



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI**

**UTERUSUN MEZENŞİMAL TÜMÖRLERİNDE CD117
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI**

DR. TÜMAY ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ
ANABİLİM DALI

UTERUSUN MEZENŞİMAL TÜMÖRLERİNDE CD117
EKSPRESYONUNUN ARAŞTIRILMASI

DR. TÜMAY ÖZGÜR

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM	SAYFA
KISALTMALAR LİSTESİ.....	ii
ÖZET.....	iii
SUMMARY.....	v
GİRİŞ.....	1
GEREÇ VE YÖNTEM.....	10
BULGULAR.....	14
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	26
KAYNAKLAR.....	36
TEŞEKKÜR.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	41

KISALTMALAR LİSTESİ:

- 1-** ALM : Atipik leiomyoma
- 2-** BBA : Büyük büyütme alanı
- 3-** DAB : Diaminobenzidine
- 4-** DGESS :Düşük gradeli endometrial stromal sarkoma
- 5-** ESS : Endometrial stromal sarkoma
- 6-** GİST : Gastrointestinal stromal tümör
- 7-** HE : Hematoksilen eozin
- 8-** İHK : İmmunohistokimya
- 9-** KLM : Klasik leiomyoma
- 10-** LMS : Leiomyosarkoma
- 11-** MMT : Malign mikst müllerian tümör
- 12-** PBS : Fosfat buffer salin
- 13-** PDGFRB : Platelet-derived growth factor receptor-beta
- 14-** SCF : Stem cell factor
- 15-** SLM : Sellüler leiomyoma
- 16-** YGESS : Yüksek gradeli endometrial stromal sarkoma

ÖZET

Çalışmanın amacı; uterusun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümör gruplarında CD 117 nin immunohistokimyasal ekspresyonu; bu ekspresyonun tümör tipleri ve morfolojik özellikleri ile ilişkisini ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmaktır.

Uterus kaynaklı 12 leiomyosarkoma (LMS); 8 düşük gradeli endometrial stromal sarkoma (DGESS), 4 atipik leiomyoma (ALM), 31 sellüler leiomyoma (SLM) ile 9 klasik leiomyoma (KLM) olgusunun parafin bloklarından yapılan kesitlere, immünohistokimyasal (İHK) yöntemle CD 117 boyaması uygulandı. %10 ve daha fazla orandaki tümöral hücrede immün reaktivite saptanması, pozitif olarak değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu +1 - +3 arasında; boyanma yaygınlığı ise fokal (%10-30), orta derecede (%30-60) ve diffüz (>%60) olarak derecelendirildi. İstatiksel olarak Fisher'in kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı.

12 LMS olgusunun 11 i (%91,7), 8 ESS olgusunun 7 si (%87,5), 31 SLM'nin 27 si (%87); 4 ALM ve 9 KLM'nin tamamında (%100) pozitif boyanma izlendi. Kalan 6 olguda ekspresyon gözlenmedi. Boyanma dağılımı 19 olguda %30 un altında , 20 olguda %30-60, 19 olguda %60 in üzerinde idi.

Sonuçta; uterusun mezenşimal tümörlerinde farklı boyanma yoğunluğu ve dağılımı gösteren, yüksek oranda CD117 ekspresyonu saptadık. İncelenen tümör tipleri ve morfolojik özellikleri arasında CD 117 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık gözlemedik. İHK boyama yöntemleri ile CD117 ekspresyonunun saptanması, bu proteinle ilişkili gen mutasyonunun varlığını tam olarak ifade etmemektedir. Bu çalışmaların moleküler patolojik yöntemlerle desteklenmesi ve CD117 ekspresyonuna yol açan genetik mekanizmaların ortaya çıkarılması gerekmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: CD117, immünohistokimya, uterus, mezenşimal
tümör

SUMMARY

A STUDY OF CD 117 EXPRESSION IN UTERIN MESENCHYMAL TUMORS

The aim of this study was to search the expression of CD117 in different groups of benign and malign uterin mesenchymal tumors and its relation with tumor types, morphologic properties and its role in differential diagnosis.

Histologic sections of paraffin blocks of 12 uterin leiomyosarkomas (LMS), 8 low grade endometrial stromal sarcomas (LGESS), 4 atypical leiomyomas (ALM), 31 cellular leiomyomas (CLM) and 9 classic leiomyomas were immunostained with CD117 antibody. Individual tumors were considered positive if more than 10% of the cells comprising the neoplasm displayed immunoreactive staining. Staining intensity was graded +1 to +3 and distribution as focal (10-30%), intermediate (30-60%) and diffuse (>60%).

Positive immunstaining was obtained in 11(91,7%) of the 12 LMS, 7 (87,5%) of the ESS, 27 (87%) of 31 CLM and all of the 4 ALM and 9 (100%) classic leiomyoma. C-KIT expression was not detected in 6 cases. The distribution of immunohistochemical staining was focal (30%) in 19 cases, intermediate (30-60%) in 20 cases and diffuse (>60%) in 19 cases.

In conclusion we determined high CD117 expression with different staining distribution and density in uterin mesenchymal tumors. We did not observe meaningful differences between tumor types and morphologic properties. Obtaining the immunohistochemical CD117 expression does not prove the genetic mutation related with this protein. These studies should be supported by molecular pathologic techniques and the genetic mechanisms that result with CD 117 expression should be discovered.

KEY WORDS : CD 117, immunohistochemistry, uterus, mesenchymal tumor

GİRİŞ

Uterusun mezenşimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu periferik sinir ve diğer mezenşimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kas tümörleri bu grup içerisinde en sık görülenleridir. Pür mezenşimal tümörlerin yanı sıra, epitelyal ve mezenşimal elemanların kombinasyonundan oluşan mikst tümörlere de rastlanır (1,2). Sarkomalar (malign mezenşimal tümörler), uterus tümörlerinin % 2-3 kadarını oluşturur (1,3,4,5).

WHO klasifikasyonuna göre uterusun mezenşimal ve mikst tümörlerinin sınıflandırmasını Tablo 1’de görebiliriz (1).

Tablo 1: Uterusun Mezenşimal ve Mikst Tümörleri

- Düz Kas Tümörleri
 - Leiomyoma
 - Mitotik Aktif Leiomyoma
 - Sellüler Leiomyoma
 - Hemorajik Sellüler Leiomyoma
 - Atipik Leiomyoma
 - Epiteloid Leiomyoma
 - Miksoid Leiomyoma
 - Vasküler Leiomyoma
 - Lipoleiomyoma
 - Şüpheli Malign Potansiyel Gösteren Düz Kas Tümörü
 - Leiomyosarkoma
 - Epiteloid Leiomyosarkoma
 - Miksoid Leiomyosarkoma
 - Diğer Düz Kas Tümörleri
 - Metastatik Leiomyoma
 - İntravenöz Leiomyomatozis

Dissemine Peritoneal Leiomyomatozis

- Endometrial Stromal Tümörler
 - Stromal Nodül
 - Düşük Gradeli Endometrial Stromal Sarkoma
 - Yüksek Gradeli Endometrial Stromal Sarkoma
- Mikst Endometrial Stromal-Düz Kas Tümörleri
- Adenomatoid Tümör
- Diğer Mezenşimal Tümörler
 - Homolog
 - Heterolog
- Mikst Epitelyal-Nonepitelyal Tümörler
 - Benign
 - Adenofibroma
 - Adenomyoma
 - Atipik Polipoid Adenomyoma
 - Malign
 - Adenosarkoma (Homolog-Heterolog)
 - Mikst Müllerian Tümör (Homolog-Heterolog)
- Sınıflandırılmayanlar
 - Seks Kord Benzeri Tümörler
 - Nöroektodermal Tümörler
 - Lenfomalar

DÜZ KAS TÜMÖRLERİ

LEİOMYOMALAR

Uterusun en sık gözlenen tümörüdür. Klinikte ortaya çıkışları boyutlarına ve buldukları lokalizasyona göre değişir. Hastalar en sık olarak anormal uterin kanama, ağrı ve bası hissiyle başvururlar (1,2,6,10).

Makroskopik olarak; leiomyomalar tipik olarak multipl, yuvarlak şekilli ve sert kıvamlıdır. Kesit yüzeyleri gri-beyaz renklidir, girdapsı ve trabeküler yapılanmalar içerir (1,2,7,8,9,10).

Submukozal leiomyomalar üzerlerindeki endometriumu itip kaviteye uzanarak, anormal kanamaya neden olabilirler. Subserozal leiomyomalar saplı olabilir, torsiyone olup nekroza gidebilirler.

Mikroskopik olarak; leiomyomalar düz kas özelliği gösteren iğsi şekilli geniş sitoplazmalı hücrelerin demetler ve girdapsı yapılanmalarından oluşur (1,2,7,8,10).

Leiomyomalarda bir takım dejeneratif değişiklikler gözlenebilir. Hyalen ve kistik dejenerasyon en sık rastlanılanlarıdır (1,2,7).

HİSTOLOJİK VARYANTLARI:

Mitotik Aktif Leiomyoma

Leiomyomaların tipik makroskopik ve mikroskopik özelliklerine sahiptir, ancak 10 büyük büyütmede 5 ya da daha fazla mitotik figüre rastlanır.

Sellüler Leiomyoma

Leiomyomaların %5 inden daha azını oluşturur ve tümöral dokunun sellülaritesi, çevre miyometriuma göre daha belirgindir. Nekroz gözlenmez, mitoz nadirdir ve hücrelerde hafif ya da orta derecede atipi vardır.

Hemorajik Sellüler Leiomyoma

Oral kontraseptif kullanan, hamile ya da post partum dönemdeki bayanlarda gözlenir. Makroskopik olarak yaygın hemorajik alanlar izlenir.

Epiteloid Leiomyoma

Epitel benzeri hücreler içerirler. Temel olarak üç subtipleri vardır. Bunlar; leiomyoblastoma, berrak hücreli leiomyoma ve pleksiform leiomyoma'dır.

Miksoid Leiomyoma

Tümör hücrelerinin miksoid materyalle ayrıldığı iyi huylu düz kas tümörleridir.

Atipik Leiomyoma

Sitolojik olarak çok atipik ve pleomorfik görünen nukleuslara ve pek çok dev hücre içerdikleri için, mikroskopik olarak korkutucu görünüme sahip olan tümörlerdir. Premenopozal dönemde ortaya çıkarlar. Leiomyosarkomalardaki gibi mitoz içermeyen ve benign davranışlıdır.

Lipoleiomyoma

Tipik bir leiomyomanın stromasında yağ hücreleri göze çarpar (1,2,7).

Diğer Düz Kas Tümörleri

Diffüz Leiomyomatozis

1 ile 3 cm arasında değişen boyutlarda, çok sayıda düz kas nodüllerinin varlığı nedeniyle, uterus asimetrik olarak büyümüştür. Klinik olarak benign bir durumdur.

Kotiledenoid (Disseke Edici) Leiomyoma

Benign düz kas hücrelerinin çevre miyometriuma uzantılar göstererek çoğaldığı özel bir leiomyoma tipidir.

Benign metastaz yapan Leiomyoma

Hormonal etkiyle ve özellikle gebelikle ilişkili olarak, lenf nodülü ya da pulmoner metastazla ortaya çıkan bir durumdur. Endokrin müdahaleyle, gebeliğin sona ermesiyle geriler (1,2,7).

İntravenöz Leiomyomatozis

Venöz damarlarda histolojik olarak benign düz kas hücrelerinin çoğalmasıyla oluşmuş nodüler kitlelerdir. Mitoz izlenmez ve cerrahi olarak tam olarak çıkarılamasalar da iyi prognozludurlar (1,2).

LEİOMYOSARKOMALAR

Leiomyosarkomalar (LMS) uterustan kaynaklanan sarkomaların 1/3 lük kısmını oluşturur. Uterusun her 800 düz kas tümöründen birisinin LMS olduğu belirtilmiştir. Serilerin büyük bir kısmında ortalama yaş 50 olarak bildirilmiştir. Kinikte ortaya çıkış bulguları non-spesifiktir. Başlıca semptomlar pelvik kitle ve anormal vajinal kanamadır (1,2,6,7).

LMS'lar çoğunlukla soliter, büyük, yumuşak kıvamlı ve intramural yerleşimli kitlelerdir. Makroskobik olarak kötü sınırlı, sarı-ten rengi ve trabeküler patern içermeyen kitleler, ön planda LMS'yi düşündürür.

Mikroskopik olarak; belirgin miyofibriller içeren, eozinofilik sitoplazmalı düz kas hücrelerinin demetlerinden oluşur. Sellülaritenin ve hücrel atipinin belirgin olması ve yüksek mitotik figür sayısı tanıyı destekler (1,2,7,10).

Mitotik indeks malign davranışın temel göstergesidir ve 10 büyük büyütme alanında (BBA) 10 dan fazladır.

Tümörün perimenopozal ya da postmenopozal dönemde ortaya çıkması, uterus dışına yayılım yapmış olması, 10 cm den büyük çapta ve infiltratif sınırlara sahip olması, atipik mitozlar ve nekroz görülmesi, tanıyı destekleyen diğer bulgulardır. LMS'ların çoğu anaploittir (1,7).

Olguların %10-20' sinde vasküler invazyon saptanmıştır. Kemoterapi olumlu sonuçlar vermiştir. Ancak hala tam olarak çıkarılamamış, metastaz yapmış ve nükseden olgularda, yeni tedavi arayışları devam etmektedir (7).

ENDOMETRIAL STROMAL TÜMÖRLER

Endometrial stromal tümörler benign nodüller, düşük gradeli endometrial stromal sarkoma (DGESS) ve yüksek gradeli endometrial stromal sarkomaları (YGESS) içerir (7).

Benign endometrial stromal nodüller soliter, iyi sınırlı kitleler olup, renkleri leiomyomalara göre daha sarıdır ve kıvamları daha yumuşaktır (1,2,7,8). Çoğunluğu miyometriumda yerleşmiştir ancak bazen endometrial kaviteye de uzanım gösterirler. Histolojik görünümleri, çok sayıda arterioller damar yapıları içeren normal endometrial stromayı andırır (1,2,7). Bazen gland benzeri yapılar gözlenebilir. Overin seks kord tümörlerine benzer farklılaşma olabilir ve bu elemanlar baskın olduğunda; 'overin seks kord tümörlerine benzeyen uterus tümörleri' olarak adlandırılırlar (7,10).

DGESS'lar da genellikle iyi sınırlı nodüller olarak ortaya çıkarlar (2,7). Yaygın intravasküler yayılım yapabilirler ve bu tümörlerde en karakteristik özellik, uterus duvarı kesildiği zaman vasküler kanallardan dışarı taşan, çok sayıda, solucan benzeri stromal dokuların gözlenmesidir. Mikroskopik görünüm stromal nodülü andırsa da sınırlar düzensizdir ve genellikle çevre miyometrium infiltrasyonu ve damar invazyonu stromal nodülden ayırımında en önemli özelliklerdir (7). Tümör hücreleri karakteristik olarak normal proliferatif endometriumun stromal hücrelerine benzer ve stromada küçük kan damarlarından oluşan bir damar ağı bulunur (1,5,6) .

Klinik seyir genelde benignedir ancak tam olmayan rezeksiyonlar, pelvik nükslere yol açabilir ve bazı hastalarda pulmoner metastazlar gelişir (1,7). Bazı metastatik lezyonların, progesteron tedavisi sonrasında gerilediği bildirilmiştir (2,7).

YGESS'lar bir ya da daha fazla polipoid endometrial kitle ile ortaya çıkan malign tümörlerdir ve sınırları düzensizdir (1,2,7). Tümöral doku miyometriumu diffüz olarak infiltre eden, endometrial stromal hücrelere çok az benzeyen, az diferansiye hücrelerden oluşmuştur (1,7,8). Düşük gradeli stromal tümörlerde gözlenen ve küçük damarların ağından oluşan tipik vasküler paterne bu tümörlerde rastlanmaz. Çok sayıda mitoz vardır ve genellikle 10 BBA da 10 dan fazladır (1,7,11).

CD117

Protoonkogen c-kit, HZ4 felin sarkom virusunun v-kit onkogeninin sellüler homologudur (11). CD117, insan genomunda 4q11-q12 kromozomunda yer alan c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir proteindir (11,12,13,14,15,16,17,18). CD117, c-kit protoonkogeninde mutasyonlara yol açan spesifik transmembran tirozinkinaz reseptörü KİT in epitopudur (12,13). KİT, 3. grup hücre reseptör ailesinden intrinsik kinaz aktiviteli reseptörler grubuna alınmıştır. Ekstrasellüler, intrasellüler ve transmembran yerleşimli üç parçadan oluşur. Ekstrasellüler parça 5 adet immünglobulin benzeri alan içerir. Bu alanların üçü SCF (stem cell faktör)'e bağlamakla görevlidir. SCF ile kompleks oluşumundan sonra, intrasellüler komponent fosforile olur ve IP3, Src ve ras gibi sitoplazmik mesajcılar için uygun yerler açılır. Bu olayları takiben hücre S fazına girer ve proliferasyon döngüsü başlar (15).

CD117 proteininin ekspresyonu, farklı hücre tiplerinde tespit edilmiştir. Bunlar arasında osteoklastlar, Langerhans hücreleri, renal tübül epitel hücreleri, ter bezi hücreleri, megakaryositler, meme epitel hücreleri, hiperplastik ve proliferatif endometrial hücreler ve interstisyel Cajal hücreleri yer almaktadır (12,14,15,16,17,19,20,21,22).

İnsanda CD117 reseptöründe (KİT), pek çok tümörde, özellikle exon 11 ve 17 de somatik mutasyonlar bildirilmiştir. Bu tümörler arasında seminomalar, akut miyeloblastik lösemiler, malign fibröz histiositomalar, nöroendokrin akciğer tümörleri, mast hücre lösemileri ve yumuşak doku sarkomalarının büyük bir kısmı yer almaktadır (12,17,23).

Gastrointestinal stromal tümörler (GİST), interstisyel Cajal hücrelerinden köken alan, gastrointestinal sistemde gözlenen, CD117' nin spesifik olarak pozitif olduğu mezenkimal tümörlerdir (14,22,23). En sık midede, ince barsakta ve rektumda gözlenir. GİST lerin leiomyomalar, LMS'lar ve nöral tümörlerden ayrımı zordur. CD117' nin spesifik olarak GİST olgularında pozitif olması, ayırıcı tanıda önemli bir bulgudur. C-KİT mutasyonları, tüm bölgelerdeki GİST lerde çok yaygındır. Bu mutasyonlar sonucunda KİT reseptörü aktive olur (23).

GİST olgularının yaklaşık %95'inde CD117 pozitifliği gözlenir (14,17,23). İmmunohistokimyasal olarak CD117 pozitifliği genellikle güçlü ve yaygındır ve boyanma paterni epiteloid GİST lerde membranöz iken, diğer GİST olgularında pansitoplazmiktir (23).

Tam olarak rezeksiyon sağlanamayan olgularda ve metastatik GİST olgularında kemoterapi ve radyoterapi, etkili bir kurtarma tedavisi sağlayamamıştır ve bu nedenle alternatif tedavi seçenekleri aranmaktadır (24).

Son zamanlarda 'imatinib mesylat'ın kemoterapiye dirençli GİST olgularında etkin olduğu belirtilmiştir (18,24,25,26,27). 'İmatinib mesylat' selektif olarak PDGFRB, ABL ve KİT kinazları inhibe eden, adenozin trifosfat analogu olan, küçük bir moleküldür. Bu yeni grup ilaç, konvansiyel kemoterapiye göre daha etkindir ve toksisitesi daha azdır (24). Kronik miyeloid lösemi ve GİST olgularında başarıyla uygulanmaktadır (18,24,28). Manyetik Rezonans görüntüleme yöntemiyle, karaciğerdeki metastatik tümör kitlelerinde tedavi sonrası küçülme tespit edilmiştir (27).

Uterus sarkomalarının hemen tamamı kötü prognozlidir, kemoterapiye ve radyoterapiye dirençlidirler (4). Uterusun malign mezenkimal tümörlerinde cerrahi tedavi primer metottur ancak metastatik tümörlerde ve rezeksiyon sağlanamayan olgularda alternatif tedavi seçenekleri aranmaktadır (29). GİST lerde olduğu gibi, uterin sarkomalarda da pek çok kemoterapötik ajan denenmiştir (4). Klinik yanıtlar genellikle kısmi ve geçici olmuştur. İleri evre, ameliyat edilemeyen olgularda ya da tekrarlayan tümörlerde, 5 yıllık sağkalım %0-20 arasında değişmektedir (30). Bu yüzden uterus sarkomalarının tedavi yönetiminde yeni moleküllerin tespiti hedeflenmiştir. Normal uterus dokusunda KİT varlığı ve GİST lerle benzer histolojik özelliklere sahip olmaları nedeniyle, uterus kaynaklı sarkomalarda da benzer bir c-kit ekspresyon paterninin olabileceği düşünülmüş ve bu tümörlerin tedavisinde de, tirozinkinaz inhibitörlerinin kullanılabilme olasılığı gündeme gelmiştir (12) ve 'imatinib mesylat' ın GİST lere benzer şekilde, uterin sarkomalarda da potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği düşünülmüştür (12,17,31).

Erdoğan ve ark.ları ile, Wang ve ark.larının yaptığı çalışmalarda, LMS' larda büyük oranda c-KİT ekspresyonu gösterilmiştir. Benzer şekilde, Raspollini ,Rushing ve ark.ları tarafından, ESS' larda da KİT protein ekspresyonu bildirilmiştir (12,17,18,29). Salvatierra ve ark.ları tarafından c-KİT pozitif bir YGESS olgusunun imatinib mesylata yanıt verdiği bildirilmiştir (11).

İmmünohistokimyasal alışmalar bu tümörlerde CD117 ekspresyonunun varlığını belirlemede, malign özellikteki mezenkimal tümörleri benign olanlardan ayırmada yararlı olabilir.

Uterusun mezenkimal tümörlerinde CD 117 ekspresyonu ile ilgili olarak literatürde yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, uterusun çeşitli benign ve malign mezenkimal tümör gruplarında CD117 nin immunohistokimyasal ekspresyonu; bu ekspresyonun tümör tipleri ve morfolojik özellikleri ile ilişkisi ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısındaki rolü araştırılacaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarının, 1996-2007 yılları arasındaki arşivi tarandı ve total abdominal histerektomi materyallerinde, uterus kaynaklı malign mezenkimal tümör tanısı almış 21 olgu belirlendi. Bu olgular; 12 LMS, 1 YGESS ve 8 DGESS dan oluşmaktaydı. Ayrıca yine bu yıllar arasında tanı alan 4 ALM, 31 SLM olgusu ile, rastgele seçilen 9 KLM olgusu çalışma kapsamına alındı. YGESS olgusu istatistiksel anlam ifade etmeyeceği için çalışma dışı bırakıldı.

Tüm olguların Hematoksilen-Eozin (H.E.) boyalı kesitleri ile, histokimyasal ve immunohistokimyasal boyama yapılmış kesitleri tanı, histolojik grade ve tümör tipi açısından yeniden değerlendirildi. ESS'ların düşük gradeli ve yüksek gradeli olmak üzere sınıflandırılma kriterleri Tablo 1 de gösterilmiştir .

LMS'ların gradelendirilmesinde; WHO 2002 yumuşak doku sarkomalarının gradeleme sistemi kullanılmıştır (32). (Tablo:2)

TABLO 1. ESS'ların sınıflandırılma ve gradelendirilmesi

ESS*	DGESS**	Monoton görünümlü, proliferatif faz endometrial stromal hücrelere benzeyen tümör hücreleri
		Herhangi bir mitoz sayısı
		Stromada küçük damar ve arteriollerde proliferasyon
	YGESS***	Lenfatik ve vasküler kanal invazyonu
		Endometrial stromal hücrelere farklılaşması kötü, pleomorfik şekilli tümör hücreleri
		Mitoz sayısı yüksek
		Düzensiz, pleomorfik damar yapısı
Hemoraji ve nekroz		

*Endometrial stromal sarkoma

**Düşük gradeli endometrial stromal sarkoma

***Yüksek gradeli endometrial stromal sarkoma

TABLO 2. WHO 2002 Yumuşak Doku Sarkomalarının gradeleme sistemi

Tümör farklılaşması	
Skor 1:	Normal erişkin mezenkimal dokuya çok bezeyen sarkomalar
Skor 2:	Histolojik tiplendirmesi kesin olarak yapılabilen sarkomalar
Skor 3:	Embriyonel, andiferansiye sarkomalar, histolojik tipi şüpheli olgular
Mitoz sayısı	
Skor 1:	0-9 mitoz (10 BBA*)
Skor 2:	10-19 mitoz (10 BBA)
Skor 3:	>20 mitoz (10 BBA)
Tümör nekrozu	
Skor 0:	Nekroz yok
Skor 1:	<50% tümör nekrozu
Skor 2:	>50% tümör nekrozu
Histolojik grade	
Grade 1:	Total skor 2,3
Grade 2:	Total skor 4,5
Grade 3:	Total skor 6,7,8

*Bir büyük büyütme alanı 0.1734 mm² e denk gelmektedir.

H.E ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, tümörü temsil eden en iyi preparat seçildi ve bu preparatın patoloji arşivindeki parafin bloğundan yapılan kesitlere, Streptoavidin-Biotin yöntemi ile CD117 (predilüe 7 ml.'lik Novocastro) immunohistokimyasal boyaması uygulandı.

İMMUNOHİSTOKİMYASAL (İHK) BOYAMA YÖNTEMİ

İHK boyama yöntemi olarak Streptoavidin-Biotin boyama tekniği kullanıldı. %10 'luk formol tespiti uygulanmış dokuların parafin bloklarından, lizinli lama 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. Alınan kesitler etüv içinde 50-55 °C' de bir gece bekletildi. Etüvden çıkarıldıktan sonra 20 dakika ksilende deparafinize edildi. Ksilenden çıkan preparatlar absolü alkolde 10 dakika, %96'lık alkolde 5 dakika bekletildi. Ardından 5 dakika suda yıkandı ve 10 dakika distile suda bekletildi.

%10 'luk sitrat buffer içine alınan dokular, mikrodalga fırında 800 W' da 5 dakika, 400 W'da 15 dakika kaynatıldı. Mikrodalga fırından çıkarılan dokular, 20 dakika soğutulmaya bırakıldı. Dokuların etrafı pap-pen kalem ile çizildi ve %3'lük H₂O₂ içerisinde 15 dakika bekletildi. Distile su ile yıkanan dokular, Fosfat Buffer Salin (PBS) içine 10 dakika alındı.

Preparatlar mapeye dizilip, üzerlerine protein blokaj damlatıldı ve 5-10 dakika bekletildi. Lamlar silkelenip üzerlerindeki dokulara primer CD117 antikoru damlatıldı ve inkübasyon süresi bitinceye kadar (1 saat) beklenildi. Lamlar bu süre bitiminde akarsu ile yıkandı, distile suda çalkalandı ve PBS içinde 10 dakika bekletildi.

Preparatlar tekrar mape üzerine alınıp, dokular üzerine biotin damlatıldı. 15 dakika beklenildi. Lamlar şalelere alınıp akarsuda yıkandı ve distile suda çalkalandı. PBS içinde 10 dakika bekletildi. Tekrar mape üzerine dizilen lamların üzerine streptoavidin damlatılıp 15 dakika beklenildi. Daha sonra lamlar tekrar şaleyeye alınıp, önce akarsuda sonra distile suda yıkandı ve PBS de 10 dakika bekletildi. Son aşama olan kromojen safhasına geçildi.

Dokular üzerine 1-2 damla Diaminobenzidin (DAB) kromojen damlatıldı ve çıplak gözle, kahverengi renk değişimi saptanıncaya kadar 5-10 dakika bekletildi. Kesitler çeşme suyunda yıkandı. Harris Hematoksilende 1 dakika bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Amonyaklı suda 10 saniye bekletildikten sonra tekrar çeşme suyu ile yıkandı. Sırasıyla % 96' lık ve absolü alkol aşamalarından geçirilerek

kesitler kurutuldu. Ksilene daldırılıp çıkarıldıktan sonra lamalar, Kanada balsamı ile kapatıldı.

Pozitif kontrol preparatı olarak daha önce GİST tanısı almış olgulardan birine ait bir preparat seçildi ve çalışma olgularına ait preparatlarla eş zamanlı olarak boyandı.

İmmünreaktivitenin belirlenmesinde, hücre sitoplazmalarında altın sarısı boyanma temel alındı. Tümöral dokuda immün reaktivite gösteren %10 ve daha fazla oranda hücrenin bulunması, pozitif boyanma olarak kabul edildi (12,17,25,30,31).

İmmünohistokimyasal boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı semi-kantitatif metod ile değerlendirildi (12, 17, 29).

Boyanma yoğunluğuna göre olgular +1 - +3 arasında üç grupta toplandı (12, 17,31, 34).

Boyanma yaygınlığı ise fokal (10-30%), orta derecede (30-60%) ve diffüz (60% üzeri) olarak sınıflandırıldı (12, 17, 31).

İstatistiksel Analiz:

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi Uludağ Üniversitesi Bioistatistik Anabilim Dalı tarafından SPSS for Windows Ver. 11.0 istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler, sıklık ve yüzde olarak (n, %) sunuldu. İstatistiksel karşılaştırmada Fisher'in Kesin ki-kare testi, Pearson ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma kapsamına 64 olgu alındı. Olguların 9'u (%14,1) KLM, 31' i (%48,4) SLM, 4' ü (%6,3) ALM, 12' si (%18,7) LMS, 8' i (%12,5) de DGESS olgularından oluşmaktaydı. Olguların %90,6 sında (n=58) pozitif boyanma, %9,4' ünde (n=6) negatif boyanma saptandı. Pozitif boyanan olguların %32,8' i (n=19) %30' dan az; %34,4' i (n=20) %30-60 arasında, %32,8'i (n=19) %60 üzeri yaygınlıkta boyandı. Boyanma yoğunluğu %44,8 (n=26) olguda +1; %48,3 (n=28) olguda + 2; %6,9 (n=4) olguda +3 idi (Tablo 3).

TABLO 3. Çalışma kapsamına alınan olgu grupları, boyanma dağılımları, yoğunlukları ile pozitiflik sayı ve oranları

TÜMÖR TİPİ	n	%
Leiomyoma	9	14,1
Sellüler Leiomyoma	31	48,4
Atipik Leiomyoma	4	6,3
Leiomyosarkoma	12	18,7
Endometrial stromal sarkoma	8	12,5
BOYANMA DAĞILIMI	n	%
%30<	19	32,8
%30-60	20	34,4
%60>	19	32,8
BOYANMA YOĞUNLUĞU	n	%
+ 1	26	44,8
+ 2	28	48,3
+ 3	4	6,9
POZİTİFLİK	n	%
Pozitif	58	90,6
Negatif	6	9,4

Uterusta mezenşimal tümörü olan 64 olgunun 20' si (%31,2) malign, 44' ü (%68,8) benign idi. Malign olan olguların %90' ı (n=18) pozitif boyanırken, benign olan olguların %90,9 'u (n=40) pozitif boyanmıştı. Benign ve malign olgular arasında pozitif boyanma açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Fisher'in Kesin Ki-kare testi; p=1,000) (Tablo 4).

Boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde malign olguların %22,2' sinin (n=4), benign olguların %37,5' inin (n=15) boyanma yaygınlığı %30 un altında iken, malign olguların %50' sinde (n=9), benign olguların %25 'inde (n=10) boyanma yaygınlığının %60 üzerinde olduğu gözlemlendi (Tablo 4).

Benign ve malign olguların pozitif boyanma yaygınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Pearson Ki-kare testi , p=0,166) (Tablo 4).

Boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde malign olan olguların %27,8' inin + 1, %55,5' inin +2, %16,7' sinin +3 olduğu; benign olguların %52,1' inin +1, %45' inin +2, %2,2' sinin +3 boyanma yoğunluğuna sahip olduğu görüldü. Boyanma yoğunluklarına göre benign ve malign olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Kolmogorov-Smirnov Z testi; p=0,434) (Tablo 4).

TABLO 4. Malign ve benign olguların pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

		MALİGN (n)	BENİGN (n)	p- değeri
Pozitiflik	(+)	18	40	1,000
	(-)	2	4	
Boyanma yaygınlığı	<%30	4	15	0,166
	%30-60	5	15	
	>%60	9	10	
Boyanma yoğunluğu	+1	5	21	0,434
	+2	10	18	
	+3	3	1	

44 benign olgunun 9' u KLM, 35' i SLM ve ALM'dan oluşmaktaydı. KLM olgularının %22,5' i (n=9) pozitif boyanırken, SLM ve ALM olgularının %77,5' i (n=31) pozitif boyanma gösterdi. KLM'lar ile SLM ve ALM' lar arasında pozitif boyanma dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Fisher'in kesin ki-kare testi; p= 0,566) (Tablo 5).

KLM ların %33,6' sı (n=3), SLM ve ALM'ların %38,7' si (n=12) %30'un altında boyanırken, %60 üzerinde boyanma yaygınlığı KLM'ların %11'i (n=1), SLM ve ALM'ların %29,0'unda (n=9) tespit edilmiştir. Boyanma yaygınlığına göre KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. (Kolmogorov-Smirnov Z testi, p=0,979) (Tablo 5).

KLM'ların %77,8' i (n=7) +1, %22,2' si (n=2) +2 yoğunlukta boyanırken; +3 yoğunlukta boyanma hiçbir olguda gözlenmemiştir. SLM ve ALM'ların %45,2' si (n=14) +1; %51,6' sı (n=16) +2; %3,2'si (n=1) +3 yoğunlukta boyanmıştır. İstatiksel olarak KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında boyanma yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (Kolmogorov-Smirnov Z testi, p=0,448) (Tablo 5).

TABLO 5. Klasik leiomyomalar ile sellüler ve atipik leiomyomaların pozitif boyanma, boyanma dağılım ve yoğunluğu açısından karşılaştırılması

		Klasik Leiomyoma (n)	Sellüler ve atipik leiomyoma (n)	p- değeri
Pozitiflik	(+)	9	31	0,566
	(-)	0	4	
Boyanma dağılımı	>%30	3	12	0,979
	%30-60	5	10	
	<%60	1	9	
Boyanma yoğunluğu	+1	7	14	0,448
	+2	2	16	
	+3	0	1	

Toplam 9 KLM olgusu %100 (n=9) pozitif boyanırken, 31 SLM olgusunun %87,1' si (n=27) pozitif boyanmıştır. SLM'lar ile KLM'lar arasında pozitif boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher in kesin ki-kare testi; p=0,557) (Tablo 6).

KLM'ların %33,3' ü (n=3), SLM'ların %40,7'si (n=11) %30' dan az yaygınlıkta boyanmıştır. %30-60 yaygınlıkta boyanma, KLM'larda %55,6 (n=5), SLM'larda %29,6 (n=8) idi. %60 üzeri yaygınlıkta boyanma, KLM'larda %11,1 (n=1), SLM'larda %29,6(n=8) olguda saptanmıştır. KLM'lar ile SLM'lar arasında boyanma yaygınlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Kolmogorov -Smirnov Z testi, p=0,975) (Tablo 6).

SLM'ların %44,4' ü (n=12) +1 yoğunlukta, %51,9' u (n=14) +2 yoğunlukta, %3,7 (n=1) si +3 yoğunlukta boyanmıştır. KLM'ların %77,8' i (n=7) +1, %22,2' si (n=2) +2 yoğunlukta boyanmıştır. + 3 yoğunlukta boyanma hiçbir olguda saptanmamıştır. Boyanma yoğunluğuna göre KLM'lar ile SLM olguları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Kolmogorov-Smirnov Z testi, p=0,441) (Tablo 6).

TABLO 6. Klasik ve sellüler leiomyomaların pozitif boyanma, boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı açısından karşılaştırılması

		Klasik Leiomyoma (n)	Sellüler ve atipik leiomyoma (n)	p- değeri
Pozitiflik	(+)	9	27	0,557
	(-)	0	4	
Boyanma yaygınlığı	<%30	3	11	0,975
	%30-60	5	8	
	>%60	1	8	
Boyanma yoğunluğu	+1	7	12	0,441
	+2	2	14	
	+3	0	1	

12 LMS olgusunun 11' i (%91,7), 8 ESS olgusunun 7' si (%87,5) pozitif boyanmıştır. LMS'lar ile ESS olguları arasında, istatistiksel olarak pozitif boyanma oranı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Fisher'in kesin ki-kare testi; p=1,000) (Tablo 7).

LMS olgularında %9,1 (n= 1) olguda %30, %27,3 (n=3) olguda %30-60, %63,6 (n=7) olguda %60 üzeri yaygınlıkta boyanma izlenirken; ESS olgularının %42,9' unda (n=4) %30, %28,6' sında (n=2) %30-60, %28,6' sında (n=2) %60 üzeri yaygınlıkta boyanma tespit edilmiştir. LMS'lar ile ESS'lar arasında istatistiksel olarak boyanma yaygınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Kolmogorov-Smirnov Z testi; p=0,669) (Tablo 7).

LMS'larda +1 yoğunlukta boyanan %9,1 (n=1), +2 yoğunlukta boyanan %72,7 (n=8), +3 yoğunlukta boyanan %18,2 (n=2) olgu bulunurken, ESS'larda +1 boyanan %57,1 (n=4), +2 boyanan %28,6 (n=2) , +3 boyanan %14,3 (n=1) olgu saptanmıştır. LMS'lar ile ESS'lar arasında, boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kolmogorov-Smirnov Z testi; p=0,277) (Tablo 7).

TABLO 7. LMS ile ESS olgularının pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından karşılaştırılması

		LMS*	ESS**	p- değeri
		(n)	(n)	
Pozitiflik	(+)	11	7	1,000
	(-)	1	1	
Boyanma yaygınlığı	<%30	1	3	0,669
	%30-60	3	2	
	>%60	7	2	
Boyanma yoğunluğu	+1	1	4	0,277
	+2	3	2	
	+3	7	1	

*Leiomyosarkoma

**Endometrial stromal sarkoma

31 SLM olgusunun 27 si (%87,7), 4 ALM olgusunun tümü (%100) pozitif boyanmıştır. İstatistiksel olarak SLM lar ile ALM lar arasında, pozitif boyanma oranı açısından anlamlı farkı saptanmamıştır (Fisher'in kesin ki-kare testi, p=1,000) (Tablo 8).

SLM'ların %40,7' si (n=11) %30; %29,6' sı (n=8) %30-60; %29,6' sı (n=8) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. ALM olgularının %25,0' i (n=1) %30; %50,5' i (n=2) %30-60; %25,0' i (n=1) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. İstatistiksel olarak SLM ve ALM'lar arasında, boyanma yaygınlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (Kolmogorov-Smirnov testi, p=1,00) (Tablo 8).

SLM olgularında +1 yoğunlukta boyanma %44,4 (n=12); + 2 yoğunlukta boyanma %51,9 (n=14); +3 yoğunlukta boyanma %3,7 (n=1) dir. ALM'larda +1 boyanma %50,0 (n=2); +2 boyanma %50,0 (n=2) dir. +3 yoğunlukta boyanma saptanmamıştır. SLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Kolmogorov-Smirnov Z testi; p=1,000) (Tablo 8).

TABLO 8. Sellüler ve atipik leiomyoma olgularının pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından karşılaştırılması

		Sellüler leiomyoma (n)	Atipik leiomyoma (n)	p-değeri
Pozitiflik	(+)	27	4	1,000
	(-)	4	0	
Boyanma yaygınlığı	<%30	11	1	1,000
	%30-60	8	2	
	>%60	8	1	
Boyanma yoğunluğu	+1	12	2	1,000
	+2	14	2	
	+3	1	0	

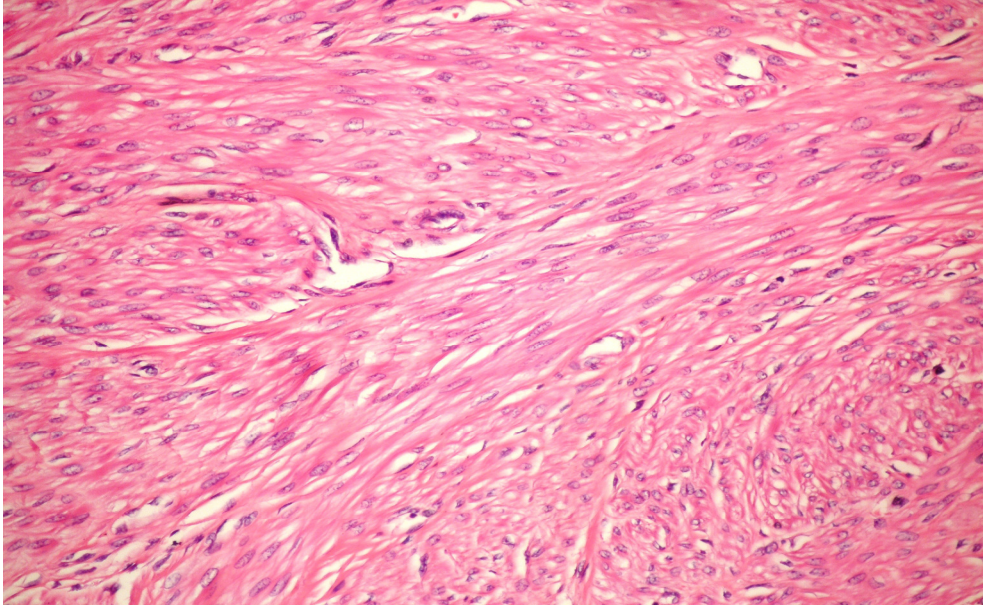
9 KLM olgusunun tamamı (%100) ve 4 ALM olgusunun tamamı (%100) pozitif boyanmıştır. KLM lar ile ALM lar arasında, pozitif boyanma oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (Fisher'in kesin ki-kare test, $p=0,530$) (Tablo 9).

KLM'ların %33,3' ü ($n=3$) %30; %55,6' sı ($n=5$) %30-60; %11,1' i ($n=1$) %60 üzeri yaygınlıkta boyanırken, ALM'ların %25,0' ı ($n=1$) %30; %50,0' ı ($n=2$) %30-60; %25,0' i ($n=1$) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. İstatistiksel olarak KLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yaygınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Kolmogorov-Smirnov Z testi ; $p=1,000$) (Tablo 9).

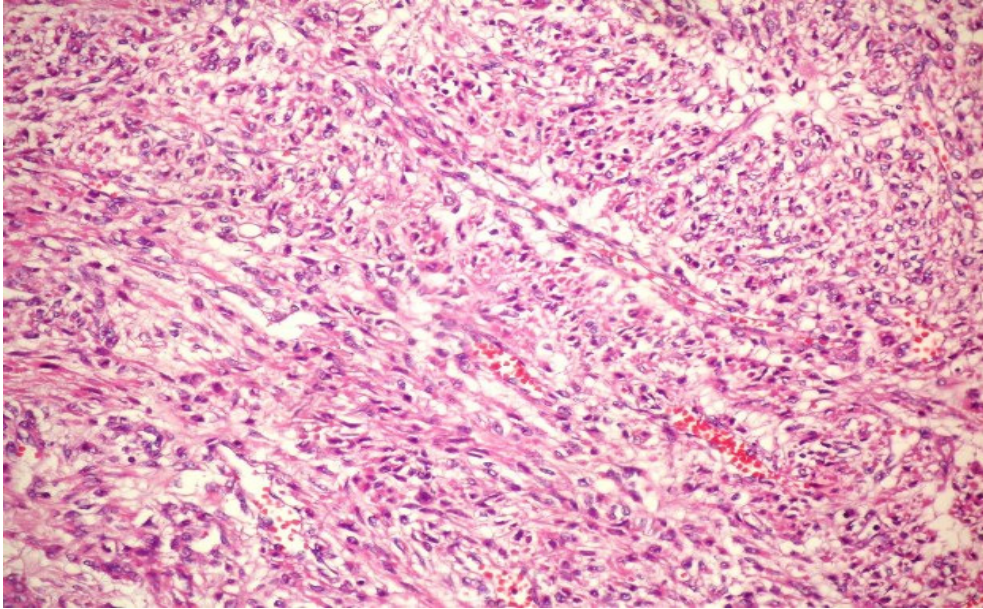
KLM'larda +1 yoğunlukta boyanma %77,8 ($n=7$) iken; ALM'larda %22,2 ($n=2$) dir. KLM'larda 2 olgu (%50), ALM'larda 2 olgu (%50) +2 yoğunlukta boyanma göstermiştir. Her iki grupta da +3 yoğunlukta boyanma saptanmamıştır (Tablo 9).

TABLO 9. Klasik leiomyoma ile atipik leiomyoma olgularının pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından karşılaştırılması

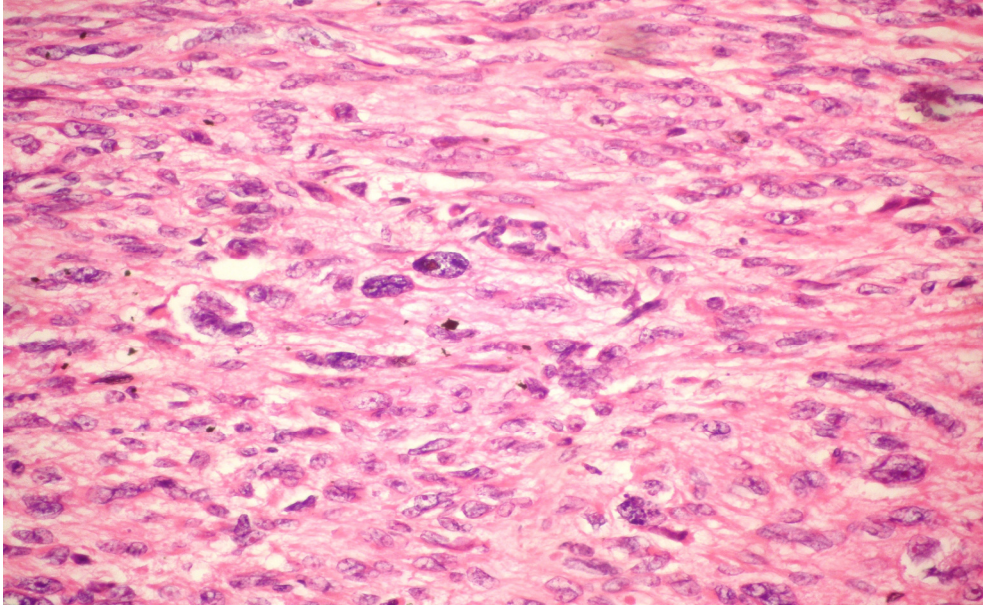
		Klasik leiomyoma (n)	Atipik leiomyoma (n)	p-değeri
Pozitiflik	(+)	9	4	0,530
	(-)	0	0	
Dağılım	<%30	3	1	1,000
	%30-60	5	2	
	>%60	1	1	
Dansite	+1	7	2	(-)
	+2	2	2	
	+3	0	0	



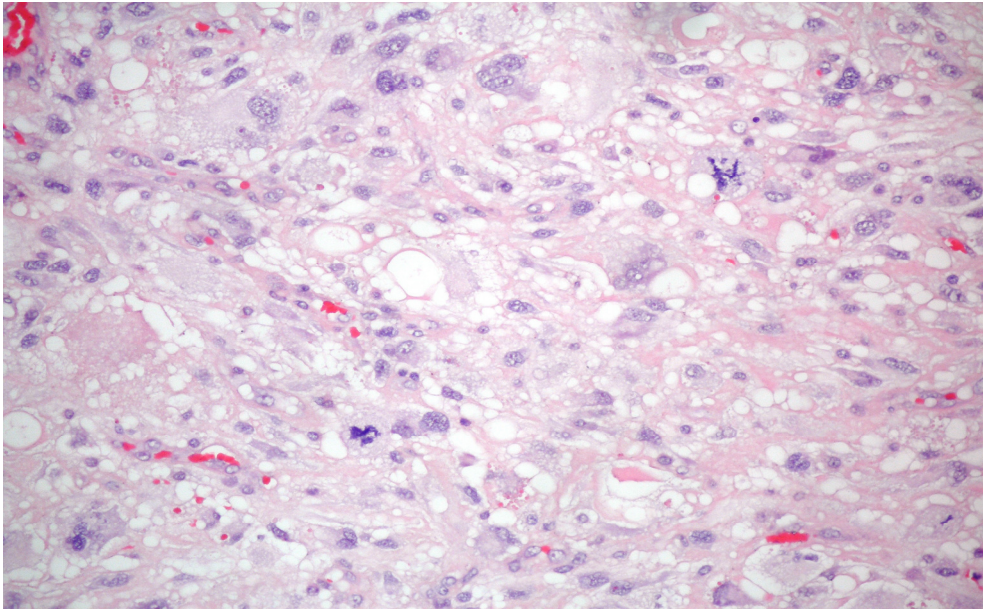
Resim 1: Klasik leiomyomalı olgulardan birinin mikroskopik görünümü
(H.E.X200)



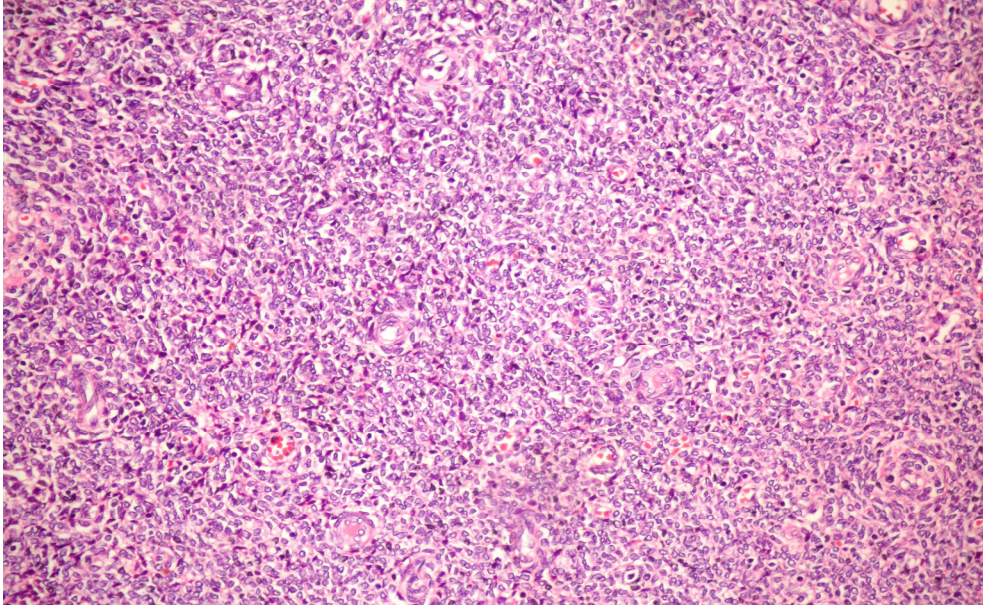
Resim 2: Sellüer leiomyomalı olgulardan birinin mikroskopik görünümü
(H.E.X200)



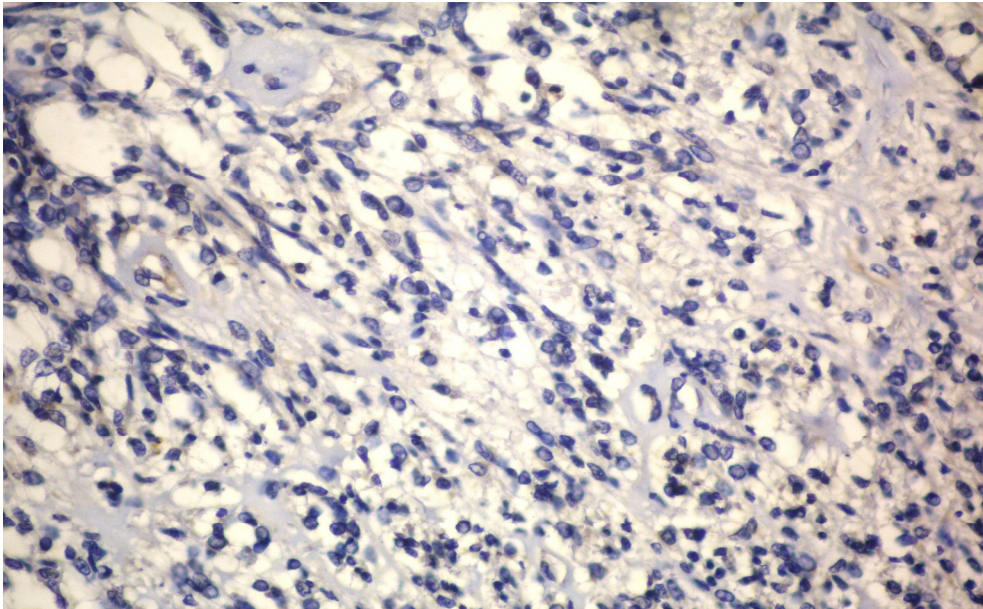
Resim 3: Atipik leiomyomalı olgulardan birinin mikroskopik görünümü
(H.E.X200)



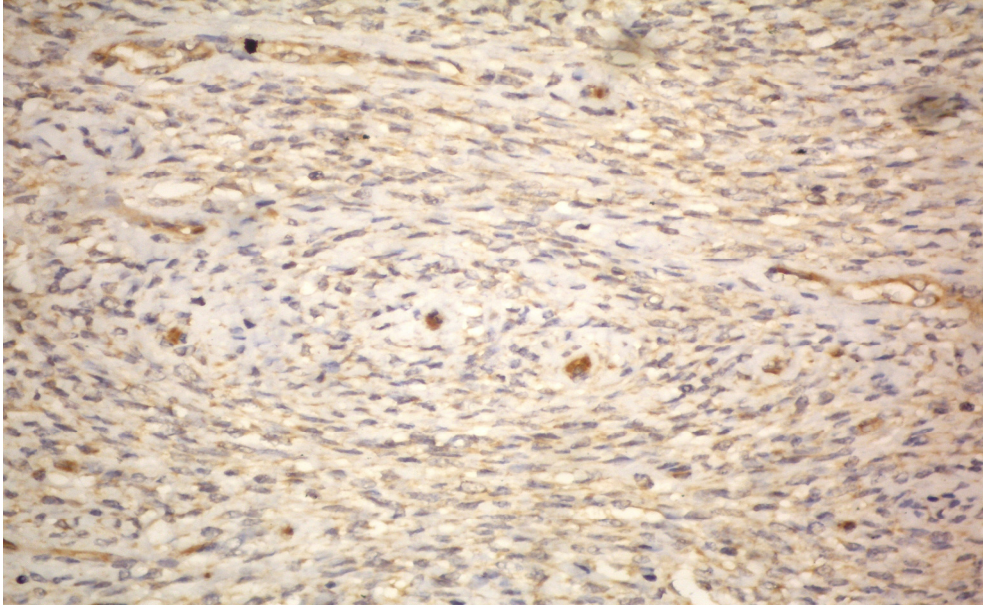
Resim 4: Leiomyosarkomalı olgulardan birinin mikroskopik görünümü
(H.E.X200)



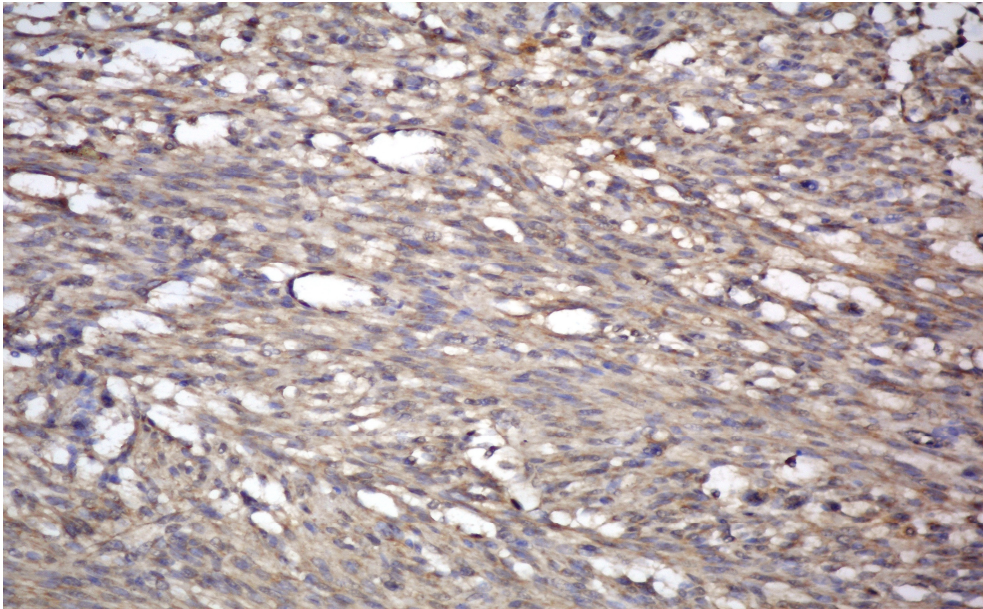
Resim 5: Düşük gradeli endometrial stromal sarkoma olgularından birinin mikroskopik görünümü (H.E.X200)



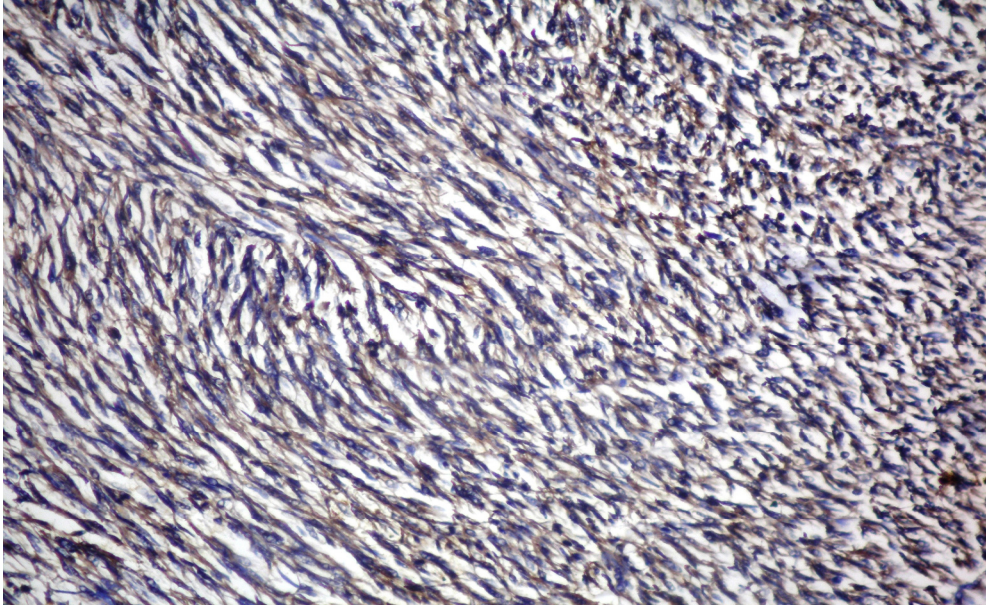
Resim 6: CD 117 ile negatif boyanan sellüler leiomyoma olgularından birinin mikroskopik görünümü (X200)



Resim 7: +1 yoğunlukta boyanan sellüler leiomyomalı bir olgunun mikroskopik görünümü (X200)



Resim 8: +2 yoğunlukta boyanan sellüler leiomyomalı bir olgunun mikroskopik görünümü (X200)



Resim 9: +3 yoğunlukta boyanan leiomyosarkomalı bir olgunun mikroskopik görünümü (X200)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Uterusun mezenşimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu, periferik sinir ve diğer mezenşimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kas tümörleri bu grup içerisinde en sık görülenleridir (1,2). Malign mezenşimal tümörler uterus tümörlerinin %2-3 kadarını oluşturur (1,3,4,5). Ancak uterus kökenli malignitelere bağlı ölümlerin %25 'inden sorumlu tutulmaktadır.

Uterusun erken evre sarkomalarında sadece cerrahi ile ümit verici sonuçlar elde edilse de; olguların yarısından fazlası, tanı anında evre I den daha ileri tümörler şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca suboptimal cerrahi uygulanan ya da nüks eden olgularda, tümörün kemoterapi ya da radyoterapiye yüksek oranda duyarlı olmadığı bilinmektedir (25).

Uterus sarkomalarında prognozun kötü olması ve etkili tedavi modalitelerinin eksikliği, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya itmiştir. Endometrial stromal malignitelerin ve özellikle düz kas kaynaklı tümörlerin morfolojik ve biyolojik olarak GİST lere benzeyen yönleri vardır. GİST ler interstisyel Cajal hücrelerinden köken alan gastrointestinal sistemde gözlenen, CD 117 'nin spesifik olarak pozitif olduğu mezenşimal tümörlerdir. CD117 insan genomunda 4q11-q12 kromozomunda yer alan c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir proteindir. CD117, transmembran tirozinkinaz reseptörü KİT'in epitopudur (17).

Normal uterus dokusunda KİT reseptörünün varlığı ve uterustan kaynaklanan mezenkimal tümörlerin GİST' lerle morfolojik benzerliklerinin bulunması nedeniyle, CD117 ekspresyon paterninin uterin sarkomalarda da gözlenebileceği düşünülmüş ve tirozinkinaz inhibitörlerinin bu tümörlerin tedavisinde de kullanılabilme olasılığı gündeme gelmiştir. Tirozinkinaz inhibitörleri hematolojik malignite ve GİST lerin tedavisinde şu an kullanılmakta olan biyolojik ajanlardır (12). İmatinib mesylat selektif olarak PDGFRB, ABL ve KİT kinazları inhibe eden adenzin trifosfat

analođu olan küçük bir moleküldür. Bu yeni grup ilaç, konvansiyel kemoterapiye göre daha etkindir ve toksisitesi daha azdır (24).

Şimdiye kadar uterus mezenşimal tümörlerinde c-kit ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bizim çalışmamızda 12 LMS olgusunun 11' i (%91,7), 8 ESS olgusunun 7 'si (%87.5) CD117 ile pozitif; 4 ALM ile 9 KLM'nın tamamı (%100) CD117 ile pozitif boyanma gösterdi. 31 sellüler leiomyomanın 27' sinde (%87.1) CD117 ekspresyonu izlendi.

Çalışmamıza benzer şekilde, Wang ve ark.ları 16 LMS ve 14 ESS sarkoma olgusu ile 8 KLM olgusunda CD117 ekspresyonunu araştırmış; 16 LMS nin 12 sinde (%75) c-kit pozitifliği saptamıştır. Bu tümörlerin çoğunda güçlü +3 pozitif boyanma tespit etmişlerdir. Sitoplazmik boyanma yaygın olarak gözlenmiştir ancak membranöz boyanmanın da izlendiği olgular olmuştur. 8 KLM'nın hiçbirinde c-kit ekspresyonu mevcut değildir. 3 YGESS olgusunun 2' sinde CD117 ekspresyonu tespit edilmiştir ve her iki tümörde de +3 diffüz immün boyanma gözlenmiştir. 11 DGESS' nin 3 ünde c-kit ekspresyonu izlemiştirlerdir. Bir tanesi orta dereceli, +2 boyanma gösterirken, kalanı diffüz ve +2 ile +3 boyanma paterni göstermiştir (12).

GİST olgularında baskın boyanma paterni membranöz iken histolojik farklılaşmaya bağlı olarak sitoplazmik ve nadir de olsa perinükleer noktasal boyanma paterni de gözlenmektedir (23). Literatürde şimdiye kadar uterus kaynaklı mezenşimal tümörlerde yapılan çalışmalarda, hem sitoplazmik hem de membranöz boyanma gözlenmiştir (12,17,24,26,29,30). Bizim çalışmamızda da belirgin olarak sitoplazmik boyanma paterni tespit edilmiştir.

Benign uterus düz kas tümörlerinin bazı tipleri sellüler atipi yada mitotik aktivite gösterebilir ve bu özellikler benign neoplazmları

malignlerden ayırmada güçlük yaratabilir. Wang ve ark.ları (12) çalışmalarında c-kit in aynı zamanda LMS' ları benign düz kas tümörlerinden ayırmada potensiyel bir ajan olabileceğini göstermişlerdir. Ancak bizim çalışmamızda böyle bir ayırım yapmak mümkün olmadı, hem benign hem de malign gruplarımızda pozitif boyanma elde edildi ve istatistiksel olarak anlam teşkil etmedi.

Erdoğan ve ark. larının çalışmalarında; 12 malign mikst müllerian tümör (MMMT), 14 LMS, 8 ESS, 2 adenosarkoma, 12 leiomyomadan oluşan toplam 48 olguda c-kit ekspresyonu araştırılmıştır. CD 117; 12 MMMT nin 10 (%83), 14 LMS nin 10 (%71) , 8 ESS nin 6 (%75) ,10 leiomyomanın 1 inde (%10) pozitif saptanmıştır. Sonuçta; uterin sarkomaların kayda değer bir kısmında c-kit immün reaktivitesi gözlenmiştir. Bu da KİT in uterus mezenşimal tümörlerinin gelişiminde önemli bir rolü olabileceğini düşündürmüştür ancak c-kit in karsinogenezdeki rolünü kesinleştirecek pek çok çalışma gerektiği kanısına varmışlardır (17).

Raspolini ve ark.ları imatinib mesylatın GİST lerin tedavisindeki başarısına dayanarak, 32 LMS' da c-kit ekspresyonunu ve c-kit genindeki exon 11 mutasyonunu araştırdılar. 32 LMS olgusunun 17 (%53,1) sinde pozitif boyanma tespit edildi ve exon 11 in moleküler genetik analizinde de mutasyon bulunamadı. Sonuç olarak immünohistokimyasal sonuçların tedavi olasılıkları açısından cesaret verici olduğunu; ancak exon 11 de mutasyon gösterilememesi nedeniyle başka exonların da incelenmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (29).

Serrano ve ark. ları, Raspolini ve ark.larının çalışmasına benzer bir çalışmayı 18 olguluk kendi serilerinde uygulamışlar ve bu çalışmanın tersine, uterin LMS olgularının tamamında negatif boyanma saptamışlardır. Bu da LMS lerdeki CD117 reseptör ekspresyonunun varlığının kesin olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmalarında

Western blot ve immün presipitasyon yöntemiyle c-kit ve PDGFR mutasyonu olmadan KİT de fosforilasyon olmadığını göstermişlerdir ve yeni tedavi yöntemleri için daha kombine yaklaşımlar gerektiğini savunmuşlardır (37).

Benzer şekilde Rushing ve ark. larının yaptığı bir çalışmada 25 uterus kaynaklı sarkoma olgusu çalışma kapsamına alınmıştır. KİT protein ekspresyonu ve c-kit in exon 11 ve 17 deki mutasyonları araştırılmıştır. Olgular 14 MMT ,7 LMS, 2 ESS ve 2 yüksek gradeli heterolog sarkomadan oluşmaktadır. Olguların tümü değişen derecelerde KİT protein ekspresyonu göstermiştir. 22 tümörde boyanma diffüz, orta ve güçlü yoğunluktadır. 3 tümörde zayıf boyanma izlenmiş, 24 olguda c-kit in exon 11 ve 17 de mutasyonu tespit edilememiştir. Sadece 1 LMS olgusunda her iki exonda da delesyon tespit edilmiştir. Sonuçta uterus kökenli sarkomaların KİT proteini ekspresse ettiği, ancak exon 11 ve 17 de KİT aktive eden mutasyonlar göstermediğini saptadılar. Böylelikle bu tümörlerde KİT aktive eden başka mekanizmalar olabileceği düşünüldü. Bu da sadece KİT pozitifliğinin tedavi için tek gösterge olamayacağını akla getirmiştir (18).

Uterus sarkomalarında c-kit ekspresyon insidansını değerlendirmek amacıyla Leath ve ark.ları tarafından 11 hastalık bir seride çalışma yapıldı. Histolojik subtipler; 5 karsinosarkoma, 3 LMS ve 3 ESS dan oluşmaktaydı. Olguların tamamında pozitif immün boyanma tespit edildi. 5 olguda orta dereceli yoğunlukta, 5 olguda kuvvetli, 2 olguda zayıf yoğunlukta boyanma saptandı. Bu çalışmada histolojik alt grup fark etmeksizin uterin sarkomalarda c-kit varlığı gösterilmiştir. Ayrıca bu seri, karsinosarkoma olgularında c-kit varlığının değerlendirildiği ilk çalışma olmuştur (5).

Geller ve ark.ları toplam 28 olguluk bir seride çalışma planlamış ancak bu olguların 16 sında CD117 antikoru ile boyama yapılabilmıştır. 16

tümörün sadece 7 tanesinde (%43,8) c-kit ekspresyonu tespit edilebilmiştir. Bu olguların 5 i (%71) YGESS, 2 si (%22) DGESS 'idi. Olguların tümünde fokal boyanma tespit edilmiştir. Yüksek gradeli olgularda c-kit ekspresyonunun özellikle yüksek oluşu nedeniyle, bu olguların imatinib ile tedavi edilebileceğini düşünmüşlerdir (31).

Nakayama ve ark.ları 26 olguda KİT ekspresyonunu ve c-kit aberasyon varlığını değerlendirmişlerdir. Bu olgular 14 LMS, 6 karsinosarkoma, 5 ESS ve 1 vajinal epitelyal sarkomadan oluşmaktadır. Tüm olgular içinden sadece 4 (%15) karsinosarkoma olgusu pozitif boyanmıştır. Exon 9, 11, 13 ve 17 de c-kit aberasyonlarına rastlanmamıştır. Yazarlar Raspollini, Rushing ve ark.larının çalışmalarında olduğu gibi, uterus sarkomalarında KİT proteininin pozitif boyanması ile kemoterapiye dirençli olgularda imatinib tedavisinin gündemde olduğunu, ancak c-kit aberasyonlarını göstermeden yararlı olacağı konusunda ileri çalışmalar yapılması gerektirdiğini belirtmişlerdir (24).

Başka bir çalışmada Özçelik ve ark.ları uterus LMS larındaki c-kit pozitifliğini araştırmışlar ve bu durumun bcl-2 ile olan ilişkisini tespit etmeyi amaçlamışlardır (25). 10 LMS ve 10 KLM olgusunda, c-kit ve bcl-2 antikorları incelenmiş; c-kit'in boyanma yoğunluğu ve yaygınlığı yöntem olarak bizim çalışmamızdaki gibi değerlendirilmiştir. LMS ve KLM'larda c-kit pozitifliği sırasıyla 6(%60) ve 1(%10) olarak tespit edilmiştir. Gruplar c-kit yönünden değerlendirildiğinde boyanmanın anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,01$). C-kit ile bcl-2 pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, LMS grubunda orta düzeyde bir ilişki olduğu saptanmıştır. Sonuçta LMS lerde anlamlı bir C-kit pozitifliği tespit edilmiş olmasına rağmen bu durumun bcl-2 ile anlamlı ilişkisi bulunmamıştır. Ancak bu çalışmadaki olgu sayısı yetersizdir.

Winter ve ark.ları yaptıkları başka bir çalışmada 21 karsinosarkoma, 17 LMS ve 1 ESS olgusunda CD117 boyaması yapmışlardır. %30 dan fazla boyanan tümör hücresinin varlığı pozitif ekspresyon, %30 dan az boyanan tümör hücresinin varlığı negatif ekspresyon olarak kabul edilmiştir. 21 karsinosarkoma olgusunun 9 (%43) u, 17 LMS nin 1 (%) i CD117 immün pozitifliği göstermiştir. Karsinosarkoma olguları da bu pozitif ekspresyon nedeni ile alternatif tedaviler için aday olabilir mi diye düşünülmüştür ancak daha geniş serilerde tekrarlayan çalışmalar yapmak gerektiği sonucuna varılmıştır (33).

Caudell ve ark.ları tarafından değişik uterin sarkoma gruplarında imatinib mesylatinin inhibe ettiği değişik tirozin kinazları araştırmak amacıyla bir çalışma planlanmıştır. 8 ESS, 5 LMS, 4 YGESS ve 21 MMMT' de c-kit , abl ve PDGFR-B antikoru araştırılmıştır. CD117 ekspresyonunu değerlendirme yöntemi bizim çalışmamızda olduğu gibidir. ESS ve YGESS olgularında birer adet pozitif boyanma gözlenirken, LMS ve MMMT olgularının hiç birinde boyanma izlenmemiştir (30).

Oliva ve ark.ları ESS lar ile uterusun düz kas tümörlerinde ayırıcı tanı zorlukları nedeniyle uterus mezenşimal tümörlerinde yol gösterecek immünohistokimyasal belirleyicileri araştırmışlardır. 10 KLM, 9 SLM, 9 epitelooid düz kas tümörü, 9 LMS, 10 endometrial stromal nodül, 8 ESS ve 7 seks kord tümörlerine benzer uterus tümörü çalışma kapsamına alınmıştır. CD117, tüm sarkoma olgularında negatif boyanmıştır. Çalışmada CD10, CD34, CD99, calponin, h-caldesmon, inhibin ve keratin gibi başka antikolarla da çalışılmıştır ve sonuçta CD117 nin, uterus düz kas tümörleri ve stromal tümörleri arasındaki ayırıcı tanıda rolü olmadığı saptanmıştır. Biz de çalışmamızda ESS ve LMS lar arasındaki boyanma patern farklılığını araştırdık ve benzer şekilde anlamlı bir sonuca varamadık (34).

Klein ve ark.larının çalışmasında uterus ve overde 38 olguda CD117 ekspresyonu araştırılmıştır. 8 MMMT'in hiçbirinde boyanma izlenmezken, 7 over kaynaklı fibrosarkomanın 4 ünde, 10 DGESS'nin 1 inde, 6 endometrial stromal nodülün 3 ünde boyanma gözlenmiştir. 1 berrak hücreli over sarkomu, 4 uterus kaynaklı LMS, 2 YGESS olgusunda boyanma gözlenmemiştir. Sonuçta GİST lerin aksine uterus ve overin mezenkimal tümörlerinde CD117 boyanmasının çok seyrek olduğu bildirilmiştir (35).

Hornick ve ark.ları 365 yumuşak doku olgusunda CD117'nin immünohistokimyasal boyanma paternini araştırmışlar. GİST lerdeki başarılı CD117 boyanma paternine dayanarak diğer yumuşak doku tümörlerinde de CD117 ekspresyonunu merak etmişler ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısında rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir. Uterus kaynaklı 40 LMS ve 10 KLM çalışma kapsamına alınmıştır ancak hiç birinde CD117 ile pozitif boyanma gözlenmemiştir (36).

Barisella ve ark.ları Hornick ve ark.larının çalışmalarına benzer şekilde 559 olguluk bir seride CD117 ekspresyonunu araştırmışlardır. Değişik gruplarda sarkoma ve karsinoma olguları çalışma kapsamına alınmıştır. 4 LMS ve 4 KLM olgusunun hiçbirinde CD117 ekspresyonu izlenmemiştir. Sadece GİST lerde ve yumuşak dokunun LMS lerinde CD117 pozitifliği saptanmıştır (38).

Uterin karsinosarkomalar da prognostik faktörler ve tedavi modaliteleri açısından araştırılan agresif tümörlerdir. Raspollini ve ark.ları 24 olguluk uterus kaynaklı karsinosarkoma grubunda COX-2, CD117 ve HER-2/neu ekspresyonunu araştırmışlar, CD117 ekspresyonunu sadece 4 (%16,7) olguda saptamışlardır. Tüm CD117 pozitif hastalar erken evre grubundadır. Bu çalışmadaki immün boya değerlendirme metodu bizim çalışmamızdakinden farklı olmuştur. Sadece % 20 ve üzeri membranöz ya da sitoplazmik boyanma pozitif kabul edilmiştir. Yazarlar bu düşük

boyanma paternini, kendi serilerindeki olguların erken evre hastalar olmasına bağlamışlar ve CD117 ekspresyonunun kötü prognozlu ve ileri evre hastalarda güçlü olduğunu; ayrıca hasta serilerinin küçük olması nedeniyle, CD117 ekspresyonunun daha geniş serilerde araştırılması gerektiğini belirtmişlerdir (26).

Menczer ve ark.ları benzer şekilde CD117 pozitif tümörlerde tirozin kinaz inhibitörlerinin tedavideki başarılı etkisinden hareketle, 20 karsinosarkoma 40 endometrial karsinoma ve 12 atrofik endometrium örneğinde CD117 immünohistokimyasal boyaması uygulamışlardır. Karsinosarkoma olgularında epitelial komponent boyanırken, stromal elemanlar boyanmamıştır. Endometrial karsinoma olgularında %15 lik boyanma indeksi elde edilmiştir bunun yanında atrofik endometrium örneklerinde düşük boyanma oranı gözlenmiştir. Bu sonuçlarla yazarlar, CD117'nin karsinosarkomaların patogenezinde rol oynamadığı sonucuna varmışlardır. Ancak başka yazarların da belirttiği gibi, negatif immünohistokimyasal yöntemlerin, kinaz aktivasyonunu ya da c-kit mutasyon varlığını tam olarak ifade etmediğini savunmuşlardır (39).

Sonuç olarak; literatürde yapılan değişik çalışmalarda, CD117 ekspresyon paternleri ile ilgili sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda malign tümörlerde benign tümörlere göre daha yüksek bir boyanma oranı saptanmış olmakla birlikte (12,17,25); bazılarında malign tümörlerdeki ekspresyon tamamen negatif olarak bildirilmiştir (34, 35,36). Biz de çalışmamızda, uterusun mezenşimal tümörlerinde farklı boyanma yoğunluğu ve dağılımı gösteren, yüksek oranda CD117 ekspresyonunun varlığını saptadık. Ancak ekspresyon paternleri arasındaki ilişkiyi incelediğimizde benign ve malign olgular arasında ya da endometrial stromal tümörler ile düz adele tümörleri arasında, anlamlı bir farklılık saptamadık. Bu veriler, CD117 ekspresyonunun, uterusun mezenşimal tümörlerinin ayırıcı tanısında yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak tümörün barsak ya da uterus kökenli olduğunu

belirlemenin güç olduğu ileri evre olgularda, CD117'nin GİST ler için spesifik olmadığı ve uterus kaynaklı mezenşimal tümörlerde de CD117 ekspresyonunun gözlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Literatürde CD117 ekspresyonu ile ilgili sonuçların çelişkili olma sebeplerinden biri, İHK boyama metodlarının farklılığı olabilir. Lucas ve ark.ları (40) c-KİT boyamasının sadece antikora değil, dilüsyona da bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Anti-KİT antikor türünün farklılığı, metod, primer antikor, inkübasyon süresi, antijen geri alım yolunun farklılığı; CD 117 boyamasının sonuçları arasındaki uyumsuzluğun sebepleri olabilir. Ayrıca CD117 ekspresyonunun pozitif kabul edildiği değerler çeşitli makalelerde farklılık göstermektedir. Standart bir boyama ve değerlendirme yönteminin kabul edilmesi, elde edilen sonuçların yorumlanmasını kolaylaştıracaktır.

Tespit edilen sonuçlarda etnik köken bir başka faktör olabilir. c-kit gen anormalliklerinin sıklığı farklı popülasyonlarda değişkenlik gösterebilir. Bazı çalışmalarda İspanyol, bazılarında Askenazi kökenli kadınlara ait uterus mezenşimal tümörlerinde, c-kit gen ürünlerinin ekspresyonu araştırılmıştır (12,39). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar kısmen de olsa kendi bölgemize ait uterin mezenşimal tümörlerindeki c-KİT gen ekspresyonu yönünden bir örneklem oluşturmaktadır.

Literatürde, uterus kaynaklı malign mezenşimal tümörlerin nadir görülmesi nedeniyle, çalışmaya alınan seriler, genellikle bizim serimizde de olduğu gibi, yeterli sayıdaki olguları içermemektedir. Örneğin bizim serimizde, 11 yıl gibi geniş bir zaman süreci içerisinde sadece 1 adet YGESS olgusuna rastlanmıştır. Bu durum, bu tümörlerin çok, nadir olmasına bağlı olabileceği gibi genellikle andiferansiye karakter taşıyan bu tip tümörlerin, farklı bir tümör grubu içerisinde sınıflandırılmış olmalarına da bağlı olabilir. Literatür incelendiğinde yine bir çok çalışmada, olgu serilerinin farklı tümör gruplarından oluştuğu görülmektedir. Bazı yayınlarda mezenşimal tümörlere ek olarak, karsinosarkomalar ve over kaynaklı tümörler de çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece düz adele tümörleri ya da

sadece stromal tümörleri inceleyen geniş kapsamlı seriler bulunmamaktadır.

CD 117 ekspresyonunun varlığı, uterusun malign mezenşimal tümörlerinde tedavi olasılıkları açısından ümit oluşturmuştur ve literatürde nadir de olsa, imatinib mesylat tedavisinden yarar sağlamış uterus kaynaklı malign mezenşimal olgu sunularına rastlanmaktadır (11). IHK boyama yöntemleri ile ekspresyonun saptanması, tirozinkinaz aktivasyonu ve gen mutasyonunun varlığını tam olarak ifade etmemektedir ve bu çalışmaların moleküler patolojik yöntemlerle desteklenmesi ve CD 117 ekspresyonuna yol açan genetik mekanizmaların ortaya çıkarılması gerekmektedir. Uterusun malign mezenşimal tümörlerinin nadir görülmesi dikkate alındığında, büyük ve referans merkezi olan kurumlarda dahi, sarkomaların tüm spektrumunu içeren neoplazmlar yeterli sayıda görülmeyebilir. Bu olumsuz faktör, koordine ve çok merkezli olarak yapılacak, geniş serilerden oluşan ve tümör gruplarını daha spesifik olarak inceleyen ve relatif olarak uniform analiz sağlayan, prospektif çalışmaların planlanması ile aşılabılır.

KAYNAKLAR

1. Kurman RJ. Blaustein' s Pathology of the Female Genital Tract. In : Zaloudek C, Hendrickson MR (eds). Mesenchymal Tumors of the Uterus. 5th edition. New York : Springer-Verlag; 2002. 561-92.
2. Tavassoli FA , Devilee P , (eds). World Organization Classification of Tumors Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs. Lyon : IARC Press ; 2003. 233-42.
3. Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL. Kistner's Gynecology Principles and Practice. In: Muto MG, Friedman AJ (eds). The Uterine Corpus. 6 th edition. St. Louis, Missouri: Mosby; 1995. 159-61.
4. Nordal RR, Thoresen SO. Uterin Sarcomas in Norway. 1956-1992: Incidence, Survival and Mortality. Eur J Cancer 1997;33:907-11.
5. Leath CA, Straughn Jr. JM, et al. Immunohistochemical Evaluation of the c-kit Proto-oncogene in Sarcomas of the Uterus. J Reprod Med 2004; 49:71-5.
6. Hoskins WJ, Young RC, Markman M, et al. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. In: Sutton G, Kavanagh J, Wolfson A, Tornos C (eds). Corpus: Mesenchymal Tumors. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 873-91.
7. Damjanov I, Lander J. Anderson' s Pathology. In: Pratt J. (eds). Female Reproductive System.10th edition. St. Louis, Missouri: Mosby; Volume 2. 1996. 2271-5.
8. Rosai J MD. Ackerman's Surgical Pathology. 9th edition, Volume 2. China: Mosby; 2004.1603-12.
9. Silverberg SG, Delellis RA, Frable WJ. Principles and Practice of Surgical Pathology and Cytopathology. In: Silverberg SG, Tabbara SO (eds). The Uterine Corpus. 3rd edition. New York: Churchill Livingstone; 1997. 2502-3.
10. Sternberg S, ass. eds. Diagnostic Surgical Pathology. In: Hendrickson MR, Kempson RL (eds). The Uterine Corpus. 2nd edition. New York: Raven Press; 1994. 2170-7.
11. Salvatierra A, Tarrats A, Gomez C, Sastre MJ, Balana C. A case of c-kit positive high- grade stromal endometrial sarcoma responding to Imatinib Mesylate. Gynecol Oncol 2006;101:545-7.
12. Wang L, Felix JC, Lee JL, et al. The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. Gynecol Oncol 2003;90:402-6.

13. Elmore LW, Domson K, Moore JR, Kornstein M, Burks R. Expression of c-kit (CD 117) in Benign and Malignant Human Endometrial epithelium. Arch Pathol Lab Med 2001; 125:146-51.
14. Dorfman DM, Bui MM, Tubbs RR, Raymond R, et.al. CD17 Immunohistochemistry Tissue Microarray Survey for Quality Assurance and Interlaboratory Comparison. Arch Pathol Lab Med 2006; 130:779-82.
15. Mireskandari M, Shafaii AF, Kayser G, Kayser K. Lack of CD 117 and rare bcl-2 expression in stomach cancer by immunohistochemistry. An immunohistochemical study with review of the literature. Diagn Pathol 2006; 16;1(1):7.
16. Inoue M, Kyo S, Fujita M, Enomoto T, Kondoh G. Coexpression of the c-kit Receptor and Stem Cell Factor in Gynecological Tumors. Clin Cancer Res 1994;54:3049-53.
17. Erdogan G, Bassorgun I, Pesterelli HE, Simsek T, Karaveli Seyda. C-kit protein expression in uterine and ovarian mesenchymal tumors. APMIS 2007; 115:204-9.
18. Rushing SR, Shaahan S, Chendil D, et. al. Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutations in exon 11 or 17 of c-KIT. Gynecol Oncol 2003;91: 9-14.
19. Lammie A, Drodnyak M, Gerald W, et. al. Expression of c-kit and kit ligand proteins in normal human tissues. J Histochem Cytochem 1994;42:1417-25.
20. Horie K, Fujita J, Takakura K, et. al. The expression of c-kit protein in human adult and fetal tissues. Hum Reprod 1993;8(11):1955-62.
21. Arber DA, Tamayo R, Weiss LM. Parafin section detection of the c-kit gene product (CD 117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders. Hum Pathol 1998;29(5): 498-504.
22. Dabbs J. David. Diagnostic Immunohistochemistry. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2002.
23. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology Prognosis and Differential Diagnosis. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1466-78.
24. Nakayama M, Mitsuhashi T, Yoshihiko S, et. al. Immunohistochemical Evaluation of Expression in Sarcomas of the Gynecologic Region. Int J Gynecol Pathol 2005;25:70-6.

25. Özçelik B, Akgün H, Serin Sİ, Başbuğ M, Tayyar M. Uterin Leiomyosarkomalarda C-kit Pozitifliği İle Bcl-2 Artışı Arasındaki İlişki. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2004;2:59-65.
26. Raspollini RM, Susini T, Amunni G, et. al. COX-2, c-KIT and HER-2/neu expression in uterine carcinosarcomas: prognostic factors or potential markers for targeted therapies? Gynecol Oncol 2005;96:159-67.
27. Dagher R, Cohen M, Gene W, et. al. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res 2002;8:3034-8.
28. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT- positive malignancies. J Clin Oncol 2002;20(6):1692-703.
29. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A, et. al. c-Kit Expression in Patients with Uterine Leiomyosarcomas: A Potential Alternative Therapeutic Treatment. Clin Cancer Res 2004;10:3500-3.
30. Caudell JJ, Deavers MT, Stomotovitz MB, et. al. Imatinib Mesylate (Gleevec)-Targeted Kinases Are Expressed in Uterine Sarcomas. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005;31:167-70.
31. Geller AM, Argenta P, Bradley W, et. al. Treatment and recurrence patterns in endometrial stromal sarcomas and the relation to c-kit expression, Gynecol Oncol 2004;95:632-6.
32. Fletcher CDM, Unn. KK, Mertens F, et. al (eds). WHO Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon : IARC Press; 2002.
33. Winter WE, Seidman JD, Krivak TC, et. al. Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus. Gynecol Oncol 2003;91:3-8.
34. Oliva E, Young RH, Amin BM, Clement PB. An Immunohistochemical Analysis of Endometrial Stromal and Smooth Muscle Tumors of the Uterus. Am J Surg Pathol 2002;26 (4):403-12.
35. Klein WM, Kurman RJ. Lack of c-kit Protein (CD117) in Mesenchymal Tumors of the Uterus and Ovary. Int J Gynecol Pathol 2003;22:181-4.
36. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in Soft Tissue Sarcomas Is Very Limited in Distribution. Anat Pathol 2002;117:188-93.

37. Serrano C, Mackintosh C, Herrero D, et.al. Imatinib Is Not a Potential Alternative Treatment for Uterine Leiomyosarcoma. *Clin Cancer Res* 2005;11 (13):4970-80.
38. Barisella M, Andreola S, Rosai J. CD117 in Soft Tissue Sarcomas. *Am J Clin Pathol* 2002;118:470-3.
39. Menczer J, Kravtsov V, Levy T, et. al. Expression of c-kit in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:210-15.
40. Raspollini MR, Villanucci A, Taddei A, et. al. The protooncogene c-KIT is expressed in leiomyosarcomas of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;93:718-20.

TEŐEKKÖR

Tezimin hazırlanmasında yakın ilgi ve katkılarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Sema Özuysal' a, eğitim dönemim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, desteğini esirgemeyen başta sayın hocam, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer Yerci' ye ve tüm değerli hocalarımla uzmanlarıma ve Patoloji Anabilim dalı çalışanlarına içten teşekkürlerimi sunarım.