



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**UTERİN LEİOMYOMLARDA VE
LEİOMYOSARKOMLARDA MCM7 VE CD117
EKSPRESYONLARININ KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ
(CD34, CD44) İLE İLİŞKİSİ VE UTERİN
LEİOMYOSARKOMLARDA PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. YAHYA AVCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2015



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**UTERİN LEİOMYOMLARDA VE
LEİOMYOSARKOMLARDA MCM7 VE CD117
EKSPRESYONLARININ KÖK HÜCRE BELİRTEÇLERİ
(CD34, CD44) İLE İLİŞKİSİ VE UTERİN
LEİOMYOSARKOMLARDA PROGNOSTİK
PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ**

Dr. YAHYA AVCI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Yrd. Doç. Dr. AYŞENUR KELEŞ

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen, bilimsel ve mesleki deneyimleri başta olmak üzere her konuda yol gösterici olan hocalarım Prof. Dr. Hüseyin BÜYÜKBAYRAM, Doç. Dr. Selver ÖZŞENER ÖZEKİNCİ, Doç. Dr. Uğur FIRAT, Yrd. Doç. Dr. Ayşenur KELEŞ, Yrd. Doç. Dr. Gül TÜRKÇÜ, Yrd. Doç. Dr. Ulaş ALABALIK, Yrd. Doç. Dr. İbrahim İBİLOĞLU'na,

İstatistiksel değerlendirmede yardımcı olan Doç. Dr. M. Fatih TÜRKÇÜ'ye, hastaların klinik verilerine ulaşmamda katkısı olan Uz. Dr. Zeynep ORUÇ'a,

Beraber çalışmaktan ve tanışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uz. Dr. Bülent ARAL, Uz. Dr. Gülseren ÖZEL, Uz. Dr. Songül YERLİKAYA KAVAK, Uz. Dr. Yılmaz YILDIZ, Arş. Gör. Dr. Şeyhmus KAYA, Arş. Gör. Dr. Berat SOYLU, Arş. Gör. Dr. Arif HAMİDİ, Arş. Gör. Dr. Mansur ALA, Arş. Gör. Dr. Fatma Şule KUTLAR DURSUN'a,

Çalışmamım immünohistokimyasal kısmında yardımcı olan arkadaşlarım teknisyen Neval TANIŞ ÖZDEMİR, Mesut KURTAY, kimyager Vedat YILDIRIM ve biyolog Ali DEMİR olmak üzere bölümümüzde çalışan tüm arkadaşlarıma,

Bu tezin hazırlanmasında maddi destek sağlayan “Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Koordinatörlüğü (DÜBAP)’ne (14-TF-06 nolu proje),

Bugünlere gelmemde büyük katkıları olan, hayatımın her aşamasında sevgisini ve desteğini esirgemeyen anneme, babama, eşim Nuran, kızlarım Elif ve Meryem’e ve tüm aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

NİSAN-2015

YAHYA AVCI

ÖZET

Uterusun mezenkimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu, periferik sinir ve diğer mezenkimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kastümörleri bu grup içerisinde en sık görülenleridir. Uterus leiomyosarkomları kötü prognozludur ve agresif seyir gösterir. 5 yıllık sağ kalım oranı %20-30 olarak bildirilmiştir. Ayırıcı tanıya giren “atipik leiomyomlar” ve “malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörleri”nden ayırmada hastanın yaşı, tümör çapı, makroskopik kesit özellikleri, tümörbüyüme şekli, vasküler invazyon, nükleer atipi derecesi, koagülatif nekroz, artmış mitotik aktivite, atipik mitoz gibi parametrelerin yanı sıra Ki-67 proliferasyon indeksi de yardımcıdır. Ayrıca uterus leiomyosarkomlarında CD44 ve c-kit ekspresyonu ile ilgili çalışmalar da vardır. Ancak CD34 ve MCM7 ile ilgili herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Çalışmamızın amacı; uterusun çeşitli benign ve malign mezenkimal tümör gruplarında CD 117, CD34, CD44 ve MCM7’nin immunohistokimyasal ekspresyonu; bu ekspresyonun tümör tipleri ve prognostik parametrelerle ilişkisi araştırıldı.

Uterus kaynaklı 25 leiomyom (LM), 16 leiomyosarkoma (LMS), 8 malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü (STUMP), 4 atipik leiomyoma (Atipik LM) olgusunun parafin bloklarından yapılan kesitlere, immunohistokimyasal yöntemle CD 117, CD34, CD44, MCM7 boyaması uygulandı. MCM7 ve CD44 değerlendirmesi için boyanma yoksa negatif, %1-50 boyanma varsa fokal, %50-100 boyanma varsa diffüz boyanma kabul edildi. CD117 değerlendirmesi için peritümöral ve intratümöral alanlarda 50 büyük büyütme alanında (BBA) pozitif boyanan hücre sayıldı. CD34 değerlendirmesi için peritümöral ve intratümöral alanlarda 10 BBA tek tek boyanan hücre ile lümen yapmış pozitif boyanan hücreler ayrı ayrı sayıldı. Tüm grupların karşılaştırılmalı analizinde “Kruskal Wallis varyans analiz testi”, grupların ikili çapraz karşılaştırmasında “Wilcoxon-Mann-Whitney U test”, kategorik verilerde ise Ki-kare testi uygulanmıştır.

CD117 ile fokal veya diffüz boyanma izlenmedi. Ancak peritümöral ve intratümöral alanda boyanan mast hücreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark izlendi (p:0,017, p:0,030). Özellikle LMS grubunda mast hücre sayısı, diğer gruplara göre düşüktü. CD34 boyamada peritümöral alanda tek hücre açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(p:0,023). MCM7 ile boyamada gruplar arası karşılaştırmada açısından anlamlı fark saptandı(p:0,035). Ancak CD44 ile gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca grade 2 ve grade 3 LMS altgruplarında MCM7 boyanması açısından anlamlılık vardı (p:0,027). Evre, nekroz varlığı, boyut, mitoz ve Ki-67 proliferasyonu ile CD117, CD34, CD44, MCM7 arasında anlamlılık bulunmadı.

Sonuçta; Bütün gruplarda mitoz, Ki-67 ve MCM7 açısından farklılık literatürle uyumlu şekilde anlamlıydı. MCM7, literatürde başka tümör grupları arasında araştırılmıştır. MCM7, literatürde tümör proliferasyonu ve hastaların prognozu açısından Ki-67'den daha kullanışlı ve faydalı olduğu belirtilmiş olup, bizim çalışmamızda da LMS grubunda düşük ve yüksek grade arasında anlamlıydı.

Retrospektif çalışmamızın sonucunda nüks durumuna göre değerlendirdiğimizde; özellikle erken evrede olmak (evre 1-2) hastalıksız sağkalım süresi açısından en önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler:Leiomyom,Leiomyosarkom, MCM7, CD117, CD34, CD44

ABSTRACT

Mesenchymal tumors of the uterine can be caused by smooth muscle, skeletal muscle, vascular tissue, peripheral nerve and other mesenchymal tissues. Uterine leiomyosarcomas usually have an aggressive clinical course and poor prognosis. Their 5-year overall survival rates vary between 20% and 30%. Beside several parameters i.e: the age of the patient, the diameter of the tumor, the characteristics of macroscopic cross section, the boundary of tumor, vascular invasion, the degree of nuclear atypia, coagulative necrosis, increased mitotic activity, atypical mitosis and Ki-67 proliferation index are helpful in differentiation from atypical leiomyomas, and smooth muscle tumors of uncertain malignant potential. In addition, there are several studies concerning CD44 and c-kit expression in uterine leiomyosarcomas. But there are no studies about CD34 and MCM7 (Miniature chromosome maintenance) expression in uterine leiomyosarcomas.

The aim of this study was to search the expression of CD117, CD34, CD44 and MCM7 in different groups of benign and malignant uterine mesenchymal tumors and its relation with tumor types and prognostic parameters.

Histologic sections of paraffin blocks of 25 leiomyomas (LM), 16 uterine leiomyosarcomas (LMS), 8 smooth muscle tumors of uncertain malignant potential (STUMP), 4 atypical leiomyomas (ALM) and were immunostained with CD117, CD34, CD44, MCM7 antibody. Staining distribution as focal (1-50%) and diffuse (>50%) for evaluation of MCM7 and CD44. CD117 assessment for peritumoral and intratumoral areas in 50 high power fields (BBA) positively stained cells were counted. CD34 assessment for peritumoral and intratumoral areas in 10 high power fields (BBA) positively stained single cells and lumen were counted separately. Comparative analysis of all groups “Kruskal-Wallis ANOVA test”, bilateral cross-comparison of the group “Wilcoxon-Mann-Whitney U test”, for categorical data “Chi-square test” was used.

Focal or diffuse staining with CD117 was not observed. However, in peritumoral and intratumoral areas, between groups in terms of mast cells statistically significant difference was observed ($p=0,017$, $p=0,030$). In particular, the number of mast cells in the LMS group was significantly lower than the other groups. CD34 staining was

observed in peritumoral areas statistically significant difference between the groups in terms of a single cell($p:0,023$). Significant difference between the groups in comparison with MCM7 staining was detected ($p:0,035$). However, no significant difference between the groups with CD44. Also in grade 2 and grade 3 LMS subgroups were significant in terms of MCM7 staining($p:0,027$). There was no significant difference between stage, necrosis, size, mitosis, Ki-67 proliferation by CD117, CD34, CD44, MCM7.

The result; In all groups, in terms of MCM7, mitosis and Ki-67 were significant differences in the manner consistent with the literature. MCM7 was investigated in another group of tumors in the literature. MCM7 was indicated that is a more useful and beneficial to the Ki-67 in terms of tumor proliferation and patients prognosis in literature. MCM7 was significant between low and high grade LMS in our study group.

In our retrospective study, we evaluated according to the recurrence of the cases; especially early stage (stage 1-2) in terms of disease-free survival time was identified as the most important prognostic factor.

Key words: Leiomyoma, Leiomyosarcoma, MCM7, CD117, CD34, CD44

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

SERM:Selektif östrojen reseptör modölatörleri
GnRH-a: Gonadotropin releasing hormon analogu
GOG:Gynecologic Oncology Group
STUMP:Malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü
MCM: Miniature chromosome maintenance
IGF: İnsülin-like growth faktör
PCNA:Proliferating cell nuclear antigen
PDGF:Trombosit-derived growth faktör
FGF:Fibroblast growth faktör
VEGF:Vasküler endotelyal growth faktör
HBEGF:Heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü
6-keto- PGF1 α :6-keto-prostaglandin F1 alfa
PGI2: Prostatiklin
TXA2: Tromboksan A2
TXB2: Tromboksan B2
FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
DFSP: Dermatofibrosarkoma protuberans
GİST: Gastrointestinal stromal tümör
Cdc: siklik depended kinaz
AR:Androjen reseptörü
ILK:İntegrin-linked kinaz
CCL: chemokine (C-C motif) ligand
TGF: Transforming growth faktor
ECM: Ekstrasellüler matriks

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	vii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	5
2.1. Embriyolojisi	5
2.2. Anatomi	5
2.3. Histoloji	6
2.4. Leiomyom	6
2.4.1. İnsidans-Prevalans	6
2.4.2. Etyoloji.....	7
2.4.3. Patoloji.....	10
2.4.4. Klinik.....	13
2.4.5. Tanı.....	20
2.4.6. Ayırıcı tanı.....	20
2.4.7. Tedavi.....	21
2.5. Leiomyosarkom	26
2.5.1. İntravenöz Leiomyomatozis	29
2.5.2. Benign Metastaz Yapan Leiomyom	29
2.5.3. Leiomyomatozis Peritonealis Disseminata.....	29
2.5.4. Leiomyoblastom	30
2.5.5. Miksoid Leiomyosarkom	30

2.5.6. Prognostik Faktörler	30
2.5.7. Tedavi	31
2.6. Araştırmada Kullanılan Belirleyiciler ile İlgili Genel Bilgiler	32
2.6.1. CD117	32
2.6.2. CD44.....	33
2.6.3. CD34	34
2.6.4. MCM7	35
3. Gereç ve Yöntem	37
3.1. Araştırma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması.....	37
3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem	37
3.3. İstatistiksel Yöntem	38
4. Bulgular	39
5. Tartışma	62
6. Sonuçlar	72
7. Kaynaklar	73

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Leiomyom(LM), düz kas hücrelerinden oluşan benign karakterli bir tümördür. Uterinleiomyom, kadın pelvisinin ve uterusun en sık görülen, başlıca kas hücrelerinden oluşan ama değişik miktarlarda fibröz bağ dokusu da içeren bir tümördür. Düz kas liflerinden oluştuğu için sıklıkla myom veya leiomyom olarak adlandırılmaktadır ancak düz kas lifleri yanı sıra bu lifler arasında fibröz bağ dokusu da içerdiği için, fibromyom, myofibrom, leiomyofibrom, fibroleiomyom, fibrom ve fibroid gibi bir çok alternatif isim de kullanılmıştır. Bu isimlendirmelerden, leiomyom terimi en uygun olanıdır ve bu tümörün orjininin düz kas hücreleri olduğunu ve düz kas hücrelerinin baskın olduğunu vurgular [1].

Leiomyom, reproduktif yaş grubundaki kadınların %20-30' unda görülmektedir. Bütün premenapozal kadınların %20-77 kadarında oluşur [2]. Otopsi incelemelerinde bu oran %75'e yükselir [3].

Myomlar, klinikte en çok anormal vajinal kanama, pelvik ağrı ve bası hissi gibi semptomlar oluşturmaktadır [4]. Bununla birlikte myomlu hastaların çoğunun asemptomatik olduğu gözlenir [5]. Histerektomilerin en sık nedeni %29 ile myomlardır [6].

Kadınlarda en sık görülen tümör olmasına rağmen myomların etyolojisi bilinmemektedir. Normal myometrial dokunun myoma dönüşüm mekanizması ve myom hücrelerinin anormal gelişimini yöneten faktörler iyice anlaşılamamıştır[7, 8]. Ancak günümüzde myometriumun leiomyoma dönüşümünün normal myometriumun somatik mutasyonları ve lokal büyüme faktörleri ile seks steroidlerinin karmaşık ilişkileri sonucunda geliştiği düşünülmektedir[9].

Değişik boyut, sayı ve lokalizasyonda olabilen uterin leiomyomlar, çeşitli klinik durumlarla karşımıza çıkarlar. Anormal uterin kanamalar leiomyomların en önemli klinik bulgusudur ve hastaların yaklaşık %30'unda bulunmaktadır. Aşırı ve düzensiz kanama en sık sebep oldukları semptomdur[10-12]. Nekroze olan leiomyomlar ağrıya sebep olabilirken büyüyen leiomyomlar mesaneye bası suretiyle ani idrara sıkışma hissi ve sık idrara çıkmaya, rektuma bası yaparak ağrılı defekasyona ve/veya konstipasyona, hatta üreterlere bası yaparak hidronefroza neden olabilirler. Özellikle zayıf kişilerde, büyüyen bir leiomyom karında şişlik olarak ortaya çıkabilir. Yerleşim yerinin özelliğine göre infertilite etiyolojisinde de az bir oranda da olsa rol

oynayabilen leiomyomların gebelikte büyüyebildiği de bilinmektedir. Gebelik üzerindeki olumsuz etkileri arasında spontan abortus, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği ve erken doğumlar görülebilir[1, 13].

Myomlar, hormona duyarlıdır. Oluşum ve büyüme süreçlerinde, östrojen ve progesteron hormonları ve bu hormonların reseptörleri rol oynar [14]. Özellikle östrojenin, promotor rol oynadığı ve myom proliferasyonunda etkili olduğu öne sürülmektedir [15].

Myomların radikal tedavisi cerrahidir. Ancak sex steroidlerinin myometriyopatogenezindeki rolüne ilişkin veriler arttıkça, cerrahi yerine, yeni medikal tedaviseçenekleri geliştirilmektedir. Bu amaçla, seçilmiş olgularda, nonsteroid antiinflamatuvarajanlar, oral kontraseptifler, antiprogesterinler, selektif östrojen reseptör modülatörleri(SERM), androjenler ve gonadotropin releasing hormon analogları (GnRH-a) gibialternatif tedaviler önerilmiştir [16].

Uterus sarkomları, malign mezodermal elemanlar içeren bir grup heterojen tümördür. Bu tümörler, tüm jinekolojik malignitelerin %1'ini ve uterus malignitelerinin de %3-5'ini oluştururlar [17-21]. İki farklı dokudan kaynaklanır:myometrial kastan, leiomyosarkom; endometrial epitelyumdan, mesodermal(müllerian) ve stromal sarkom. Genellikle prognozları kötüdür ve çok hızlı birseyir gösterirler. Hastalık bazen tanı konduğunda metastaz yapmış durumdadır.Bununla birlikte hastaların da genellikle geç başvurdıkları görülür.

Uterus sarkomları ortalama 50-60 yaşları arasında görülür, ancak leiomyosarkomların daha genç yaşlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Nadirrastlanmasına rağmen uterus malignitelerinde olan ölümler içinde payı büyük olup%15 kadardır. Etyolojik faktör olarak rapor edilen tek faktör %5-10 oranında dahaönce pelvik bölgesine radyoterapi almış olmaktadır [17, 22]. Hastalar kliniğe genellikle

düzensiz vajinal kanama ve postmenopozal kanama şikayeti ile başvururlar.

Sınıflandırma histopatolojik olarak tümöral dokunun içerdiği elemanlar dikkate alınarak yapılır. Değişik kaynaklarda birçok sınıflama önerilmiştir. Gynecologic Oncology Group (GOG)'un yapmış olduğu basit ve pratik sınıflamaya göre uterus sarkomlarını kısaca; malign mikst müllerian tümör (MMMT), leiomyosarkom (LMS), endometrial stromal sarkom (ESS) ve diğer uterin sarkomlar olarak gruplandırabiliriz[23].

LMS’da tümör boyutunun önemli prognostik faktör olduğu ve boyut olarak daha büyük tümörü olan hastaların prognozunun kötü olduğu gözlenmiştir [24]. Bununla beraber, GOG’un bir çalışmasında mitotik indeksin hastalıksız sağkalım için tek faktör olduğu bildirilmiştir [23]. Beş yıllık sağkalım Evre I’de yaklaşık %50, diğer evrelerde %0-20 arasında değişmektedir.

Nadir görülen ve histopatolojik olarak heterojen bir grup olan uterus sarkomlarında randomize çalışmalar sonucu oluşmuş veya yaygın kabul görmüş bir tedavi modeli henüz mevcut değildir. Cerrahi tek başına erken evre, uterusu sınırlı maligniteler için tedavi edici olabilir. Pelvik radyoterapinin değeri tam netleştirilmiş değildir. İleri evre hastalıkta faz II kemoterapi çalışmaları devam etmektedir. Adjuvankemoterapinin tam rezeksiyon sonrası evre I ve II’deki etkinliği henüz randomize bir çalışmayla gösterilememiştir [25]. Bununla birlikte randomize olmayan bazı çalışmalarda radyoterapi ile birlikte veya yalnız yapılan adjuvan kemoterapinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir [26-28].

Bu araştırmada Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı arşivinde bulunan 2005-2014 yılları arasında tanı almış 16 adet LMS, 25 adet LM, 4 adet atipik LM, 8 adet malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü(STUMP) tanılı toplam 53 adet olguretrospektif olarak çıkarıldı. Tüm olgular immünohistokimyasal olarak CD117, CD34, CD44 ve MCM7 antikorları ile boyayıp her vakadanın boyanma yoğunluğunu ve bu grupların birbirleriyle ilişkisini araştırdık. LiteratürdeMCM içerisinde yer alan miRNA’nın mezenkimal kök hücre diferansiasyonundaki rolü, MCM7 ve miRNA’nın onkojenik potansiyeli, insan myometriumunda yer alan myometrial kök hücreler ile mezenkimal kök hücreler arasındaki ortak özellikler ve immünohistokimyasal farklılıklar, LMS da dahilçeşitli jinekolojik malignitelerdeki CD117 pozitifliği ortaya konmuş, ancak LM ve LMS’larda MCM7, mezenkimal kök hücre belirteci CD44, myometrial kök hücre belirteci CD34 ve CD117 ekspresyonları birarada çalışılmamış, MCM7 ve CD117 ekspresyonlarının kök hücre belirteçleri(CD34, CD44) ile ve prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda MCM7, CD117, CD34 ve CD44’ün LM ve LMS’lardaki ekspresyon düzeylerini, bu düzeylerin birbirleri ile ve prognostik parametrelerle ilişkisini ortaya

koyarak, LM ve LMS’lerde yeni immünohistokimyasal prognostik belirteçler saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EMBRİYOLOJİ:

Uterus, yaklaşık 40. günde paramezonefrik kanalların (Müllerian kanallar) kaudalde birleşmesiyle oluşan uterovajinal primordiumdan oluşur. Mezonefrik kanallarınsefalik ucunda orta mezodermin lateral kenarındaki çölemik epitelde invaginasyonlar meydana gelir. Kanallar başlangıçta katı hücre kortları halindedir ve kaudale doğru mezonefrik kanallarla birlikte uzanırlar. İki müllerian kanalın kaynaşma yerindeki septum zamanla kaybolur ve tek lümen haline döner. Ürorektal septumla kaudalde birleşirler. Uterin korpus; seroza, myometrium ve endometrium tabakalarından oluşur. Gebeliğin 10. haftasında endometriumda bezler meydana gelmeye başlar. Myometrium çevre mezenkimden gelişmeye başlar. İntrauterin hayatın geri kalan kısmında hem endometrium hem myometriyum gelişmeye devam eder[29, 30].

2.2. ANATOMİ:

Uterus pelvis boşluğunda, mesanenin arkasında, rektumun önünde ve vaginanın üzerinde yer alan kas dokusu ağırlıklı içi boş bir organdır. Uterus boyutları yaş ve hormonal duruma göre farklılık gösterir. Erişkin nulliparlarda 7-8 cm uzunluğunda, 5-7 cm genişliğinde, 2-3 cm kalınlığındadır.

Uterus, anatomik olarak korpus ve serviks olmak üzere iki bölümde incelenir [31]. Fundus, uterusun en üst kısmı olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan bölümüdür. Korpus, uterusun esas parçası olup tuba uterinaların uterusu açıldıkları seviyeden istmusa kadar uzanır. İstmus yaklaşık 1 cm uzunlukta olup serviks ile korpus arasında kalan bölümdür.

Silindirik inferior üçte birlik kısım serviks adını alır. Serviks, vagina duvarının altında kalan portio vaginalis ve vagina duvarının üzerinde kalan portiosupravaginalis olarak iki bölüme ayrılır [32].

Uterus içindeki boşluk kavum uteri adını alır. Boşluk koronal kesitte üçgen, sagittal kesitte ise bir yarık şeklindedir. Kavum uteri tuba uterinalar aracılığıyla batinboşluğuyla ve serviks aracılığıyla ise vajina ile ilişkilidir.

Servikal kanalın uterus kavitesine açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı ise eksternal os adını alır. Uterus ve mesane arasında uterovesikal boşluk, uterusve

rektum arasında ise Douglas boşluğu mevcuttur. Yanlarda ligamentum latum,uterin arter, uterin ven ve ureterler ile komşudur.

Uterusu yerinde tutan beş adet bağ bulunmaktadır. Ligamentum latumuteri (broad ligament) uterusu çepeçevre saran peritondan oluşur. Uterusu pelvisyan duvarlarına bağlayıp parietal periton ile devam eder. Ligamentum rotundum(ligamentum teres uteri) uterusun yan köşelerinden başlayıp inguinal kanal yoluile labium majusun subkutan dokusuna karışır. Ligamentum kardinale(Mackenrodt bağı) serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarınabağlayan pelvik fasyanın fibromüsküler kısmıdır. Ligamentum uterosakraleserviks ile sakrum üzerindeki fasya arasında uzanan iki fibromüsküler dokudur.Ligamentum puboservikale uterusu alttan destekler.

Uterus internal iliak arterlerin dalı olan uterin arterlerle beslenir. Uterin arterin vaginal arter ile anastomoz yapan desenden ve ovarial arter ileanastomoz yapan asendan dalları mevcuttur.

Uterin venler, uterin arterler boyunca uzanarak internal iliak venleredökülür. Fundusun lenfatikleri ovarian arter boyunca devam ederek birinciparaaortik lenf nodlarına dökülmektedir. Korpus ve serviksten kaynaklananlenfatikler ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülmektedir. Bazı lenfdamarları da ligamentum rotundum boyunca ilerleyerek inguinal süperfisyellenf nodlarına dökülürler. Uterusun sempatik lifleri T12 ve L1'den,parasempatik lifleri de S2, S3 ve S4'den kaynaklanmaktadır[33].

2.3. HİSTOLOJİ:

Korpus uteri histolojik olarak içten dışa endometrium, myometrium,seroza tabakarı olmak üzere üç tabakadan oluşur. Endometrium, stratum basaleve stratum fonksiyonaleden oluşur. Stratum basaledeki glanduler hücrelerprogesteron etkisine yanıt vermez ve sürekli proliferatif karakterdedir. Stratumfonksiyonaledeki glanduler hücreler hem östrojen hem de progesterona iyi yanıtverir [34].

Myometrium, düz kas liflerinden, kan ve lenf damarlarından oluşur.Myometriumun 1/3 iç tabakası olan subendometrial tabaka, endometriumunstratum basaletabakasına paralel yerleşimli yoğun düz kas liflerinden oluşurken,kan ve lenf damarlarından zengin orta tabakanın dışında ise rastgele yerleşmişdaha gevşek düz kas lifleri içeren dış tabaka yer almaktadır [35].

2.4.LEİOMYOM

2.4.1. İnsidans-Prevelans

Üreme çağındaki kadınların %20-30'da görülür. Amerika Birleşik Devletleri'nde en sık histerektomi endikasyonudur [2]. Leiomyomlar kadın üreme sistemindeki patolojik gelişmenin en sık rastlanılan formunu oluşturmaktadır. Uterin leiomyomlar en çok 5.dekaddaki kadınlarda izlenmektedir. Menapoz 50 yaştan sonraya ertelenecek olursa, uterin leiomyomların tüm kadınların hemen hemen %40'ını etkileyeceği ileri sürülmüştür [36]. Leiomyomaların gerçek insidansının saptanması oldukça güçtür. Bu tümörler oldukça büyük boyutlarda olmasına rağmen semptomsuz olabileceği gibi, çok küçük boyutlarda semptomlara neden olabilir. Tümhisterektomi materyallerinin patolojik incelenmesinde leiomyoma insidansı % 77'ye çıkmaktadır [37]. İskandinavya çalışmasında; 25-40 yaş arası asemptomatik kadınlarultrasonografi eşliğinde değerlendirilmiş, leiomyoma prevalansının bu kadınlarda %5.4 olduğu ve prevalansın yaşla birlikte arttığı saptanmıştır[38]. Siyah ırkta, beyazırka göre 3 kat daha fazla gözlenir. Uterin leiomyomalı olguların aile öykülerinde deleiomyomaya sıklıkla rastlanmaktadır [1].Ayrıca epidemiyolojik çalışmalar myomauteri ile infertilite hikayesi, obezite arasında pozitif ilişki olduğunu göstermiştir, negatif yönde ilişki parite, son doğum sırasında yaş, sigara içimi(19yıl ve daha üzeri kullanımda etkili gibi görünmektedir) arasında bildirilmiştir [39]. Üreme çağındaki kadınların %20-25 kadarında klinik belirti verirler. Sanılanın aksine daha sık görülebilecek tümörlerdir [40].

2.4.2. Etyoloji

Kesin nedeni bilinmemektedir. Ancak myomlar benign hormon bağımlı tümörlerdir. Karşılanmamış östrojen bulunan durumlarda myomların görülme sıklığı artabilmektedir. Ayrıca endojen östrojen düzeyini azaltan ve progesteron düzeyini artıran herhangi bir faktör myom riskini azaltır (örnek olarak gebelik ve oralkontraseptif kullanımı verilebilir) [41].

Leiomyomaların yaklaşık % 40-50'sinde tümör spesifik kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. Bu anomaliler başlıca altı sitogenetik alt gruptan oluşmaktadır. Leiomyomlardaki en sık kromozomal translokasyon t(12;14) (g14-g15;g23-g24) olup karyotip çalışması yapılan leiomyomların yaklaşık %20'inde saptanmaktadır[42].

Bu moleküler değişiklikler tümörün biyolojik davranışını belirler; örneğin, sitogenetik anormalliklerde artma tümörün boyutunda artma ile ilişkilidir [43]. Karyotipi anormal olan myomların DNA içeriği diğerlerine göre düşüktür ve diğerleri gibi GnRH ile tedaviden sonra görülen DNA içeriğinde azalma bu tümörlerde görülmez. Buna dayanarak anormal karyotipi olan myomların steroid hormonların daha az bağımlı olduğu ileri sürülmüştür [44]. Büyük myomlarda t (12;14) anormalliği saptanırken küçük myomlarda delesyon saptanır [45].

Parite ve karyotip değişiklikleri arasında da ilişki saptanmamıştır. Myomların boyutu arttıkça sitogenetik anormallikler artarken, submüköz myomlarda sitogenetik anormallikler belirgin olarak azdır. Submüköz myomlarda progesteron ve östrojen reseptörleri subseröz myomlara göre daha fazladır [44].

Myom etyolojisinde üzerinde en çok durulan konulardan birisi de endokrin teoridir. Bazı myomlar östrojen kullanımı ile büyümekle birlikte deneysel olarak uterus myomlarının östrojen stümlasyonu ile gelişmeye başladığı kanıtlanamamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, myomlardaki östrojen reseptörlerinin konsantrasyonu, bitişindeki normal myometrium kadar ya da ondan hafifçe yüksek olarak saptanmaktadır. Progesteron reseptörlerinin konsantrasyonu ise normal myometriumla göre daha düşük gözlenmektedir. Östrojen ve progesteron reseptörlerinin relatif konsantrasyonu belirgin olarak myomların büyümesini etkilemektedir. Östrojenlerin leiomyomlar üzerindeki etkilerini epidermal growth faktör (EGF) aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Hücre kültürlerinde progesteron, hücre içindeki immünoreaktif EGF miktarını artırmakta, ayrıca östradiol ise hücrelerdeki EGF reseptör miktarını da artırmaktadır (progesteron bu etkiyi göstermez). EGF leiomyom büyümesini kontrol eden önemli bir lokal faktör olarak bildirilmektedir [46]. Östrojen ve progestinlerin etkileri leiomyom gelişiminde birbirini tamamlayıcı gibi görünmektedir [47]. Normal myometriumda östrojen reseptör düzeyleri fluktuasyon gösterse de leiomyomlarda tüm menstrüel siklus boyunca aynı ve yüksek düzeylerde kalmaktadır. Bu durum tümör dokusunun östrojene yanıtı sınırlama kabiliyetini kaybettiğini düşündürmektedir [48]. Yine leiomyom biyopsilerinde 5-alfa androjen konsantrasyonlarında artış olduğunun gösterilmesi, leiomyomların androjene duyarlı tümörler olduğuna işaret etmektedir. Ancak bu hormonlar ile leiomyom arasındaki ilişki östrojenlere göre daha az belirgindir [49].

Etkili diğer faktörlerden insülin-like growth faktör(IGF) hücre çoğalmasını ve büyümesini uyarıcı küçük peptiddir. Hem insan hem de fare uterusundan izole edilmişlerdir. IGF-1 ve IGF-1 reseptörlerinin uterusun içinde en yoğun olduğu yer myometriumdur. Myometrial ve leiomyom hücre kültürlerinde IGF-1'in hücreler için mitojenik olduğu gösterilmiştir.

İnsan myometrium ve leiomyomlarında hem IGF-1 hem de IGF-2 mRNA'sı ekspresedilmektedir. Her iki doku arasında IGF-1 açısından fark yok iken, IGF-2 leiomyomlarda daha yüksek bulunmaktadır. Bu ve reseptörlerde olabilecek farktandolayı myom proliferasyonunun uyarılmış olabileceği öne sürülmektedir [16].IGF-1leiomyom hücre kültürlerinde proliferating cell nuclear antigen(PCNA) indeksinde ve bcl-2 protein ekspresyonunda değişikliğe yol açmakta, hücre sağ kalımı ve proliferasyonunu artırmaktadır. IGF-1 bcl-2 aracılığıyla apoptozu inhibe ederken,PCNA indeksini artırarak proliferasyon potansiyelini artırmaktadır [50].

Heparin bağlayıcı büyüme faktörleri arasında trombosit kaynaklı growth faktör (PDGF), bazik ve asidik fibroblast growth faktör(FGF) , vasküler endotelial growthfaktör(VEGF) ve heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü(HBEGF) yer almaktadır.

Bu faktörler heparine bağlandığı için ekstrasellüler matrikste kalmakta ve burada birbüyüme faktör rezervi oluşturmaktadırlar. Bunlar leiomyomlar için hem mitojenuyarıcı hem de anjiogenezi sağlarlar [16]. Leiomyomlarda en yaygın eksprese olanangiogenik faktörler VEGF ve adrenomedullin'dir. Bunlar normal myometriuma göre leiomyomlarda upregüle olmuşlardır. Adrenomedullin ekspresyonu hem leiomyom hem de myometriumdaki vasküler dansite ve endotelial hücreproliferasyonu ile ilişkili gibi görünmektedir. Bu yüzden adrenomedullin antianjiogenik tedavinin hedefi olarak gösterilmektedir.

TGF-beta ailesi 5 adet dimerik proteinden meydana gelmektedir. Çokfonksiyonlu büyüme faktörleri olan TGF'ler proliferasyon, ekstrasellüler matriks üretimi,diferansiasyon, migrasyon ve adezyonu düzenlemektedir. TGF-beta üç ayrı reseptörü myometrium ve leiomyomlarda eksprese olmaktadır. TGF-beta3 reseptörüleiomyomlarda 5-8 kat daha fazla eksprese olmaktadır.

Uterus myomlarının kassal histogeneze sahip olduğu kabul edilmekte ise de,etyolojileri konusunda kesin bir şey bilinmemektedir. Çoğu araştırmacı, kaynağın

olgun kas öğelerinden değil, olgunlaşmamış kas hücrelerinden geldiği şeklindeki Meyer'ingörüşünü onaylamaktadır[51].Bu görüşe göre, olgunlaşmamış kas öğeleri myomoluşumuna neden olmaktadır. Kan damarlarını çevreleyen kas dokusunda neoplastiknekroz oluşmakta ve bu nekrozdan tümör gelişmektedir.Günümüzde ise myometriumunleiomyoma dönüşümünün normal myometriumun somatik mutasyonları ve lokal büyüme faktörleri ile seks steroidlerinin karmaşık ilişkileri sonucunda geliştiğidüşünülmektedir[43].

2.4.3. Patoloji

Leiomyomlar iyi sınırlı, sert, yuvarlak ve gri beyaz renkte tümörlerdir. Kesit yüzeyinde kabarık ve birbirinin içine girmiş gibi görünürler. Bazı bölgelerindeyumuşama ve sarı-kahverengi renk değişimi görülebilir, bu bölgeler kırmızı dejenerasyon alanlarıdır. İğsi hücrelerden meydana gelen bir tümördür. Hücrelerbirleşerek uzun şeritler oluşturur ve bunlar birbirinin içine girmiştir. Hücrelerinoluşturduğu yapı normal myometriuma benzer. Mitotik figürler nadir olarak görülür[52].Mitoz artışı olmadan atipi ve dev hücreler görülebilir. Tümöretrafındaki hücreler konsantrik olarak düzleşmiştir, etrafındaki fibröz dokudan dolayıkapsüllü olmamasına rağmen kapsüllüymüş gibi görünür (pseudocapsule). Kanlanmatümörün periferinden olur, tümörün merkezi rölatif olarak avaskülerdir. Bu yüzden tümörün merkezinde nekroz ve dejenerasyon görülebilir.



Resim 1: Myomların lokalizasyonuna göre isimlendirilmesi

Myomlar bulunduğu yere göre sınıflandırılırlar [53](Şekil 1). Uterin korpustayerleşenler *intramural* (en sık yerleşim), *subseröz* (peritonun viseral tabakasınınaltında) veya *submüköz* (endometriumda) olabilirler. Uterusta myomlar en sıkolarak korpusta %91.2, ardından istmik bölgede %7.2 ve servikte %2.6 yerleşirler.

İstmik yerleşimli myomlar daha sık olarak ağrı ve üriner semptomlara yol açarlar.*Kugel myomu* ise uterusu diğer tümörlerden farklı olarak simetrik büyüten myomlaraverilen isimdir.(“*Kugel*” almanca top anlamına gelmektedir.) Subseröz ve submüközmyomlar pediküllü ve dolayısıyla hareketli olabilirler. Nadir olarak pediküllüsubmüköz myomlar servikal kanaldan dışarı uzanabilirler. Submüköz myomlarınhepsi semptomatik olmasalar da genellikle semptomatiktirler [52]. Myomların dahanadir görüldüğü diğer yerler arasında serviks, intraligamenter yerleşim, paratubalyerleşim gelir [54]. Bazen pediküllü subseröz myomlar uterustan ayrılır ve başkaintraabdominal organlardan beslenmeye başlarlar, bunlara *parazitik*

myom adı verilir. Bu durum enfarkt ve sonrasında inflamasyona bağılı yapışıklıkların gelişmesiyle açılabilir. Parazitik myomlar barsaklara yapışarak GİS kanamasına neden olabilirler. Parazitik myomlar yaygın olduğunda İntraperitoneal leiomyomatozis (*Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata*) olarak adlandırılır [55]. Peritoneal leiomyomatozis implantları genellikle 2cm den küçüktür ve hemen her zaman genç kadınlarda gebelik, steroid kullanımı gibi östrojenlerin arttığı durumlarda görülür. Bu hastalarda postpartum spontan regresyon bir kuraldır. Retroperitoneal yerleşimli parazitik myomlar ise üreter obstrüksiyonuna yolaçabilirler [56]. Leiomyomlarda vasküler invazyon görülebilir (*intravasküler leiomyomatosis*), vena cava aracılığıyla (*intracaval leiomyomatosis*) sağ atriuma kadar ulaşabilir. Benign metastaz yapan myomlar en sık olarak akciğere yerleşirler [57]. Yapılan X-kromozomu inaktivasyonu çalışmalarının benzer olması nedeniyle akciğerdeki bu tümörlerin uterustan köken aldığını ve lezyonların metastatik olduğuna gösterilmiştir [58]. Leiomyomlar benign tümörler olmalarına rağmen değişik derecelerde meydana gelebilen iskemik nekrozlardan dolayı malign tümörlere benzergörünüm alabilirler. İntravasküler leiomyomatosis intrakardiyak büyüme söz konusu (ise “*benign metastazing leiomyom*” olarak adlandırılır) olmadığında hemenher zaman benign bir durumdur ve bunun düşük gradeli endometrial stromal sarkomlardan ayırımı zor olabilir. Malign benign ayırımında sıklıkla mitotik indeks, sitolojik atipi derecesi, tümör hücresi nekrozu (koagülasyon nekrozu) kullanılır [59]. Mitotik indeksi 5-15 arasında olan tümörlerin bazıları agresif davranış gösterebilir, bu yüzden bunlar “*smooth muscle tumor of uncertain potential*” olarak isimlendirilir. Ayrıca bazı tümörlerde belirgin hücresel atipi görüldüğünde malign davranış görülmez, bunlar ise “*sympplastik leiomyom*” olarak adlandırılır (63). Leiomyomaların ekstrasellüler matriksi çoğunlukla kollajenden oluşur fakat, proteoglikan ve fibronektin de içerirler. Tip I kollajenin tip II kollajene oranı yüksektir. Proteoglikanlar leiomyoma hücreleri arasında hidrate alan yapılarıdır. Fibronektin leiomyoma hücreleri ve ekstrasellüler matriks arasında adezyona aracılık eden glikoproteindir. Leiomyomalarda en sık gözlenen değişiklik; *hyalendejenerasyon*dur. Zamanla sıvı içeren alanlar ve sıvı ya da jelatinöz materyal içeren kistik kaviteler oluşur. Sonrasında kan akımında azalma ve iskemik nekroz gelişir; kalsiyum, fosfat ve karbonatlar leiomyomada depolanır. Bu kalsiyum

depolanmalarıtümörün periferinde ise, leiomyoma kalsifik kisti andırır. Dejeneratif değişiklikdevam ederse leiomyomada solid kalsifikasyon oluşur ve “*rahim taşı*” olarak isimlendirilir. Kalsifiye leiomyomalar yaşlılarda, zencilerde ve saplı subseröz leiomyomalarda daha sık görülür [1]. Hyalin dejenerasyon sarkomlarda görülenkoagülasyon nekrozuyla karıştırılmamalıdır [14]. Leiomyomalarda enfeksiyonlasonuçlanacak değişiklikler görülebilir. Uterin kaviteye veya vajene protrüze olansubmüköz leiomyomalar en sık enfekte olanlardır. Saplı submüköz leiomyomalarendometriumdan çıkarak, yüzeyle ülsere ve enfekte olur. Endometrit oluştuğuzaman tüm uterus tutulabilir. Mikroskopik veya bariz apseler gözlenebilir.Enfeksiyon etkeni *streptokoklar* ve *bakteroides fragilis*dir. Parametrit, peritonit ve septisemi ile sonuçlanabilir [1]. Leiomyomalarda ki enfeksiyöz değişiklikler(*pyomyoma*) daha çok gebelik ile ilişkili veya postmenapozal dönemdedir. Myomlarda gebelik ve sonrasında oluşan kanama ve nekrozun pyomyom gelişiminezemin hazırladığı öne sürülmüştür [60]. Kan akımındaki engelle bağlı leiomyomalarda nekroz oluşabilir. Sıklıkla subseröz saplı leiomyomaların kendietrafında dönmesi sonucu oluşur. Nekroz bazen büyük tümörlerin ortasında kötü kandolaşımı nedeniyle de olabilir. Nekrotik leiomyoma koyu renkli ve içi hemorajiktir.Buna *kırmızı* ya da *karneöz dejenerasyon*denir ve özellikle gebelikte gözlenir.Tümörün hızlı büyümesi nedeniyle kan dolaşımının yetersizliği sonucu oluşur [1].Gebelerin %0.1-3.9 kadarında myom görülebilir ve bunlarında %10 kadarındakırmızı dejenerasyon vardır [61]. Oldukça önemli, fakat nadir görülen dejenerasyonşekli *sarkomatöz dejenerasyon*dur. Leiomyomada sarkom insidansı oldukça farklırapor edilmiştir. Montague ve arkadaşlarının 13.000 leiomyomalı olguda yayınladığıinsidans %0.29’dur [1, 62]. Sarkomatöz değişikliğin gerçek sıklığını bulmakoldukça zordur. Mikroskopik leiomyomalar oldukça yaygın görülürler ve bu olgularsıklıkla cerrahi yöntemle tedavi edilmezler. Uterin sarkom tanısını koymak oldukçazordur. Bazı patologlar mitoz sayısına bakarak karar verirler. 10’luk büyütmede tüm tümör alanında beşten daha az mitoz varsa bu tümör benign olarak değerlendirilir.

10'luk büyütmede mitoz ondan fazla ise malign olarak değerlendirilir. Diğerpatologlara göre; mitoz sayısı önemlidir, fakat nükleer hiperkromazi, nükleerpleomorfizm ve dev hücrelerin bulunması da tanıda gereklidir [1].

2.4.4. Klinik

Leiomyomalar çok çeşitli semptomlara neden olmasına karşılık, çoğunlukla asemptomatiktir. Uterin leiomyomalı olguların %50'sinden az bir kısmı semptomatiktir. Semptomlar tek olabileceği gibi, birden fazla da olabilir. Semptomlar tümörün lokalizasyonuna, büyüklüğüne ve leiomyomaların sayısına bağlıdır. Uterin leiomyomalı olgularda görülen semptomlar tablo 1'de gösterilmiştir.[5].

Tablo 1: Leiomyomda semptomlar

Leiomyomda semptomlar	
-Anormal uterin kanama	-Disparoni
-Dismenore	-İnfertilite
-Pelvik basınç hissi	-Tekrarlayan gebelik kayıpları
-Kabızlık	-Erken doğum
-Sık idrara çıkma	-Abdominal distansiyon

2.4.4.1. Anormal Uterin Kanama

Anormal uterin kanama, leiomyomalı olguların %40'ından fazlasında gözlenmektedir [63]. Anormal uterin kanama menstrüel kan miktarında artma, süresinde uzama veya sıklığında artma şeklinde olabilir. Ayrıca aşırı kan kaybına bağlı olgularda demir eksikliği görülebilir [1]. Anormal kanama *submüköz leiomyomalarda* daha sık ve ciddi olmasına karşılık, *intramural* ve *subseröz leiomyomalarda* da görülür. Submüköz leiomyomalar menstrüasyon süresince kanayabilecekleri gibi, tümör üzerindeki endometriumun konjesyonu, ülserasyonu venekrozu nedeniyle menstrüasyon aralarında da kanama görülebilir. İntramural leiomyomaların endometrial kaviteye doğru ilerlemesi de menorajiye neden olabilir.[1]. Uterin leiomyomaların anormal kanamaya neden olmasını açıklayan çeşitli mekanizmalar vardır. Normal uterusda endometrial yüzey alanı 15 cm²'dir. Leiomyoma varlığında

endometrial yüzey alanı 200 cm² kadar genişler. Endometrial yüzey alanı ile kanamanın ciddiyeti arasında korelasyon gösterilmiştir [1, 64].

Yine; submüköz leiomyomalara komşu endometrial dokuda hiperöstrojenik ortam oluşturarak, endometrial hiperplazi ve endometrial polipe nedenolabilmektedir. Leiomyoma myometriumun kontraksiyonunu etkilediği gibi, endometriumun bazalinde yer alan spiral arteriollerin de kontraksiyonunu etkiler[1]. Miller ve Ludovici, uterin leiomyomaların disfonksiyonel uterin kanama ve anovulasyonla birlikte görüldüğünü ileri sürmüşlerdir[65]. Sampson ilk kez 1913 yılında uterin leiomyomaların kanlanması ve bunun uterin kanamada etkisini araştırmıştır. Daha sonra yapılan çalışmaların sonucunda uterin leiomyomalı olgularda endometrial venüler ektazi saptanmıştır. Myometriumda bulunan tümör vasküler obstrüksiyona neden olur. Bu olay endometrium ve myometriumdaki venilerin proksimalinde konjesyon oluşturur. Trombozis ve endometriumdaki genişlemiş venilerin sonucunda ağır kanamalar gözlenir [66]. Primer menorajide prostaglandinler önemli rol oynamaktadır. 6-keto-prostaglandin F1 alfa (6-keto- PGF1 α), prostasiklin (PGI₂) metabolitleri, tromboksan B₂ (TXB₂) ve tromboksan A₂(TXA₂) normal menorajik endometriumda üretilirler. Bununla birlikte, menorajili olgularda TXA₂ ve PGI₂ arasındaki denge bozulmuştur. TXA₂ eksikliğine bağlı olgularda kan kaybı gözlenir. İbuprofen primer menorajili olgularda kan kaybında azalmaya neden olur. Fakat leiomyomayla birlikte olan menorajiyi azaltmaktan yetersiz kalabilir. Bu bulgu, uterin leiomyomalarla birlikte olan menorajilerde diğer uterin faktörlerin prostaglandinlerden daha önemli olduğunu düşündürmektedir [1, 67]. Postmenopozal kanamanın gözleendiği pek çok olguda bimanuel muayene ile uterin leiomyoma tespit edilmiştir. Menstrüel hayattaki kadınlarda kanama yapmayan leiomyomalar, submukozaya ilerleyerek postmenopozal dönemde kanamaya nedenolabilirler. Bu durum menopozda oluşan myometrial atrofi ve uterin duvarda incelmeye bağlı görülebilir. Leiomyomanın çevresindeki myometrium da incelmıştır. Böylece menopozdan önce intramural olan leiomyoma menopozdan sonra submüköz pozisyona gelir. Ülser olarak kanamaya neden olabilir. Postmenopozal kanama ile birlikte uterin leiomyomanın büyümesi malign değişikliği gösterebilir. Bu durumda leiomyomanın çıkartılması gerekmektedir [1]. Ağır kanaması olan leiomyomatozisli olgularda leiomyoma lokalizasyonu sıklıkla *submüközdür*.

Leiomyomaların yaklaşık%5'i submüközdür ve tedavisi oldukça zordur [63]. Bu olgularda palpasyonla leiomyoma veya uterusun normalden büyük olduğu tespit edilir. Yapılan küretaj sonrasında submüköz leiomyoma tespit edilebilir. Küretaj sonrası tespit edilemeyen submüköz leiomyomalarda tanı için histerosalpingografi, konvansiyonel transvajinal ve transabdominal ultrasonografi, sonohisterografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemi (MRI) ve histeroskopi yapılabilir. Bu yöntemler içerisinde sonohisterografi submüköz leiomyomanın boyutunu, intrakaviter, intramural büyümeyi ve uterinkavite içerisindeki yerini saptamada prediktif değeri %100 olan, oldukça sensitif ve spesifik bir testtir [1, 68].

Semptomatik olan tümörler tedavi edilirken diğerleri takibe alınır ve yılda iki defa değerlendirilir. Hastalarda endometriozis, endometrial hiperplazi, endometrial polip, endometrial kanser gibi lezyonların bulunabileceği akılda tutulmalıdır. Myomu olan hastalarda intermenstrüel lekelenme görülebilir. Myomlar rekürren abortuslara sebep olabilir ve hastaların %27.5'inde infertilite bulunabileceği unutulmamalıdır [69].

2.4.4.2. Pelvik Basınç Hissi

Leiomyomanın pelvik organlara bası yapması tedavi endikasyonudur. Bubasidan en çok mesane etkilenir. Basıya bağlı olarak yetişememe, sık idrara çıkma ve bazen de idrar inkontinansı görülmektedir. Hatta akut idrar retansiyonu ve overflow inkontinansa neden olarak ameliyatı gerekli kılar. Bu etki leiomyomanın hızlı büyümesine bağlı, mesane boynunun ve üretranın pubik kemik arasında basıya uğraması sonucudur. Daha sıklıkla üç aylık gebelik haftasında olan tümörler Douglasa hapsolurlar, serviksi üretraya doğru iterek idrar akımında tıkanıklık oluştururlar. Büyük pediküllü submüköz leiomyomalar vajeni doldurup üretrayı simphysise bastırarak idrar retansiyonuna neden olurlar [1].

Büyük leiomyomalar levator hiatusu genişleterek ve ürogenital diafragmaı zayıflatarak, mesane tabanının ve üretra posteriorunun protrüzyonuna neden olabilir. Her iki durum da göreceli olarak sıktır. Leiomyomalarda görülen stress inkontinansı açıklar (77).

Uterusun anterior duvarında bulunan leiomyomalar mesaneye bası yaparak, sık idrara çıkmaya neden olabilir. Eğer anatomik basınçla birlikte inkontinans da görülüyorsa, bu durum leiomyoma uteriye bağlı intravezikal basınçta artma sonucu olabilir. Basınca bağlı sessiz üretral obstrüksiyon multipl büyük leiomyomalarla bağlı uterus

büyümelerinde sık rastlanan bir komplikasyon değildir. Simetrik oluşan uterusin büyüme tüm pelvisi doldurarak, üretere bası yapabilir. Buna rağmen bu sık görülmeyen komplikasyon, uterusdaki tümörün lokalizasyonuna bağlı oluşabilir. Eğer

enfeksiyon veya böbrekte parankimal hasar yoksa, bu anatomik değişiklikler tümörün çıkartılmasıyla tamamen düzelir. Bununla birlikte; eğer leiomyomanın neden olduğu üriner obstrüksiyon ihmal edilirse, *üremi* görülebilir. Tümörün çıkartılması ve obstrüksiyonun giderilmesi böbrek fonksiyonunun tekrardüzelmesinde oldukça önemlidir. Uterin leiomyoma nedeniyle oluşan kronik mesane boynu obstrüksiyonu, mesane duvarının incelmeye ve mesanede büyümeye yolaçar. Gerçekten ihmal edilmiş olgularda, mesane tüm alt abdomen girişini doldurarak

cerrahi girişim sırasında yaralanabilir. Barsak semptomları, mesane semptomlarından daha az sıklıkta gözlenir. Rektuma bası yapan leiomyomalar konstipasyona neden olabilir veya varolan konstipasyonu ağırlaştırabilir. Subseröz saplı leiomyomalarla ince barsaklar birbirlerine sarılarak, aralıklı ince barsak obstrüksiyonuna neden olabilirler [1]. Bununla beraber nadir olarak dev myomlar bilateral üreterlere bası yaparak böbrek fonksiyonlarını bozabilirler. Bası genellikle tek taraflı olup sağdadır (çünkü solda sigmoid kolon üreteri korur.). Myomlar bası sonucu pelvis damarlarında *tromboza* yol açabilirler. Trombozun sebebi bası yada dokü tromboplastinin lokal salınımıdır [70]. Pelvik damar basısına bağlı bu hastalarda *akciğer embolisi* gelişebilir ve ölüme kadar gidebilir [71].

2.4.4.3. Ağrı

Sık bir bulgu olmayıp dolaşımın tıkanması veya enfeksiyon sonrası tümör içeresindeki dejenerasyon nedeni ile pedinküllü tümörlerin torsiyonu sonucu olabilir [72]. Myomlar ayrıca dismenore tarzında, kramplara benzer ağrılara da yolaçabilirler. Pediküllü submüköz myomlar veya serviksten dışarı sarkanlar bu şekilde ağrıya yol açabilirler. Bu tarz myomlar “*myoma nascens*” olarak isimlendirilirler [73]. Leiomyomanın akut karneöz veya kırmızı dejenerasyonu reproduktif hayat boyunca pek çok periyotta görülür, fakat ağrıya en sık *gebelik süresince* neden olur. Bununla birlikte, sık rastlanan hyalen ya da kistik dejenerasyonlar ağrıya neden olmaz [1].

1.1.4.4. Hızlı Büyüme

Uterin leiomyomalar hızlı büyüyorsa cerrahi yaklaşım için endikasyondur. Premenopozal bir olguda hızlı büyüme nadiren *sarkom* nedeniyle olabilir. Fakat yapılan çalışmalarda; premenopozal hızlı büyüme ile sarkom arasında bir ilişki olmadığı, hızlı büyümenin gebelik ve yüksek doz östrojen içeren doğum kontrol hapları ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Ek olarak postmenopozal olgularda hızlı büyüme maligniteyle ilişkili olabilir. Bu malignite uterin leiomyomanın sarkomatözdeğişikliğinden olabileceği gibi; uterin büyümeye neden olan endometriumkarsinomu veya sarkomu nedeniyle ya da östrojen salgılayan over tümörlerisebebiyle de olabilir. Malignite olmasa da, bütün postmenopozal olgularda maligniteyi düşünüp operasyondan önce *dilatasyon ve küretaj* yapılmalıdır[1]. Hızlı büyüme; bir yıl veya daha az sürede, 6 ve daha fazla gestasyonel haftabüyükliğünde büyüme olarak tarif edilmiştir[5].

2.4.4.5. Gebelikle İlişkili Komplikasyonlar

Uterin leiomyomlar gebe kadınların %0.1-3.9'unda görülebilir. Gebelik sırasında bu myomların %80'i aynı kalır veya küçülür [74]. Hastaların %80'nin detek bir myom bulunur. Bu hastalarda abortus imminens, preterm eylem, abruptioplacenta, pelvik ağrı, erken membran rüptürü, makat prezantasyon veya fetal malprezantasyon, eylem komplikasyonları (uterin inertia, placenta retansiyonu, postpartum kanama) artmış olarak görülebilir [13]. Hastalarda en sık görülen antenatal komplikasyon *malprezantasyondur* (bu hastaların çoğunda myom 6cm den büyüktür) [61]. Uterin leiomyomatozusta spontan abortus sebeplerine yönelik değişik mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bu mekanizmalar; uterin kan akımında bozukluk, endometrium kan akımında değişiklikler, uterin irritabilite, gebelik boyunca leiomyomanın dejenerasyonu veya hızlı büyümesi, büyüyen placenta ve fetusun büyümüş uterin kaviteye uyumunda zorluk, kötü endometrial gelişmenin uygun implantasyona ve plasental büyümeye engel olmasıdır. Submüköz leiomyomanın müzindeki ince ve kötü vaskülarizasyonu olan endometriumda implantasyon yetersizdir. Böyle bir ortamda placenta ve embriyonun uygun büyümesi ve gelişmesi imkansızdır. Ayrıca uterin leiomyomalı olgularda, iki kat artmış sıklıkta *malform fetus* olduğu bilinmektedir [1]. Leiomyoma sekonder spontan abortus insidansı net olarak bilinmemektedir ancak leiomyomu olan gebelerde yaklaşık 2-3 kat artmış *spontan abortus* riski vardır. Myomektomiden önce spontan abortus

insidansortalama %40 iken myomektomiden sonra %20 dir [75]. Saplı subserözleiomiyomaların torsiyonu sonucu infarktüs gelişimi gebelikte oldukça sıktır. Leiomyoma pelviste obstrüksiyon ve disfonksiyonel doğuma neden olarak,prezentasyon anomalilerine yol açar. Uterin alt segmente yerleşmiş submüközleiomiyomalar plasentayı tutarak, plasentanın elle çıkartılmasını gerektirebilir. Ayrıca submüköz leiomiyomalarda ciddi postpartum hemoraji görülebilir ve hemorajikontrolü için histerektomi gerekebilir. Uterin leiomiyomatozuslu pek çok hasta gebekalmada zorluk yaşamaz ve gebeliklerini terme kadar taşımakta zorluk çekmezler.

Tek problem uterin leiomiyomanın yeri nedeniyle uterin büyüklüğün gestasyonel yaş olarak değerlendirilmesinin zorluk olabilir (85). Myomu olan gebelerde önemli bir durum;myomun çıkarılıp çıkarılmamasıdır. Kanada obstetrik ve Jinekoloji Cemiyetigebelerde myomektomiye kesinlikle önermemektedir, tek istisna pedikülü 5cm denküçük semptomatik *subserozal myomlardır*[74].

2.4.4.6.İnfertilite

Myomlara bağlı subfertilite nedenleri (Tablo 2) de gösterilmiştir.Myomlar infertilitenin %2-3'ünden sorumludurlar. Myomlu olgularda gebelikoranlarına daha düşük rastlanır.Fakat birçok hastada infertilitenin direk sebebi myomlar değildir, eğer myom fallop tüplerine bası yapıyorsa, uterin kavitenindüzenini bozuyorsa; tubal transportu ve endometrial fonksiyonu etkileyip infertiliteye neden olabilirler[52]. Vollenhoven ve arkadaşları uterin myomlara bağlıinfertilitesi olan 20 hastada postmyomektomi gebelik oranlarını %50 olarakbelirlemiştir [76]. Günümüzdeki bilgiler ışığında, 5cm den büyük myomlar, servikseve tubal ostiumlara yakın myomlar,uterin kaviteyi bozan myomlar; fertilizasyonusağlamak için tedavi edilebilir[74].

Tablo 2: Myomların subfertilite etkileri

Myomların subfertilite etkileri

-Disfonksiyonel uterin kontraktilite

-Fokal endometrial vasküler bozukluk

-Endometrial inflamasyon

-Vazoaktif maddelerin sekresyonu

2.4.4.7.Diğer Semptomlar

Uterin leiomyomalar uterin *inversiyon* ve *ascitese* neden olabilirler.Subserozal leiomyomaların serozal yüzeylerindeki genişlemiş venlerinin rüptürünebağlı ani intraperitoneal hemoraji görülebilir. Uterin leiomyomalarda kronik kankaybına bağlı sıklıkla *demir eksikliği* görülmesine rağmen, bazen *polisitemi* değerülebilir. Polisiteminin etiyolojik nedenleri tümör içerisinde arteriovenöz şantlar veekstramedüller hematopoez adalarıdır. Ayrıca tümör üretere bası yaparak renalparankimal basınca neden olursa eritropoezi uyarabilir. Bir başka neden, uterinleiomyomaların eritropoietin aktivitesinin olmasıdır. Polisitemi olan olgularhisterektomi ile tedavi edilir [1].

2.4.5. Tanı

Kesin tanı biyopsi veya cerrahi sonrasında yapılan patolojik incelemeylekonulmasına rağmen her myom vakası için bu durum şart değildir.Birçok vakada tanıpelvik muayene ve ultrasonografi ile konur [52]. Transvajinal ultarasonografininmyom tanısındaki sensitivitesi %99, spesivitesi %91 civarındadır [77]. Submukozalmyomların saptanmasında en iyi yöntemler arasında histerosalpingografi, salininfüzyon ultrasonografi ve histeroskopi yer alır [52]. Endovajinal ultrasonografikmuayene altında yapılan endometrial kaviteye aralıklı salin infüzyonu(sonohisterografi), submüköz ve intrakaviter leiomyomaların saptanmasındakullanılan metottur. Bunun dışında hiçbir görüntüleme yöntemi endometrial poliplerile intrakaviter leiomyomaları birbirinden ayıramaz[1].

Unutulmaması gerekennokta anormal uterin kanaması olan hastalarda altın standard tanısal yöntemMRI dır[52].

MRI ayrıca leiomyomların diğer pelviktümörlerden ayırımındada önemlidir [78]. MRI leiomyomların adenomyozistenayırımında da oldukça güvenlidir [79].

2.4.6. Ayırıcı tanı

Myomlarla karışabilen durumlar tablo 3’te gösterilmiş [11] olup, mutlaka akılda tutulması gerekir.

Tablo 3:Myomlarda ayırıcı tanı

Myomlarda ayırıcı tanı
-Gebelik
-Adenomyozis
-Kanser
-Myometrial hipertrofi
-Subinvolüsyon
-Konjenital Anomaliler
-Tubo-ovaryan kitleler

2.4.7. Tedavi

Leiomyomlar asemptomatik ise takip edilebilirler, semptomatik oldukları zaman tedavi:

- I. Hastanın yaşına
- II. Hastanın üretkenliğine
- III. Hastanın uterusunu muhafaza etme arzusuna
- IV. Myomun büyüklüğüne
- V. Myomun lokalizasyonuna
- VI. Hastanın semptomlarının şiddetine
- VII. Hastanın daha önce tedavi görüp görmediğine, bakılarak karar verilir [80].

Uterus leiomyomlarında tedavi gözlem medikal tedavi; progesteronlar, mifepriston, tamoksifen, raloksifen, danazol, GnRH analogları cerrahi tedavi (histereskopik, laparaskopik, laparotomi) olarak sınıflandırılabilir.

2.4.7.1.Gözlem

Leiomyomların önemli bir kısmı asemptomatikler ve yavaş büyürler.Küçük ve orta büyüklükte olup asemptomatik olan leiomyomlar 6-12 ayda bir yapılan pelvik muayene ve TV-USG ile takip edilebilirler [80].

2.4.7.2.Medikal Tedavi

2.4.7.2.1 GnRH agonistleri ile tedavi

GnRH analogları leiomyomaların tedavisinde pre ve postoperatif kullanılır. GnRH agonistleriyle tedavinin amacı *medikal ooforektomi* ve *medikal menopozdur*.

Hipogonadotropik duruma bağlı olarak sıcak basması, uykusuzluk, baş ağrısı, vajinal kuruluk, artralji, miyalji ve emosyonel bozukluklar gibi semptomlar sıktır. Bu yan etkiler tedavi kesilmesini takiben 3-6 ay arasında kendini sınırlar ve azalır [81].

GnRH, hipotalamus tarafından salınan bir peptittir. Pulsatil olarak salınır. LH ve FSH salınımını uyarır. GnRH-a, GnRh'nın moleküler yapısında 6 veya 10'uncu aminoasit pozisyonunda değişiklik yapılarak üretilir. Bu yeni bileşik GnRH reseptörlerine yüksek affinite gösterirler ve yarılanma süresi 80-480 dakika gibi daha uzundur. Analoglar oral verilince GİS deki yüksek peptidaz tarafından hızla yıkılma uğrar, bu nedenle parenteral kullanılır. GnRH veya uzun etkili analogları devamlı şekilde verildiğinde; tedavinin başlangıcında çok kısa bir süre gonadotropinlerin salınımı artar (flare up etki) ki bunu pitüiter GnRH reseptörlerinin (down regülasyon sonucu oluşan) desensitizasyonu takip eder. Sonuçta LH ve FSH salınımında azalır ki bu durum 1 -3 hafta sonra hipogonadotropik hipogonadizme yol açar. Buyalancı menopozal hipoöstrojenizm durumu; aşırı büyümüş leiomyom veya kanama ile ilgili semptomlarda azalma veya ortadan kalkışa yol açacaktır [49]. GnRH-a ile 3-6 aylık tedaviyi takiben hem leiomyom hem de uterus volümünde %35 -61 oranında azalma olduğu ortaya konmuştur [49, 82]. GnRH agonistleriyle 6 aylık tedavide trabeküler kemik dansitesi ayda %1 azalır. Bu azalma kalıcı olabileceği gibi, bazen geri dönüşümlü olabilir [83]. Olguların 2/3'ünde amenore gelişir. GnRH-a ile tedavinin kesilmesini takiben uterus sıklıkla haftalar içinde süratle tedavi öncesi volüme döner. Tedavinin kesilmesini takiben 4 - 10 hafta içinde menstürasyonlar başlar [49]. GnRH agonistlerinin cerrahi tedavi öncesi kullanımı, ameliyat süresinde kısaltmaya, kan kaybında, vertikal insizyonda ve hastanede kalış süresinde azalmaya neden olur. Fakat GnRH agonistleri leiomyomalarda yumuşamaya neden olarak enükleasyonu zorlaştırabilir. Bu durum laparoskopik myomektomide operasyon süresini uzatabilir [84]. Rutin kullanımda pahalı olması ve yan etkilerinin varlığı nedeniyle seçilmiş olgulara uygulanmalıdır [76, 85]. Bu arada tedaviyi takiben leiomyoma boyutunun tekrar büyüyeceği, uterusun tedavi öncesi boyutlara ulaşabileceği ve leiomyomaya bağlı semptomların geri dönebileceği akıldatılmalıdır [86, 87].

2.4.7.2.2. Hormonal olmayan tedavi

Nonsteroidal antiinflatuar ilaçların (mefenamik asit gibi) ve antifibrinolitik ajan traneksamik asitin menorajinin tedavisinde ilk basamak olduğu savunulmaktadır.Menstrüel kan kaybını traneksamik asit yaklaşık %50, mefenamik asit üçte bir oranında azaltır. Bununla birlikte menstrüel kramplarınazalmasına da yardımcı olur[88].

2.4.7.2.3. Oral hormonal tedavi

Uterin leiomyomaların semptomatik tedavisinde oral kontraseptif haplarkullanılmaktadır. Menorajinin tedavisinde 30-35 µgr etinil östradiol içeren oralkontraseptifler kullanılabilir. Düşük doz oral kontraseptifler leiomyoma boyutundabüyümeye neden olmadan, menstrüel kan kaybını önemli ölçüde azaltır vehematokrit değerlerini önemli ölçüde yükseltir [81]. Norethisteron ve duphaston gibiprogestinler siklusun sekretuar fazında etkili olmamalarına rağmen, 21 gün süreklıkullanıldıklarında menorajide etkilidirler. Ani kanama, meme hassasiyeti, kilo alımı,libidoda azalma ve depresyon gibi yan etkiler tedavi uyumunu azaltır. Etkileriniendometriumda büyüme ve gelişimi inhibe ederek gösterirler. Böylece kan kaybıönemli derecede azalır [89].

2.4.7.2.3.1.Danazol

17 æethinyl-testosteron'un derivesi olup sentetik bir steroiddir. Başlıcaandrojenik etkilidir [49].Günlük 400 mg danazolun uterus boyutlarını azalttığı vehematokrit düzeylerini arttırdığı bulunmuştur [90]. Virilizan ve maskülinizan yan etkileri görülmektedir. Görülen yan etkilerinden dolayı danazol tedavide tercihedilmemektedir [89]. Gestrinon; antiöstrojen ve antiprogesteron özellikleri olansentetik ethinil nortestosteron türevidir. Bu ilacın 6 ay-1 yıl süreyle kullanımınınleiomyomaları gerilettiği görülmüştür. En iyi sonuçlar ilaç intravajinaluygulandığında elde edilmiştir. Orta dereceli androjenik yan etkileri olmasınarağmen iyi tolere edilebilir [91, 92].

Mifepristone (Ru 486): Antiprogesterone,antiglukokortikoid ve hafif antiandrojenik etkisi olan sentetik bir steroidtir. Murphyve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada semptomatik leiomyomları olan 10 hastaya12 hafta boyunca günde 50mg verilmesi durumunda leiomyomların kitlesinde, 4hafta sonra %21, 8hafta sonra %39 ve tedavinin sonunda yaklaşık %50 azalmaolduğu saptanmıştır. Levonorgestrel

salgılayan intrauterin araç menstrüel kankaybını etkili bir şekilde azaltarak cerrahi tedaviye alternatif olarak kullanılabilir[69].

2.4.7.2.3.2. Selektif östrojen-reseptör modülatörleri: (Tamoksifen ve Raloksifen)

Yeni bir sınıf bileşik olup östrojen reseptörlerine bağlanırlar ve doku spesifik agonist veya antagonist aktivite gösterirler. Preklinik çalışmalarda hem tamoksifen hem de raloksifenin, tümör insidansında %40-60 gibi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir [93].

2.4.7.3. Cerrahi Tedavi

Semptomatik leiomyomaların asıl tedavisi cerrahidir. Kadının çocuk isteğine bağlı olarak ya *histerektomi* ya da *myomektomi*dir. Tüm cerrahi prosedürlerde olduğu gibi, cerrahi tedavi uygulama kararı kişisel risk-yarar değerlendirilmesi temelinedayanmalı, asıl göz önünde bulundurulması gereken de gelecekteki fertilité isteğiolmalıdır [94].

Leiomyomalarda cerrahi tedavi yöntemleri:

I) Laparoskopik yaklaşım:

1. Laparoskopik supraservikal histerektomi
11. Laparoskopi eşliğinde total abdominal histerektomi
111. Myomektomi

II) Abdominal yaklaşım:

1. Supraservikal histerektomi
11. Total histerektomi
111. Myomektomi

III) Vajinal yaklaşım:

1. Histerektomi
11. Myomektomi olarak gruplandırılabilir.

Myomektomi leiomyoma tedavisinde çok sık tercih edilen bir yöntemdir. Çoklu insizyon olmasına rağmen, myomektomi sonrası gebeliklerde uterin fonksiyonlar korunmuştur. Gebelik sırasında rüptür oranı % 1 olarak belirtilmiştir[95]. Geçmişte, myomektomiye bağlı operatif morbiditenin histerektomiden fazla olduğuna inanılırdı. Ancak yapılan çalışmaların çoğunda histerektomiler ile karşılaştırıldığında: a- Myomektomilerde, cerrahiye takiben febril morbidite insidansı azalmaktadır [96, 97].

b- Myomektomilerde en büyük risklerden biri kan kaybıdır. Uterin arterlere turnikekonarak veya lokal vazopressin kullanımı ile kan kaybı en aza indirilebilir vedolaysıyla daha az kan transfüzyon ihtiyacı olur [96].

c- Myomektomi esnasında veya hemen myomektomiye takiben kan transfüzyon riskiyaklaşık olarak %15 olarak hesaplanmıştır [82].

Ancak intraoperatif kan kaybının, hem histerektomi hem de myomektomi yapılangruplarda; uterus büyüklüğü, cerrahinin süresi ve myomektomi grubunda da çıkarılanleiomyom sayısı ile korelasyon gösterdiği gözden kaçmamalıdır. Bütündünyada semptomatik leiomyomların sık tedavi şekli *histerektomidir*[98].

Vajinal ve abdominal histerektomiler karşılaştırıldığında; vajinal histerektomiyapılan olgularda febril mortalite ve transfüzyon gerektiren kanama daha az olupolguların hastanede kalış ve iyileşme süreleri daha kısadır [82].

Güncel eğilim laparoskopik asiste vajinal histerektomi (LAVH) yapmaktır. Dorseyve ark. klinik karakteristikler, sonuçları ve tedavi maliyeti yönünden LAVH vajinalhisterektomi ve abdominal histerektomi yaptıkları olguları karşılaştırmışlardır. Araştırmacılar LAVH'nin daha az invazif bir işlem olduğunu ve hastanede kalışsüresini kısalttığını, ancak maliyetinin daha yüksek olduğunu saptamışlardır [99].

2.4.7.4.Diğer Tedaviler

2.4.7.4.1. Myolizis ve Kriomyolizis:

Lazer veya bipolar iğne uçlu elektrotlarla leiomyom kan dolaşımınıninkoagülasyonu ve sonuçta leiomyomda küçülme olmasıdır [100, 101].Ancak işlem ile ilgili 2önemli sorun olup, ilki postoperatif adezyon oluşumu;puncture sayısı ve sonuçta serozada oluşan nekroza bağlı olup %100'orandaoluşabilir.Diğeri Myolizis yapılan uterus duvarının sağlamlığıdır. Myolizisi takibenhastalarda gebelik esnasıda rüptür riski olabilir[102]. Bu nedenle gebelik arzusuolanda yapılmamalıdır [103].

2.4.7.4.2. Uterin arter embolizasyonu (UAE)

UAE myometrium ve leiomyomları farklı farklı etkiler. Her iki uterin arterinembolizasyonu leiomyom büyüklüğünde dramatik bir azalmaya yol açarkenmyometrium üzerinde olumsuz bir etki göstermez. Bu farklı cevap, myometrium veleiomyomların vasküler beslenmeleri arasındaki farktan kaynaklanmaktadır. Uterinleiomyomlar hemen daima uterin arterden beslenirler ki

bu da UAE' nünü geçerlikılmaktadırlar. Dahası leiomyom olması uterin arterlerin çapını arttırır. Bu durum da embolizasyon için yaklaşımı kolaylaştırır [104]. Günümüzde UAE; semptomatik olupta histerektomi veya myomektomi istemeyen olgularda, daha önce başarısız myomektomi geçiren veya medikal tedavi alanlarda alternatif bir seçenektir [104, 105]. Yapılan çalışmalar UAE ile olguların %85 - 96'sında myomla ilgili semptomlarda tam bir düzelmenin olduğunu ve ilave bir cerrahi müdahaleye gerek kalmadığını ortaya koymuştur [104, 106]. Seri pelvik USG muayeneleri ile uterus volümünde rapor edilen azalma %40-50, leiomyom volümündeki azalma ise %44-61'dir [104, 106, 107]. Ancak işlemi takiben şiddetli iskemiye bağlı orta derecede veya şiddetli, kramp benzeri pelvik ağrı olabilir. Hedef organın embolizasyonunu takiben uterus enfeksiyonu, uterus perforasyonu, seksüel disfonksiyon ve ölü leiomyom dokusunun vajinal yolla atılması gibi komplikasyonlar olabilir [104].

2.5.LEİOMYOSARKOM

Leiomyosarkomlar uterin malignansilerin %1-3' ünü ve uterin sarkomaların 1/3'ünü temsil etmektedir. Uterusun yaklaşık her 800 düz kas tümörlerinden birisi Leiomyosarkomdur [108]. Ortalama görülme yaşı 43-53'tür. Premenopozal hastalarda prognoz daha iyidir. Parite ile ilişkisi yoktur ve ek hastalıklar MMT'lere oranla daha az görülür. Hastaların % 4'ünde öyküde pelvik radyoterapi alımı mevcuttur. Aslında benign myomlarla sarkomların birbirlerinden bağımsız geliştiği düşünülürken beraber uterin leiomyomların %0.13-0.83'ünde sarkomatöz değişim olduğu belirtilmektedir [109, 110].

İlk semptom ve fizik muayene bulgusu kitledir. Vajinal kanama veya ağrıda tespit edilebilmektedir. Postmenopozal hızla büyüyen kitlelerde şüphelenilmelidir. Endometriyal biyopsi ile tanı olguların ancak üçte birinde konulabilmektedir ve bunlar genellikle submüköz yerleşimli olanlardır. Hastaların % 50- 75'inde tek bir lezyon vardır ve % 70'inde intramural, %20'sinde submukozal ve % 10'unda subserozal yerleşim saptanmaktadır. Servikal tutulum leiomyomlara göre daha siktir. Leiomyomlarla LMS'lar arasındaki farklar Tablo 4'te gösterilmiştir [111].

Tablo 4: Leiomyom ve Leiomyosarkom ayırıcı tanısı

ÖZELLİK	LEİOMYOM	LEİOMYOSARKOM
---------	----------	---------------

<i>Sayı</i>	>1	1 (%50-75)
<i>Çap</i>	<10cm	Genellikle >10cm
<i>Tümör sınırları</i>	Regüler ve düz	İrregüler ve belirsiz
<i>Kesit yüzeyi</i>	‘Whorled’	Yumuşak
<i>Renk</i>	Beyaz	Sarı/açık kahverengi
<i>Kanama</i>	Nadir	Sık
<i>Nekroz</i>	Nadir	Sık

Leiomyosarkomların ortalama çapı 6-9 cm, sınırları belirli, dolgun veya yumuşaktır[112]. Kesit yüzeyi nekroz ve hemoraji alanları içeren gri-sarı veya pembedir. Leiomyosarkom, leiomyomdan daha yumuşak ve büyük olmaya meyillidir, ayrıca daha irregüler kenarlı, hemorajik ve nekrotik olmaktadır. Mikroskopik olarak sıradan leiomyosarkom, abondan eozinofilik stoplazmalı içsi hücrelerin fasiküler tarzda yerlesiminden oluşmaktadır. En iyi Masson trikrom boyasında değerlendirilen longitudinal stoplazmik fibriller sıklıkla gözlenmektedir. Çekirdek yapısı fuziform, genellikle yuvarlak uçlara sahiptir, belirgin nükleollü, kaba kromatinli ve hiperkromatiktir. Selülarite ve pleomorfizm az diferinsiye neoplazmlarda dikkatçektir. Multinükleer tümör hücreleri leiomyosarkomların %50'sinde bulunmaktadır. Genellikle osteoklastlara benzeyen dev hücreler saptanmaktadır [113, 114]. Nadiren ksantoma hücreleri belirgin olabilmektedir. Çoğu leiomyosarkom etrafını çevreleyen myometriuma invazyon yapmasına karşın, düzgün sınırlı bir leiomyosarkom, her an bir metastazla karşımıza çıkabilmektedir. Vasküler invazyon leiomyosarkomların %10-22'sinde tanımlanmaktadır. Tümör hücresi nekrozu tipik olarak belirgin olup mevcut olması gerekmemektedir. Son zamanlarda yayınlanan serilerde, vakaların %80'inde mitotik indeks büyük büyütme alanında 15 'in üstünde olduğu ifadeedilmektedir[115]. Uterus leiomyosarkomlarını teşhis etmek için kullanılan esaskriterler nükleer atipinin varlığı, yüksek bir mitotik indeks ve koagülatif tümör hücrenekrozudur. Miksoid leiomyosarkom, makroskopik incelemede genelde sınırlı görünenbüyük jelatinöz neoplazmlardır[116, 117].Mikroskopik olarak, düz kas hücrelerimiksoid materyal vasıtasıyla genişçeyayılmaktadır. Karakteristik düşük selülarite çoğumiksoid leiomyosarkomda

düşük mitotik indeksi kısmen açıklamaktadır. Bazen mitotik indeks yüksektir ve yüksek dereceli atipi mevcuttur. Miksoid görünüme ilaveten, leiomyosarkom olarak tümörü tanımlamaya yardım eden diğer mikroskopik özellikler myometrial infiltrasyon ve vasküler invazyondur. Düşük mitotik sayıya rağmen, miksoide leiomyosarkom tipik leiomyosarkom gibi kötü prognaza sahiptir. Leiomyosarkomlarda bulunan miksoide diferansiasyonu dejenere olan leiomyomlarda görülen hidropik değişimlerden ayırmak önem arz etmektedir. Epiteloid leiomyosarkomlarda sitolojik atipi, tümör hücresi nekrozu ve yüksek mitotik indeks olabileceği gibi, konvansiyonelle leiomyosarkomlarda görülen malignansinin alışılan özelliklerine ek olarak, epiteloid diferansiasyon gösteren alanları da içerebilmektedir [118-120].

LMS'ların histolojik tanıları oldukça tartışmalıdır. Özellikle 'cellular myoma' olarak tabir edilen benign leiomyomların alt tiplerinden ayrımı oldukça zor olmaktadır. Çoğunlukla mitoz sayısına bağlı olarak bu ayrım yapılabilmektedir. Genellikle her 10 büyük büyütme alanında 5'den az mitoz varlığı benign olarak kabul edilmektedir. 5-10 arasında mitoz varlığında ise sitolojik atipi ve tümör hücre nekroz oranına bakılmaktadır. Mitoz sayısı 10'dan fazla ise leiomyosarkom olarak kabul edilmektedir. Taylor ve Norris mitoz sayısı 5-9 olan 73 hastayı takip ettikleri çalışmalarında bunların çoğunluğunun sadece myomektomi ile tedavi olduklarını ve metastatik potansiyelleri çok az olduğundan sarkom olarak kabul etmenin yanlış olacağını belirtmişlerdir. Bu bulgulara dayanarak 1-4 arası mitoz varsa atipi bile olsa tanının benign olması gerektiğini ve 10'dan fazla olduğunda ise sarkom tanısı verilmesini önermişlerdir [121]. 5-9 arası grupta ise atipi azsa (grade 1) benign, fakat atipi fazla (grade 2-3) ise sarkom olarak nitelendirilmesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Kempson ve Bari ise kendi hastaları arasında atipiden bağımsız olarak 5'ten fazla mitoz varlığında metastatik yayılımın olduğu ve bu nedenle bu hastaların da sarkom olarak tanı alması gerektiğini savunmuşlardır [122]. Ayrıca mitozdan bağımsız olarak koagülatif nekroz ve yaygın atipi varlığının sarkom tanısı koymak için yeterli olduğuna belirtmişlerdir. Silverberg ise tek anlamlı faktörün menopoza durumunun olduğuna belirtmiş ve premenopozal hastalarda prognozun çok daha iyi olduğuna saptamıştır [123].

Yayılım lokal olarak myometriuma ve pelvik organlara olmaktadır. Uzak yayılım ise kan yoluyla olmakta ve de en sık akciğer tutulumu görülmektedir. Bir çalışmada LMS nedeniyle ölen hastaların otopsi raporları incelenmiş ve %100'ünde intraabdominal yayılım, %80'inde akciğer ve plevra metastazı, %40'ında paraaortik nod tutulumu, %33'ünde böbrek tutulumu ve %20'sinde karaciğer tutulumu saptanmıştır [124].

Prognostik faktörler incelendiğinde Dinh ve Woodruff premenapozun, tümörün myom içerisinde lokalize kalmasını, düşük mitoz sayısını, nekroz yokluğunu ve komşu dokuda hyalinizasyonu iyi prognostik faktörler olarak tespit etmişlerdir [125]. Histopatolojik özelliklerden bağımsız olarak eğer tümör myometrium içerisinde gelişmiş ise prognoz myom içerisinde saptananlara oranla daha kötüdür. Toplam 208 LMS'lu hastanın değerlendirildiği Mayo klinik serisinde univaryan analizde evre, grade, yaş ve tümör büyüklüğü anlamlı bulunmuş, ancak multivaryan analizde bunlardan evre ve grade anlamlılığını korumuştur [126].

Lenfatik yayılımın değerlendirildiği bir çalışmada 53 hastanın sadece 2'sinde metastaz saptanmıştır. Birçok çalışmada ploidi ve proliferasyon oranları yaşamla ilişkili bulunmamıştır [23].

Uterus düz kasından köken alan beş tümör daha tanımlanmıştır: İntravenöz leiomyomatozis, benign metastaz yapan leiomyoma, leiomyomatozis peritonealis disseminata, leiomyoblastom ve miksoid LMS.

2.5.1. İntravenöz Leiomyomatozis

Histolojik olarak benign düz kas hücreleri broad ligament, uterin ve iliak venlerin içine doğru yayılım gösterir. Bazen parametrium ve pelvik yan duvara uzanan tümöral oluşumlar görülür ve bunlar düşük grade'li stromal sarkomlarla karıştırılabilir. Hastalar genellikle 5. dekadın sonunda veya 6. dekadın başındadır ve prognoz çok iyidir. Nadiren geç lokal nüksler görülebilmektedir. Literatürde inferior vena cava ve kalbe yayılım sonucu ölümler rapor edilmiştir. Östrojenler tümörün büyümesini uyarmaktadır. Tedavisi total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO) ve tümörün mümkün oranda eksizyonudur [127, 128].

2.5.2. Benign Metastaz Yapan Leiomyom

Aslında benign karakterde hücreler olmasına rağmen akciğerde, lenf nodlarında veya nadiren diğer bölgelerde metastazlar saptanmaktadır [129]. Bu hastalarda intravenöz leiomyomatozis gösterilememektedir. Östrojenlerle ilişkisi gösterilmiş olduğundan tedavisinde östrojen üretimini azaltacak önlemler veya progestin, tamoksifen, gonadotropin agonistlerinin etkili olduğu saptanmıştır [130].

Cerrahi tedavide TAH+BSO ve mümkünse pulmoner metastazların çıkarılması gerekmektedir.

2.5.3. Leiomyomatozis Peritonealis Disseminata

Peritoneal kavitede yaygın benign düz kas nodülleri görülür. Subperitoneal mezenşim hücrelerinin metaplazisi sonucu olduğu düşünülmektedir. 30-40 yaşlarında olmakta, yakın dönemde doğum yapmış veya öykülerinde uzun süreli oral kontraseptif kullanımı saptanmaktadır. Tedavide tüm lezyonlar çıkarılmalı, östrojenler azaltılarak progesteron veya anti-östrojen tedavi verilmelidir. Hormonal tedavi ile çıkartılamayan lezyonların da gerilediği gösterilmiştir [131].

2.5.4. Leiomyoblastom

Bu gruba epitelioid leiomyomlar, şeffaf hücreli leiomyomlar ve pleksiform tümörler dahiledilmektedir. Mitoz sayısı 5'ten azdır ve prognoz çok iyidir. Tedavi histerektomidir [118].

2.5.5. Miksoid Leiomyosarkom

Makroskopik olarak jelatinöz görünümündedir, sınırları düzgündür; mikroskopik olarak ise miksomatöz bir stroma mevcuttur ve komşu dokulara ve damarlara invazyon saptanmaktadır. Mitoz sayısı çok düşüktür ancak prognoz kötüdür [117].

2.5.6. Prognostik Faktörler

Yaş: Uterin sarkomlarda hastaların yaş ortalaması 50-60'dır. Yaşın prognoz üzerinde anlamlı etkisi olduğu belirtilmiş, bu durumda genç hastalarda prognozun ileri yaştaki hastalardan daha iyi olduğu tespit edilmiştir.

Mitoz Sayısı: Birçok çalışmada mitotik aktivitenin uterus sarkomlarında prognozla yakın ilişkili olduğu gösterilmiş, düşük mitoz sayısının iyi prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. Kempson ve Bari'nin, yine Dinh ve Woodruff'un çalışmalarında 5'ten fazla mitoz varlığında metastatik yayılım olduğu, prognozun kötü etkilendiği belirtilmiştir [122, 125].

Menopoz Durumu: Menopoz durumunun prognoza anlamlı etkisi olduğu ve premenopozlu hastalarda prognoz daha iyi olduğu saptanmıştır. Silverberg'in yapmış olduğu çalışmada özellikle LMS için tek anlamlı prognostik faktörün menopoz durumu olduğu ve premenopozal hastalarda prognoz çok daha iyi olduğu gösterilmiştir [123].

Evre: Tümörün tedavi öncesi dönemdeki evresinin prognozu etkilediği bilinmektedir. Genellikle evre I olgulara 5 yıllık yaşam %50 civarında olmaktadır evre II-IV olgularında bu oran %10'lara kadar gerilemektedir. Ayrıca cerrahive patolojik evreleme ile klinik evre I olguların çoğunluğunun daha ileri evrelerde olduğu saptanmaktadır [132, 133].

Histolojik Grade: Tümörün histolojik olarak farklılaşma derecesinin en önemli prognostik parametrelerden olduğu iddia edilmektedir. Grade arttıkça invazyon oranı ve lenfatik tutulum oranı da artmaktadır.

Histolojik Tip: Literatürdeki çalışmaların çoğunda histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamakla birlikte [134], Olah'ın 423 hastalık retrospektif çalışma serisinde evre, yaş ve grade göre düzeltme yapıldıktan sonra LMS'larda prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir [135]. Salazar ise MMMT'larda sağkalımı daha düşük bulmuştur. Yine farklı olarak bazı çalışmalarda ESS'da sağkalım diğer histopatolojik tiplere göre yüksek bulunmuştur.

Myometrial İnvazyon: Tümörün myometriuma penetrasyon derecesi tümörün virülansının bir ölçüsüdür. Myometrial invazyon arttıkça pelvik ve paraaortik nod tutulumu ve ekstrauterin tutulum artmaktadır.

Tümör Büyüklüğü: Tümörün büyüklüğü arttıkça lenf nodu tutulumu ve myometrial invazyonun arttığı, böylelikle tümör büyüklüğünün uterin sarkomlarda prognoza olumsuz etki ettiği belirtilmiştir [134].

2.5.7. Tedavi

LMS'larda ilk ve en önemli tedavi şekli cerrahidir. Erken evre uterus sarkomlarında (Evre I-II) ilk basamak tedavi eksploratif laparatomidir. Ekstirpatif cerrahi tedavinin en önemli kısmıdır ve hastalığın yayılım derecesini gösterir.

Orta hat insizyonla batına girilerek peritoneal sitoloji alınmalı ve detaylı bir eksplorasyon yapılmalıdır. Sağ ve sol parakolik alanlar, diyafram yüzeyi, karaciğer, dalak, pelvik yapılar, pelvik-paraaortik lenfatikler değerlendirilmelidir.

Genel olarak endometriyum kanseri gibi FIGO evreleme cerrahisi yapılması tavsiye olunur. Bu nedenle lokal yayılımın sıklığını gerekçe göstererek, özellikle erken evre tümörlerde bilateral pelvik lenfadenektomi öneren çalışmacılar olmasına karşın, lenf nodu örneklemesi prognoz bilgisi verir ancak sağkalım oranlarını arttırmamaktadır[136]. Genellikle evre I olgularda 5-yıllık yaşam %50 civarında olmakta ve evre II-IV olgularda bu oran %10'lara kadar gerilemektedir.

Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooforektomi (TAH+BSO) standart tedavi olarak kabul edilir.

Son zamanlarda LMS olgularında fertilite koruyucu cerrahi tartışılmaktadır. Yapılan bir derlemede 6815 myomektomi olgusunun %0.29'unda LMS saptanmış olup tekrar eksplorasyon yapılan 43 hastanın 3'ünde rezidüel hastalık tespit edilmiştir [137]. Hornbak ve ark. Konservatif tedavi uyguladıkları 8 hastanın sadece 1'inde rekürrens saptamışlardır [138]. Tamamlayıcı cerrahi fertilite isteği nedeniyle daha sonraya ertelenecek olgularda abdominopelvik tomografi veya MRI, akciğer grafisi ve histeroskopi ile evreleme yapılmalı ve metastatik yayılım olmadığından emin olunmalıdır. Mayo klinik servisinde overleri korunmuş olan 25 hasta evre, grade ve yaş olarak aynı özellikleri taşıyan 25 hasta ile karşılaştırılmış ve rekürrens riski ve hastalıksız sağkalım yönünden iki grup arasında bir fark saptanmamıştır. Ayrıca servikal tutulum da görülebildiğinden subtotal histerektomi yapılmamalıdır.

Lenfadenektomi özellikle erken evre olgularda yapılmalıdır. Ortalama %10-20 pozitif geldiğinden tedaviye katkısı olmaktadır. Ancak bazı tiplerde lenf nodu tutulumu daha azdır. Bir çalışmada lenfadenektomi yapılan 36 LMS'lu hastanın %11'inde lenf nodu pozitifliği saptanmıştır. Aynı çalışmada evre I olup lenfadenektomi yapılan ve lenf nodu diseksiyonu yapılmadan evre I tanısı konulan hastaların sağkalımları karşılaştırıldığında arada bir fark olmadığı saptanmıştır. Ancak bazı yazarlar nükslerin genellikle uzak komponenti olduğunu ve bu nedenle izole lenfatik nüks pek görülmediğinden yaşam oranlarına fazla bir katkısının olmayacağını ileri sürmektedirler. Bu nedenle özellikle LMS olgularında lenfadenektominin şüpheli vakalarla ileri evre olgulara sınırlandırılması gerektiğini belirtmektedirler. İleri evre hastalıkta ise sitoredüksiyon amacıyla lenf nodlarının çıkarılması uygun olacaktır [126].

2.6.ARAŞTIRMADA KULLANILAN BELİRLEYİCİLER İLE İLGİLİ GENEL BİLGİLER

2.6.1. CD117

CD117(c-kit) bir protoonkogendir. Platelet-derived growth factor PDGF/CSF-1 (c-fms) reseptörsubfamily ilişkili transmembran tirozin kinazı kodlar. Mast hücreleri ve de prematür stromal hücreler veya Cajal'ın interstisyel hücrelerinin büyümesinde ve gelişmesinde etkilidir [139].

KIT ekspresyonu gastrointestinal stromal tümör, malign melanom, meme ve akciğerkarsinomu, sarkomlar ve mastositoz gibi pek çok tümörde saptanmaktadır [139, 140].Gastrointestinal stromal tümörde oldukça yüksek oranda (%90-95) pozitif olması beklenir[141].

KIT, tirozin kinaz inhibitorlerinin (imatinib mesylate, sunitinib, nilotinib, dasatinib)hedeflerinden biri olduğu için malign tümörlerde araştırma konusudur. Imatinib mesylateABL, BCR-ABL, ARG, KIT ve platelet-derived growth factor reseptörleri gibi tirozin kinazların selektif inhibitörüdür. c-kit, tirozin kinazı hedeflediği için gastrointestinal stromal tümör tedavisinde, BCR-ABL füzyon proteinini hedeflediği için kronik myeloid lösemi tedavisinde etkilidir. Diğer KIT pozitif tümörlerin de tedavisinde kinaz inhibitorlerinin etkili olabileceği umut edilmektedir [139, 140].

C-kit ekspresyonu uterus leiomyosarkomlarında da araştırma konusu olmuştur. Bazı çalışmalarda önemli oranlarda immunhistokimyasal pozitiflik bildirilirken [142-145], bazı çalışmalarda böyle bir sonuç elde edilememiştir [146, 147]. Bu çalışmalarda zaman zaman normal myometriyumda ve leiomyomlarda da c-kit ekspresyonu saptanmış ve buna neden olarak myometrial interstisyel Cajal benzeri hücrelerin varlığı öne sürülmüştür [142].

Uterus leiomyosarkomlarının kemoterapi ve radyoterapiden genellikle fayda görmediği göz önüne alındığında, c-kit pozitif olduklarında tirozin kinaz inhibitorleri ile tedaviedilebilirliği sorusu gündeme gelmiştir [148]. Ancak genetik çalışmalar uterus sarkomlarındaKIT aktive eden mutasyonlar olan ekson 9, 11 ve 17' de mutasyon bulunmadığını, bu nedenle tirozin kinaz inhibitorlerinin tedavide etkili olmadığını göstermiştir. Diğer c-kit eksonlarındamutasyon, ligandının

otokrin/parakrin stimulasyonu, diğerk kinazlarla çapraz reaksiyon,regulatuar fosfatazaktivitesinin kaybının bu duruma sebep olabileceğini öne surenaraştırmacılar vardır[144, 145].

2.6.2. CD 44

Adezyon molekülleri ailesinin önemli bir üyesi olup hedef hücreadezyon molekülü,PGP-1, Hermes antijen ve HUTCH-1 olarak da adlandırılır.Kromozom 11'de lokalize tip I transmembran glikoprotein reseptörüdür [149-151].

Ekstrasellüler glikozaminoglikanlardan Hyaluronan (H) için primer bağlanma bölgesini içerir. Hücre içi sinyalizasyonda CD44 - H eşleşmesi son derece önemlidir.Bu etkileşme sayesinde hücre-hücre, hücre-matriks adezyonu gerçekleşir [149, 152].mRNA içeriğine göre birçok izoforma sahiptir. Standart izoformu (CD44s), fetalve yetişkin dokularının birçoğunda bulunur. Varyantları (CD44v) ise daha spesifik ekspresyon paternine sahiptir. Genellikle epitel bazal membranlarından eksprese edilir[152].

İHK'sal olarak sitoplazmik ve sitoplazmik membran boyanma özelliğindedir. Bu özellik, molekülün golgi cisimciğinde bulunmasından kaynaklanmaktadır [151].

CD44; inflamasyon, yara iyileşmesi, embriyonel gelişim ve apoptozis gibi önemli biyolojik olaylarda da rol alır [153]. Ayrıca pater plakları ve lenf nodlarının endotelinde bolca bulunur. Bu bölgelere lenfosit göçünü kolaylaştırmaya aracılık eder [154].

Birçok malignitede CD44 izoformlarının aşırı ekspresyonu gösterilmiştir. Gastrik,kolorektal karsinom, GİS lenfomaları ve over tümörlerinde, uzak metastaz ve kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir [151]. Mesane karsinomu ve nöroblastomlarda ise azalmış ekspresyon kötü prognostik faktör olarak bilinmektedir[155]. Memetümörlerinde ise hem up-regülasyonun hem de down-regülasyonun prognostik değeri vardır. Ancak sonuçta, bozulmuş CD44 ekspresyonu agresif biyolojik davranışla ilişkilidir. Bunlarda hastalıksız sağkalım, belirgin olarak azalmıştır. Bazı araştırmacılar,invaziv duktal karsinomdan ziyade lobuler karsinomlarda daha anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir. Ayrıca memeinin benign ve malign papiller lezyonlarının ayırımında bu marker'dan yararlanılmaktadır. Normal

meme epitelinde ve intraduktal papillomlarda, invaziv tümörlerden daha yüksek oranda ekspresyon bulunur [156].

Tümör hücrelerinin diferansiasyon, invazyon ve metastazında da anahtar rol sahiptir [153]. CD44-H etkileşiminin bloklanması, tümör hücrelerini kemoterapötiklere duyarlı hale getirmektedir [150].

2.6.3. CD34

İnsan CD34 molekülü, 110 kd'lik tek zincirli ağır glikozile tip I transmembran hücre yüzey glikoproteinidir. CD34 geni 1q32 no'lu kromozom üzerinde, çeşitli matriks adezyon molekülleri, hematopoietik ve regülatör sinyal molekülleri içeren bir bölgede yerleşmiştir.

CD34 molekülünün fonksiyonu halen net olarak bilinmemekle birlikte hücre adezyonunda rol oynadığı düşünülmektedir [157]. Glikozile CD34, lektinler için ligand oluşturmaktadır. Örneğin CD34, kök hücrelerin kemik iliği ekstrasellüler matriksine ya da direkt stromal hücrelere tutunmasını sağlar. İnsan CD34'üne homolog fare CD34'ünün L-selektin için ligand fonksiyonu görüldüğü gösterilmiştir. Anti CD34 monoklonal antikörleri, seçici olarak hematopoietik öncü hücreler, vasküler endotel ve bazı fibroblastlarca eksprese edilir [59, 158].

CD34, hemanjiyom, epiteloid hemanjiyoendoteliyom, hemanjioperisitom, Kaposi sarkomu, lenfanjiyom, alveoler yumuşak doku sarkomu, pre-B ALL, AML M7, liposarkom, malign fibröz histiyositom, periferik sinir kılıfı tümörleri, soliter fibröz tümör, GIST gibi bir çok tümörde pozitiflik göstermekle birlikte özellikle DFSP olgularında tanı ve ayırıcı tanıda oldukça büyük bir öneme sahiptir [157-159].

2.6.4. MCM7

Miniature chromosome maintenance(MCM) proteinleri başlangıçta *Saccharomyces cerevisiae*deki replike sekanslarda tanımlandı. MCM3 ve MCM7 gibi proteinlerin mutasyonları, birçok kromozomda kayıpla sonuçlanır. MCM7 cDNA, bir 543 aminoasidini kodlar ve neredeyse bütün dokulardan eksprese edilir. Çoğu çalışmada MCM7'nin DNA replikasyon lisans kompleksinin önemli bir komponenti olduğu gösterilmiştir [160].

DNA replikasyon lisans kompleksi multimerik ve faz spesifiktir. MCM2, MCM7 gibi DNA replikasyon lisans proteinleri ve Cdc6, geminin ve Cdt1 gibi birkaç replikasyon orijinli bağlayıcılar, G1 fazında bir DNA replikasyon lisans kompleksini

oluşturur. Bunlar DNA replikasyonunu sağlar ve hücreyi S fazına geçirir. Ancak böyle kompleksler S, G2 ve M fazında DNA replikasyonunun bozulmasını önler ve böylece genomun bütünlüğünü sağlarlar [161]

İnsan malignitelerinde MCM7'nin dahil olması endometrial karsinom [162], özofageal karsinom[163], melanom[164], kolorektal karsinom[165] gibi tümörlerde immünohistokimyasal olarak kullanılmasıyla başlamıştır. Bu çalışmaların çoğunda MCM7, Ki-67 gibi proliferasyon markırı olarak kullanılırdı. MCM7nin onkojenik rolünü gösteren ilk çalışma prostat kanserinin genom analizinde yapılmıştır[166]. Validasyon analizleri, MCM7nin kopya sayısı ve/veya protein seviye düzeylerinin prostat kanserinin relaps ve metastazlarıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır[166].

Androjen reseptörünün(AR) DNA replikasyon ve transkripsiyon aktivitesi onun MCM7ye bağlanmasına bağlıdır. AR, MCM7 ile etkileşimi boyunca MCM DNA replikasyon lisansı kompleksini yöneten bir co-transkripsiyon faktör olarak hizmet eder[167]. Ayrıca MCM7, hücre membran reseptör fonksiyonunda önemli bir rol oynar. Bu onun integrin-linked kinaz (ILK) ile etkileşimini gösterir.ILK bağlı MCM7, diğer DNA replikasyon kinaz faktörleriyle bağlanması azalır. Ve yavaş hücre büyümesine yol açar.ILK tarafından MCM7nin fosforilasyonu, integrin-a7nin tümör süpresör aktivitesiyle önemli bir ilişkisi olduğu kanıtlanmıştır. Bu bulgular çoğu onkojenik ve tümör süpresör sinyal yollarında MCM7nin son hedef olduğunu ileri sürer.MCM'nin bu doğal etkileşimleri veya modifikasyonları, MCM kompleksinin DNA replikasyon lisans aktivitesini azaltmaya veya artırmaya yol açabilir ve hücre büyümesinin duraksamasında veya yüksek proliferasyon seviyesinde hücrelere rehberlik eder[168].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Olgularının Belirlenmesi ve Hazırlanması

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda bilgisayar ortamında oluşturulan arşiv kayıtlarındaki raporlar incelenerek 2005-2014 yılları arasında uterus yerleşimli leiomyom, atipik leiomyom, leiomyosarkom ve malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü tanılarını almış hasta kayıtları tarandı.

Tespit edilen olgulara ait arşiv materyalini oluşturan tüm Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlar tekrar incelendi. Bu incelemeler sonucunda araştırmamızda yeralabilecek 16 adet leiomyosarkom, 25 adet leiomyom, 4 adet atipik leiomyom, 8 adet malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü tanılı toplam 53 adet olgu belirlendi. Bu 53 olgunun Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bölümü'ndeki arşiv kayıtlarına ulaşıldı. Dosyası bulunamayan veya uzun süredir muayeneye gelmediği belirlenen hastalara telefon ile ulaşılmaya çalışıldı. Hastaların şikayetleri, evreleri, nüksleri, metastazları, tedavileri ve sağ kalımlarıyla ilgili bilgiler elde edildi.

3.2. İmmünohistokimyasal Yöntem

Hematoksilen&Eozin boyalı preparatlardan immunhistokimyasal inceleme için uygun dokular belirlenerek bu dokulara ait Anabilim Dalı'mıza ait arşivde mevcut parafin bloklara ulaşıldı. İmmünohistokimyasal değerlendirmenin sağlıklı yapılabilmesi için öncelikle kontrol blokları belirlendi. CD34, CD44 ve MCM7 için birimimizde değerlendirilmiş tonsil dokusu, CD117 için gastrointestinal stromal tümör tanısı almış olguya ait parafin bloklar kontrol bloğu olarak seçildi. Bu kontrol blokları kullanılarak antikorların çalışıp çalışmadığı, en iyi hangi dilüsyonda çalıştıkları saptandı.

Tablo 5: İmmünohistokimyada kullanılan primer antikorlar

Antikor	Sellüler lokalizasyon	Dilüsyon	İnkübasyon	Firma
MCM7	Nükleer	1:50	60 dk	LEICA,GERMANY
CD44	Sitoplazmik	1:100	32 dk	LEICA,GERMANY

CD117	Sitoplazmik	1:40	40 dk	LEICA,GERMANY
CD34	Sitoplazmik	1:50	32 dk	LEICA,GERMANY

Belirlenen parafin bloklardan birer adet immunhistokimyasal yöntem için pozitif şarjlı lamlara 5 µm kalınlığında kesitler hazırlandı. Bu preparatlar 56 °C etuvde bir gece boyunca bekletilerek kurutuldu ve kesitlerin yapışması sağlandı.

İmmunhistokimyasal boyama Ventana Benchmark XT(Ventana, Tucson, AZ) cihazında otomatik olarak uygulandı.

İmmünohistokimyasal boyama işlemi uygulanan tüm olgulara ait preparatlar ışık mikroskopisi altında incelenerek her antikor için ayrı ayrı olmak üzere, pozitif boyanmanın en iyi temsil edildiği alanlar seçilerek 40'lık büyütmede semikantitatif olarak boyanmanın lokalizasyonu, şiddeti ve tümörlerde boyanmış hücrelerin yüzdesi değerlendirilip skorlandı. MCM7 ve CD44 değerlendirmesi için boyanma yoksa negatif, %1-50 boyanma varsa fokal, %50-100 boyanma varsa diffüz boyanma kabul edildi. CD117 değerlendirmesi için peritümöral ve intratümöral alanlarda 50 büyük büyütme alanında(BBA) pozitif boyanan hücre sayıldı. CD34 değerlendirmesi için peritümöral ve intratümöral alanlarda 10 BBA tek tek boyanan hücre ile lümen yapmış pozitif boyanan hücreler ayrı ayrı sayıldı.

Elde edilen immun boyama sonuçları ikili gruplar ve tüm gruplar arasında karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların raporlarından elde ettiğimiz tümör boyutu, mitoz oranı ve Ki-67 oranları gruplar arasında karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi, istatistik paket programı SPSS for Windows 18.0 (SPSS Inc. Chicago) üzerinde yapıldı. Normal dağılım göstermeyen gruplarda median (25-75 percentil), tanımlayıcı istatistikler olarak kullanıldı. Tüm grupların karşılaştırılmalı analizinde “Kruskal Wallis varyans analiz testi”, grupların ikili çapraz karşılaştırmasında “Wilcoxon-Mann-Whitney U test”, kategorik verilerde ise Ki-kare testi uygulanmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 2006-2014 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD.'nda tanı almış, uterus yerleşimli 25 adet Leiomyom, 4 adet Atipik Leiomyom, 8 adet STUMP, 16 adet Leiomyosarkom vakası değerlendirildi. Tüm grupların genel prognostik parametreleri ve immünohistokimyasal boyanma özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Gruplarda genel prognostik parametreler, İHK'sal boyanma sonuçlarının dağılımı ve Kruskal Wallis varyans analiz testi ile yapılan istatistiksel inceleme sonuçları.

	LM (n=25)	AtipikLM (n=4)	STUMP (n=8)	LMS (n=16)	P değeri
Yaş (ort.)	48	37,75	48	52	0,160
Boyut (ort.)	5,46	8,12	9,33	8,00	0,445
Mitoz(10BBA)	0	0	5,25	22,68	0,494
CD117(peritümöral)	287,12	71,25	153,12	163,31	0,066
CD117(intratümöral)	113,76	68,75	308,12	174,56	0,581
CD34(peritümöral- tek hücre)	230,16	113,75	141,50	122,06	0,268
CD34(peritümöral- lümen yapmış)	175,40	138,50	131,6	123,68	0,767
CD34(intratümöral- tek hücre)	235,00	237,50	156,87	204,00	0,617
CD34(intratümöral- lümen yapmış)	131,04	173,75	78,75	79,12	0,176

LM grubundaki hastaların en küçüğü 32, en büyüğü 73 yaşındaydı. Atipik LM grubundaki hastaların en küçüğü 26, en büyüğü 45 yaşındaydı. STUMP grubundakilerin en küçüğü 28 en büyüğü 45 ve LMS grubundaki hastaların en küçüğü 32 en büyüğü 75 yaşındaydı (Tablo 7). Yaşa göre hastalık grupları dağılımının yapılan istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark izlendi (p:0,004). Ancak

grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,169).

Tablo 7.Gruplara göre yaş dağılım tablosu

Gruplar	En küçük yaş	En büyük yaş	Ortalama (median(25-75 percentil))
LM	32	73	46(41,5-52)
Atipik LM	26	45	40(28,5-44,75)
STUMP	28	45	35(33-39,75)
LMS	32	75	52(40-66,5)

LM grubundaki hastaların ortalama tümör boyutu 5(2,4-7,5)cm, Atipik LM grubundakilerin ortalama tümör boyutu 9,5(4,12-10,75)cm, STUMP grubundakilerin 8(4,27-11,25)cm ve LMS grubundakilerin ise 7(4-9,87)cm olarak hesaplandı(Tablo 8).

Tümör boyutu açısından gruplar arasında (p:0,163) ve grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 8: Gruplara göre tümör boyutu tablosu.

Gruplar	En küçük tümör boyutu	En büyük tümör boyutu	Tümör boyutu (median(25-75 percentil))
LM	0,6 cm	15 cm	5(2,4-7,5)
Atipik LM	2,5 cm	11 cm	9,5(4,12-10,75)
STUMP	4 cm	25 cm	8(4,27-11,25)
LMS	3 cm	20 cm	7(4-9,87)

LM ve Atipik LM grubundaki hastaların Ki-67 ortalaması 0, STUMP grubundakilerin 2,5(1,25-7)ve LMS grubundakilerin ise 25(10-60)olarak hesaplandı(Tablo 9).

Ki-67 açısından gruplar arasında ve grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(p:0,000).

Tablo 9: Gruplara göre tümörde Ki-67 oranı.

Gruplar	En düşük Ki-67 oranı	En yüksek Ki-67 oranı	Ki-67 (median(25-75 percentil))
LM	0	0	0
Atipik LM	0	0	0
STUMP	1	20	2,5(1,25-7)
LMS	10	80	25(10-60)

LM ve Atipik LM grubundaki hastaların mitoz sayısı median ortalaması 0, STUMP grubundakilerin 5(4-6,75) ve LMS grubundakilerin ise 19(12-31) olarak hesaplandı(Tablo 10).

Mitoz açısından gruplar arasında ve grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi(p:0,000).

Tablo 10: Gruplara göre tümörde mitoz oranı.

Gruplar	En düşük mitoz oranı (10BBA)	En yüksek mitoz oranı (10BBA)	mitoz (median(25-75 percentil))
LM	0	0	0
Atipik LM	0	0	0
STUMP	3	7	5(4-6,75)
LMS	10	50	19(12-31)

MCM7 ile LM grubundaki vakaların 2'si (%8) fokal, Atipik LM grubundaki vakaların 1'ifokal (%25), 1'i diffüz (%25), STUMP grubundaki vakaların 4'ü (%50) ve LMS grubundaki vakaların 4'üfokal (%25), 2'si diffüz (%12,5)MCM7

ekspresyonu göstermiştir (Tablo 11). Yapılan gruplar arasıkârşılaştırmada MCM7 açısından anlamlı fark(p:0,035) saptandı.

Tablo 11: Gruplara göre MCM7 boyanması.

MCM7	Gruplar			
	LM	Atipik LM	STUMP	LMS
Negatif	23(%92)	2 (%50)	4 (%50)	10 (%62,25)
Fokal	2(%8)	1 (%25)	4 (%50)	4(%25)
Diffüz	0	1 (%25)	0	2 (%12,50)

CD44 ileLM grubundaki vakaların 1'i (%4) fokal, Atipik LM grubundaki vakaların hiçbirini, STUMP grubundaki vakaların 1'i (%12,5) ve LMS grubundaki vakaların 1'i fokal (%6,25), 2'si diffüz (%12,5) CD44 ekspresyonu göstermiştir(Tablo 12). Yapılan gruplar arasıkârşılaştırmada CD44 açısından anlamlı fark(p:0,405) saptanmadı.

Tablo 12: Gruplara göre CD44 boyanması.

CD44	Gruplar			
	LM	Atipik LM	STUMP	LMS
Negatif	24(%96)	4 (%100)	7 (%87,5)	13 (%81,25)
Fokal	1(%4)	0	1 (%12,5)	1(%6,25)
Diffüz	0	0	0	2 (%12,50)

CD117 ile bütün gruplarda fokal ya da diffüz boyanma izlenmedi. Ancak tek tek hücreler boyandı. Biz de intratümöral ve peritümöral boyanan hücreleri 50 BBA'ında saydık.

CD117 ile peritümöral alanda boyanan median hücre sayısı LM grubunda270(150-442), Atipik LM grubunda40(28,75-145), STUMP grubunda 97,5(77,5-273-75)ve LMS grubunda120(63,75-268,75)olarak hesaplandı.

CD117 ile intratümöral alanda boyanan median hücre sayısı LM grubunda 35(9-112,5), Atipik LM grubunda 57,5(33,75-115), STUMP grubunda 170(56,25-572,5)ve LMS grubunda 14,5(6,25-67,5)olarak hesaplandı. (Tablo 13).

CD117boyamada peritümöral alanda gruplar arasında (p:0,017) istatiksel olarak anlamlı fark izlendi. Grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında ise LM-atipik LM ve LM-LMS arasında (sırasıyla p:0,029 ve p:0,019) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

CD117 boyamada intratümöral alanda gruplar arasında (p:0,030) istatiksel olarak anlamlı fark izlendi. Grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında ise LM-STUMP ve STUMP-LMS arasında (sırasıyla p:0,030 ve p:0,008) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

Tablo 13: Gruplara göre CD117 ile boyanan hücre sayısı (median(25-75 percentil))

Gruplar	Peritümöral	İnatümöral
LM	270(150-442)	35(9-112,5)
Atipik LM	40(28,75-145)	57,5(33,75-115)
STUMP	97,5(77,5-273-75)	170(56,25-572,5)
LMS	120(63,75-268,75)	14,5(6,25-67,5)

CD34 ile bütün gruplarda fokal ya da diffüz boyanma izlenmedi. Ancak bütün gruplarda tek tek ya da lümen yapmış hücreler boyandı. Biz de intratümöral ve peritümöral boyanan hücreleri 10 BBA’nda saydık.

CD34 ile peritümöral alanda boyanan mediantek hücre sayısı LM grubunda 220(95-355), Atipik LM grubunda 122,5(58,75-160), STUMP grubunda 95(46,25-252,5)ve LMS grubunda 98(62,5-163,75)olarak hesaplandı.

CD34 ile peritümöral alanda boyanan lümen yapmış median hücre sayısı LM grubunda 160(80-237,5), Atipik LM grubunda 90(63-262,5), STUMP grubunda 110(84-166,25)ve LMS grubunda 106(75-152)olarak hesaplandı.

CD34 ile intratümöral alanda boyanan mediantek hücre sayısı LM grubunda 220(120,5-320), Atipik LM grubunda 160(87,5-465), STUMP grubunda 147,5(45-244,5)ve LMS grubunda 215(129-274,5)olarak hesaplandı.

CD34 ile intratümöral alanda boyanan median lümen yapmış hücre sayısı LM grubunda 85(60-150), Atipik LM grubunda 182,5(71,25-267,5), STUMP grubunda 71(54-110)ve LMS grubunda 75(50-110,5)olarak hesaplandı. (Tablo 14).

CD34 boyamada peritümöral alanda tek hücre açısından gruplar arasında (p:0,023) ve grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında (p:0,05) istatistiksel olarak anlamlı fark izlendi.

CD34 boyamada peritümöral alanda lümen yapmış hücre, intratümöral alanda tek hücre ve lümen yapmış hücre açısında gruplar arasında (sırasıyla p:0,385, p:0,446, p:0,090) ve grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 14: Gruplara göre CD34 ile boyanan hücre sayısı (median(25-75 percentil))

Gruplar	Peritümöral-tek hücre	Peritümöral-lümen yapmış	İnatratümöral-tek hücre	İnatratümöral-lümen yapmış
LM	220(95-355)	160(80-237,5)	220(120,5-320)	85(60-150)
Atipik LM	122,5(58,75-160)	90(63-262,5)	160(87,5-465)	182,5(71,25-267,5)
STUMP	95(46,25-252,5)	110(84-166,25)	147,5(45-244,5)	71(54-110)
LMS	98(62,5-163,75)	106(75-152)	215(129-274,5)	75(50-110,5)

LMS grubundaki hastaların 12'sinde (%75) nekroz yoktu. Nekroz mevcut olan ve olmayanların diğer parametrelerde karşılaştırılması Tablo 15'te verilmiştir. Bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 15:LMS grubunda nekroz olan ve olmayan altgrupların diğer parametrelerle karşılaştırılması

	Nekroz yok (n=12)	Nekroz var (n=4)	P değeri
Boyut (ort.)	6,25	7,5	0,542
Mitoz (10BBA)	17	22,5	0,395
CD117 (peritümöral)	120	85	0,274
CD117(intratümöral)	17,5	10	0,903
CD34 (peritümöral- tek hücre)	95,5	100	0,903
CD34(peritümöral- lümen yapmış)	109	81,5	0,331
CD34(intratümöral- tek hücre)	180	242	0,332
CD34(intratümöral- lümen yapmış)	75	80	0,903
Ki-67	25	35	0,901
MCM7 (fokal)	2(%16,7)	2(%50)	0,204
MCM7 (diffüz)	1(%8,3)	1(%25)	0,555
CD44 (fokal)	1(%8,3)	0	
CD44 (diffüz)	1(%8,3)	1(%25)	

LMS grubundaki hastaların 8'i (%50) grade 2, 8'i (%50) grade 3 idi. Grade 2 ve grade 3 altgrupunun diğer parametrelerle ilişkisi tablo 16'da verilmiştir. İki grup

arasında MCM7 açısından anlamlı bir fark (p:0,027) izlendi. Ancak diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 16:LMS grubunda grade 2 ve grade 3'ün diğer parametrelerle karşılaştırılması

	Grade 2 (n=8)	Grade 3 (n=8)	P değeri
Boyut (ort.)	6,25	7,5	0,267
Mitoz (10BBA)	14	22,5	0,140
CD117 (peritümöral)	190	70	0,066
CD117(intratümöral)	32,5	10	0,065
CD34 (peritümöral- tek hücre)	95,5	100	0,674
CD34(peritümöral- lümen yapmış)	109	81,5	0,226
CD34(intratümöral- tek hücre)	180	230	0,753
CD34(intratümöral- lümen yapmış)	59	89	0,833
Ki-67	25	25	0,591
MCM7 (fokal)	0	4(%50)	0,027
MCM7 (diffüz)	1(%12,5)	1(%12,5)	
CD44 (fokal)	0	1(%12,5)	0,481
CD44 (diffüz)	1(%12,5)	1(%12,5)	

LMS grubundaki hastaların 6'sı (%37,5) evre 1, 1'i(%6,25) evre 2, 1'i (%6,25) evre 3, 8'i (%50) evre 4tü. Bazı gruplarda hasta sayıları az olduğu için iki gruba böldük. Evre 1-2 ve evre 3-4'ün diğer parametrlere ilişkisi tablo 17'de verilmiştir. Bu parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Tablo 17:LMS grubunda evre 1-2 ve evre 3-4'ün diğer parametrelerle karşılaştırılması

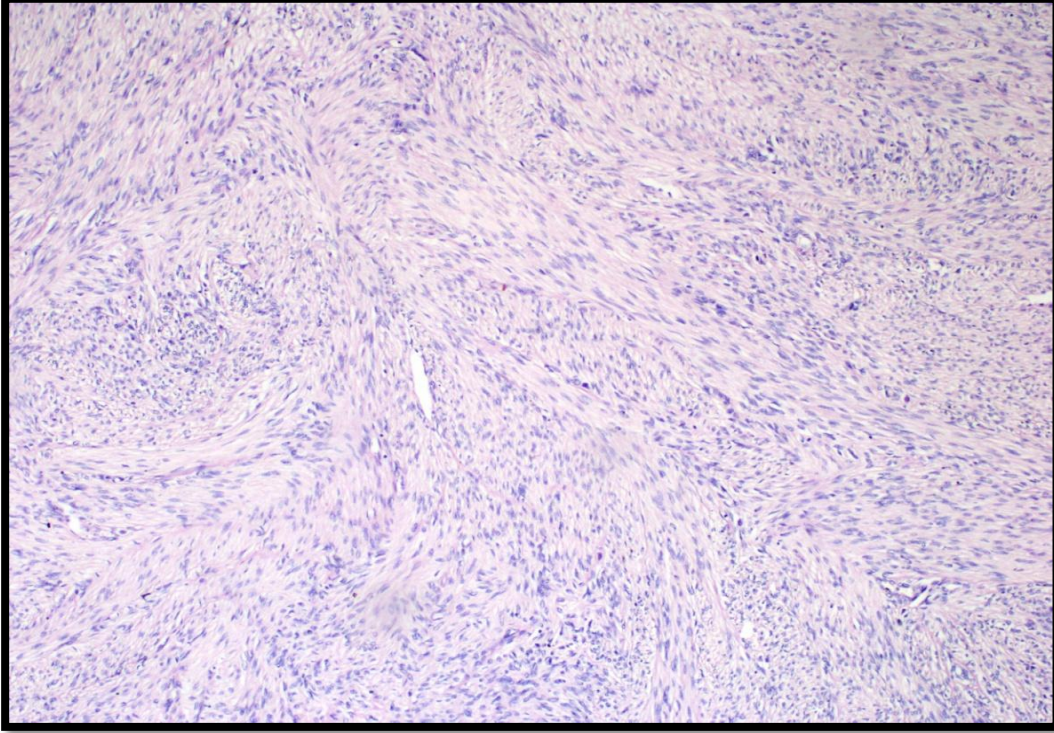
	Evre 1-2 (n=7)	Evre 3-4 (n=9)	P değeri
Boyut (ort.)	7	8	0,594
Mitoz (10BBA)	18	20	0,475
CD117 (peritümöral)	130	80	0,791
CD117(intratümöral)	75	10	0,071
CD34 (peritümöral- tek hücre)	100	96	0,672
CD34(peritümöral- lümen yapmış)	104	110	0,916
CD34(intratümöral- tek hücre)	150	240	0,266
CD34(intratümöral- lümen yapmış)	68	82	0,873
Ki-67	15	40	0,143
MCM7 (fokal)	1(%14,3)	3(%33,3)	0,137
MCM7 (diffüz)	0	2(%22,2)	
CD44 (fokal)	0	1(%11,1)	0,136
CD44 (diffüz)	0	2(%22,2)	
Nekroz(yok)	5(%71,4)	7(%77,8)	0,772
Nekroz(var)	2(%28,6)	2(%22,2)	
Grade 2	5(%71,4)	3(%33,3)	0,315
Grade 3	2(%28,6)	6(%66,6)	

LMS grubundaki hastalardan 6'sı tanıyı aldıktan sonra hayatını kaybetmiştir. Hayatını kaybedenlerden 5'i evre 4, 1'i evre 3'tü. Bu hastalar arasında surveyi en kısa

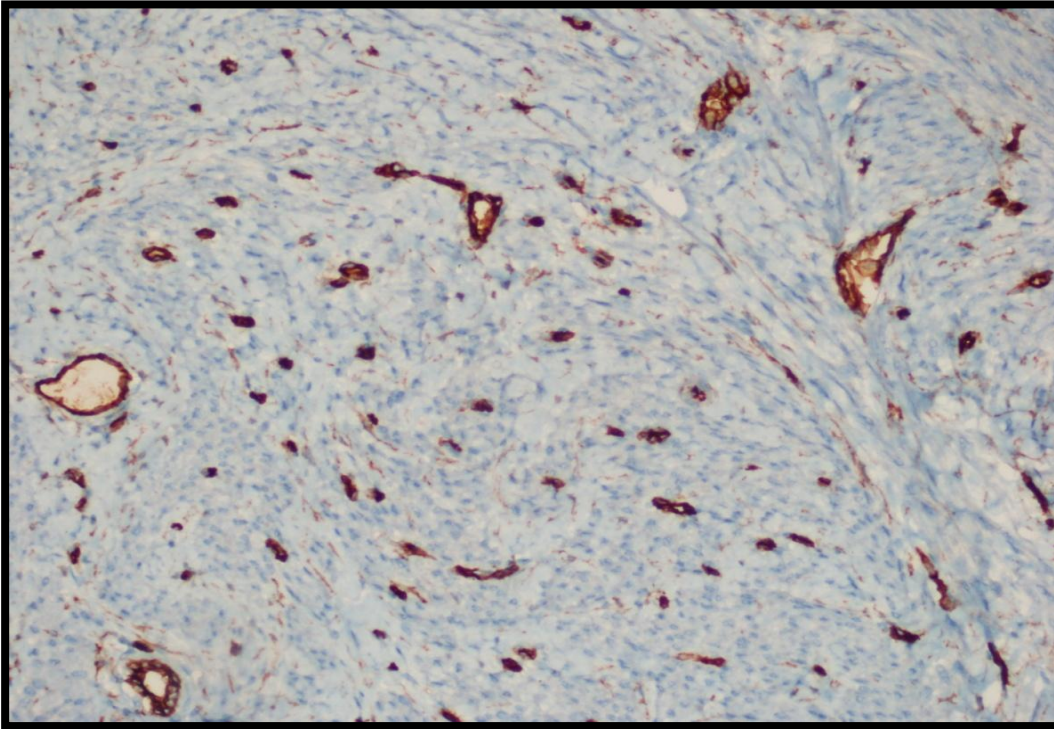
3 ay, en uzun ise 14 ay olup,ortalaması $8,83\pm4,49$ olarak hesaplandı. Hayatını kaybedenlerden 3'ünde akciğer metastazı mevcuttu. Hayatını kaybeden diğer 3 hastanın ise detaylı bilgilerine ulaşılamadı.

LMS grubundaki hastalardan 10'u yaşamaktadır. Halen takip edilenler arasında surveyi en kısa olan 8 ay, en uzun olan 65 ay olup,ortalaması $35,9\pm21,58$ olarak hesaplandı. Yaşayanlardan 2'si evre 4 olup, akciğer metastazları mevcuttur. Bu iki hasta, LMS tanısını almalarının üzerinden 50 ve 55 ay geçmiş olup takipleri devam etmektedir.Halen takip edilen diğer hastalardan 6'sı evre 1, 1'i evre 2dir.Bir hasta ise evre 4 olup, 50 ay takip edildikten sonra takipten çıkmıştır.

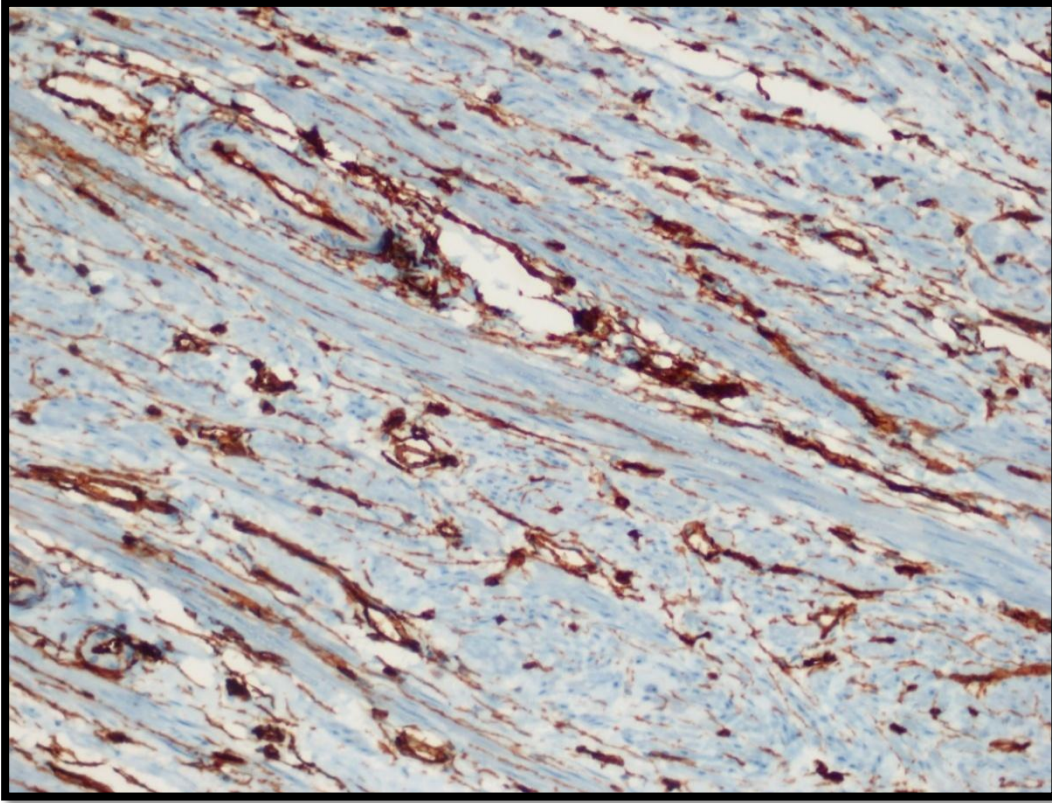
OLGULARIMIZA AİT RESİMLER



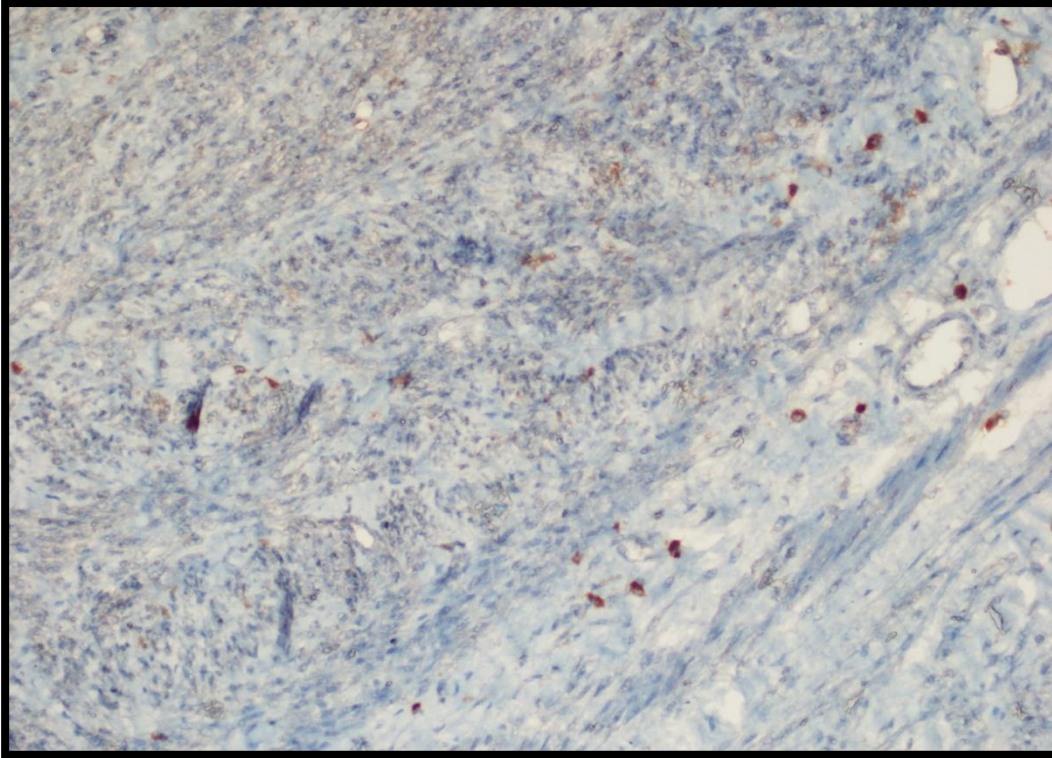
Resim 2: Leiomyom grubunda birbirini dik kesen iğsi hücrelerden oluşan fasiküler demetler (H&E, 100X)



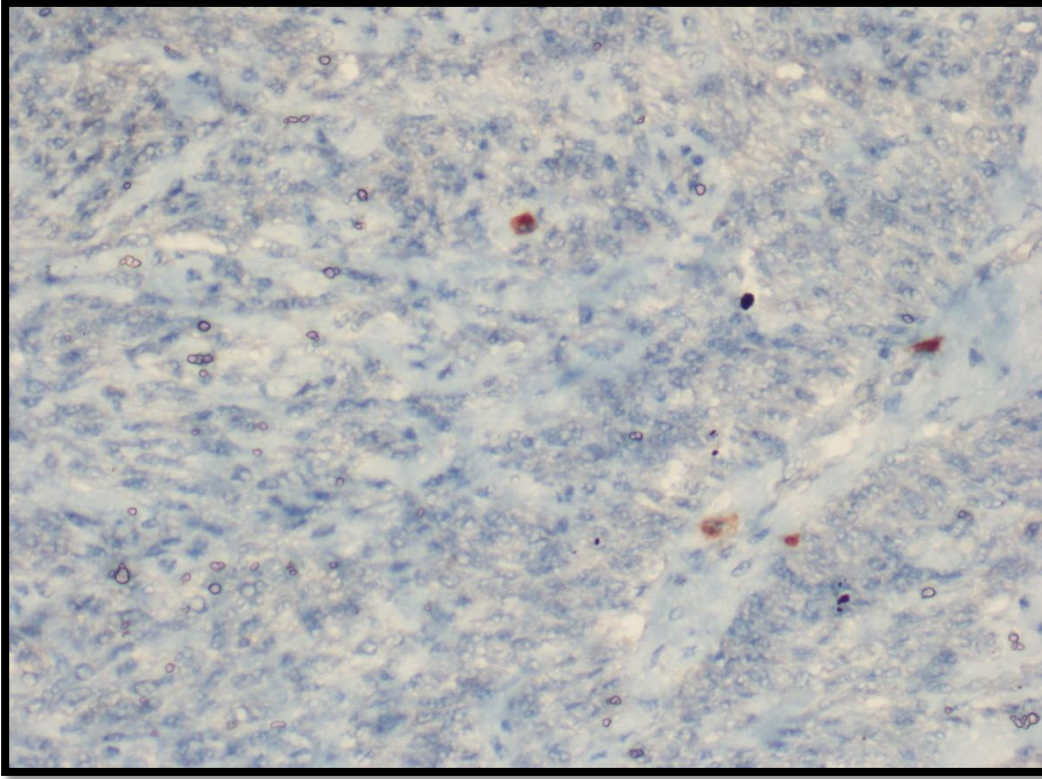
Resim 3: Leiomyom grubunda CD34 boyamada intratümöral alanda tek tek boyanan ve lümen oluşturan damarsal yapıların boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



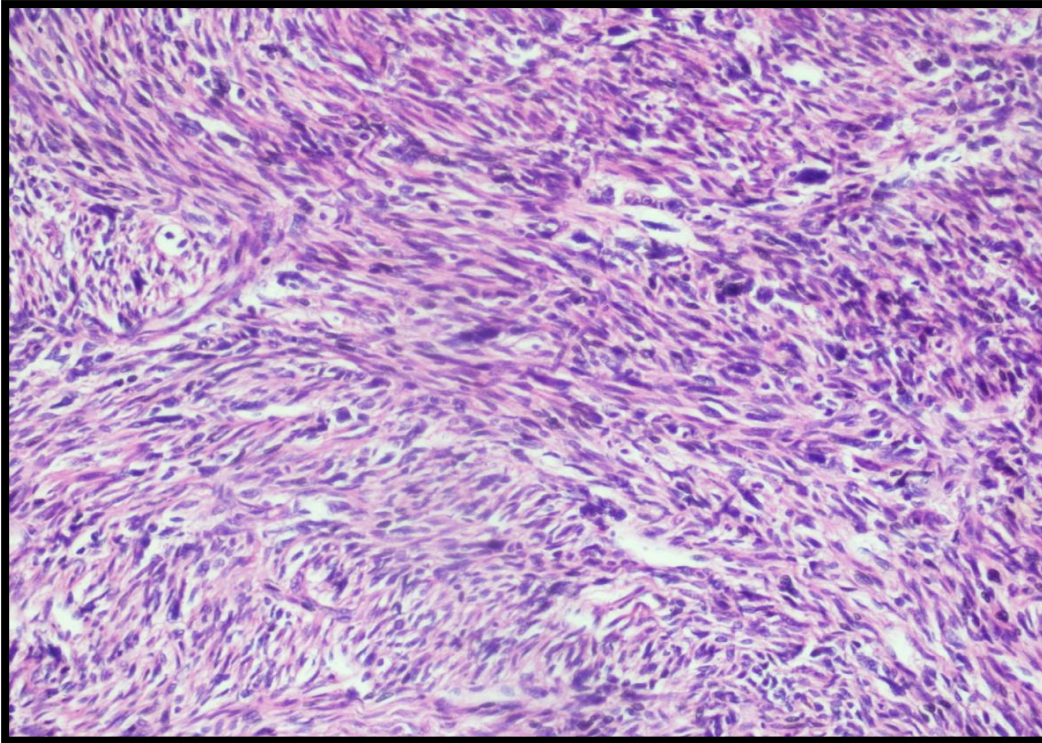
Resim 4: Leiomyom grubunda CD34 boyamada peritümöral alanda tek tek boyanan ve lümen oluşturan damarsal yapıların boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



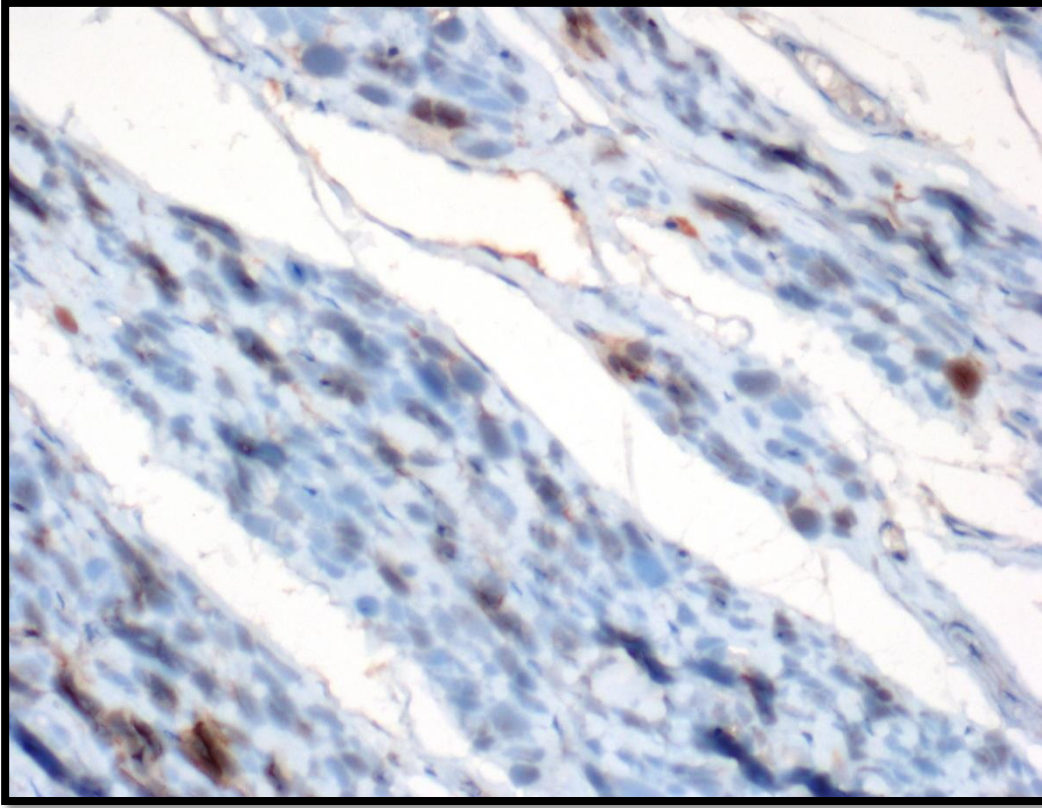
Resim 5: Leiomyom grubunda CD117 boyamada çoğunluğu peritümöral alanda perivasküler tek tek boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



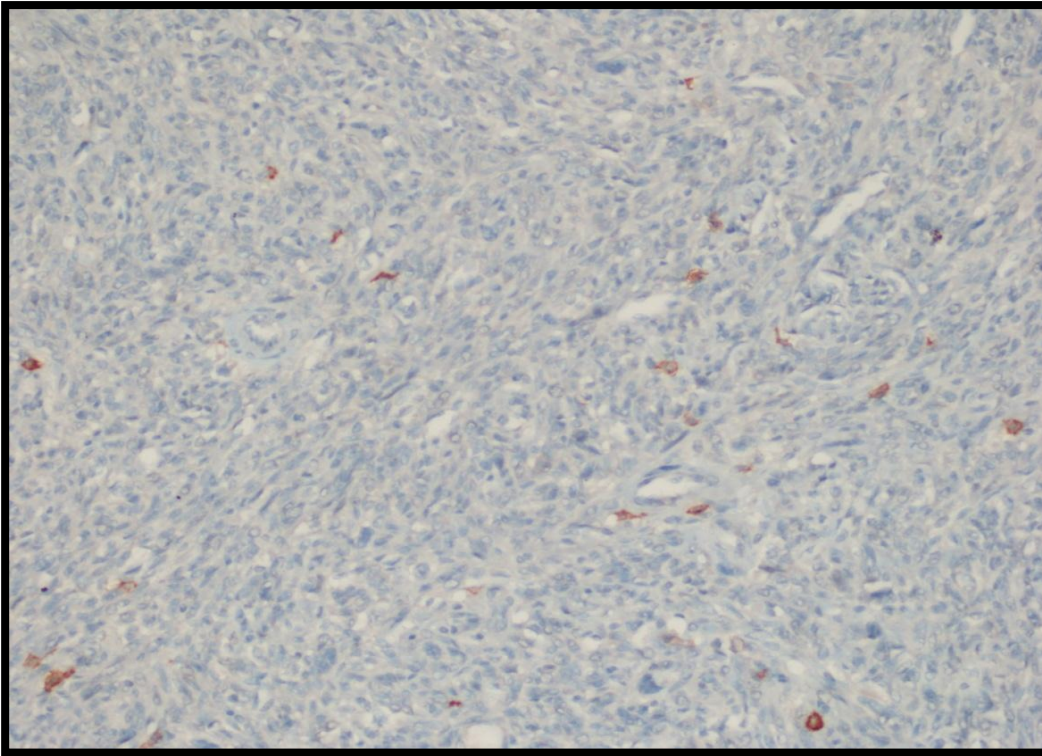
Resim 6: Leiomyom grubunda CD117 boyamada intratümöral alanda tek tek boyanan (İmmünperoksidaz, 400X)



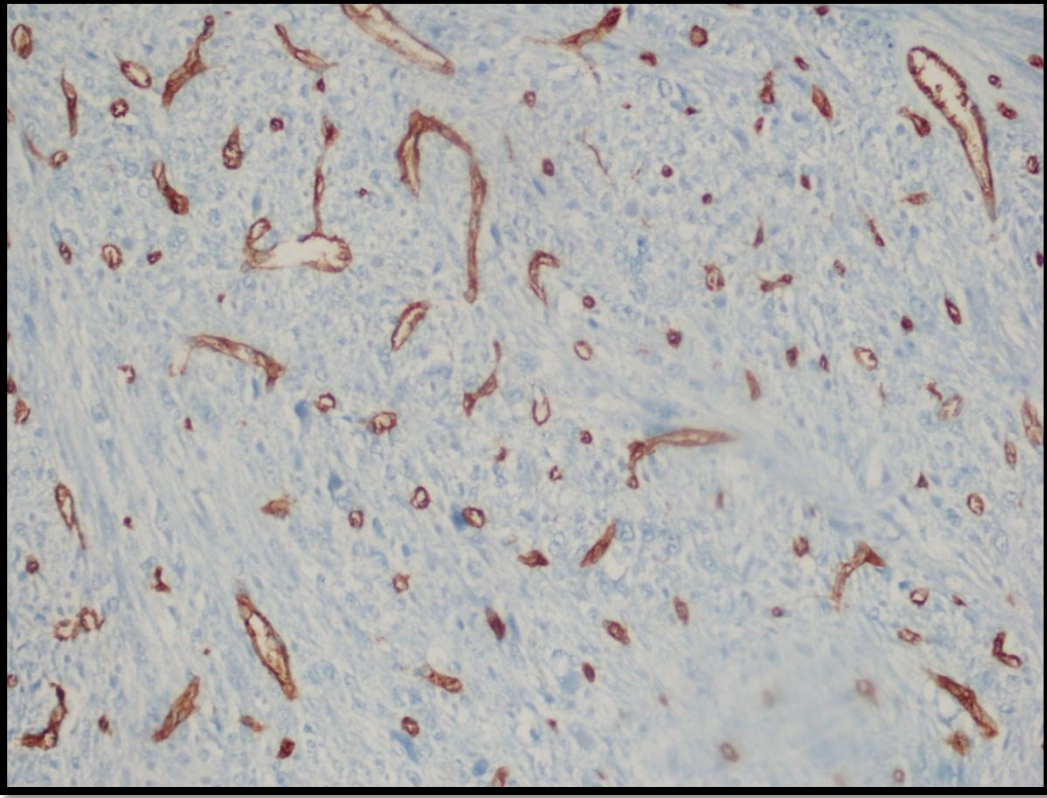
Resim 7: Atipik leiomyom grubunda arada bizar görünümde hücrelerin eşlik iğsi hücrelerden oluşan fasiküler demetler (H&E, 200X)



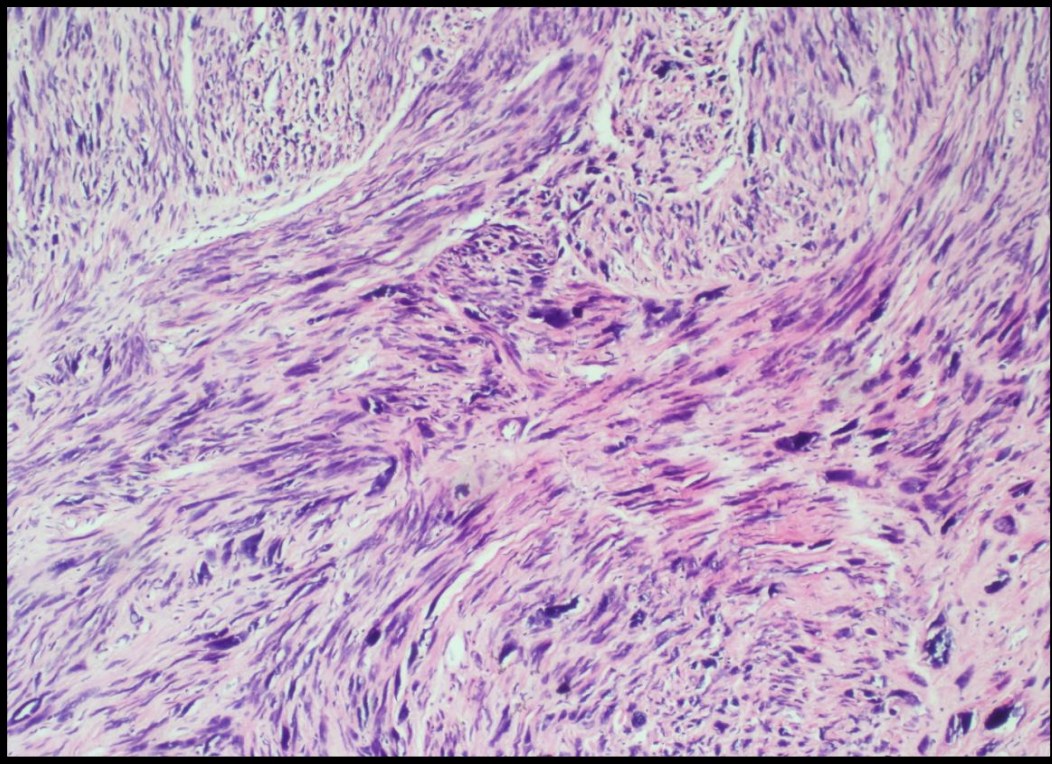
Resim 8: Atipik leiomyom grubunda MCM7 boyamada arada nükleer boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 400X)



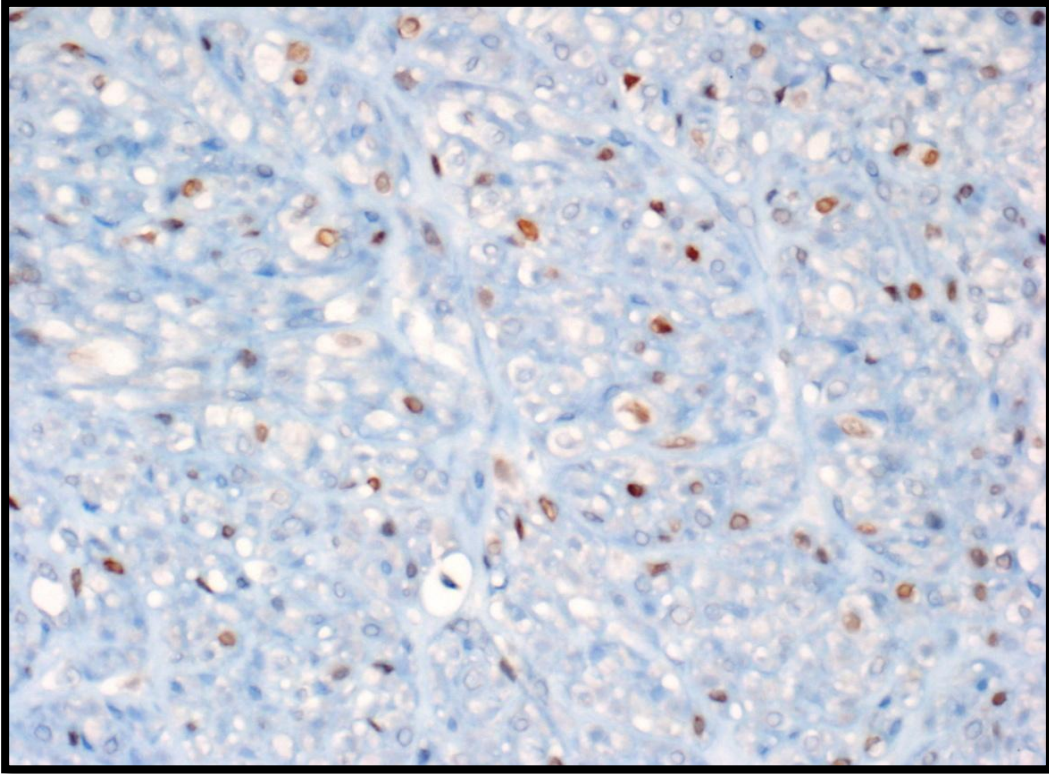
Resim 9: Atipik leiomyom grubunda CD117 boyamada arada membranöz boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



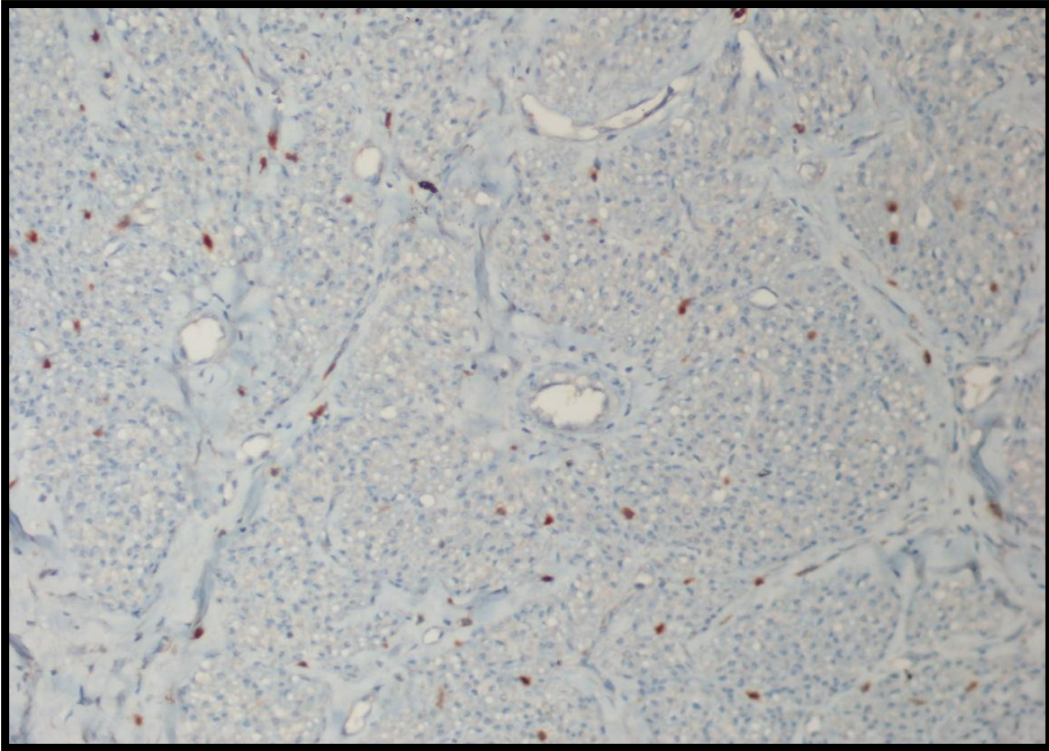
Resim 10: Atipik leiomyom grubunda CD34 ile intratümöral alanda tek tek boyanan ve lümen oluşturan damarsal yapıların boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



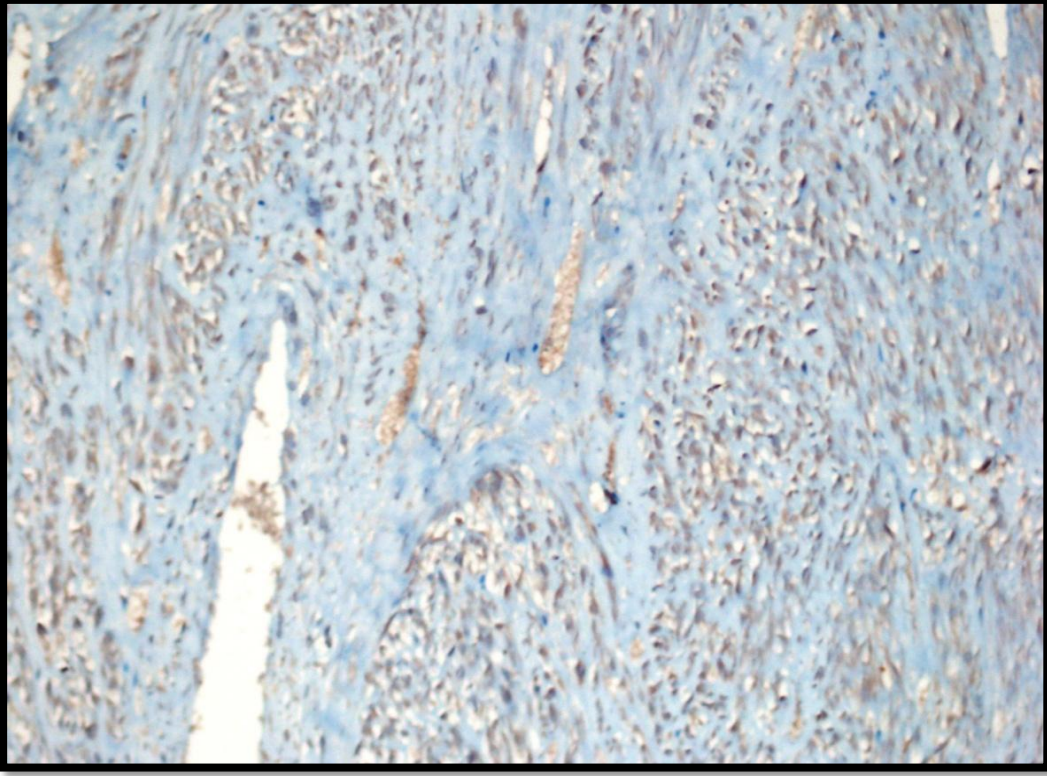
Resim 11: STUMP grubunda orta derecede atipi içeren birbirini dik kesen fasiküler demetlerden oluşan tümör (H&E, 100X)



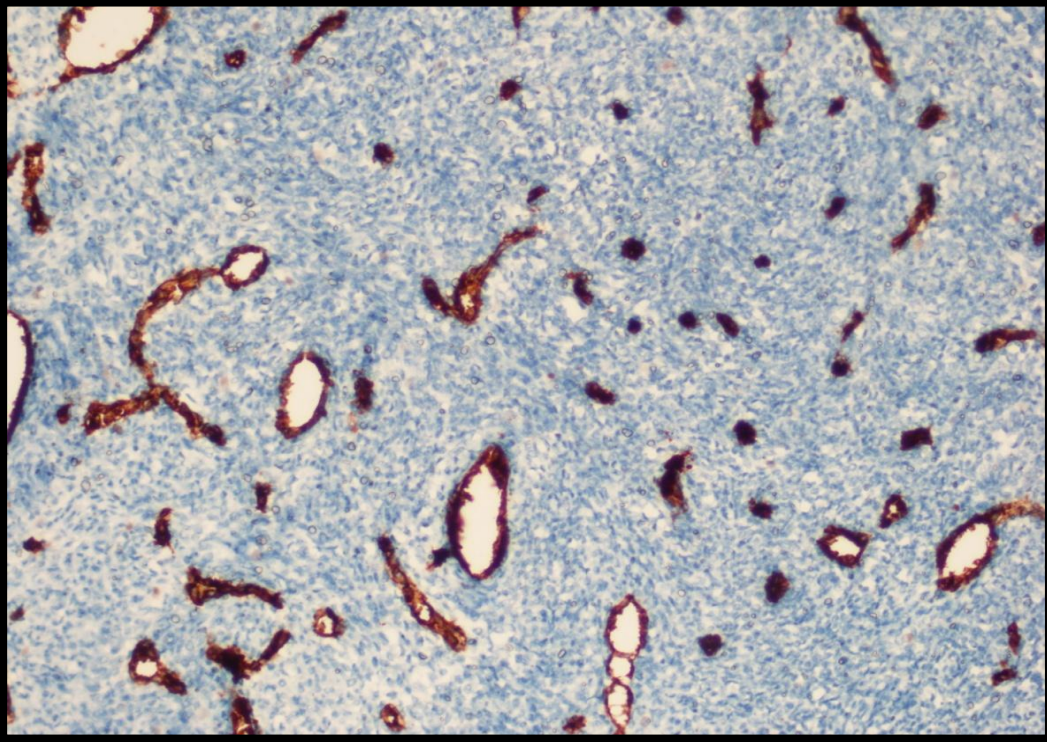
Resim 12: STUMP grubunda MCM7 boyamada nükleer boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 400X)



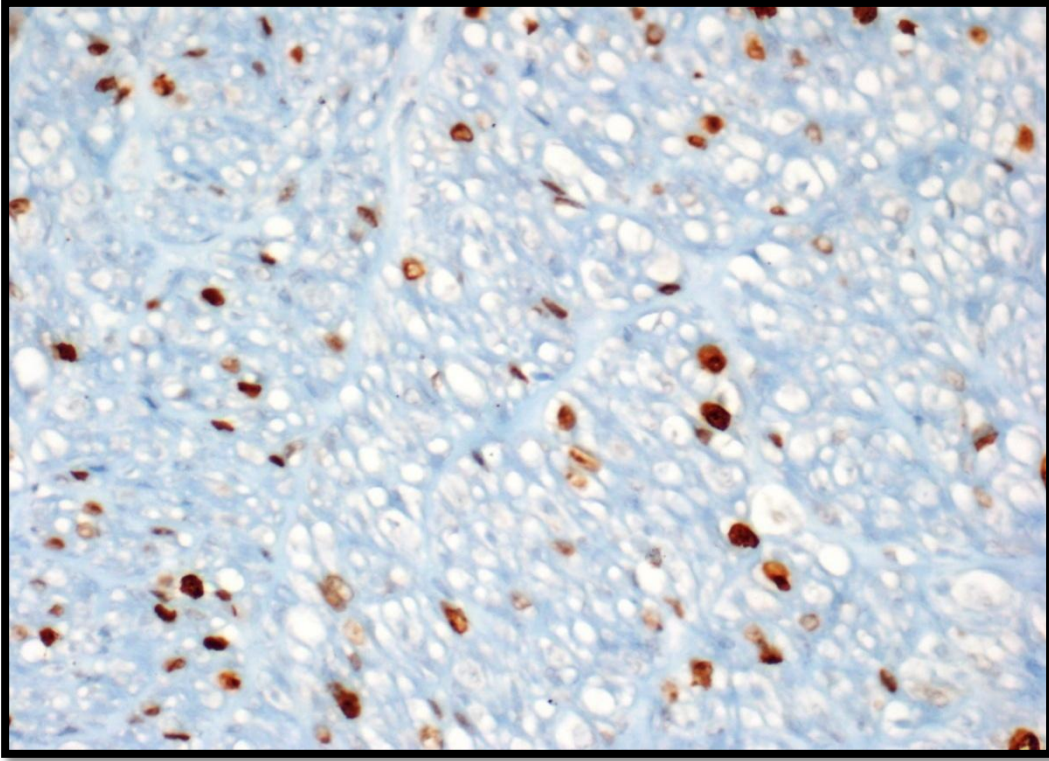
Resim 13: STUMP grubunda CD117 boyamada ile arada membranöz boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



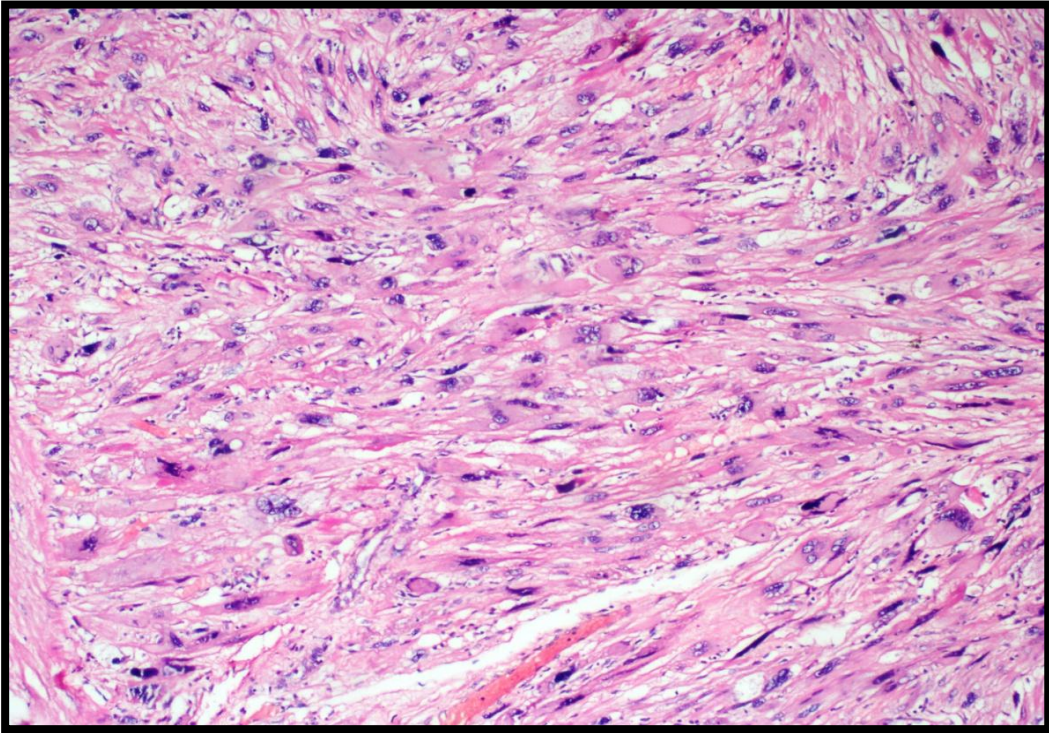
Resim 14: STUMP grubunda CD44 boyamada ile arada boyanan hücreler (İmmünperoksidaz,200X)



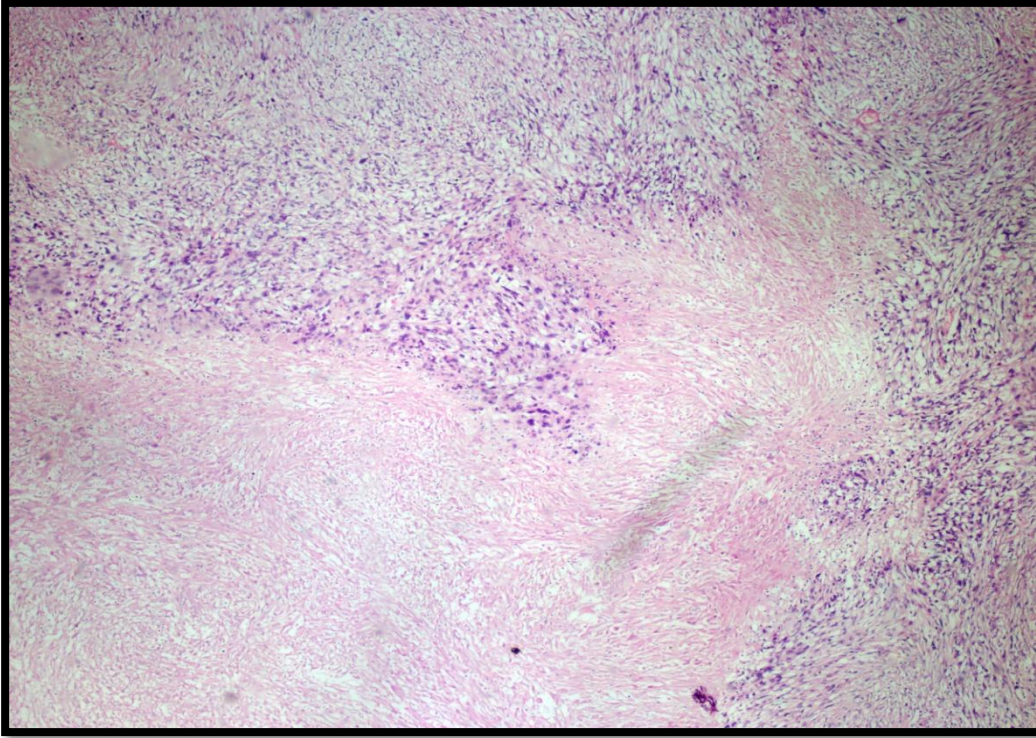
Resim 15: STUMP grubunda CD34 ile intratümöral alanda tek tek boyanan ve lümen oluşturan damarsal yapıların boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



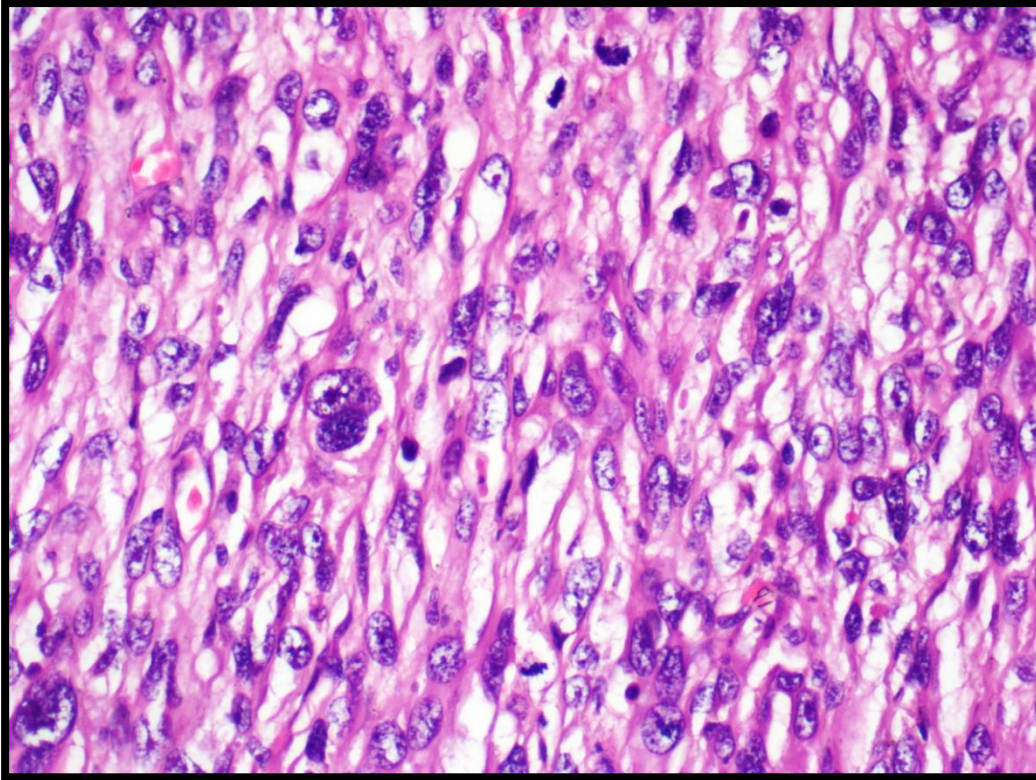
Resim 16: STUMP grubunda Ki-67 boyamada ortalama %20 hücrede boyanma (İmmünperoksidaz, 400X)



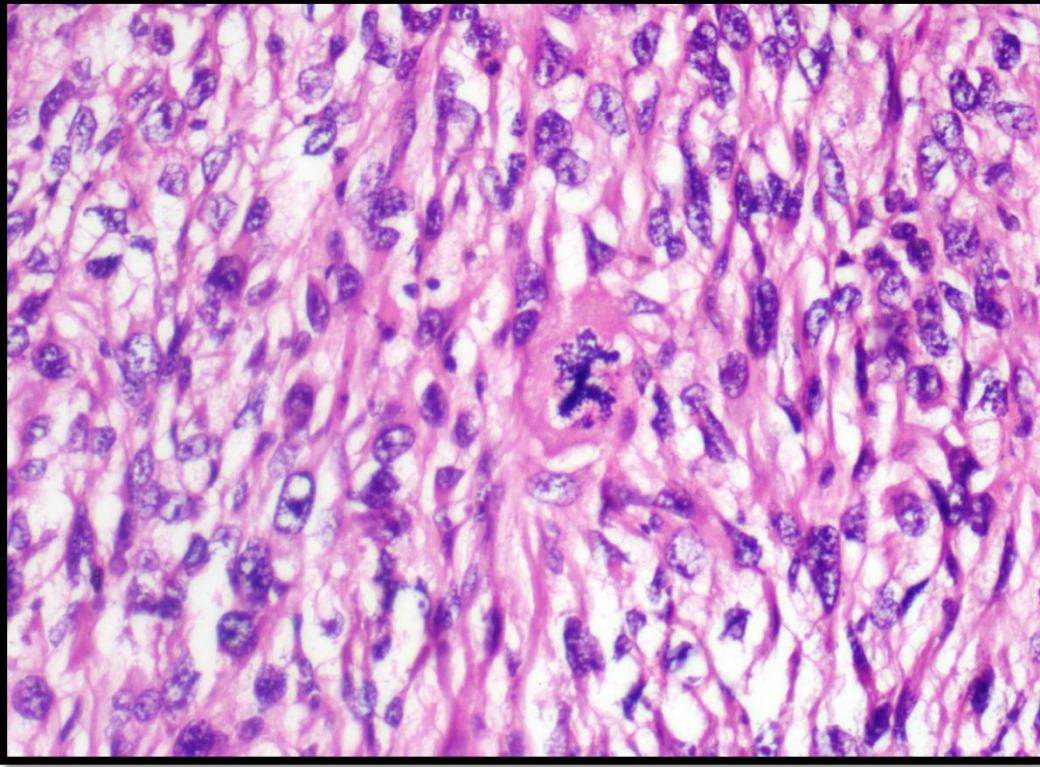
Resim 17: Leiomyosarkom grubunda orta-belirgin nükleer atipi gösteren iğsi hücrelerden oluşan tümör (H&E, 100X)



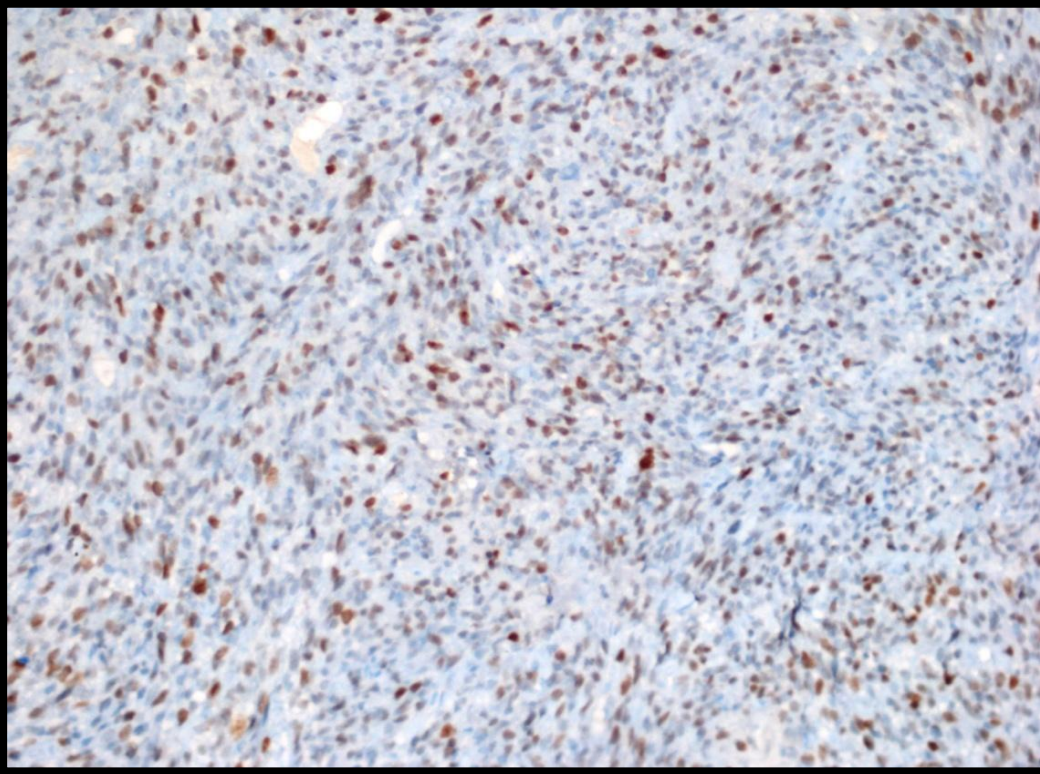
Resim 18: Leiomyosarkom grubunda keskin sınırlı koagülatif nekroz alanları (H&E, 40X)



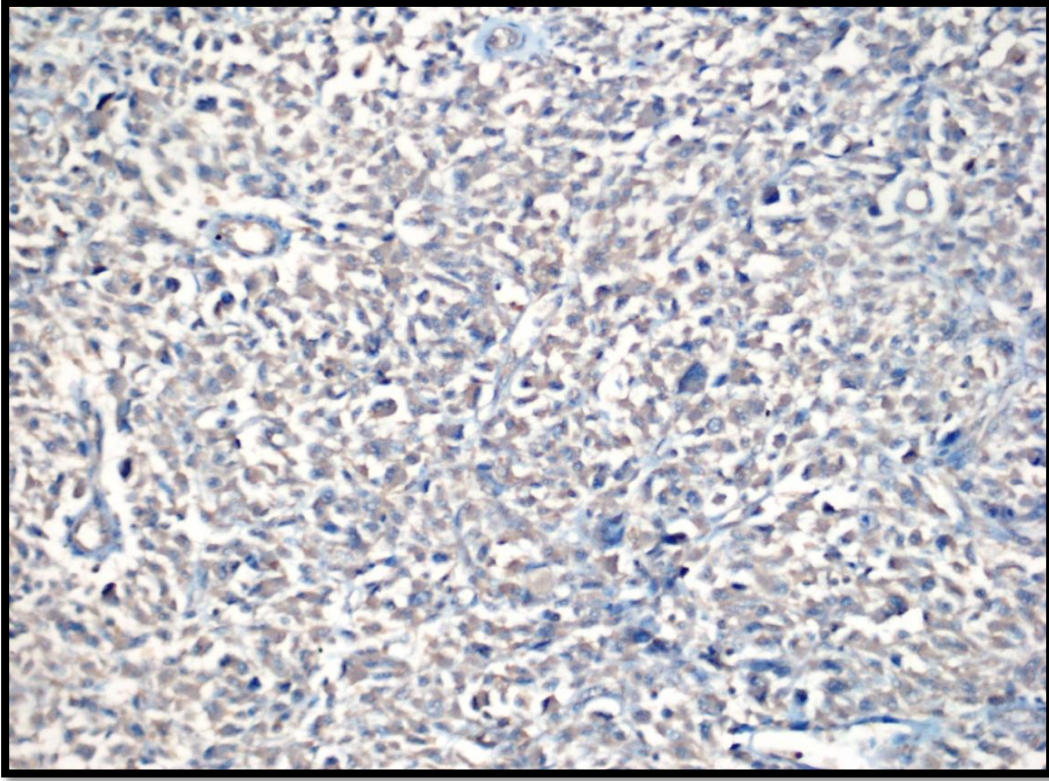
Resim 19: Leiomyosarkom grubunda atipik mitoz (H&E, 400X)



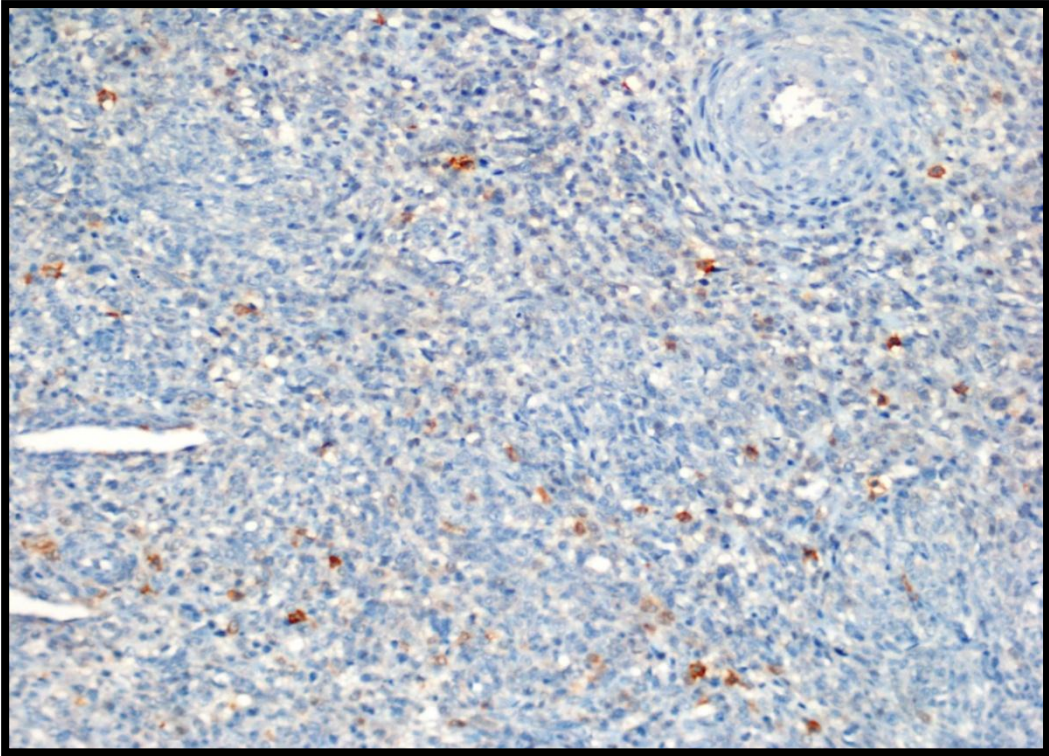
Resim 20: Leiomyosarkom grubunda atipik mitoz (H&E, 400X)



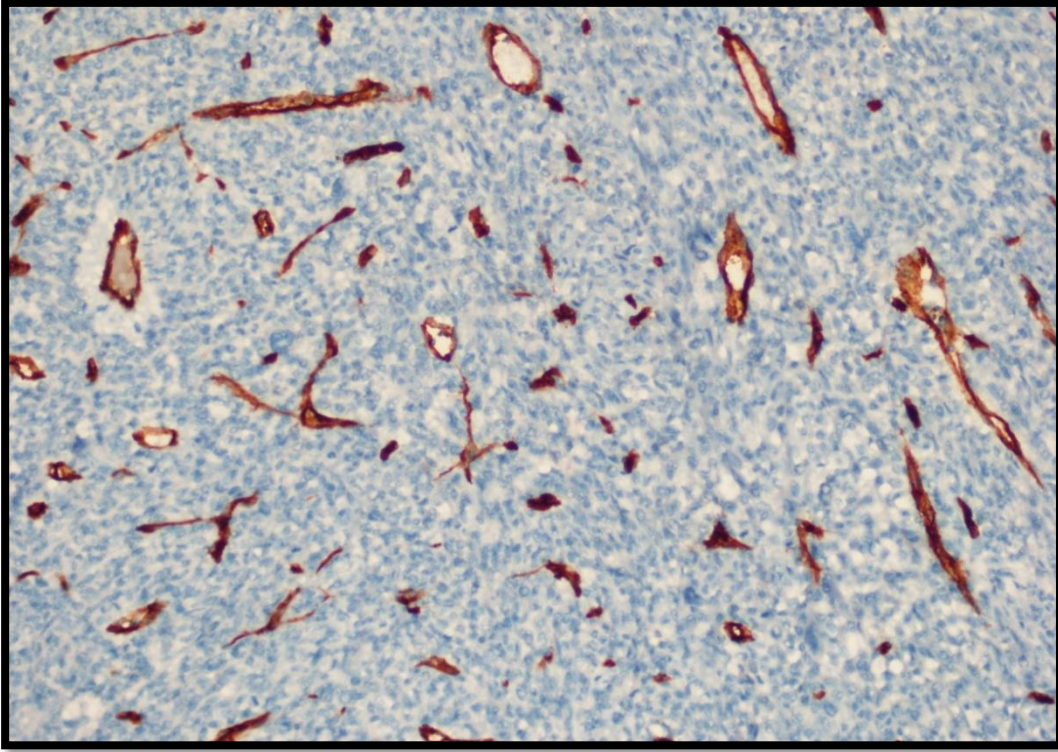
Resim 21: Leiomyosarkom grubunda MCM7 boyamada tümörde nükleer boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



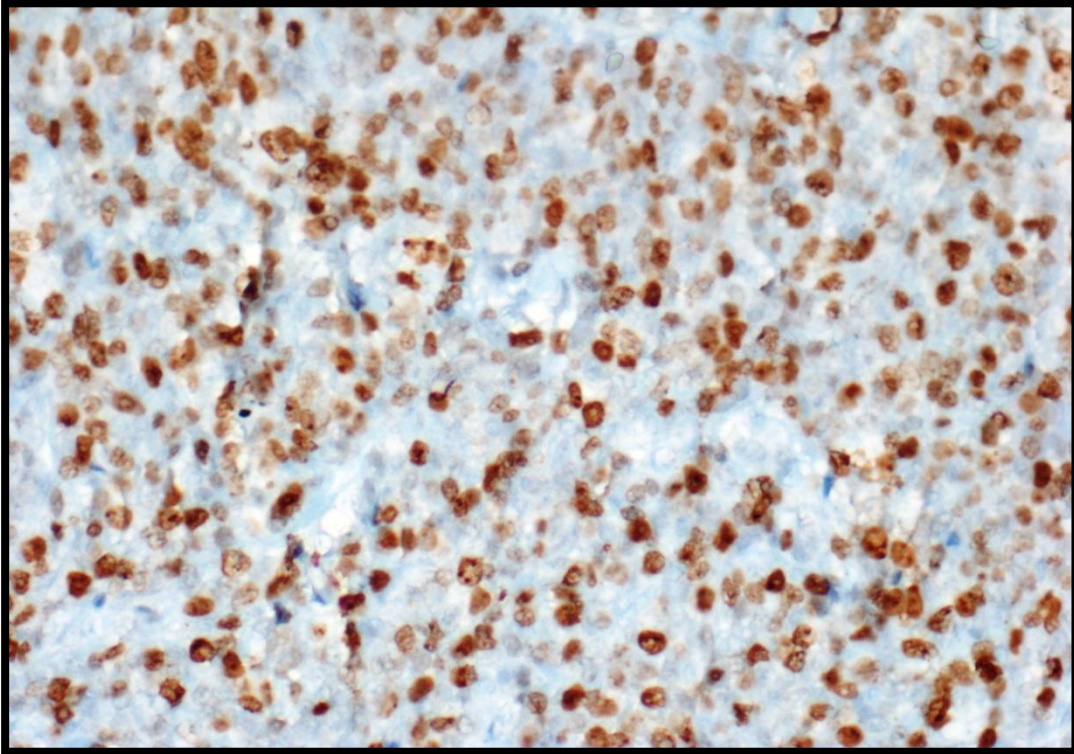
Resim 22: Leiomyosarkom grubunda CD44 boyamada tümörde arada zayıf boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



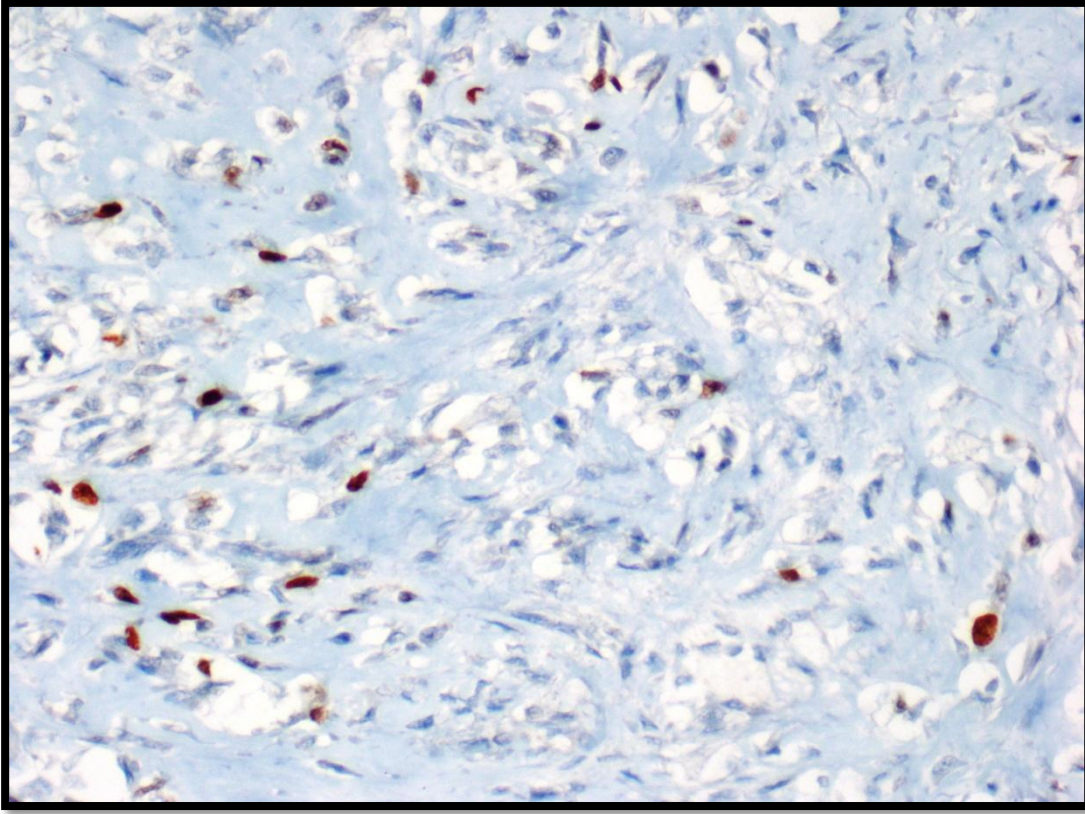
Resim 23: Leiomyosarkom grubunda CD117 boyamada tümörde arada tek tek boyanan hücreler (İmmünperoksidaz, 200X)



Resim 24: Leiomyosarkom grubunda CD34 boyamada intratümöral alanda tek tek boyanan ve lümen oluşturan damarsal yapıların boyanması (İmmünperoksidaz, 200X)



Resim 25: Leiomyosarkom grubunda Ki-67 boyamada ortalama %80 hücrede boyanma (İmmünperoksidaz, 400X)



Resim 25: Leiomyosarkom grubunda Ki-67 boyamada ortalama %10 hücrede boyanma (İmmünperoksidaz, 400X)

5. TARTIŞMA

Uterusun mezenkimal tümörleri düz kas, çizgili kas, damar dokusu, periferik sinir ve diğer mezenkimal dokulardan kaynaklanabilir. Düz kastümörleri bu grup içerisinde en sık görülenleridir [118]. Malign mezenkimaltümörler uterus tümörlerinin %2-3 kadarını oluşturur. Ancak uterus kökenli malignitelere bağlı ölümlerin %25 'inden sorumlututulmaktadır[118, 169].

Araştırmamızda uterusun düz kas tümörleri içerisinde birbirinin ayırıcı tanısında yeralan leiomyom, atipik leiomyom, malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü, leiomyosarkomtanılı hastagrupları arasında bu tümörlerin klinik, morfolojik, immunhistokimyasal özelliklerikıyaslanmaya çalışılmıştır.

Hastalarımızın 25 tanesi leiomyom, 4 tanesi atipik leiomyom, 8 tanesi malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü, 16 tanesi leiomyosarkom olup, bu hasta gruplarında belirlenen parametrelerintanı grupları arasındaki farkları ve bu farklılıkların ayırıcı tanıda ve prognozdeki değeriincelemeye alınmıştır.

Hasta yaşı, pek çok tümörde olduğu gibi uterus düz kas tümörlerinde de kendine özgü bir dağılım göstermektedir. Leiomyomlar reproduktif çağda 35 yaş sonrasında, leiomyosarkomlar ise 5. dekat ve sonrasında daha sık görülmektedirler. Çalışmamızdaleiomyosarkom hastalarının yaş ortalaması, atipik leiomyom ve malignite potansiyeli belirsizdüz kas tümör hastalarının yaş ortalamalarına göre yüksek bulunmuştur. Yaşa göre hastalık grupları dağılımının istatistiksel değerlendirmesinde anlamlı bir fark izlenmiştir. Ancak grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Koivisto-Korander ve ark.'nın 1990-2001 yılları arasında Helsinki Üniversitesi merkez hastanesinde yaptıkları 100 hastalık retrospektif analizdetümör boyutunun prognoza anlamlı etkisi olduğu bildirilmiştir [170]. Yoney ve ark.'nın yapmış oldukları 105 vakaliretrospektifçalışmada ise tümör boyutununprognoz üzerindeki etkisininönemsiz olduğu belirtilmiştir[171].

Bizim çalışmamızda da Yoney'in çalışmasına benzer şekilde tümör boyutu ile prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir. Ayrıca gruplar arasında da tümör boyutu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Ki-67, tümörün proliferasyon hızını belirlemek amacıyla kullanılan bir immunhistokimyasal belirleyicidir. Malign tümörlerin prognozunu tahmin etmede kullanıldığı gibi, tanı ve ayırıcı tanıda yardımcı yöntem olarak da kullanılmaktadır [172]. Uterus düz kas tümörlerinde Ki-67 proliferasyon belirleyicisinin yeri tartışmalıdır. Yüksek proliferatif kapasiteye sahip olduklarında prognoz daha kötü olduğu görüşüne çıkmakla birlikte, bu yüksekliği tanımlayacak bir sayısal değer üzerinde fikir birliği sağlanamamıştır. Mittal ve ark.'nın [173] yaptığı bir çalışmada 12 leiomyosarkom olgusunun 11'inde %15'in üzerinde Ki-67 boyanması elde edilmiş, malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü hastalarının hiç birinde bu düzeyde bir boyanma görülmemiştir. Mayerhofer ve ark.'nın [174] serisinde ise %10'un üzerinde boyanma miktarı esas alınmış ve 20 olgunun 10'unda bu oranın üzerinde boyanma gözlenmiştir. Bu hastaların genel sağ kalım oranları, diğer hastaların oranları ile farklılık göstermemiştir. Aynı çalışmada Ki-67 boyanma oranlarının vasküler invazyon ile ilişkili olarak agresif seyre işaret edebileceği yorumu yapılmıştır. Chen ve ark.'nın [175] çalışmasında 35 leiomyosarkom olgusunun 29'unda, 2 malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü olgusunun 2'sinde, 15 atipik leiomyom olgusunun 7'sinde %10'un üzerinde Ki-67 boyanma oranları gözlenmiştir. Ki-67'nin ayırıcı tanıdaki önemi saptanamamıştır. Lee ve ark.'nın [176] serisinde 78 leiomyosarkom olgusunun 51'inde (%65) Ki-67 ile %10'un üzerinde boyanma saptanmış, ortalama boyanma oranı %23,4 olarak hesaplanmıştır. Leiomyom olgularında ise 49 olgunun hiç birinde %10'un üzerinde boyanma görülmemiş, ortalama Ki-67 indeksi %1,6 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışmada da Ki-67 indeksi ile sağ kalım arasında ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü hastalarından 1'inde, leiomyosarkom hastalarından 12'sinde %10'un üzerinde boyanma gözlenmiştir. Leiomyosarkom olgularında görülen Ki-67 ortalaması %33,10 olup, bu değer diğer grupların ortalamalarına göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek

saptanmıştır. Lee ve ark.[176] benzer sonuçlar elde etmiştir. Ancak Ki-67 oranı ile evre, grade ve nekroz arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir.

Çalışmamızın bulguları Ki-67 immun boyanma oranını saptamanın, uterus leiomyosarkomlarının diğer düz kas tümörlerinden ayırımında önemli olduğunu göstermektedir.

Mitoz sayısı düz kas tümörlerinin ayırıcı tanısında önemli parametrelerden biri olmakla birlikte tek başına tanı koydurucu değildir. Küçük büyütme ile bir düz kas tümörüne bakıldığında atipi ve koagulatif tümör nekrozu değerlendirmesinden sonragerektiğinde mitoz sayılır. Belirgin atipi varlığı ve nekroz yokluğunda leiomyosarkom tanısı 10BBA 'nda 10 'un üzerinde mitoz (epitelioid düz kas tümörlerinde >5/10 BBA) varlığı ile konulur. Belirgin atipi ve nekroz varlığında ise çok düşük mitoz düzeyleriyle dahi bir kas tümörü leiomyosarkom olabilir [111]. Bununla birlikte yapılan araştırmalar %80 leiomyosarkom olgusunda 10BBA 'ndaki mitoz sayısının 15 'in üzerinde olduğunu göstermiştir [23].

Çalışmamızda hasta grupları arasında mitoz dağılımları değerlendirildiğinde leiomyosarkom hastalarında 10/10BBA mitoz görülen olgular olduğu gibi, mitoz sayısı 50/10BBA 'na ulaşan olgular da izlenmiştir. Ortalama mitoz sayısı 22,6/10BBA olarak hesaplanmıştır. Budeğer, leiomyom, atipik leiomyom ve malignite potansiyeli belirsiz düz kas tümörü hasta gruplarına göre oldukça yüksektir. Sonuçlar daha önce yapılan çalışma sonuçlarıyla uyumlu ve istatistiksel olarak da anlamlıdır.

Uterus sarkomalarında prognozun kötü olması ve etkili tedavimodalitelerinin eksikliği, araştırmacıları yeni tedavi yöntemleri bulmaya itmiştir. Uterin stromal malignitelerin ve özellikle düz kas kaynaklı tümörlerin morfolojik ve biyolojik olarak Gastrointestinal stromal tümörlere benzeyen yönleri vardır. Gastrointestinal stromal tümörler, interstisyel Cajal hücrelerinden köken alan gastrointestinal sistemde gözlenen, CD 117'nin spesifik olarak pozitif olduğu mezenkimal tümörlerdir. CD117 insan genomunda 4q11-q12 kromozomunda yer alan c-kit protoonkogeni tarafından kodlanan bir protein olup, transmembran tirozinkinaz reseptörü KİT'in epitopudur [143].

Endometrium ve over kanserlerinde KIT reseptör pozitifitesinin saptanmasından sonra [177], c-kit ekspresyonu uterus leiomyosarkomlarında da araştırma konusu olmuştur. Uterus leiomyosarkomlarının kemoterapi ve radyoterapiden genellikle fayda görmediği göz önüne alındığında, c-kit pozitif olduklarında tirozin kinaz inhibitorleri ile tedavi edilebilirliği sorusu gündeme gelmiştir [148].

Simdiye kadar uterus mezenkimal tümörlerinde c-kit ekspresyonunu araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Winter ve ark. [147] uterus sarkomlarında c-kit ekspresyonu araştırmışlar ve 17 olgudan 1'inde pozitive elde etmişlerdir. Klein ve ark. [146] 4 leiomyosarkom olgusunda, Oliva ve ark. [178] 9 leiomyosarkom olgusunda c-kit ile boyanma saptamamışlardır. Wang'ın [148] çalışmasında 16 leiomyosarkom olgusundan 12'sinde boyanma görülmüş, 3'ü atipik leiomyom olgusunda pozitif reaksiyon gözlenmemiştir. Erdoğan ve ark.'nın [143] serisinde 14 leiomyosarkom olgusunun 10'unda, 10 leiomyomdan 1'inde c-kit pozitifitesi saptanmış, uterus mezenkimal tümörlerinde KIT'in onkogeneze etkili olabileceği düşünülmüştür. Comunoğlu ve ark. [142] 22 leiomyosarkomdan 15'inde, 22 atipik leiomyomdan 5'inde, 20 leiomyomdan 4'ünde immunpozitive elde etmiştir. Raspollini ve ark. [144] 32 leiomyosarkom olgusundan 17'sinde c-kit pozitifitesi elde etmiş, ancak hiç birinde ekson 11 mutasyonu saptamamışlardır. Bu hastaların sağ kalımlarının diğerlerininkinden çok az farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Rushing ve ark. [145] da uterus sarkomlarının c-kit eksprese ettiğini, ancak KIT aktive edici mutasyonları içermediğini, bu yüzden imatinib mesylat tedavisinden fayda görmediklerini belirtmiştir.

Çalışmamızda CD117 ile grupların hiçbirinde tümör hücrelerinde boyanma izlenmemiştir. LMS grubundaki bütün olgularda Klein ve Oliva'nın çalışmalarına benzer şekilde CD117 negatif gözlenmiştir. Taniguchi ve ark. yaptıkları çalışmada tirozin kinaz reseptörlerinin uterus ve overdeki mezenkimal tümörlerin onkogenezisinde önemli role sahip olmadığı belirtilmesine karşın, c-kit mutasyonu olan ancak immünohistokimyasal olarak CD117 negatif GİST olguları ve tersine c-kit mutasyonu bulunmayan ancak immünohistokimyasal olarak CD117 pozitif GİST olguları literatürde mevcuttur [179]. Bu durum uterus leiomyosarkomları açısından

değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki CD117 negativitesinin c-kit'in onkogenezdaki rolünü dışlamadığı ve daha ileri moleküler çalışmalar gerektiğini düşündürmektedir. Sonuç olarak kadın genital trakttaki mezenkimal tümörler c-kit ekspresese etmemekle birlikte STI-571 gibi tirozin kinaz inhibitörlerine cevap alınıp alınmayacağı bilinmemektedir. Hem olgu sayımızın azlığı hem de ileri moleküler çalışma gerekmesi nedeniyle çalışmamız bu açıdan eksik kalmıştır.

Mast hücrelerinin uterin düz kas tümörleri ve myometriumda varlığı gösterilmiştir. Orie ve ark.'nın çalışmasında[180]55 klasik LM, 17 sellüler LM, 8 atipik LM ve 15 LMS olgusuna mast cell triptaz ile mast hücre sayımı yapılmış ve en düşük mast hücre sayısı LMS grubunda daha sonra ise klasik LM grubunda bulunmuştur. Bu iki grupta intratümöral mast hücre sayısı çevre myometriuma göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir.Zhu ve ark. [181]ise yaptıkları çalışmada 40 klasik LM, 30 sellüler LM ve 15 LMS olgusuna mast cell triptaz, kimaz, Ki-67 ve CCL2, CCL5, CCL11, TGFbeta gibi kemokinleri çalışmıştır. Sellüler LM grubunda intratümöral mast hücre sayısını, klasik LM ve LMS gruplarından anlamlı bir şekilde daha yüksek bulmuşlardır. Sellüler LM grubunda saptanan artmış intratümöral mast hücre sayısının lokal mast hücre proliferasyonundan ziyade periferik kan damarlarından mast hücre desteği ile olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Başka birçalışmada ise Yavuz ve ark. [182]16 klasik LM, 9 atipik LM, 16 LMS olgusuna toluidin blue ve Ki-67 uygulamıştır. Önceki çalışmalara benzer şekilde atipik LM grubunda, klasik LM ve LMS grubuna göre intratümöral mast hücre sayısının istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızdaki olgularda intratümöral ve peritümöral alanlarda çoğunluğu perivasküler yerleşimli CD117 ile boyanan hücreler izlenmiştir. CD117'nin bir mast hücre belirteci olduğunu ve mast hücre lokalizasyonu ile uyumlu perivasküler dağılımı göz önüne aldığımızda bu CD117 pozitif hücreler mast hücreleri olarak değerlendirilmiştir. CD117 ile az sayıda da olsa boyanma beklediğimiz tümör hücrelerinde boyanma elde edilememesi nedeniyle intratümöral ve peritümöral mast hücre sayımı yapılmıştır.

İnatümöral alanda gruplar arasında en düşük mast hücre sayısı LMS, daha sonra ise LM grubunda bulunmuştur. En fazla sayım ise STUMP grubunda izlenmiştir. Bu

durum istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında da LM-STUMP ve STUMP-LMS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir.

Atipik LM ve STUMP gruplarındaperitümöral alanda, intratümöral alana göre daha az mast hücre sayılmıştır. Yine peritümöral alanda mast hücre sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Grupların ikili çapraz karşılaştırılmasında da LM-atipik LM ve LM-LMS arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Atipik LMde intratümöral mast hücre artışı ve LMS grubunda mast hücre sayısının azalması literatürle uyumlu gözlenmiştir. Ancak CD117 pozitifliği ile evre, grade ve nekroz ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır.

Tümör hücrelerinin metastaz yapabilmeleri için öncelikle adezyon kaybı gereklidir. Hücreler daha sonra kendini çevreleyen ECM'e penetre olmalı, oradan vasküler sisteme geçip uzak organlara yayılımıgerçekleştirmelidirler [149]. Adezyonmoleküllerinin ekspresyon veya fonksiyonundakibozulma, malignitelerin gelişim ve progresyonu ile yakından ilişkilidir. İntersellüleradezyon moleküllerinden kaderinler ve kateninlerdeki kayıp tümörün metastatik potansiyelinde önemli rol oynar. Diğer yandan birçok kanserde CD44 ekspresyonundabelirgin artışı olduğu bilinmektedir [149]. CD44, Kromozom 11'de lokalize, tip Itransmembran glikoprotein reseptörüdür [149, 150]. Adezyon molekülleri ailesininönemli bir üyesidir [151]. Ekstrasellüler glikozaminoglikanlardan hyaluronan (H) içinprimer bağlanma bölgesini oluşturur. Hücre içi sinyalizasyon için CD44 - H eşleşmesi son derece önemlidir. Bu etkileşme sayesinde hücre-hücre, hücre-matriks adezyonugerçekleşir [149, 152]. CD44 tümör hücrelerinin diferansiasyon, invazyon vemetastazında anahtar role sahiptir [153]. CD44 - H etkilesiminin bloklanması, tümörhücrelerini kemoterapötiklere duyarlı hale getirmektedir [150]. CD44, inflamasyon veya iyileşmesi gibi savunma mekanizmalarında, embriyonel gelişim ve apoptozis gibiönemli biyolojik olaylarda da rol alır [153]. Peyer plakları ve lenf nodlarının endotelindebolca bulunur. Bu bölgelere lenfosit göçünü kolaylaştırmaya aracılık eder [154]. mRNAİçeriğine göre birçok izoforma sahiptir. Standart izoformu (CD44s), fetal ve yetişkin dokularının birçokunda bulunur. Varyantları (CD44v) ise

daha spesifik ekspresyon paternine sahiptir. Genellikle epitel bazal membranlarından eksprese edilir [152].

Meme dokusunda, CD44s ve CD44v6 izoformu, duktus ve lobulüslerin myoepitelyal hücre tabakasından yüksek oranda eksprese edilirler [153].

Son yıllarda CD44 ekspresyonu ile kanserlerin metastaz ve progresyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için birçok çalışma yapılmıştır [149, 153]. Tiroid, böbrek ve prostat kansinomlarında aşırı CD44 ekspresyonu ile kötü prognoz ilişkili olduğu ifade edilmektedir. Aynı şekilde baş-boyun bölgesi kansinomları, nöroblastom, kolon ve prostat kansinomunda azalmış CD44 ekspresyonunun iyi prognozla ilişkili olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [149]. Buna karşın mesane kansinomu venöroblastomlarda, azalmış ekspresyon kötü prognostik faktör olarak bildirilmektedir [155].

Franchi ve ark. [152] parotis gland tümörlerinde 20 olgulu bir seride CD44s, CD44v3 ve CD44v6 ekspresyonunu değerlendirmişler, normal duktuslarda ve adenomalanlarında yoğun CD44 ekspresyonu olduğunu belirtmişlerdir. Buna karşın malign alanlarda ekspresyonda belirgin azalma olduğunu tespit etmişlerdir.

Takeuchi ve ark. CD44v8-10 ekspresyonunu değerlendirdikleri 60 kolorektal kansinom olgusunda, histolojik grade, lenf nodu metastazı, vasküler invazyon ve tümörün invazyon derinliği ile CD44 ekspresyonu arasında anlamlı ilişkiye rastlamamışlardır. Ancak karaciğere metastaz yapan olgularda, yapmayanlara göre CD44 ekspresyonunda belirgin artış tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Wielenga ve ark. kolorektal kansinom olgularında artmış CD44v6 ekspresyonu ile karaciğer metastazı ve vevrenin yakın ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Baska bir çalışmada Guo ve ark. mide ve kolorektal kansinomlu hastalarda serumda artmış CD44 proteinini belirlemişler ve bunun metastatik potansiyel ile yakından ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Bunların aksine Heider ve ark. erken evre kolorektal kanserlerde de CD44 ekspresyonunun arttığını belirtmişlerdir [183].

Hosford ve ark. [155] seröz papiller endometriyal kansinom olgularını içeren çalışmalarında oluşan çalışmada, olguların çoğunda CD44 ekspresyonu izlenmemişlerdir. Ayrıca evre, lenf nodu metastazı ve intraperitoneal yayılım gibi

prognostik faktörler ile CD44 ekspresyonu arasında ilişki olmadığını belirtmişlerdir. Toma ve ark. [184] yüzeysel mesane kansinomlarında CD44 ekspresyonundaki kaybın kötü prognozla ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir.

Comito ve ark. [185] nöroblastom olgularında CD44 ekspresyon kaybı olan vakaların daha agresif biyolojik davranış sergilediklerini belirtmişlerdir.

Benzer bir çalışmada August ve ark [186]. 1'i familial 36'sı sporadik toplam 37 feokromositoma'lı hastada genomik hibridizasyon, MIB-1 ve CD44 ekspresyonunu incelemişler ve CD44 ekspresyonunun iyi prognostik gösterge olduğunu ifade etmişlerdir. Ekspresyondaki kayıp, belirgin metastatik potansiyel ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

Meme tümörlerinde ise hem aşırı ekspresyonun hem de ekspresyonundaki kaybın prognostik değeri olduğunu belirten çalışmalar vardır. Ancak sonuçta; bozulmuş CD44 ekspresyonu agresif biyolojik davranışla ilişkili gözükmektedir [156].

Bizim çalışmamızda da Hosford ve ark. benzer şekilde olgularımızın çoğunda CD44 ekspresyonu izlenmemiştir. Yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca evre, nekroz ve grade gibi prognostik faktörler ile CD44 ekspresyonu arasında ilişki gözlenmemiştir.

Anjiogenik büyüme faktörleri tümörlerde önemli bir rol oynar. Hem otokrin hem de parakrin mekanizmalarla malign transormasyonu tetikler. Uterin myomlarda hücre proliferasyonu ile anjiogenik faktörler arasında önemli bir korelasyon varlığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir [187-189]. Han ve ark. [188] endometriumda anjiogenik aktivitenin yüksek olduğunu ve uterin adenomyoziste anjiogenik aktivitenin belirgin bir şekilde arttığını tespit etmişlerdir.

VEGF ve EGF, uterin LM ve LMSnin büyümesinde etkilidir [190]. Sanci ve ark. [191] VEGF ve EGF gibi faktörlerin immün lokalizasyonlarının uterin düz kas tümörlerinin malignitelerinde önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüşlerdir. Çalışmalarında LMS ile artmış anjiogenezis arasında yakın ilişki bulmuşlar ve bu sonuçlarla aktif tümör hücrelerinin dokuda ve çevresinde anjiogenezi tetikleyebildiğini savunmuşlardır.

Bharti JN ve ark.'larının [192] yaptıkları çalışmada ER, PR pozitif ve negatif meme kanseri hastalarında CD34 ile anjiogenezisi değerlendirip, mikrodamar yoğunluğu ile meme kanserinin morfolojik tipi, histolojik prognostik faktörleri ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. ER reseptörü ile ortalama damar yoğunluğu arasında anlamlılık bulmuşlar. Ayrıca invaziv duktal karsinomda grade arttıkça mikrodamar yoğunluğunun arttığını tespit etmişler.

Li W. ve ark.'larının [193] çalışmasında ise Ras ekspresyonu ve tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonu arasındaki ilişkiyi ve bu iki parametrenin CD34 antikoru kullanılarak anjiogenezisi tetikleyip tetiklemediğini araştırmışlar. Çalışmalarının sonucunda Ras ekspresyonu ve tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonu birbiriyle ilişkili olduğu ve anjiogeneziste rol aldığı bulunmuş. Ras yüksekliğinin, tümör ilişkili makrofaj infiltrasyonundan sorumlu alabileceği belirtilmiş.

Bizim çalışmamızda ise peritümöral alanda sayılan CD34 boyanan tek hücre açısından gruplar arasında anlamlılık mevcuttu. Ancak intratümöral alanda anlamlı bir fark yoktu. Uterin mezenkimal tümörlerde CD34 ile yapılan bir çalışma mevcut değildi. Bu sonuçlarımız anjiogenezis yönüyle değerlendirildiğinde literatürle uyumlu değildi. Ayrıca CD34 ile evre, grade ve nekroz arasında istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmamıştır.

MCM7'nin insan malignitelerinde incelenmeye başlanması endometrial karsinom[162], özofageal karsinom[163], melanom[164], kolorektal karsinom[165] gibi tümörlerde immünohistokimyasal olarak kullanılmasıyla başlamıştır. Bu çalışmaların çoğunda MCM7, Ki-67 gibi proliferasyon markırı olarak kullanılırdı. MCM7nin onkojenik rolünü gösteren ilk çalışma prostat kanserinin genom analizinde yapılmıştır[166]. Validasyon analizleri, MCM7nin kopya sayısı ve/veya protein seviye düzeylerinin prostat kanserinin relaps ve metastazlarıyla ilişkili olduğunu ortaya çıkarmıştır [166].

Fujioka ve ark [194] yaptıkları çalışmada cerrahi olarak çıkarılan 100 adet pT1 akciğer adenokarsinom olgularına immünohistokimyasal olarak MCM7 ve Ki-67 çalışmışlar. MCM7 oranının; yaş, cinsiyet, histolojik grade, histolojik subtip, tümör boyutu ve Ki-67 oranı ile ilişkisi anlamlı bulunmuş. MCM7'nin bağımsız prognostik markır olduğunu ve Ki-67den daha güvenilir olduğunu ileri sürmüş.

Zhou ve ark[195] ise rezeke edilen 87 adet hepatosellüler karsinom(HCC) olgusuna immünohistokimyasal olarak MCM7 çalışmış. Ayrıca MCM7 ekspresyonu ile sorafenib ilişkisini araştırmış. Sonuç olarak MCM7 ekspresyonunun, rezeke HCC tanılı hastaların prognozunda faydalı olabilir. MCM7 pozitif HCC hastalarına adjuvan tedavide sorafenib kullanımı, değerli bir tedavi stratejisi kabul edilebilir.

Li ve ark [162]yaptıkları çalışmada 212 endometrial karsinom vakasına mikroyarray yöntemiyle immünohistokimyasal olarak MCM7 ve Ki67 uygulamış. MCM7 ve Ki-67 oranları birbiriyle korelemiştir. MCM7 oranı ile histolojik grade ve yaş arasında anlamlılık saptanmıştır. İyi diferansiye karsinomlar ve genç yaşta düşük MCM7 oranı gözlenmiştir. Surveyi kötü olan hastalarda ise yüksek MCM7 oranı izlenmiştir. Sonuçta multivariyete analizlerde MCM7'in bağımsız prognostik faktör olduğu tespit edilmiştir. MCM7, endometrial karsinomlarda tümör proliferasyonu ve hastaların prognozunda Ki-67den daha kullanışlı ve faydalı olduğu bulmuşlar.

Bizim çalışmamızda MCM7, önceki çalışmalar gibi Ki-67 benzeri proliferasyon markırı olarak boyanmadı. Bütün gruplarda fokal veya diffüz nükleer boyanma gösterdi. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. LMS grubunda ise Li ve ark. yaptıkları çalışmaya benzer şekilde düşük grade ile yüksek grade arasında anlamlılık izlendi. Ancak evre, nekroz varlığı arasında anlamlılık yoktu. Daha önceden uterus mezenkimal tümörlerinde MCM7 boyanması bakımından çalışma olmadığı için bizim bu çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağını umuyoruz.

Bu çalışmamızda uterin leiomyom, leiomyosarkom grupları başta olmak üzere atipik leiomyom ve STUMP gruplarında CD117 ve MCM7'nin kök hücre markırları olan CD34 ve CD44 ile ilişkisini hedeflemiştik. Ancak hem bu yönde bir boyanma paterni izlemediğimizden hem de vaka sayılarının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması nedeniyle, ileride yapılacak çalışmaların daha geniş olgu serilerinde yapılması, daha sağlıklı sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.

6. SONUÇLAR

- LM, Atipik LM, STUMP ve LMS gruplarında yaşa göre dağılımda istatistiksel olarak anlamlıydı.
- Bütün gruplar da mitoz, Ki-67 ve MCM7 açısından farklılık literatürle uyumlu şekilde anlamlıydı.
- MCM7, literatürde başka tümör grupları arasında araştırılmıştır. Uterin sarkomlarda MCM7 durumu ile ilişkili bir çalışma bulunmamaktadır.
- MCM7, literatürde tümör proliferasyonu ve hastaların prognozu açısından Ki-67'den daha kullanışlı ve faydalı olduğu belirtilmiş olup, bizim çalışmamızda da LMS grubunda düşük ve yüksek grade sarkom arasında anlamlıydı.
- Ancak LMS grubunda MCM7 boyanmasının evre, nekroz gibi diğer parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığı saptanmadı.
- Gruplar arasında CD44 bakımından anlamlı bir fark yoktu.
- Gruplar arasında CD117 boyamada intratümöral ve peritümöral alanda mast hücre sayısı bakımından anlamlı fark izlendi. Özellikle LMS grubunda mast hücre sayısı, diğer gruplara göre düşüktü.
- Gruplar arasında CD34 boyamada peritümöral alanda tek hücre sayımı açısından anlamlı fark izlenirken, peritümöral-intratümöral alanda lümen yapmış hücre ve intratümöral alanda tek hücre sayısı açısından anlamlılık yoktu.
- LMS grubunda nekroz olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak diğer parametrelerle anlamlı bir fark izlenmedi.
- LMS grubundaki 16 hastadan 6'sı ortalama $8,83 \pm 4,49$ ay sonra ex olmuştur. Ex olanlardan 5'i evre 4, 1'i evre 3'tü.
- Retrospektif çalışmamızın sonucunda nüks durumuna göre değerlendirdiğimizde; özellikle erken evrede olmak (evre 1-2) hastalıksız sağkalım süresi açısından en önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir.
- LMS grubunda evre 1-2 ve evre 3-4 gruplarının; boyut, mitoz, Ki-67, histolojik grade, nekroz varlığı, MCM7, CD44, CD34 ve CD117 ile karşılaştırılmasında anlamlılık yoktu.

7.KAYNAKLAR

1. Rock AJ, J.W., *Te Linde's Operative Gynecology*. 9 ed. 2003, Philadelphia: Williams & Wilkins Lippincott. 753-98.
2. Eisinger, S.H., et al., *Low-dose mifepristone for uterine leiomyomata*. Obstet Gynecol, 2003. **101**(2): p. 243-50.
3. DW., C., *Epidemiology of myomas*. . Seminars in Reproductive Endocrinology, 1992. **10**: p. 320-324.
4. Bozzini, N., et al., *Effects of treatment with gonadotropin releasing hormone agonist on the uterine leiomyomata structure*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003. **82**(4): p. 330-4.
5. Buttram, V.C., Jr. and R.C. Reiter, *Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management*. Fertil Steril, 1981. **36**(4): p. 433-45.
6. Gambone, J.C. and R.C. Reiter, *Nonsurgical management of chronic pelvic pain: a multidisciplinary approach*. Clin Obstet Gynecol, 1990. **33**(1): p. 205-11.
7. Torpin r, P.E., Peeples WJ., *The etiologic and pathologic factors in a series of 1741 fibromyomas of the uterus*. Am J Obstet Gynecol., 1942. **44**: p. 569-74.
8. Rubenstein, A.H., et al., *Metabolic response to oral glucose in healthy South African white, Indian, and African subjects*. Br Med J, 1969. **1**(5646): p. 748-51.
9. Farber, M., et al., *Estradiol binding by fibroid tumors and normal myometrium*. Obstet Gynecol, 1972. **40**(4): p. 479-86.
10. Marshall, L.M., et al., *A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata*. Fertil Steril, 1998. **70**(3): p. 432-9.
11. CG, L., *Benign disorders of the uterine corpus*. 7th ed. Current Obstet. Gynecol. Diagnosis and Treatment ed. P. ML. 1991, New Jersey: Appleton and Lange.
12. Stewart, E.A., *Uterine fibroids*. Lancet, 2001. **357**(9252): p. 293-8.
13. Exacoustos, C. and P. Rosati, *Ultrasound diagnosis of uterine myomas and complications in pregnancy*. Obstet Gynecol, 1993. **82**(1): p. 97-101.
14. Robboy, S.J., et al., *Pathology and pathophysiology of uterine smooth-muscle tumors*. Environ Health Perspect, 2000. **108 Suppl 5**: p. 779-84.
15. Flake, G.P., J. Andersen, and D. Dixon, *Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review*. Environ Health Perspect, 2003. **111**(8): p. 1037-54.
16. Nowak, R.A., *Fibroids: pathophysiology and current medical treatment*. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 1999. **13**(2): p. 223-38.
17. Harlow, B.L., N.S. Weiss, and S. Lofton, *The epidemiology of sarcomas of the uterus*. J Natl Cancer Inst, 1986. **76**(3): p. 399-402.
18. Lurain JR, P.M.I.e.n.e.C.L., 1992:827., *Uterin sarcomas: Clinical features and management*. Gynecologic oncology, ed. C. M. 1992, Edinburgh: Churchill Livingstone.
19. Olah, K.S., et al., *Retrospective analysis of 318 cases of uterine sarcoma*. Eur J Cancer, 1991. **27**(9): p. 1095-9.
20. Brooks, S.E., et al., *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999*. Gynecol Oncol, 2004. **93**(1): p. 204-8.

21. Nordal, R.R. and S.O. Thoresen, *Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality*. Eur J Cancer, 1997. **33**(6): p. 907-11.
22. Czesnin, K. and Z. Wronkowski, *Second malignancies of the irradiated area in patients treated for uterine cervix cancer*. Gynecol Oncol, 1978. **6**(4): p. 309-15.
23. Major, F.J., et al., *Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma. A Gynecologic Oncology Group study*. Cancer, 1993. **71**(4 Suppl): p. 1702-9.
24. Evans, H.L., et al., *Smooth muscle neoplasms of the uterus other than ordinary leiomyoma. A study of 46 cases, with emphasis on diagnostic criteria and prognostic factors*. Cancer, 1988. **62**(10): p. 2239-47.
25. Omura, G.A., et al., *A randomized clinical trial of adjuvant adriamycin in uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1985. **3**(9): p. 1240-5.
26. Piver, M.S., et al., *Effect of adjuvant chemotherapy on time to recurrence and survival of stage I uterine sarcomas*. J Surg Oncol, 1988. **38**(4): p. 233-9.
27. van Nagell, J.R., Jr., et al., *Adjuvant vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide therapy in stage I uterine sarcomas. A pilot study*. Cancer, 1986. **57**(8): p. 1451-4.
28. Peters, W.A., 3rd, et al., *Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors*. Gynecol Oncol, 1989. **34**(3): p. 323-7.
29. Norris HJ, H.A., Abell MR., *The Uterus* Baltimore 1973.
30. Kaysali H, S.G., Tasyürekli M, insan embriyolojisi, İstanbul 1992, *İnsan embriyolojisi*. 1992.
31. RF., M., *Normal Pelvic Anatomy in the Linde`soperative gynecology*. 1977: p. 25-43.
32. DH., N., *Pelvic anatomy of the living in vajinal surgery*. . 1983: p. 1-40.
33. Azzopardi, J.G. and I. Zayid, *Synthetic progestogen-oestrogen therapy and uterine changes*. J Clin Pathol, 1967. **20**(5): p. 731-8.
34. HE, D.-H.G.P., *Atlas of endometrial histopathology*. 1996 p. 225.
35. RL, E., *Histologic dating of the endometrium*. 1969: p. 179-200.
36. Pathology, R.J.A.s.S., 1989(7th Edition): p. 1083-1087.
37. Cramer, S.F. and A. Patel, *The frequency of uterine leiomyomas*. Am J Clin Pathol, 1990. **94**(4): p. 435-8.
38. Borgfeldt, C. and E. Andolf, *Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2000. **79**(3): p. 202-7.
39. Faerstein, E., M. Szklo, and N. Rosenshein, *Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking*. Am J Epidemiol, 2001. **153**(1): p. 1-10.
40. Newbold, R.R., et al., *Advances in uterine leiomyoma research: conference overview, summary, and future research recommendations*. Environ Health Perspect, 2000. **108 Suppl 5**: p. 769-73.
41. Barbarisi, A., et al., *17-beta estradiol elicits an autocrine leiomyoma cell proliferation: evidence for a stimulation of protein kinase-dependent pathway*. J Cell Physiol, 2001. **186**(3): p. 414-24.

42. Gross, K.L. and C.C. Morton, *Genetics and the development of fibroids*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 335-49.
43. Rein, M.S., et al., *Cytogenetic abnormalities in uterine myomas are associated with myoma size*. Mol Hum Reprod, 1998. **4**(1): p. 83-6.
44. Brosens, I., et al., *Clinical significance of cytogenetic abnormalities in uterine myomas*. Fertil Steril, 1998. **69**(2): p. 232-5.
45. Maruo, T., et al., *Sex steroidal regulation of uterine leiomyoma growth and apoptosis*. Hum Reprod Update, 2004. **10**(3): p. 207-20.
46. Shimomura, Y., et al., *Up-regulation by progesterone of proliferating cell nuclear antigen and epidermal growth factor expression in human uterine leiomyoma*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(6): p. 2192-8.
47. Matsuo, H., et al., *Molecular bases for the actions of ovarian sex steroids in the regulation of proliferation and apoptosis of human uterine leiomyoma*. Oncology, 1999. **57 Suppl 2**: p. 49-58.
48. Andersen, J. and R.L. Barbieri, *Abnormal gene expression in uterine leiomyomas*. J Soc Gynecol Investig, 1995. **2**(5): p. 663-72.
49. Chavez, N.F. and E.A. Stewart, *Medical treatment of uterine fibroids*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 372-84.
50. Gao, Z., et al., *Up-regulation by IGF-I of proliferating cell nuclear antigen and Bcl-2 protein expression in human uterine leiomyoma cells*. J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(11): p. 5593-9.
51. R., M., in *Handbuch der spezielle pathologische Anatomie und Histologie*. 1930.
52. Ayhan A, B.A., *Gomel'in Jinekolojisi*. 2007(Myoma uteri): p. 181-194.
53. Harma M, H.M., *Serviks uterinin benign hastalıkları*. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2006: p. 827-846.
54. Carabias, E., et al., *Paratubal cystic leiomyoma: radiologic and pathologic analyses*. Eur J Radiol, 1995. **20**(1): p. 28-31.
55. Rader, J.S., et al., *Ileal hemorrhage caused by a parasitic uterine leiomyoma*. Obstet Gynecol, 1990. **76**(3 Pt 2): p. 531-4.
56. Zaitoon, M.M., *Retroperitoneal parasitic leiomyoma causing unilateral ureteral obstruction*. J Urol, 1986. **135**(1): p. 130-1.
57. Canzonieri, V., et al., *Leiomyomatosis with vascular invasion. A unified pathogenesis regarding leiomyoma with vascular microinvasion, benign metastasizing leiomyoma and intravenous leiomyomatosis*. Virchows Arch, 1994. **425**(5): p. 541-5.
58. Tietze, L., et al., *Benign metastasizing leiomyoma: a cytogenetically balanced but clonal disease*. Hum Pathol, 2000. **31**(1): p. 126-8.
59. Abramson, S., et al., *Benign metastasizing leiomyoma: clinical, imaging, and pathologic correlation*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **176**(6): p. 1409-13.
60. Prahlow, J.A., J.O. Cappellari, and S.A. Washburn, *Uterine pyomyoma as a complication of pregnancy in an intravenous drug user*. South Med J, 1996. **89**(9): p. 892-5.
61. Hasan, F., K. Arumugam, and V. Sivanesaratnam, *Uterine leiomyomata in pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet, 1991. **34**(1): p. 45-8.
62. Montague, A.C., D.P. Swartz, and J.D. Woodruff, *Sarcoma Arising in a Leiomyoma of the Uterus: Factors Influencing Prognosis*. Am J Obstet Gynecol, 1965. **92**: p. 421-7.

63. Carlson, K.J., B.A. Miller, and F.J. Fowler, Jr., *The Maine Women's Health Study: I. Outcomes of hysterectomy*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(4): p. 556-65.
64. Sehgal, N. and A.L. Haskins, *The mechanism of uterine bleeding in the presence of fibromyomas*. Am Surg, 1960. **26**: p. 21-3.
65. Miller, N.F. and P.P. Ludovici, *On the origin and development of uterine fibroids*. Am J Obstet Gynecol, 1955. **70**(4): p. 720-40.
66. Farrer-Brown, G., J.O. Beilby, and M.H. Tarbit, *Venous changes in the endometrium of myomatous uteri*. Obstet Gynecol, 1971. **38**(5): p. 743-51.
67. Makarainen, L. and O. Ylikorkala, *Primary and myoma-associated menorrhagia: role of prostaglandins and effects of ibuprofen*. Br J Obstet Gynaecol, 1986. **93**(9): p. 974-8.
68. Cicinelli, E., et al., *Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas*. Obstet Gynecol, 1995. **85**(1): p. 42-7.
69. Jourdain, O., et al., *Treatment of fibromas*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1996. **66**(2): p. 99-107.
70. Carbonne, B., et al., *[Pelvic thrombosis and uterine fibroids]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 1992. **21**(2): p. 179-81.
71. Falcone, M. and P. Serra, *Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis*. Ann Ital Med Int, 2005. **20**(2): p. 104-7.
72. Jonas, H.S. and B.J. Masterson, *Giant uterine tumors: case report and review of the literature*. Obstet Gynecol, 1977. **50**(1 Suppl): p. 2s-4s.
73. Dgani, R., et al., *Clinical-pathological study of uterine leiomyomas with high mitotic activity*. Acta Obstet Gynecol Scand, 1998. **77**(1): p. 74-7.
74. Lefebvre, G., et al., *The management of uterine leiomyomas*. J Obstet Gynaecol Can, 2003. **25**(5): p. 396-418; quiz 419-22.
75. Li, T.C., R. Mortimer, and I.D. Cooke, *Myomectomy: a retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery*. Hum Reprod, 1999. **14**(7): p. 1735-40.
76. Vollenhoven, B.J., et al., *An open study of luteinizing hormone releasing hormone agonists in infertile women with uterine fibroids*. Gynecol Endocrinol, 1993. **7**(1): p. 57-61.
77. Dueholm, M., et al., *Accuracy of magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography in the diagnosis, mapping, and measurement of uterine myomas*. Am J Obstet Gynecol, 2002. **186**(3): p. 409-15.
78. Weinreb, J.C., et al., *The value of MR imaging in distinguishing leiomyomas from other solid pelvic masses when sonography is indeterminate*. AJR Am J Roentgenol, 1990. **154**(2): p. 295-9.
79. Ascher, S.M., et al., *Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography*. Radiology, 1994. **190**(3): p. 803-6.
80. Beksaç M S, A.A., Hassa H, *Üreme endokrinolojisi & İnfertilite Jinekolojik Onkolojisi*, 2006.
81. A, F., *The biochemistry, physiology and pharmacology of gonadotropin releasing hormone*

(GnRH) and GnRH analogs. *Gonadotropin Releasing Hormone Analogs. Applications in Gynecology*, 1991.

82. Guarnaccia, M.M. and M.S. Rein, *Traditional surgical approaches to uterine fibroids: abdominal myomectomy and hysterectomy*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 385-400.
83. Dawood, M.Y., V. Lewis, and J. Ramos, *Cortical and trabecular bone mineral content in women with endometriosis: effect of gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol*. Fertil Steril, 1989. **52**(1): p. 21-6.
84. Dubuisson, J.B., et al., *Laparoscopic myomectomy: predicting the risk of conversion to an open procedure*. Hum Reprod, 2001. **16**(8): p. 1726-31.
85. Lethaby, A., B. Vollenhoven, and M. Sowter, *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids*. Cochrane Database Syst Rev, 2000(2): p. CD000547.
86. Palomba, S., et al., *A clinical trial of the effects of tibolone administered with gonadotropin-releasing hormone analogues for the treatment of uterine leiomyomata*. Fertil Steril, 1998. **70**(1): p. 111-8.
87. Vercellini, P., et al., *Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review*. Hum Reprod, 1998. **13**(4): p. 873-9.
88. Preston, J.T., et al., *Comparative study of tranexamic acid and norethisterone in the treatment of ovulatory menorrhagia*. Br J Obstet Gynaecol, 1995. **102**(5): p. 401-6.
89. Banu, N.S. and I.T. Manyonda, *Alternative medical and surgical options to hysterectomy*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2005. **19**(3): p. 431-49.
90. De Leo, V., A. la Marca, and G. Morgante, *Short-term treatment of uterine fibromyomas with danazol*. Gynecol Obstet Invest, 1999. **47**(4): p. 258-62.
91. Murphy, A.A., et al., *Regression of uterine leiomyomata to the antiprogesterone RU486: dose-response effect*. Fertil Steril, 1995. **64**(1): p. 187-90.
92. Coutinho, E.M., G.A. Boulanger, and M.T. Goncalves, *Regression of uterine leiomyomas after treatment with gestrinone, an antiestrogen, antiprogesterone*. Am J Obstet Gynecol, 1986. **155**(4): p. 761-7.
93. Walker, C.L., et al., *Preclinical evidence for therapeutic efficacy of selective estrogen receptor modulators for uterine leiomyoma*. J Soc Gynecol Investig, 2000. **7**(4): p. 249-56.
94. Scott JR, G.R., Karlan BY, Haney FA. , *Chap 49. Danforth's Obstetrics and Gynecology*, 2003: p. 869-888.
95. Dubuisson, J.B., et al., *Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy*. Hum Reprod, 2000. **15**(4): p. 869-73.
96. Iverson, R.E., Jr., et al., *Relative morbidity of abdominal hysterectomy and myomectomy for management of uterine leiomyomas*. Obstet Gynecol, 1996. **88**(3): p. 415-9.
97. LaMorte, A.I., S. Lalwani, and M.P. Diamond, *Morbidity associated with abdominal myomectomy*. Obstet Gynecol, 1993. **82**(6): p. 897-900.
98. Miller, C.E., *Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 407-20.
99. Dorsey, J.H., et al., *Costs and charges associated with three alternative techniques of hysterectomy*. N Engl J Med, 1996. **335**(7): p. 476-82.
100. Milad, M.P. and R.S. Sankpal, *Laparoscopic approaches to uterine leiomyomas*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 401-11.

101. Goldfarb, H.A., *Myoma coagulation (myolysis)*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 421-30.
102. Sozen, I. and A. Arici, *Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata*. Fertil Steril, 2002. **78**(1): p. 1-12.
103. Goodwin, S.C. and G.C. Wong, *Uterine artery embolization for uterine fibroids: a radiologist's perspective*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 412-24.
104. Nisolle, M., et al., *Laparoscopic myolysis with the Nd:YAG laser*. J Gynecol Surg, 1993. **9**(2): p. 95-9.
105. Christman, G.M. and J.D. McCarthy, *Gene therapy and uterine leiomyomas*. Clin Obstet Gynecol, 2001. **44**(2): p. 425-35.
106. Spies, J.B., et al., *Uterine artery embolization for leiomyomata*. Obstet Gynecol, 2001. **98**(1): p. 29-34.
107. Hutchins, F.L., Jr. and R. Worthington-Kirsch, *Embolotherapy for myoma-induced menorrhagia*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 397-405, viii.
108. Leibsohn, S., et al., *Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas*. Am J Obstet Gynecol, 1990. **162**(4): p. 968-74; discussion 974-6.
109. Taylor, H.B. and H.J. Norris, *Mesenchymal tumors of the uterus. IV. Diagnosis and prognosis of leiomyosarcomas*. Arch Pathol, 1966. **82**(1): p. 40-4.
110. Gudgeon, D.H., *Leiomyosarcoma of the uterus*. Obstet Gynecol, 1968. **32**(1): p. 96-100.
111. Zaloudek C, N.H., *Mesenchymal tumors of the uterus*. Blaustein's pathology of the Female Genital Tract, 1994: p. 487-528.
112. Bradley, L.D., T. Falcone, and A.B. Magen, *Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding*. Obstet Gynecol Clin North Am, 2000. **27**(2): p. 245-76.
113. Darby, A.J., L. Papadaki, and J.O. Beilby, *An unusual leiomyosarcoma of the uterus containing osteoclast-like giant cells*. Cancer, 1975. **36**(2): p. 495-504.
114. Marshall, R.J., S.G. Braye, and D.B. Jones, *Leiomyosarcoma of the uterus with giant cells resembling osteoclasts*. Int J Gynecol Pathol, 1986. **5**(3): p. 260-8.
115. Abercrombie, M., *Estimation of nuclear population from microtome sections*. Anat Rec, 1946. **94**: p. 239-47.
116. Chen, K.T., *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus*. Int J Gynecol Pathol, 1984. **3**(4): p. 389-92.
117. King, M.E., G.R. Dickersin, and R.E. Scully, *Myxoid leiomyosarcoma of the uterus. A report of six cases*. Am J Surg Pathol, 1982. **6**(7): p. 589-98.
118. Kurman, R.J. and H.J. Norris, *Mesenchymal tumors of the uterus. VI. Epithelioid smooth muscle tumors including leiomyoblastoma and clear-cell leiomyoma: a clinical and pathologic analysis of 26 cases*. Cancer, 1976. **37**(4): p. 1853-65.
119. Clement, P.B., *The pathology of uterine smooth muscle tumors and mixed endometrial stromal-smooth muscle tumors: a selective review with emphasis on recent advances*. Int J Gynecol Pathol, 2000. **19**(1): p. 39-55.

120. Karpuz, V., et al., *Metastizing low-grade clear cell leiomyosarcoma of the uterus*. Pathol Int, 1998. **48**(1): p. 82-5.
121. O'Connor, D.M. and H.J. Norris, *Mitotically active leiomyomas of the uterus*. Hum Pathol, 1990. **21**(2): p. 223-7.
122. Kempson, R.L. and W. Bari, *Uterine sarcomas. Classification, diagnosis, and prognosis*. Hum Pathol, 1970. **1**(3): p. 331-49.
123. Silverberg, S.G., *Leiomyosarcoma of the uterus. A clinicopathologic study*. Obstet Gynecol, 1971. **38**(4): p. 613-28.
124. Corscaden, J.A. and B.P. Singh, *Leiomyosarcoma of the uterus*. Am J Obstet Gynecol, 1958. **75**(1): p. 149-53; discussion 153-5.
125. Van Dinh, T. and J.D. Woodruff, *Leiomyosarcoma of the uterus*. Am J Obstet Gynecol, 1982. **144**(7): p. 817-23.
126. Giuntoli, R.L., 2nd, et al., *Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy*. Gynecol Oncol, 2003. **89**(3): p. 460-9.
127. Norris, H.J. and T. Parmley, *Mesenchymal tumors of the uterus. V. Intravenous leiomyomatosis. A clinical and pathologic study of 14 cases*. Cancer, 1975. **36**(6): p. 2164-78.
128. Scharfenberg, J.C. and W.L. Geary, *Intravenous leiomyomatosis*. Obstet Gynecol, 1974. **43**(6): p. 909-14.
129. Abell, M.R. and E.R. Littler, *Benign metastasizing uterine leiomyoma. Multiple lymph nodal metastases*. Cancer, 1975. **36**(6): p. 2206-13.
130. Banner, A.S., et al., *Efficacy of oophorectomy in lymphangioleiomyomatosis and benign metastasizing leiomyoma*. N Engl J Med, 1981. **305**(4): p. 204-9.
131. Tavassoli, F.A. and H.J. Norris, *Peritoneal leiomyomatosis (leiomyomatosis peritonealis disseminata): a clinicopathologic study of 20 cases with ultrastructural observations*. Int J Gynecol Pathol, 1982. **1**(1): p. 59-74.
132. Macasaet, M.A., et al., *Prognostic factors in malignant mesodermal (mullerian) mixed tumors of the uterus*. Gynecol Oncol, 1985. **20**(1): p. 32-42.
133. DiSaia, P.J., et al., *Endometrial sarcoma: lymphatic spread pattern*. Am J Obstet Gynecol, 1978. **130**(1): p. 104-5.
134. Salazar, O.M., et al., *Uterine sarcomas: natural history, treatment and prognosis*. Cancer, 1978. **42**(3): p. 1152-60.
135. Olah, K.S., J.A. Dunn, and H. Gee, *Leiomyosarcomas have a poorer prognosis than mixed mesodermal tumours when adjusting for known prognostic factors: the result of a retrospective study of 423 cases of uterine sarcoma*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. **99**(7): p. 590-4.
136. John R. Glassburn, L.W.B., Perry W. Grigsby., *Uterine Sarcomas. Principles and Practice of Radiation Oncology*, 1997: p. 1844-1849.
137. Parker, W.H., Y.S. Fu, and J.S. Berek, *Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma*. Obstet Gynecol, 1994. **83**(3): p. 414-8.
138. Hornback, N.B., G. Omura, and F.J. Major, *Observations on the use of adjuvant radiation therapy in patients with stage I and II uterine sarcoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986. **12**(12): p. 2127-30.

139. Medinger, M., et al., *c-kit (CD117) expression in human tumors and its prognostic value: an immunohistochemical analysis*. Pathol Oncol Res, 2010. **16**(3): p. 295-301.
140. Tsuura, Y., et al., *Preferential localization of c-kit product in tissue mast cells, basal cells of skin, epithelial cells of breast, small cell lung carcinoma and seminoma/dysgerminoma in human: immunohistochemical study on formalin-fixed, paraffin-embedded tissues*. Virchows Arch, 1994. **424**(2): p. 135-41.
141. Rubin, B.P., et al., *KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Res, 2001. **61**(22): p. 8118-21.
142. Comunoglu, N.U., et al., *Expression of cyclooxygenase-2, c-kit, progesterone and estrogen receptors in uterine smooth muscle tumors: differential diagnosis*. APMIS, 2007. **115**(6): p. 726-35.
143. Erdogan, G., et al., *C-kit protein expression in uterine and ovarian mesenchymal tumours*. APMIS, 2007. **115**(3): p. 204-9.
144. Raspollini, M.R., et al., *c-Kit expression in patients with uterine leiomyosarcomas: a potential alternative therapeutic treatment*. Clin Cancer Res, 2004. **10**(10): p. 3500-3.
145. Rushing, R.S., et al., *Uterine sarcomas express KIT protein but lack mutation(s) in exon 11 or 17 of c-KIT*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 9-14.
146. Klein, W.M. and R.J. Kurman, *Lack of expression of c-kit protein (CD117) in mesenchymal tumors of the uterus and ovary*. Int J Gynecol Pathol, 2003. **22**(2): p. 181-4.
147. Winter, W.E., 3rd, et al., *Clinicopathological analysis of c-kit expression in carcinosarcomas and leiomyosarcomas of the uterine corpus*. Gynecol Oncol, 2003. **91**(1): p. 3-8.
148. Wang, L., et al., *The proto-oncogene c-kit is expressed in leiomyosarcomas of the uterus*. Gynecol Oncol, 2003. **90**(2): p. 402-6.
149. Lopez, J.I., et al., *CD44 attenuates metastatic invasion during breast cancer progression*. Cancer Res, 2005. **65**(15): p. 6755-63.
150. Auvinen, P., et al., *Expression of CD 44 s, CD 44 v 3 and CD 44 v 6 in benign and malignant breast lesions: correlation and colocalization with hyaluronan*. Histopathology, 2005. **47**(4): p. 420-8.
151. Nagano, O. and H. Saya, *Mechanism and biological significance of CD44 cleavage*. Cancer Sci, 2004. **95**(12): p. 930-5.
152. Franchi, A., et al., *Expression of CD44 standard and variant isoforms in parotid gland and parotid gland tumours*. J Oral Pathol Med, 2001. **30**(9): p. 564-8.
153. Bankfalvi, A., et al., *Gains and losses of CD44 expression during breast carcinogenesis and tumour progression*. Histopathology, 1998. **33**(2): p. 107-16.
154. Diaz, L.K., et al., *CD44 expression is associated with increased survival in node-negative invasive breast carcinoma*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(9): p. 3309-14.
155. Hosford, S., et al., *CD44 expression in papillary serous endometrial carcinoma*. Int J Gynecol Cancer, 2003. **13**(4): p. 480-4.

156. Tse, G.M., et al., *CD44s is useful in the differentiation of benign and malignant papillary lesions of the breast*. J Clin Pathol, 2005. **58**(11): p. 1185-8.
157. Natkunam, Y., et al., *Immunoblot analysis of CD34 expression in histologically diverse neoplasms*. Am J Pathol, 2000. **156**(1): p. 21-7.
158. Katenkamp, D., T. Mentzel, and H. Kosmehl, *[CD34 detection--an immunohistochemical contribution to differential diagnosis of soft tissue tumors]*. Pathologe, 1996. **17**(3): p. 195-201.
159. Park, H.R. and Y.K. Park, *Assessment of diagnostic utility of anti-CD34 in soft tissue tumors*. J Korean Med Sci, 1995. **10**(6): p. 436-41.
160. Chong, J.P., P. Thommes, and J.J. Blow, *The role of MCM/P1 proteins in the licensing of DNA replication*. Trends Biochem Sci, 1996. **21**(3): p. 102-6.
161. Honeycutt, K.A., et al., *Deregulated minichromosomal maintenance protein MCM7 contributes to oncogene driven tumorigenesis*. Oncogene, 2006. **25**(29): p. 4027-32.
162. Li, S.S., et al., *Replicative MCM7 protein as a proliferation marker in endometrial carcinoma: a tissue microarray and clinicopathological analysis*. Histopathology, 2005. **46**(3): p. 307-13.
163. Kan, T., et al., *The miR-106b-25 polycistron, activated by genomic amplification, functions as an oncogene by suppressing p21 and Bim*. Gastroenterology, 2009. **136**(5): p. 1689-700.
164. Gambichler, T., et al., *Minichromosome maintenance proteins are useful adjuncts to differentiate between benign and malignant melanocytic skin lesions*. J Am Acad Dermatol, 2009. **60**(5): p. 808-13.
165. Nishihara, K., et al., *Minichromosome maintenance protein 7 in colorectal cancer: implication of prognostic significance*. Int J Oncol, 2008. **33**(2): p. 245-51.
166. Ren, B., et al., *MCM7 amplification and overexpression are associated with prostate cancer progression*. Oncogene, 2006. **25**(7): p. 1090-8.
167. Shi, Y.K., et al., *MCM7 interacts with androgen receptor*. Am J Pathol, 2008. **173**(6): p. 1758-67.
168. Han, Y.C., et al., *Interaction of integrin-linked kinase and miniature chromosome maintenance 7-mediating integrin {alpha}7 induced cell growth suppression*. Cancer Res, 2010. **70**(11): p. 4375-84.
169. Leath, C.A., 3rd, et al., *Immunohistochemical evaluation of the c-kit proto-oncogene in sarcomas of the uterus: a case series*. J Reprod Med, 2004. **49**(2): p. 71-5.
170. Koivisto-Korander, R., et al., *Clinical outcome and prognostic factors in 100 cases of uterine sarcoma: experience in Helsinki University Central Hospital 1990-2001*. Gynecol Oncol, 2008. **111**(1): p. 74-81.
171. Yoney, A., et al., *Retrospective analysis of 105 cases with uterine sarcoma*. Bull Cancer, 2008. **95**(3): p. E10-7.
172. Brown, D.C. and K.C. Gatter, *Ki67 protein: the immaculate deception?* Histopathology, 2002. **40**(1): p. 2-11.
173. Mittal, K.R., et al., *Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas*. Mod Pathol, 2009. **22**(10): p. 1303-11.

174. Mayerhofer, K., et al., *Ki-67 and vascular endothelial growth factor expression in uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol, 2004. **92**(1): p. 175-9.
175. Chen, L. and B. Yang, *Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors*. Int J Gynecol Pathol, 2008. **27**(3): p. 326-32.
176. Lee, C.H., et al., *A panel of antibodies to determine site of origin and malignancy in smooth muscle tumors*. Mod Pathol, 2009. **22**(12): p. 1519-31.
177. Arber, D.A., R. Tamayo, and L.M. Weiss, *Paraffin section detection of the c-kit gene product (CD117) in human tissues: value in the diagnosis of mast cell disorders*. Hum Pathol, 1998. **29**(5): p. 498-504.
178. Oliva, E., et al., *An immunohistochemical analysis of endometrial stromal and smooth muscle tumors of the uterus: a study of 54 cases emphasizing the importance of using a panel because of overlap in immunoreactivity for individual antibodies*. Am J Surg Pathol, 2002. **26**(4): p. 403-12.
179. Taniguchi, M., et al., *Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors*. Cancer Res, 1999. **59**(17): p. 4297-300.
180. Orii, A., et al., *Mast cells in smooth muscle tumors of the uterus*. Int J Gynecol Pathol, 1998. **17**(4): p. 336-42.
181. Zhu, X.Q., et al., *Expression of chemokines CCL5 and CCL11 by smooth muscle tumor cells of the uterus and its possible role in the recruitment of mast cells*. Gynecol Oncol, 2007. **105**(3): p. 650-6.
182. Yavuz, E., et al., *The values of intratumoral mast cell count and Ki-67 immunoreactivity index in differential diagnosis of uterine smooth muscle neoplasms*. Pathol Int, 2001. **51**(12): p. 938-41.
183. Takeuchi, K., et al., *Expression of CD44 variant exons 8-10 in colorectal cancer and its relationship to metastasis*. Jpn J Cancer Res, 1995. **86**(3): p. 292-7.
184. Toma, V., et al., *Focal loss of CD44 variant protein expression is related to recurrence in superficial bladder carcinoma*. Am J Pathol, 1999. **155**(5): p. 1427-32.
185. Comito, M.A., V.H. Savell, and M.B. Cohen, *CD44 expression in neuroblastoma and related tumors*. J Pediatr Hematol Oncol, 1997. **19**(4): p. 292-6.
186. August, C., et al., *CGH and CD 44/MIB-1 immunohistochemistry are helpful to distinguish metastasized from nonmetastasized sporadic pheochromocytomas*. Mod Pathol, 2004. **17**(9): p. 1119-28.
187. Hong, T., et al., *Expression of angiogenic factors and apoptotic factors in leiomyosarcoma and leiomyoma*. Int J Mol Med, 2001. **8**(2): p. 141-8.
188. Han, Y., Y. Zhou, and S. Zheng, *[Study on the expression of vascular endothelial growth factor in patients with adenomyosis of the uterus]*. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi, 2002. **37**(9): p. 539-41.
189. Di Lieto, A., et al., *Clinical response, vascular change, and angiogenesis in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated women with uterine myomas*. J Soc Gynecol Invest, 2005. **12**(2): p. 123-8.
190. Wang, J., et al., *Comparative effects of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor on the growth of cultured human uterine leiomyoma cells and myometrial cells*. Hum Reprod, 2005. **20**(6): p. 1456-65.

191. Sanci, M., et al., *Immunolocalization of VEGF, VEGF receptors, EGF-R and Ki-67 in leiomyoma, cellular leiomyoma and leiomyosarcoma*. Acta Histochem, 2011. **113**(3): p. 317-25.
192. Bharti, J.N., et al., *Angiogenesis in Breast Cancer and its Correlation with Estrogen, Progesterone Receptors and other Prognostic Factors*. J Clin Diagn Res, 2015. **9**(1): p. EC05-7.
193. Li, W., et al., *The association between expressions of Ras and CD68 in the angiogenesis of breast cancers*. Cancer Cell Int, 2015. **15**(1): p. 17.
194. Fujioka, S., et al., *Expression of minichromosome maintenance 7 (MCM7) in small lung adenocarcinomas (pT1): Prognostic implication*. Lung Cancer, 2009. **65**(2): p. 223-9.
195. Zhou, Y.M., et al., *MCM7 expression predicts post-operative prognosis for hepatocellular carcinoma*. Liver Int, 2012. **32**(10): p. 1505-9.