comparison of epithelial membrane antigen overexpression in benign and malignant endometrium. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 483-8.
30. Bartolazzi A, Mottolose M, et al: Expression of CAR-3 and TAG-72 macromolecules in normal and transformed endometrium: Potential diagnostic application in postmenopausal patients. *Cancer Res* 1991; June 1; 51: 3001-5.
31. Mottolose M, Vocatura A, Bartolozzi A, et al: Immunocyto diagnosis of atypical hyperplasia and endometrial carcinoma in post-menopausal women. *Int J Cancer* 1992; 51: 869-72.
32. Loy TS, Nashelsky MB: Reactivity of B72.3 with adenocarcinomas. An immunohistochemical study of 476 cases. *Cancer* 1993 Oct 15; 72 (8): 2495-8.
33. Katari RS, Fertsen PD, Scholm J: Characterization of the shed form of the human TAG-72 from serous effusions of patients with different types. *Cancer Res* 1990; August 15; 50: 4885-90.

İLETİŞİM

Bengü Günay Yardım
Atakent Sitesi, Bergama I, Giriş 19, Daire: 27
Atakent / İZMİR
E-posta: benguyardim@hotmail.com
Tel: 0 505 387 68 70, 0 232 469 69 69 / 1768

Başvuru : 21.6.07

Kabul : 2.4.08