

Uterusun Mezenşimal Tümörlerinde Cd 117 Ekspresyonu

Tümay ÖZGÜR*, Sema ÖZUYSAL**

Tümay Özgür, Yrd. Doç. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Sema Özuysal, Prof. Dr. Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji ABD

Özet

Amaç: Çalışmamızda uterusun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümör gruplarında CD 117'nin immunohistokimyasal ekspresyonu, ile bu ekspresyonun tümör tipleri ve morfolojik özellikleri ile ilişkisini ve mezenşimal tümörlerin ayırıcı tanısındaki rolünü araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: 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, immunohistokimyasal (İHK) yöntemle CD 117 boyanması uygulandı. Sonrasında %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. İstatistiksel olarak Fisher'in kesin ki-kare testi ve Kolmogorov-Smirnov testleri kullanıldı.

Bulgular: 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.

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

Anahtar kelimeler: CD 117, immunohistokimya, uterus, mezenşimal tümör

İletişim Bilgileri:

İlgili Doktor: Tümay ÖZGÜR, Yrd. Doç. Dr.

Yazışma Adresi: Mustafa Kemal University, Tıp Fakültesi, Patoloji Bölümü,

31100, Serinyol, Antakya, Hatay, Türkiye

E-mail: ozgurtumay@yahoo.com

Tlf: +90 326 2291000 Cep Tlf: +90 505 2293261

Fax: +90 326 2455654

Abstract

Cd 117 Expression in Uterin Mesenchymal Tumors

Aim: The aim of this study was to search the expression of CD 117 in different groups of benign and malignant uterin mesenchymal tumors and its relation with tumor types, morphologic properties and its role in differential diagnosis.

Materials and Method: Histologic sections of paraffin blocks of 12 uterin leiomyosarcomas (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%).

Results: Positive immunostaining 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.

Conclusion: We determined high CD 117 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 CD 117 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.

Keywords: CD 117, immunohistochemistry, uterus, mesenchymal tumor

Giriş

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). CD 117, insan genomunda 4q11-12 kromozomunda yer alan c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir proteindir (6-8). CD 117, c-kit protoonkogeninde mutasyonlara yol açan spesifik transmembran tirozinkinaz reseptörü, insanda CD 117 reseptörünün (KİT) epitopudur (7,8). CD117 proteininin ekspresyonu, megakaryositler, meme epitel hücreleri, hiperplastik ve proliferatif endometrial hücreler ve interstisyel Cajal hücreleri gibi farklı hücre tiplerinde tespit edilmiştir (7,9-12). KİT, seminomalar, akut myeloblastik lösemiler, malign fibröz histiositomalar, nöroendokrin akciğer tümörleri, mast hücre lösemileri ve yumuşak doku sarkomalarının büyük bir kısmında mutasyonlarına rastlanmaktadır(7,12,13).

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 (14). Gastrointestinal stromal tümörlerde (GİST) olduğu gibi, uterin sarkomalarda da pek çok kemoterapötik ajan denenmiştir (4). 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 (7) ve 'imatinib mesylat' ın GİST'lere benzer şekilde, uterin sarkomalarda da potansiyel bir tedavi ajanı olabileceği düşünülmüştür (7,12,15)

İmmünohistokimyasal (İHK) çalışmalar bu tümörlerde CD 117 ekspresyonunun varlığını belirlemede, malign özellikteki mezenkimal tümörleri benign olanlardan ayırmada yararlı olabilir.Uterusun mezenkimal tümörlerinde CD 117 ekspresyonu ile ilgili olarak kaynaklarda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, uterusun çeşitli benign ve malign mezenşimal tümör gruplarında CD 117'nin immünohistokimyasal 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 Anabilimdalı 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 leiomyosarkoma (LMS), 1 Yüksek Gradeli Endometrial Stromal Sarkom (YGESS) ve 8 Düşük Gradeli Endometrial Stromal Sarkom (DGESS) dan oluşmaktaydı. Ayrıca yine bu yıllar arasında tanı alan 4 Atipik Leiomyoma (ALM), 31 Sellüler Leiomyoma (SLM) olgusu ile, rastgele seçilen 9 Klasik Leiomyoma (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 immünohistokimyasal boyama yapılmış kesitleri tanı, histolojik grade ve tümör tipi açısından yeniden değerlendirildi. H.E ile boyalı kesitlerin incelenmesinde, tümörü temsil eden en iyi preparat seçildi ve bu preparatın patoloji arşivindeki parafin bloğundan yapılan 3-4 mikrometrelik kesitler deparafinize edildikten sonra değişik derecelerdeki alkollerde rehidrate edildi, mikrodalgada antijen tutulma metodu uygulandı. Ardından Streptoavidin-Biotin yöntemi ile monoklonal CD 117 (predilüe 7 ml.'lik Novocastra, Leica Biosystems, Newcastle, UK) immünohistokimyasal boyaması uygulandı. 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 (12,15).

İmmünohistokimyasal boyanmanın yoğunluğu ve yaygınlığı semi-kantitatif metod ile değerlendirildi (12, 15). Boyanma yoğunluğuna göre olgular +1 - +3 arasında üç grupta toplandı (12,15). Boyanma yaygınlığı ise fokal (10-30%), orta derecede (30-60%) ve diffüz (60% üzeri) olarak sınıflandırıldı (12, 15).

İstatistiksel Analiz

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi 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 1).

Tümör Tipi	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 Dağılımı	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
Pozitiflik	n	%
Pozitif	58	0,6
Negatif	6	9,4

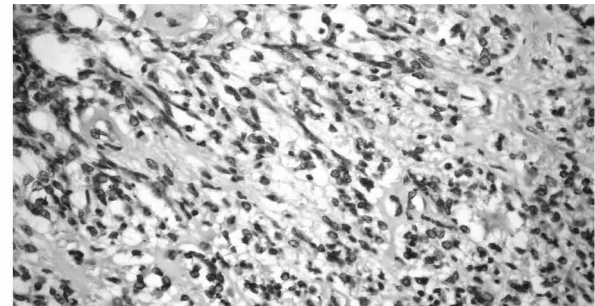
TABLO 1. Çalışma kapsamına alınan olgu grupları, boyanma dağılımları, yoğunlukları ile pozitiflik sayı ve oranları

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 (p=1.000) (Tablo 2).

		MALIGN (n)	BENIGN (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	

TABLO 2. Malign ve benign olguların pozitif boyanma, boyanma yaygınlığı ve yoğunluğu açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması

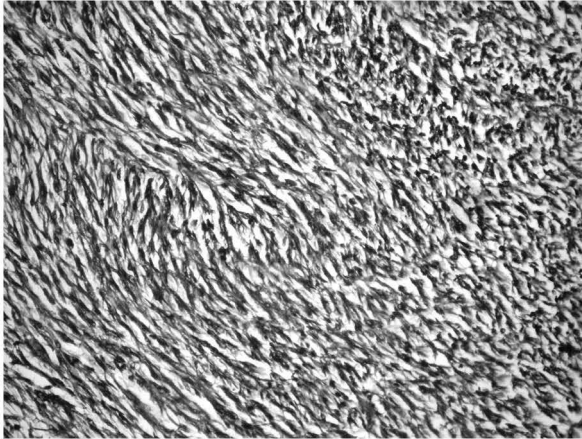
Boyanma yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde malign olguların %22,2'sinin (n=4), benign olguların %37,5'inin (n=15) boyanma yaygınlığı %30'un altında iken, malign olguların %50'sinde (n=9), benign olguların %25'inde (n=10) boyanma yaygınlığının %60'ın üzerinde olduğu gözlemlendi. Benign ve malign olguların pozitif boyanma yaygınlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0,166). Boyanma yoğunluğu açısından değerlendirildiğinde malign olan olguların %27,8'inin +1, %55,5'inin +2, %16,7'sinin +3 olduğu; benign olguların %52,1'in +1, %45'in +2, %2,2'sinin +3 boyanma yoğunluğuna sahip olduğu görüldü. Boyanma yoğunluklarına göre benign ve malign olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (p=0,434). Çalışmamızda 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 (p= 0,566).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'unda (n=9) tespit edilmiştir. Boyanma yaygınlığına göre KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. (p=0,979).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. İstatistiksel olarak KLM'lar ile SLM ve ALM'lar arasında boyanma yoğunluğu açısından anlamlı fark saptanmamıştır. (p=0,448).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 (p=0,557) (Resim 1).



Resim 1. CD 117 ile negatif boyanan sellüler leiomyoma olgularından birinin mikroskopik görüntüsü (X200).

KLM'lerin %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 (p=0.975). 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 (p=0.441).

Çalışmamızdaki 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 (p=1.000). 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'ında (n=2) %30-60, %28.6'sında (n=2) %60 üzeri yaygınlıkta boyanma tespit edilmiştir. LMS'lar ile ESS'lar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0.669)(Resim 2).



Resim 2. +3 yoğunlukta boyanan leiomyosarkomalı bir olgunun mikroskopik görünümü (X200).

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 (p=0,277).

Toplam 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 fark saptanmamıştır (p=1.000).

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'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 (p=1.00).

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 (n=2); +2 boyanma %50 (n=2) dir. +3 yoğunlukta boyanma saptanmamıştır. SLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yoğunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=1.000).

Çalışmamızda 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 (p=0.530). 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'i (n=1) %30; %50,0' ı (n=2) %30-60; %25'i (n=1) %60 üzeri yaygınlıkta boyanmıştır. İstatistiksel olarak KLM'lar ile ALM'lar arasında, boyanma yaygınlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=1.000). 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.

Tartışma 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 kadını oluşturur (1,3,4,5). Ancak uterus kökenli malignitelere bağlı ölümlerin %25 'inden sorumlu tutulmaktadır. Uterus sarkomalarında prognozun kötü olması ve etkili tedavi modalitelerinin eksikliği, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya itmiştir. Normal uterus dokusunda KİT reseptörünün varlığı ve uterustan kaynaklanan mezenşimal tümörlerin GİST'lerle morfolojik benzerliklerinin

bulunması nedeniyle, CD 117 ekspresyon paterninin uterin sarkomalarda da gözlenebileceği düşünülmüş ve tirozinkinaz inhibitörlerinin bu tümörlerin tedavisinde de kullanılabilme olasılığı gündeme gelmiştir. İmatinib mesylat selektif olarak PDGFRB (Platelet derived growth factor receptor beta), 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 (16).

Şimdiye kadar uterus mezenşimal tümörlerinde c-kit ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda 12 LMS olgusunun 11'i (%91.7), 8 ESS olgusunun 7'si (%87.5) CD 117 ile pozitif; 4 ALM ile 9 KLM'nin tamamı (%100) CD 117 ile pozitif boyanma gösterdi. 31 (SLM) sellüler leiomyomanın 27'sinde (%87.1) CD 117 ekspresyonu izlendi. 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. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak 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. (5).

Çalışmamıza benzer şekilde, Wang ve ark.ları 16 LMS ve 14 ESS sarkoma olgusu ile 8 KLM olgusunda CD 117 ekspresyonunu araştırmış; 16 LMS'nin 12'sinde (%75) c-kit pozitifliği saptamıştır. Bizim çalışmamızdan farklı olarak 8 KLM'nin hiçbirinde c-kit ekspresyonu mevcut değildir ve 11 DGESS'nin 3'ünde c-kit ekspresyonu izlenmiştir (7). Benign uterus düz kas tümörlerinin bazı tipleri sellüler atipi yada mitotik aktivite gösterebilir ve bu özellikler benign neoplazmaları malignlerden ayırmada güçlük yaratabilir. Wang ve ark.ları (7) 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 saptan-

mıştır. Sonuçta; bizim çalışmamızla uyumlu olarak uterin sarkomaların kayda değer bir kısmında c-kit immün reaktivitesi gözlenirken benign olgularda boyanma izlenmemiştir (12). Serrano ve ark. ları, 18 olguluk serilerinde yaptıkları çalışmada uterin LMS olgularının tamamında negatif boyanma saptamışlardır. Bu da LMS lerdeki CD 117 reseptör ekspresyonunun varlığının kesin olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmalarında Western blot ve immün presipitasyon yöntemiyle c-kit ve PDGFRB mutasyonu olmadan KİT de fosforilasyon olmadığını göstermişlerdir ve yeni tedavi yöntemleri için daha kombine yaklaşımlar gerektiğini savunmuşlardır (17).

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 (18). 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. 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.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak Zafra-kas ve ark.ları primer uterin sarkomda CD117 ekspresyonunu araştırmışlar ve tümörlerin çoğunda KIT ekspresyonunun zayıf olduğunu tespit etmişlerdir.(19) Caudell ve ark.ları tarafından değişik uterin sarkoma gruplarında imatinib mesylatın inhibe ettiği değişik tirozin kinazları araştırmak amacıyla bir çalışma planlanmıştır. Bu çalışmada 8 ESS, 5 LMS, 4 YGESS ve 21 MMMT'de c-kit, abl ve PDGFRB antikorları araştırılmıştır. CD 117 ekspresyonunu değerlendirme yöntemi bizim çalışmamızda olduğu gibidir. ESS ve YGESS olgularında birer adet pozitif boyanma gözlenirken, LMS ve MMMT olgularının hiçbirinde boyanma izlenmemiştir (20). Oliva ve ark. ları ESS'lar ile uterusun düz kas tümörlerinde ayırıcı tanı zorlukları nedeniyle uterus mezenşimal tümörlerinde yol gösterecek immünohistokimyasal belirleyicileri araştırmışlardır. Toplam 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 ve CD 117, tüm sarkoma olgularında negatif boyanmıştır. Sonuçta CD 117'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 (21). Kaynaklarda yapılan değişik çalışmalarda, CD 117 ekspresyon paternleri ile ilgili sonuçların çelişkili olduğu görülmektedir. Bazı çalışmalarda malign tümörlerde benign tümörlere göre daha yüksek bir boyanma oranı saptanmış olmakla birlikte (7,12,18); bazılarında malign tümörlerdeki ekspresyon tamamen negatif olarak bildirilmiştir (21-23). Biz de çalışmamızda, uterusun mezenşimal tümörlerinde farklı boyanma yoğunluğu ve dağılımı gösteren, yüksek oranda CD 117 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, CD 117 ekspresyonunun, uterusun mezenşimal tümörlerinin ayırıcı tanısında yararlı olmadığını düşündürmektedir. Ancak tümörün barsak ya da uterus kökenli olduğunu belirlemenin güç olduğu ileri evre olgularda, CD 117'nin GIST'ler için spesifik olmadığı ve uterus kaynaklı mezenşimal tümörlerde de CD 117 ekspresyonunun gözlemlenebileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklarda, CD 117 ekspresyonu ile ilgili sonuçların çelişkili olma sebeplerinden biri, İHK boyama metodlarının farklılığı olabilir. Lucas ve ark.ları (24) 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 kolaylaştırır. Tespit edilen sonuçlarda etnik köken bir başka faktör olabilir. C-kit gen anormalliklerinin sıklığı farklı populasyonlarda değişiklik gösterebilir. Bazı çalışmalarda İspanyol, bazılarında Askenazi kökenli kadınlara ait uterus mezenşimal tümörlerinde, c-kit gen ürünlerinin ekspresyonu araştırılmıştır (7,25). Bu açıdan bakıldığında, çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar kısmen de olsa kendi bölgemize ait uterin mezenşimal tümörlerindeki c-KİT gen ekspresyonu yönünden bir örneklem oluşturmaktadır. Kaynaklarda, 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. Sonuç olarak; 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 (6, 26,27). İHK 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. Tavasoli 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. 6th 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. 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.

7. 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.
8. 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.
9. Dorfman DM, Bui MM, Tubbs RR, Raymond R, et al. CD17 Immunohistochemistry Tissue Microarray Survey for Quality Assurance and Inter-laboratory Comparison. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:779-82.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors: Review on Morphology, Molecular Pathology Prognosis and Differential Diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:1466-78.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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
18. 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.
19. Zafrakas M, Theodoridis TD, Zepiridis L, et al. KIT protein expression in uterine sarcomas: an immunohistochemical study and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;28:264-66.
20. Caudell JJ, Deavers MT, Stomtovitz MB, et al. Imatinib Mesylate (Gleevec)-Targeted Kinases Are Expressed in Uterine Sarcomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2005;31:167-70.
21. 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.
22. 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.
23. Hornick JL, Fletcher CDM. Immunohistochemical Staining for KIT (CD117) in Soft Tissue Sarcomas Is Very Limited in Distribution. *Anat Pathol* 2002;117:188-93.
24. Lucas DR, al-Abbadi M, Tabaczka P, Hamre MR, Weaver DW, Mott MJ. c-Kit expression in desmoid fibromatosis. Comparative immunohistochemical evaluation of two commercial antibodies. *Am J Clin Pathol.* 2003 Mar;119(3):339-45.
25. Menczer J, Kravtsov V, Levy T, et al. Expression of c-kit in uterine carcinosarcoma. *Gynecol Oncol* 2005;96:210-15.
26. Kalender ME, Sevinc A, Yilmaz M, et al. Detection of complete response to imatinib mesylate (Glivec/Gleevec) with 18F-FDG PET/CT for low grade endometrial stromal sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63:555-9.
27. Mitsuhashi T, Nakayama M, Sakurai S, et al. KIT-negative undifferentiated endometrial sarcoma with the amplified epidermal growth factor receptor gene showing a temporary response to imatinib mesylate. *Ann Diagn Pathol.* 2007; 11: 49-54.