

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİAL ENDOMETRİOİD KARSİNOMUNUN
MYOİNVAZYON PATERNLERİNİN RUTİN HİSTOPATOLOJİK,
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma Sezen Çavdaroğlu Deveci

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU

MANİSA, 2024

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİAL ENDOMETRİOİD KARSİNOMUNUN
MYOİNVAZYON PATERNLERİNİN RUTİN HİSTOPATOLOJİK,
İMMUNOHİSTOKİMYASAL VE PROGNOSTİK
PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma Sezen Çavdaroğlu Deveci

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ali Rıza KANDİLOĞLU

MANİSA, 2024

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca düzenli çalışma ve pratik düşünmenin patolojideki önemini benimseten, tez danışmanım olmasından büyük mutluluk duyduğum Prof. Dr. Ali Rıza Kandiloğlu'na, uzun asistanlık sürecim boyunca yapıcı ve hoşgörülü tutumu ile her türlü çıkmazda desteğini hissettiğim Prof. Dr. Aydın İşisağ'a, hayat enerjisi, patolojiye olan aşkı ve bilgi aktarımına hayran olduğum Prof. Dr. Semin Ayhan'a, hoşgörülü eğitimciliği yanı sıra bilgi ve deneyimleri ile hayata dair her konuda yol gösterici olan Prof. Dr. Peyker Temiz'e, genel patoloji yaklaşımı,engin bilgi ve birikimi, iş disiplini ve sabrı ile bana örnek olan Prof. Dr. Nalan Neşe'ye, güler yüzü ve öğretme hevesi ile bilgilerinden faydalandığım Doç. Dr. Gamze Erkılıç'a, bilgi ve deneyimlerinden çok şey öğrendiğim, neşesi ve çalışkanlığı ile örnek tablo oluşturan Öğr. Gör. Dr. Ayça Tan'a, titizliği ve patolojiye olan sevgisiyle örnek olan Öğr. Gör. Dr. Seda Mavili'ye, öğreticiliği ve yardımseverliği ile desteğini hissettiğim Öğr. Gör. Dr. Ömer Atmış'a, tezimin istatistiksel değerlendirmesinde emeği geçen Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Erhan Eser'e, birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum, asistanlık hayatımda önemli, güzel dostluklar edindiğim asistan arkadaşlarıma, eğitim ve tez sürecindeki yardımlarından dolayı laboratuvar teknisyenlerimiz, arşiv çalışanlarımız, sekreterlerimiz ve personelimize ve tüm eğitim hayatım boyunca bana her zaman destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve ablam Aynımah Doğan'a, her zaman desteğini hissettiğim eşim Anıl Deveci'ye, her konuda bana destek olan arkadaşlarım Burcu Balcı ve Efe Can'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Sezen Çavdaroğlu Deveci

İÇİNDEKİLER

I-GİRİŞ	1
II-GENEL BİLGİLER	3
1. Uterusun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi.....	3
2. Vasküler Anatomi.....	4
3. Endometriumun Normal Siklusu	4
3.1. Proliferasyon Fazı	5
3.2. Sekresyon Fazı	6
3.3. Menstrüel Faz.....	9
4. Steroid Hormon, Steroid Hormon Reseptörü ve Endometrial Siklusa İmmunopeptidlerle Etkileşimi	9
5. Normal Endometriumun İmmunohistokimyası.....	10
6. Postmenopozal Endometrium	10
7. Endometrial Hiperplaziler	11
7.1. Atipisiz Endometrial Hiperplazi	13
7.2. Atipili Endometrial Hiperplazi / Endometrioid İntraepitelyal Neoplazi	14
8. Endometrial Karsinomların Morfolojik ve Moleküler Tipleri	15
9. Endometrioid Karsinom.....	15
9.1. Epidemiyoloji	16
9.2. Klinik Özellikler	16
9.3. Makroskopik Bulgular	16
9.4. Histopatoloji.....	17
9.5. Mikroskopik Bulgular: Derecelendirme	17
9.6. İmmunohistokimyasal Bulgular.....	18
9.7. Genetik Özellikler ve Moleküler Tiplendirme	19

9.8. Endometrial Karsinomlarda Cerrahi Evreleme ve Prognostik Faktörler	21
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV. BULGULAR	36
1. Olguların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri	36
2. Sağkalım Analizleri	47
V. TARTIŞMA	57
VI. SONUÇ.....	68
VII. ÖZET	71
VIII. İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	73
IX. KAYNAKLAR.....	75



KISALTMALAR

DMA: Doku mikroyarray

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EIN: Endometrial intraepitelyal neoplazi

EMT: Epitelyal mezenkimal geçiş

ER: Östrojen reseptörü

FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics

GS: Genel Sağlıkım

GLOBOCAN: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence

H&E: Hematoksilen Eozin

MELF: Mikrokistik, elonge ve fragmente

MMR: Mismatch onarım

MSI: Mikrosatellit instabilite

MSS: Mikrosatellit stabilite

NSMP: Spesifik moleküler profili olmayan

POLE: Polimeraz epsilon

PR: Progesteron reseptörü

TIL: Tümör infiltre eden lenfosit

TNM: Tümör-lenf düğümü-metastaz

VKİ: Vücut kitle indeksi

I. GİRİŞ

Endometrium karsinomu, kadınlarda en sık tanı konulan altıncı ve kadın genital sistemin kanserleri arasında ise ikinci kanserdir. 2018 yılında dünya çapında yaklaşık 382.000 kadına endometrium karsinomu tanısı konduğu tahmin edilmektedir (1).

Endometrium karsinomlarının birçok farklı histolojik alt tipi bulunmasına karşın olguların büyük çoğunluğu daha iyi prognozlu olan düşük dereceli endometrioid tiptir (2). Endometrioid karsinomların yaş, derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu, pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı gibi kanıtlanmış prognostik faktörleri vardır (3). Ancak bu olguların bir kısmında kötü prognoza yol açan öngörülemeyen nüksler gelişebilir. Bu nedenle nüks riski daha yüksek olan hastaları belirlemek için yeni prognostik parametreler bulmak gerekmektedir (4). Bu konudaki güncel araştırmalardan biri de endometrioid karsinomda myometrial invazyon paternleridir. Başlıca tanımlanan invazyon paternleri diffüz-infiltratif patern (tek bez paterni), itici patern, mikrokistik elonge ve fragmente patern (MELF paterni), adenomyozis benzeri patern ve adenoma malignum paternidir (5, 6).

Endometrial kanserlerde cerrahi evreleme esastır ve myometrial invazyon derinliğinin belirlenmesi oldukça önemlidir. Son zamanlarda myometrial invazyonun oranı yanı sıra myometrial invazyon paternlerinin de prognoza etki edip etmeyeceği tartışılmaktadır. Yapılan çalışmalarda diffüz-infiltratif paternin daha agresif seyrettiği, itici patern ve adenomyozis benzeri paternin ise daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (5-9). Yapılan son çalışmalar endometrium karsinomlarının morfolojik olarak sınıflandırmasındansa, kanser genom atlasına dayalı moleküler sınıflandırmanın, risk tahmininde doğruluğun daha yüksek olduğu

gösterilmiştir (10). MELF invazyon paterni endometrial karsinomun yeni moleküler sınıflandırmasında yer alan MMRd (Hatalı eşleşme onarım eksikliği) grubunun histopatolojik özellikleri arasında da yer almaktadır (11). Ayrıca MELF myoinvazyon paterni lenfovasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı ile de ilişkilendirilmiştir (12).

Araştırmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilen 2013-2022 yılları arasındaki 144 endometriumun endometrioid karsinomu olgusunda myoinvazyon paternlerinin diğer histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler, rekkürrens, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve genel sağkalım ile ilişkilendirmesi yanı sıra tanımlanan myoinvazyon paternlerinin birbiriyle karşılaştırılması ve literatürdeki verilerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

1. Uterusun Embriyolojisi, Anatomisi ve Histolojisi

Endometrium ve myometrium mezodermal kökenlidir ve postovulatuvar 8. ve 9. haftalar arasında müllerian (paramezonefrik) kanalların füzyonuna ikincil olarak oluşurlar. Benzer biçimde serviks de müllerian kökenlidir. Vajinanın alt 1/3 skuamöz epiteli ürogenital sinüs, ektoserviksin skuamöz epiteli ve vajinanın üst 2/3'ü müllerian kökenlidir. Son yapılan çalışmalarda endoserviksin glandüler epitelinin de müllerian kökenli olduğu gösterilmiştir (13). Yirminci gebelik haftasına kadar, endometrium kalın fibroblastik bir stroma tabakası ile desteklenen tek katlı kolumnar epitel tabakasından oluşur. Gebeliğin 20. haftasından sonra yüzey epiteli alttaki stromaya invajine olur ve myometriuma doğru uzanan glandüler yapılar oluşur. Korpus ve serviksten oluşan uterus, doğumda yaklaşık 4 cm uzunluğundadır ve yenidoğanlarda serviks, uterusun çoğunluğunu oluşturur. Bu aşamada endometrium kalınlığı 0,5 mm'den azdır, yüzey epiteli ve bezler postmenopozal kadınların inaktif endometriumuna benzer alçak kolumnardan küboidale değişen epitelle döşelidir.

Prepubertal yıllar içinde endometrium inaktif kalır. Reprodüktif dönemde, normal uterusun boyut ve ağırlığı pariteye bağlı olarak değişir. Nullipar kadınlarda uterus yaklaşık 8 cm uzunluğundadır, fundus hizasındaki genişliği 5 cm ve kalınlığı 2,5 cm'dir. Çoğunlukla 40-100 gr arasında ağırlıktadır. Pariteye bağlı uzunluk ve ağırlık artar. Fibromüsküler bir bileşke olan internal os, musküler uterin korpusu fibröz uterin serviksten ayırır. Uterin korpus, fundus, gövde ve istmus olarak bölümlere ayrılır. Fundus, uterusun fallop tüplerinin orifislerinin üzerindeki kısmıdır. İsthmus ise alt uterin segmenti oluşturur. Uterus, rektum ve mesane arasında bulunur. Round ligamentler ve utero-ovaryan ligamentler ile desteklenir ve pelvik peritonla

kaplıdır. Reprodüktif dönem süresince, endometrium siklik morfolojik değişikliklere uğrar, fonksiyonalis tabakası olarak adlandırılan endometriumun yüzeyel 2/3'ünde değişiklikler daha belirgin olarak görülür. Bazalis tabakası olarak adlandırılan 1/3 derin tabakada morfolojik değişiklikler minimaldir. Postmenopozal kadınlarda morfoloji prepubertal yıllardaki morfolojiye benzemektedir.

2. Vasküler Anatomi

Endometriumda, alttaki myometriumun radyal arterlerinden köken alan yoğun bir vasküler yapı bulunur. Bu arterler endometriuma düzenli aralıklarla penetre olur, yatay ve dikey dallara bölünerek bazal arterleri oluştururlar. Yatay arterler bazalis tabakasının kan akışını sağlarken, dikey arterler üstteki fonksiyonalis tabakasına kan akışını sağlar. Fonksiyonalis tabakasındaki endometrial damarlar, spiral arterioller olarak adlandırılır. Endometrial ve myometrial arterler arasındaki ayırt edici özellik, bazal tabakadakiler dışında, myometrial arterlerdeki subendotelyal elastik dokunun, endometrial arterde olmamasıdır. Venöz damarlar ve lenfatikler sırasıyla endometrial arterler ve bezlerle yakın ilişkidir. Uterusun lenfatik drenajı, subserozal uterin pleksuslardan, pelvik ve paraaortik lenf düğümlerine doğru olur.

3. Endometriumun Normal Siklusu

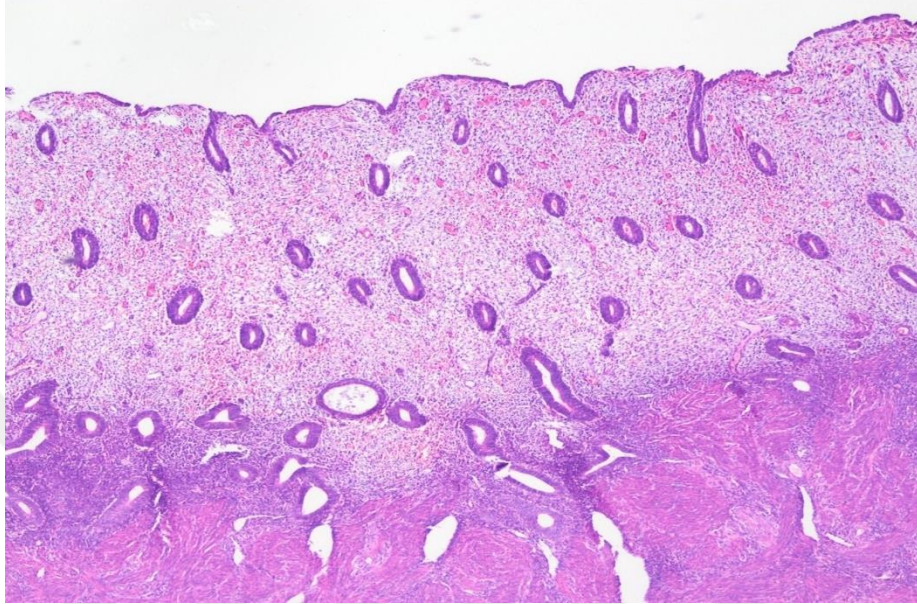
Reprodüktif yıllarda endometrium, overlerin östrojen ve progesteron sekresyonuna yanıt olarak siklik proliferasyon, diferansiasyon ve dökülme ile karakterlidir. Sonuç olarak endometrial morfoloji, östrojen ve progesteron düzeylerine bağlı olarak sürekli değişmektedir (14, 15). Menstrüel siklusun proliferatif fazı sürecince, endometrium görece sabit bir morfolojidedir ki bu günden güne belirgin değişiklik göstermez; bu nedenle, proliferatif fazda kesin günleme yapmak mümkün değildir. Ovülasyonun ardından, sekretuar fazda morfolojik görünümler günden güne bir ölçüde spesifiktir, bu nedenle sekretuar fazdaki endometriumun 1 veya 2 günlük hata payı ile doğru bir şekilde günlemesi mümkün olur. Günümüzde çoğu endometrial biopsiler anormal uterin kanamaların araştırılması sırasında yapılmaktadır ve endometriumun günlemesi yaygın değildir. Siklus süresi bireysel olarak farklılık gösterse de, tipik olarak endometrial siklus 28 gündür. Genel olarak,

siklusun uzunluğundaki farklılıklar proliferatif fazın süresindeki değişiklikten kaynaklanmaktadır. Sekretuar faz sabittir, ovülasyon zamanından menstürasyonun başlangıcına kadar 14 gün sürer. Reprodüktif yıllarda endometrium, yüzeyel fonksiyonel tabaka ve bazal tabaka olarak ikiye ayrılır. Fonksiyonel tabaka hormonlara yüksek derecede yanıt verirken, bazal tabakanın hormonal yanıtı neredeyse yoktur. Bazal tabaka myometriuma dayanır ve menstürasyon sırasında dökülmeden sonra fonksiyonel tabakayı yeniden oluşturur. Endometriumun doğru tiplendirilmesi genellikle polipler, endometrit ya da öteki patolojik lezyonların bulunması durumunda mümkün değildir.

3.1. Proliferasyon Fazı

Menstürasyonun başlangıcı siklusun ilk günüdür. Endometrium, siklusun 3. veya 4. gününde çoğalmaya başlar ve proliferatif faz süresince, kalınlığı artarak 4 mm veya 5 mm'ye değin çıkar. Tipik 28 günlük bir siklusun 5. ve 14. günleri arasında endometriumun kalınlığı glandüler, stromal ve vasküler büyüme ile ovülasyona dek progresif olarak artar. Endometrial bezler kesitlerde uniform, geniş ve düzenli aralıklarla dizilim gösteren basit tübüler yapılar biçimindedir. Mitotik şekiller bezlerde kolayca fark edilir ve bir endometriuma proliferatif tip diyebilmek için mitotik aktivitenin varlığı doğrulanmalıdır. Bez epitelindeki hücreler, orta miktarda bazofilik sitoplazmalı psödostratifiye küboidal veya alçak kolumnar hücrelerden oluşur. Nükleuslar oval veya yuvarlaktır, küçük nükleoller içerebilir ve bazal membrana dik olarak yerleşirler. Proliferatif faz sırasında östrojenik aktivite sıklıkla yüzey epitel hücrelerinde fokal silya oluşumuna yol açar, dolayısıyla yüzeyel siliyer hücreler proliferatif endometriumun normal bir özelliğidir ve bu görünüm siliyer veya tubal metaplazi anlamına gelmez. Proliferatif aktivite, siklusun 8. ve 10. günleri arasında maksimumdur ve bu aşamada, glandüler epitel daha da tabakalanır ve mitozlar daha sık görülür. Geç proliferatif fazda, bezler hala tübüler kalmalarına rağmen giderek daha kıvrımlı hale gelir, boyut ve şekil bakımından daha değişken görünürler. Nadiren subnükleer vakuoller görülebilir. Proliferatif faz sırasında, endometrial stroma sellülerdir, stromal hücreler küçüktür, oval hiperkromatik nükleusları vardır. Seyrek ince duvarlı

stromal damarlar bulunur. Siklusun proliferatif fazında, stroma içinde folikülleri düşündüren lenfoid agregatlar görülebilir. Hem bezler hem de stroma içindeki mitotik aktivitenin derecesi, geç proliferatif fazda azalır, eş zamanlı olarak erken stromal ödem gelişir.



Resim 1. Proliferasyon fazında endometrium (H&E, x40).

3.2. Sekresyon Fazı

Sekretuar endometrium, postovulatar korpus luteum tarafından üretilen progesterona yanıt olarak ortaya çıkan glandüler sekresyon, stromal matürasyon ve vasküler farklılaşma ile karakterizedir. Sekretuar fazda endometriumun kalınlığı 7-8 mm'ye kadar çıkar. Sekretuar faz üç aşamaya ayrılabilir. Erken sekretuar faz (2.-4. postovulatar günler, normal 28 günlük bir siklusun 16.-18. günleri), mid (orta) sekretuar faz (5.- 9. postovulatar günler, normal 28 günlük bir siklusun 19.-23. günleri) ve geç sekretuar faz (postovulatar sonrası 10.-14. günler, normal 28 günlük bir siklusun 24.-28. günleri) (Tablo 1). Bu fazlar süreklidir ve keskin bir şekilde ayırt edilemezler ve endometriumun bazı alanları diğerlerinden biraz daha ileri bir aşamada görülebilir.

Ovülasyon ile ilk morfolojik olarak tanınabilir erken sekretuar aktivite belirtileri arasında 36-48 saatlik bir süre vardır. Erken sekretuar fazda endometrial bezler hâlâ tübüler bir görünümündedir ve mitotik aktivite izlenebilir. Bezlerin epitelinde subnükleer vakuollerin varlığı ovülasyonun ilk morfolojik

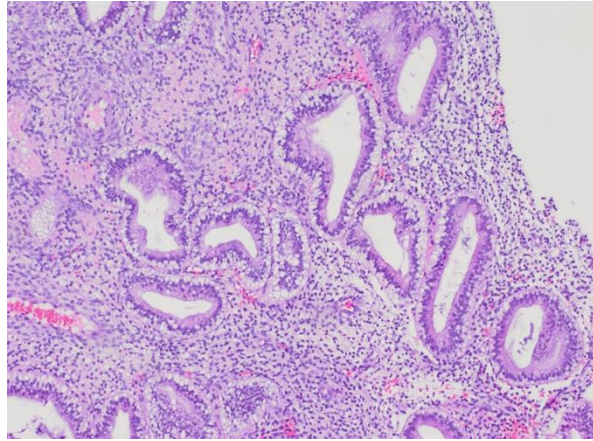
belirtisidir (Resim 2). Bu değişiklikler tipik olarak 28 günlük siklusun 16. gününde yani ovülasyon sonrası 2. günde görülür. Başlangıçta, subnükleer vakuoller sadece seyrek hücreler içinde ve düzensiz bir şekilde dağılmış olarak görülmekle birlikte, genellikle fonksiyonali s tabakasının orta bölgesinde belirgindir. Subnkleer vakuoller, siklusun 17. ve 18. günleri (3. ve 4. postovulatuar günler) arasında en fazla izlenir. Belirtildiği gibi, endometriumun bazı alanları diğerlerinden biraz daha ileri bir aşamada görünebilir ve erken sekretuar fazda proliferatif ve sekretuar aktiviteyi gösteren bezler bir arada izlenebilir. Genellikle en az %50 bezin, en az %50 hücresinde subnükleer vakuoller olduğunda ovülasyonun meydana geldiği varsayılır. Erken sekretuar fazda, stroma geç proliferatif endometriumdan ayırt edilemez.

Tipik 28 günlük bir siklusun 19. ve 23. günleri (midsekretuar faz) arasında bezlerin sekresyon derecesi artar. Sitoplazmik vakuoller supranükleer hale gelir ve bezlerin lümeni içinde sekret görülür. Bez lümenlerinde sekretuar materyalin sekretuar endometriuma özgü olmadığını bilmek önemlidir, çünkü proliferatif, hiperplastik ve malign endometriumda da görülebilir. Midsekretuar bezler genellikle köşeli şekildedir ve mitotik aktivite artık belirgin değildir. Stromal ödem giderek artar. Stromal ödem en çok 22. ve 23. günlerde belirgindir ve en çok mid zonda baskındır. Spiral arterioller belirginleşir. Bu aşamada, spiral arteriolleri çevreleyen stromal hücrelerde daha belirgin bir eozinofilik sitoplazma göze çarpar ve bu hücrelere predesidual hücreler denir. Sekretuar fazın geç evresinde (tipik bir 28 günlük siklusun 24.-28. Günleri veya 10.-14. postovulatuar günler), tipik olarak bezlerin sekresyon aktivitesinde azalma olur ve bezler testere dişi (serrated) görünüm alır. Predesidual stromal değişiklik artar. Predesidual değişiklikler yüzey epitelinin altında kompakt tabaka (stratum kompaktum) olarak isimlendirilen tabakanın oluşumuyla sonuçlanır, stromanın daha derin tabakaları daha az predesidual değişiklik sergiler. 26. veya 27. günlerde predesidual stromal hücrelerde mitozlar görülebilir. Premenstrüel fazda nadiren nötrofiller de ortaya çıkabilir. Geç sekretuar endometriumda bezler sıkıca bir araya gelmiş olabilirler ve bu görünüm ilk bakışta hiperplastik

endometriumu anımsatabilir, bununla birlikte hiperplastik endometriumun, mitotik aktivite gibi diğer özellikleri yoktur. Bazı geç sekretuar endometriumlarda, bezler Arias-Stella reaksiyonuna benzeyen "aşırı sekretuar" bir görünümündedirler. Bu, gebeliğin erken bulgusu olarak yorumlanmamalıdır. Premenstrüel günlerin hemen öncesinde bezlerde apoptotik aktivite ve küçük kan damarlarında fibrin trombüsü görülür ve eritrositlerin stromaya ekstrasvazasyonu vardır.

Tablo 1. Siklus günlerine göre sekretuar endometriumdaki morfolojik değişiklikler

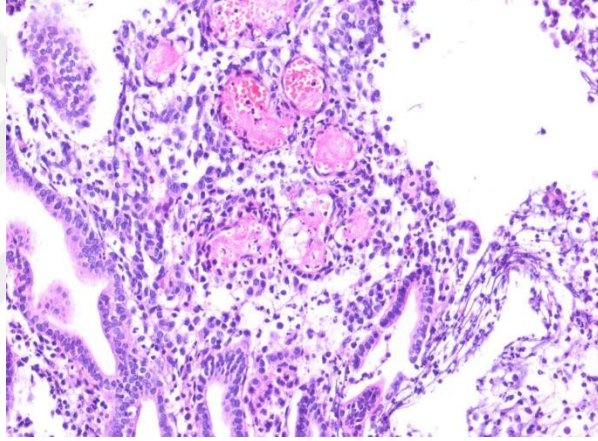
GÜN	FAZ	MORFOLOJİ	GÜN	FAZ	MORFOLOJİ
19	Orta sekresyon	-Düz bezler -Az supranükleer vakuoller -İntraluminal sekresyonlar -Mitoz yok	24	Geç Sekresyon	-Testere dişi bezler -Stromal ödem az ya da yok -Spiral arterioller etrafında artmış predesidual değişiklik ve köprüleşme
20-21	Orta sekresyon	-Köşeli bezler -Belirgin intraluminal sekresyon -Mitoz yok -Artan stromal ödem	25	Geç Sekresyon	-Yüzey epitelinin altında fokal predesidua
22	Orta sekresyon	-"çıplak" stromal hücreler -En çok stromal ödem -Merkezi konumlu luminal sekresyon	26	Geç Sekresyon	-Yüzey epitelinin altında yaygın desidual değişiklik -Stromada mitozlar yeniden ortaya çıkar -Orta stromal yangısal infiltrat
23	Orta sekresyon	-Azalan stromal ödem -Belirgin spiral arterioller -Spiral arterioller çevresinde erken predesidual değişiklik	27-28	Geç Sekresyon	-Diffüz predesidual değişiklik -Artan sayıda stromada mitoz -Baskın stromal yangısal infiltrat -Fibrin trombüsü -Fokal hemoraji



Resim 2. Sekresyon fazında endometrium, subnükleer vakuoller (H&E, x200).

3.3. Menstrüel Faz

Bezlerde ve stromada yıkılma ile kendini gösteren menstrüasyon, normal siklusun 28. gününden sonra başlar. Menstrüasyon genellikle yaklaşık 4 gün içinde sonlanır. Endometrial bezler testere dişi görünümünde ve kollabedir. Bezlerin bazıları sekretuar görünümü yansıtır şekilde vakuole kalır. Stroma kondanse ve kollabedir. Stromal hücreler sıkıca bir araya gelip agregatlar halinde topaklanırlar ve bezlerden ayrılırlar. Stromal hücrelerin predesidual görünümü kaybolur. Nekrotik debris, nötrofil infiltrasyonu, interstisyel kanama ve fibrin depositleri diğer özelliklerdir (Resim 3). Apoptotik cisimler hem bezlerde hem de stromada saptanır.



Resim 3. Menstrüasyon fazında endometrium, fibrin trombüsleri (H&E, x400)

4. Steroid Hormon, Steroid Hormon Reseptörü ve Endometrial Siklusa İmmunopeptidlerle Etkileşimi

Menarş sonrası premenopozal dönemde, oluşan bütün morfolojik değişiklikler, overden siklik olarak salınan östrodiol (E2) ve progesteron ile kontrol edilir. Endometrium, hipotalamus-hipofiz-over aksına duyarlıdır. Bu steroidlere endometriumun epitelyal ve stromal hücrelerinin yanıtı östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü aracılığıyla olur.

5. Normal Endometriumun İmmunhistokimyası

Normal endometrial bezler ve stroma ER ve PR pozitifdir. Endometrial bezler, menstrüel siklusun proliferatif fazı sırasında antiapoptotik protein Bcl-2 ile diffüz olarak pozitifdir. Erken ve orta sekretuar fazlarda boyanmada belirgin azalma olur ve geç sekretuar fazda yeniden ortaya çıkan belirgin bir boyanma vardır (16-18). Endometrial epitel hücrelerinin küçük bir kısmı p63 ile nükleer immunreaktivite gösterir; bunların metaplastik endometrial epitel hücrelerinin kaynağı olan rezerv hücreler veya bazal hücreler olduğu ileri sürülmektedir (19). Endometrial bezler sitokeratin 7 pozitif ve sitokeratin 20 negatifdir. Normal endometrial stroma CD10 pozitif, Bcl-2 pozitif ve CD34 negatifdir. Her ne kadar endoservikal bezleri çevreleyen stromal hücrelerin CD10 immunreaktivitesi olsa da servikal stroma CD10 ve Bcl-2 negatif ve CD34 pozitifdir (20, 21). Alt uterus segmentinin stromasının immunfenotipi endometrial ve serviks stromasına benzer. Normal endometrial stroma düz kas aktin pozitif olabilir, ancak desmin negatifdir.

6. Postmenopozal Endometrium

Ovülasyonun sonlanması ve overlerden hormon üretiminin azalması ile sonuçlanan menopoza yaşı değişkendir, ancak genellikle 50 yaş civarındadır. Postmenopozal dönemde, endojen hormon üretimi veya eksojen hormon kullanımı ile devam eden östrojenik etki olmadıkça, endometrium ince ve atrofikdir. Östrojenik etki olmadığında, fonksiyonals tabakası yoktur ve premenarşyal endometriuma benzer şekilde bazalis tabakasından oluşur.

Postmenopozal endometriumun histolojik görünümü değişkendir. Bezler proliferatif aktivite göstermez ve bütünüyle küçük geniş aralıklı atrofik tübüllerden, kistik genişlemiş bezlere kadar değişen yapıdadır. Kimi zaman bunların karışımı da görülebilir. Genellikle tübüler bezler menopozdan hemen sonraki yıllarda daha belirginken, ileri yaştaki kadınlarda kistik atrofi daha sıktır. Bezler alçak kolumnar epitel ile döşelidir. Epitel hücreleri yuvarlaktan ovale değişen küçük, koyu, düzgün nükleusludur. Kistik bezlerdeki nükleuslar sıklıkla sıkışık ve incelmıştır. Bazen, yanlış proliferatif aktivite izlenimine yol açabilecek belli bir dereceye kadar nükleer psödostratifikasyon bulunur.

Sitoplazma genellikle azdır. Postmenopozal endometriumdaki stroma yoğun sellüler olabilir ve sitoplazmadan yoksun oval-iğsi hücrelerden oluşabilir veya premenopozal endometriumu göre daha fibrotik görünüm kazanabilir. İlerleyen yaşla birlikte, stroma daha hiposelüler ve fibrotik olma eğilimindedir. Bu fibröz stroma bezlerin tıkanmasına yol açarak kistik değişimin doğrudan nedeni olabilir. Lenfoid agregatlar genellikle premenopozal endometriumu göre daha belirgindir. Postmenopozal endometrium, premenopozal endometriumu benzer hormon reseptör pozitifliği gösterir ve östrojenik stimülasyona yanıt verme yeteneğini korur.

Postmenopozal endometrium, ekzojen hormonlar gibi diğer nedenlerle ortaya çıkan atrofik endometriumu benzer morfolojik özellikler gösterir, ancak progestin içeren bileşikler veya progestin içeren kombine preparatlar alan kadınlarda sıklıkla stromal predesidualizasyon da vardır. Ayrıca, atrofik endometrium, idiyopatik erken ovaryan yetmezlik, cerrahi eksizyon, kemoterapi veya radyoterapi nedeniyle genç hastalarda da ortaya çıkabilir.

7. Endometrial Hiperplaziler

Endometrial hiperplazi genellikle en yaygın endometrial karsinom türü olan endometrioid karsinomun gelişmesinden önce oluşur. Obezite, anovuluar menstrüel siklus ve ekzojen hormon alımı hem endometrioid karsinom hem de hiperplazi ile ilişkilidir (22). Ayrıca, endometrial hiperplazi riski artmış vücut kitle indeksi (VKİ) ve nulliparite ile ilişkilidir (23). Tüm bu faktörlerin endometriumda dengelenmemiş östrojen stimülasyonu ile sonuçlandığı düşünülmektedir. Endometrioid karsinomlu hastalarda serum östrojen düzeyinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar da endometrial hiperplazi ve karsinom gelişiminde dengelenmemiş östrojen stimülasyonun oynadığı rolü desteklemektedir (23-25). Atipik hiperplazi / endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN), endometrioid karsinomun doğrudan öncüsü olarak kabul edilir. Bununla birlikte, endometrial karsinomun diğer histolojik tipleri östrojenik stimülasyon ile daha az ilişkilidir (26).

Klinik Özellikler

Endometrial hiperplazili hastalarda tipik olarak anormal kanama görülür. Bazı durumlarda lezyon, infertilite tetkikleri sırasında veya postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin başlamasından önce yapılan endometrial biopsi sırasında tesadüfen saptanır. Hiperplazi, dengelenmemiş östrojenik stimülasyon nedeniyle gelişir, bu nedenle hiperplazi görülen hastaların çoğunda persistan anovülasyon veya eksojen dengelenmemiş östrojen kullanımı öyküsü vardır. Anovülasyon menarşta ve perimenopozal kadınlarda da ortaya çıkabilirse de genellikle genç kadınlarda hiperplazi görülmez. Bununla birlikte, 16 yaşında bir hastada hiperplazi bildirilmiştir (27). Bunun nedeni, menarşiyal kadınlarda kanamanın nadiren endometrial biopsi ile değerlendirilmesidir. Doğurganlık çağında, hiperplazi görece nadirdir ve tipik olarak polikistik over sendromu (Stein-Leventhal sendromu) olan kadınlarda görülür. Bu sendromun orijinal tanımında, bu kadınların anovulatuvar, obez ve infertil olduğu ve hirsutizm sergilediği bildirilmiştir, ancak bu hastaların birçoğunda bu özellikler görülmez. Hatta obez olup polikistik over hastalığı olmayan kadınlarda, olasılıkla yağ dokusunda androstenedionun östrojene periferik dönüşümü nedeniyle hiperplazi oluşabilir (28).

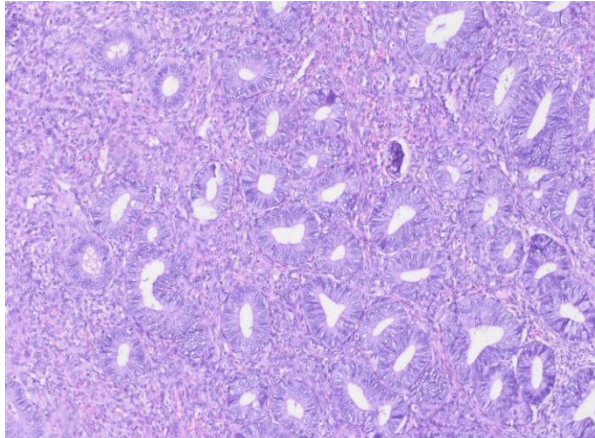
Hiperplazili kadınlarda diabetes mellitus ve hipertansiyon ortaya çıkabilir, ancak çoğu durumda bu bozukluklar bulunmaz (29). Anormal uterin kanaması olan postmenopozal kadınlarda her zaman hiperplazi veya karsinomdan kuşkulandırılması gerekse de, bu yaş grubunda en sık kanama nedeni atrofidir. Kanama görülen postmenopozal kadınlarla yapılan bir çalışmada hastaların %7'sinde endometrial kanser, %15'inde çeşitli hiperplaziler ve %56'sında atrofi bulunmuştur (30, 31). Tipik olarak, atrofik endometrium olan kadınlarda hafif kanama ve lekelenme görülürken hiperplazi veya karsinom olan kadınlarda orta veya ağır vajinal kanama görülür.

Patolojik Bulgular

Hiperplastik endometrium makroskopik olarak belirgin şekilde ayırt edilemez. Hiperplazi, histerektomi örneklerinde sınırları belirsiz, soluk, süngerimsi ve kadifemsi, pütürlü yüzeyle bir doku biçiminde görülebilir. Hiperplazi durumunda endometriumun diffüz kalınlaşması yaygındır, ancak hiperplazi fokal de olabilir ve polip görünümünü taklit edebilir. Genellikle küretajla elde edilen doku miktarı artmakla birlikte bu miktar oldukça değişkendir ve normal menstrüel döngünün sekretuar fazında elde edilen doku miktarından daha az olabilir. Bu nedenle hiperplazi tanısı, doku hacmine değil, histolojik paterne bağlıdır.

7.1. Atipisiz Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, proliferatif endometriumla göre bez-stroma oranı artmış, düzensiz büyüklük ve biçimlerdeki bez proliferasyonu ile karakterlidir. Atipisiz hiperplazide bezler kistik olarak genişler ve yer yer bol miktarda hücreli stroma ile çevrili çıkıntılar görülür. Bezler çok az genişlemiştir, ancak bazı alanlarda fokal olarak kalabalıklaşmıştır (Resim 4). Bezleri döşeyen kolumnar hücreler çok sıralı olup sitoplazmaları amfofiliktir. Daha yüksek östrojen düzeylerinde mitoz izlenebilir ve nükleuslar yuvarlaktır. Azalan östrojen düzeylerinde mitotik olarak sessiz yuvarlak veya elonge nükleuslar görülür. Yapısal anormallik miktarı arttıkça bezlerin yapıları daha kompleks hale gelir ve dallanır, ana hatları düzensizleşir ve lümene uzanan papiller iç kıvrımlar oluşur.

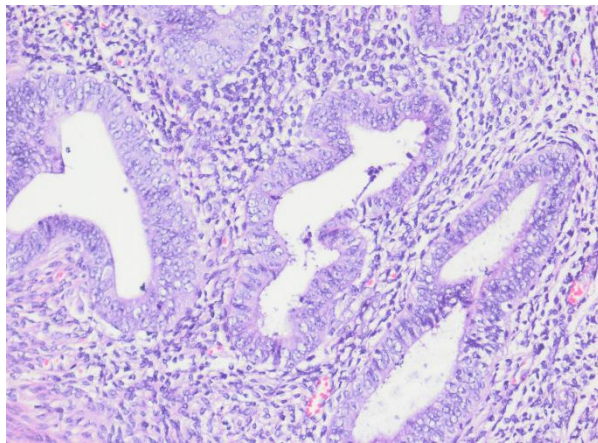


Resim 4. Atipisiz endometrial hiperplazi (H&E, x100).

Atipisiz hiperplazili kadınların %1-3'ünde iyi diferansiye endometrial karsinoma ilerleme görülür (32).

7.2. Atipili Endometrial Hiperplazi / Endometrioid İntraepitelyal Neoplazi

Endometrial hiperplazinin değerlendirilmesinde en önemli özellik nükleer atipinin var olup olmamasıdır. Nükleer atipili hücreler çok sıralı hale gelir, hücre polaritesi kaybolur ve nükleuslar büyümüştür (nükleus-sitoplazma oranı artar). Boyut ve biçimde düzensizlik vardır, kromatinler kümelenmiştir, nükleer membran kalınlaşmış ve düzensizdir, nükleoller belirgin hale gelmiştir (Resim 5). Proliferatif endometrium ve atipisiz hiperplazide görülen oval nükleusların tersine atipik hiperplazide nükleuslar daha yuvarlaktır. Bunun sonucunda, kromatinin nükleer membranının çevresinde yoğunlaşmasıyla nükleuslar berrak veya veziküler görünürler. Nükleer atipi hem niteliksel hem de niceliksel olarak değişkendir. Tüm bezlerde atipik hücre bulunmaz ve tek bir bezin bazı hücreleri tipik, bazıları atipik olabilir. Tek tük atipiler göz ardı edilmelidir (33). Ayrıca metaplazide atipiyi değerlendirmek sıklıkla sorun oluşturmaktadır (34). Nükleer irileşme, yuvarlaklaşma ve veziküler değişiklik tubal metaplazide görülebilir bu değişiklik gerçek atipi olarak yorumlanmamalıdır. Yapısal olarak da bezler kalabalıklaşmış olup dallanan bezler izlenir. Bu da stroma hacminde azalmaya yol açar.



Resim 5. Atipili endometrial hiperplazi / Endometrioid intraepitelyal neoplazi.

Atipili endometrial hiperplaziler, endometrial endometrioid karsinomda görülen mikrosatellit instabilite, PAX2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS

mutasyonu gibi birçok genetik değişikliği içerir (35, 36). Biopsilerinde endometrioid intraepitelyal neoplazi olan kadınların dörtte birinde izlemin ilk yılında malignite görülmüştür (37).

8. Endometrial Karsinomların Morfolojik ve Moleküler Tipleri

Dünya Sağlık rgt (DSÖ) 2020 sınıflamasına göre endometrial karsinomlar histopatolojik ve moleküler özelliklerine göre alt tiplere ayrılırlar (38).

- Endometrioid karsinom
 - POLE ultramutasyonlu endometrioid karsinom
 - Hatalı eşleşme onarım eksikliği (MMRd) endometrioid karsinom
 - P53 mutant endometrioid karsinom
 - Spesifik moleküler profile uymayan endometrioid karsinom
- Seröz karsinom
- Berrak hücreli karsinom
- İndiferansiye karsinom
- Karma karsinom
- Mezonefrik adenokarsinom
- Skuamöz hücreli karsinom
- Müsinöz karsinom, intestinal tip
- Mezonefrik benzeri adenokarsinom
- Karsinosarkom

9. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomun en yaygın şekli, tüm olguların dörtte nden fazlasını oluşturan endometrioid karsinomdur. Bu tümörler endometrioid olarak adlandırılır, çünkü proliferatif faz endometriumuna benzerler ve serviks, over ve fallop tüpünde aynı histolojik görünümde tümörleri tanımlamak için de kullanılırlar.

9.1. Epidemiyoloji

Endometrial kanser, korpus uteri malignitelerinin Avrupa'da %80 ve ABD'de %90'nını oluşturur, kadınlarda en sık altıncı kanser ve en sık ikinci kadın genital organ kanseridir. 2018'de dünya genelinde yeni tanı alan 382.000 olgu bildirilmiştir (1). Bokhman, endometrial karsinomları patogenetik olarak tip I ve tip II tümörlere ayırmıştır (39). Tip I karsinomlarda (düşük dereceli endometrioid karsinom ve varyantları) risk faktörleri benzerdir. Östrojen üreten over tümörleri, erken yaşta menarş ve geç yaşta menopoz, nulliparite, obezite ve polikistik over sendromu ve yüksek östrojen düzeyi olan postmenopozal kadınlarda endometrial karsinom riski artmıştır (40-51). Ailede endometrial karsinom öyküsünün bulunması, Lynch sendromu (52-55) ya da Cowden sendromu, endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (56, 57). İlk doğumun ve son doğumun geç yaşta olması sürekli kombine hormon replasman tedavisi, yüksek progestin içeren oral kontraseptifler, enjekte edilen progestinler, rahim içi araçlar, sigara içimi ve tüp ligasyonu koruyucu faktörler arasındadır (58-61).

9.2. Klinik Özellikler

Endometrioid karsinomlu hastalarda ortalama yaş 63 olup yaş aralığı ikinci ile sekizinci onyıl arasında değişmektedir. Çoğu kadın postmenopozaldır. Endometrial karsinomların yalnızca %1-%8'i 40 yaşın altındaki kadınlarda görülür (62). Endometrial karsinomun ilk belirtisi tipik olarak anormal vajinal kanamadır, ancak nadiren hasta asemptomatiktir. Servikal stenozu olan hastalar pelvik ağrı ile başvurabilir ya da servikal sitolojide malign hücreler saptanabilmektedir (74,75). İlerlemiş hastalığı olanlarda abdominal distansiyon, pelvik basınç ya da ağrı olabilmektedir.

9.3. Makroskopik Bulgular

Endometrial yüzey düzensiz, parlak ve ten renginde izlenir. Fokal hemorajik olabilir. Alt uterus segmentine yayılım yaygındır, serviks tutulumu olguların yaklaşık %20'sinde görülür.

9.4. Histopatoloji

Endometrioid karsinomlar, tipik olarak, stratifiye silindirik epitelle döşeli, kalabalık, kompleks ya da dallanan bezler ya da villoglandüler yapı sergiler. Döşeyici hücreler düzgün kenarlı bez lümeni oluşturan ortak apikal sınırlıdır. Neoplastik hücrelerin sitoplazması genellikle eozinofilik ve granülerdir. Yüksek dereceli tümörler dışında, nükleol belirsizdir. Prognozla ilişkili olmayan histolojik paternlerden skuamöz diferansiasyon en sık görülendir. Skuamöz patern yerine skuamöz diferansiyasyon teriminin kullanılmasının nedeni, çoğu tümörde odaklar halinde sıkça görülmesidir. Diğer histolojik paternler;

- Villoglandüler patern
- Sekretuar patern
- Mikroglandüler patern
- İğ hücreli patern
- Sertoliform patern
- Müsinöz patern

İyi diferansiye endometrioid karsinomun endometrial atipik hiperplazi / endometrioid intraepitelyal neoplaziden farkı, stroma invazyonunun varlığı, bezlerin arasında kalan stromanın kaybı, değişmiş stroma ya da papiller yapıdır.

9.5. Mikroskopik Bulgular: Derecelendirme

Endometrioid karsinomun derecesi, tümörün mikroskopik görünümü ile belirlenir. Yapısal paterni, nükleer özellikleri veya her ikisini de temel alır. Yapısal derece, iyi tanımlanmış bezlere kıyasla tümörün solid hücre kitlelerinden oluşma oranına göre belirlenir. %5 ya da daha az solid gelişim varsa derece 1, %6-%50 arasında ise derece 2, %50'den fazla ise derece 3'tür. Skuamöz diferansiasyonlu endometrioid karsinomlarda, skuamöz epitel alanlarının dışlanması önemlidir. Nükleer derece; nükleer boyut ve şekil, kromatin dağılımı ve nükleollerin boyutundaki değişikliklerle belirlenir. Derece 1 nükleuslar ovaldir, hafifçe büyümüştür ve eşit dağılmış kromatinleri bulunur. Derece 3 nükleuslar, düzensiz, kaba kromatinli ve belirgin eozinofilik

nükleollü ve pleomorfiktir. Derece 2 nükleuslarda, derece 1 ve 3'ün arasında nükleer özellikler bulunur.

9.6. İmmunohistokimyasal Bulgular

Düşük dereceli endometrioid karsinomlar, ER/PR için yaygın güçlü immünreaktivite ve p16 için yamalı pozitiflik gösterir. Bu immün profil, yaygın p16 immünreaktivitesi ve ER ve PR (HPV ilişkili) negatif veya p16, ER ve PR (HPV'den bağımsız) negatif olan endoservikal adenokarsinomdan ayırt etmek için kullanılabilir (63). Yüksek dereceli endometrioid karsinomu, seröz endometrium karsinomdan ayırt etmek için ARID1A, PTEN veya hatalı eşleşme onarım genlerinden biri için immünreaktivite kaybı, yüksek dereceli endometrioid karsinomu destekler (64, 65). Anormal p53 ekspresyonu, düşük dereceli endometrioid karsinomların %2-%5'inde ve yüksek dereceli endometrioid karsinomların %20'sinde rapor edilmiştir (66).

P53

Yapılan çalışmalarda P53 immünhistokimyasında üç anormal boyanma görülmüştür (67, 68). Bu boyanmalar için negatif, pozitif demek yerine P53'ün normal endometriumda boyanması normal ya da "wild" tip boyanma olarak tanımlanması tercih edilmektedir.

Anormal ya da mutant boyanmalar (67, 68);

Overekspresyon: Tümör hücre nükleuslarının %80'inden fazlasında güçlü nükleer ekspresyon olması olarak tanımlanır. Missense mutasyonlarından kaynaklanır.

- "Missense" mutasyonlar: Degradasyona dirençli mutant protein ile sonuçlanır ve mutata protein tümör hücre nükleusunda birikir.

Komplet kayıp "null" patern: Tümör hücrelerinde nükleer boyanmanın olmaması olarak tanımlanır. Nonsense veya frameshift mutasyonları neden olur.

- “Nonsense” veya “frameshift” mutasyonları: Translasyonun sonlanmasına neden olan prematür terminasyon kodonu ile sonuçlanan mutasyonlardır.

Sitoplazmik boyanma: Tümör hücrelerinde belirgin sitoplazmik boyanmanın gözlenmesidir.

- Sitoplazmik patern genellikle TP53 proteinin nükleer lokalizasyon almasında meydana gelen mutasyondan kaynaklanır.

Birden fazla p53 boyanma paternin gözleendiği heterojen patern de izlenebilir.

9.7. Genetik Özellikler ve Moleküler Tiplendirme

Son zamanlarda, bir dizi çalışma endometrioid karsinomda en sık değiştirilen genin, olguların %50'sinden fazlasında, PTEN tümör baskılayıcı gen olduğunu göstermiştir (69, 70). PTEN mutasyonunun endometrioid karsinomun her üç derecesinde de benzer olduğu görülmüştür. PI3K'nin katalitik alt birimi olan PIK3CA onkogenindeki mutasyonlar da yaygın izlenir. Karsinomların %39'unda meydana gelir (71). ARID1A mutasyonları düşük dereceli karsinomların yaklaşık %40'ında izlenir (72). Büyük çoğunluğu protein ekspresyon kaybına yol açan truncation mutasyonlarıdır. TP53 tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlar endometrioid karsinomların yaklaşık %10'unda bulunur, bunların çoğu derece 3 ve bazen de derece 2 tümörlerde görülür. Endometrioid karsinomdaki bir diğer yaygın moleküler değişiklik MSI'nin moleküler fenotipidir. Lynch sendromu ile birlikte görülebileceği gibi sporadik endometrial kanserlerin %20-30'unda da bulunur. Sporadik endometrial karsinomlarda mikrosatellit instabilite, sıklıkla MLH1 gen düzenleyicisinin hipermetilasyonuna bağlıdır (73).

Kanser Genom Atlası (TCGA), endometrioid karsinomları entegre genomik analizini yapmış ve bunun sonucunda dört moleküler alt grup tanımlanmıştır; POLE ultramutasyonlu endometrioid karsinom, hatalı eşleşme onarım defektli (MMRd) endometrioid karsinom, P53 mutant endometrioid karsinom, spesifik moleküler profile uymayan endometrioid karsinom (10, 74).

POLE ultramutasyonlu endometrioid karsinomlar, DNA replikasyonunda rolü olan DNA alt birim polimerazın, yüksek oranda mutasyonu ve hotspot mutasyonları ile karakterizedir. Genellikle genç yaşta gözlenmekte olup, metabolik sendromlarla ilişkilidir. Tüm alt gruplar içinde en iyi sağkalımı olan gruptur (75, 76). POLE ultramutasyonlu tümörlerde yoğun lenfosit infiltrasyonu sık görülür, buna neden olarak neoantijenlerden zengin olması düşünülmektedir. POLE mutant grupta PTEN, PIK3CA, PIK3R1, FBXW7, ARID1A, KRAS mutasyonu sık olarak saptanmıştır. İmmunohistokimyasal olarak MMR proteinlerinin bir ve/veya birden fazlasında ekspresyon kaybı gözlenebildiği ve p53 anormal boyanmasının da eşlik edebildiği gösterilmiştir (77). POLE ultramutasyonu yeni nesil sekanslama ile saptanır (78).

Hatalı eşleşme onarım defektli grup MMR genleri olan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 proteinlerinin bir veya birden fazlasının mutasyonlarını içeren, yani mikrosatellit instabilite (MSI) gösteren karsinomlardan oluşmaktadır. En sık MLH1 promotor metilasyonunun neden olduğu MSI söz konusudur. Bu grup geniş bir yaş grubunda gözlenir, metabolik sendromlarla ilişkisizdir. Lynch sendromu ile ilişkili olabilir. Sıklıkla yüksek dereceli endometrioid karsinomlarda görülür. Artmış tümör infiltrate eden lenfosit (TIL) yoğunluğu görülür. İnvazyon paternlerinden MELF tip invazyon paterni, en sık bu grupta izlenir (78, 79).

P53 mutant endometrioid karsinomlar %12 oranında görülürler (80). Tipik olarak yüksek dereceli, diffüz sitonükleer atipi sergilerler. P53 immünohistokimyası ile mutant tip boyanma gösterir. MYC, ERBB2, CCNE1, FGFR3, SOX17 mutasyonlarını, tekrarlayan amplifikasyonlarını ve kromozomal instabiliteyi içerir (81). Genellikle yaşlı hastalarda, ileri evrede karşımıza çıkar. Prognozu en kötü olan alt tiptir (79, 80).

Spesifik moleküler profile uymayan endometrioid karsinomlar en sık görülen gruptur. %30-40 oranında CTNNB1 mutasyonu gösterir, çoğunlukla düşük dereceli olup skuamöz diferansiyasyon sık izlenir. Tümör infiltrate eden lenfositler izlenmez. Mikrosatellit stabil, p53 wild tip boyanma görülürken POLE mutasyonu izlenmez (80).

9.8. Endometrial Karsinomlarda Cerrahi Evreleme ve Prognostik Faktörler

9.8.1. FIGO (The International Federation Of Gynecology and Obstetrics) Cerrahi Evrelemesi

FIGO cerrahi evrelemesinde en son 2009 güncellemesinden bu yana endometrial kanserlerde patolojik ve moleküler özellikleri bakımından birçok ilerleme kaydedilmiştir. Bu nedenle 2023 yılında prognostik grupları daha iyi tanımlamak için bu evreleme sistemi güncellenmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Endometrial Karsinomlarda 2023 FIGO Cerrahi Evrelemesi (82).

EVRE I	Tümör uterin korpus ve over ile sınırlı
IA	Tümör endometriuma sınırlı veya düşük dereceli histolojik tip tümörde myometrial invazyon <1/2, LVİ yok veya fokal LVİ olan iyi prognozlu tümör
IA1	Düşük dereceli tip, endometrial poliple veya endometriuma sınırlı
IA2	Tümör myometrium invazyonu <1/2, LVİ yok veya fokal LVİ içeren düşük dereceli histolojik tipler
IA3	Uterin korpus ve over ile sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar
IB	Myometrial invazyon ≥1/2 ve LVİ yok veya fokal LVİ olan düşük dereceli histolojik tipler
IC	Poliple sınırlı veya endometriuma sınırlı yüksek dereceli histolojik tipler
EVRE II	Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stromal invazyon veya yaygın LVİ/myometrial invazyonun olduğu yüksek dereceli histolojik tipler
IIA	Servikal stromal invazyonu olan düşük dereceli histolojik tipler
IIB	Düşük dereceli histolojik tip tümörlerde yaygın LVİ
IIC	Yüksek dereceli histolojik tiplerdeki herhangi bir myometrial invazyon
EVRE III	Herhangi bir histolojik alt tipteki tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA	Uterus serozasının, adneksinin veya her ikisinin de tutulumu (doğrudan yayılım veya metastaz)
IIIA1	Over veya tuba uterina yayılımı (Evre IA3 ölçütlerini karşılayan durumlar dışında)
IIIA2	Uterin subserozanın tutulumu veya serozaya yayılım
IIIB	Vajinaya ve/veya parametriuma yayılım veya pelvik periton tutulumu (metastaz veya doğrudan yayılım)
IIIB1	Vajina ve/veya parametriuma metastaz veya doğrudan yayılma
IIIB2	Pelvik peritona metastaz
IIIC	Pelvik veya paraaortik lenf düğümlerine veya her ikisine metastaz
IIIC1	Pelvik lenf düğümlerine metastaz
IIIC1i	Mikrometastaz
IIIC1ii	Makrometastaz
IIIC2	Pelvik lenf düğümlerine metastaz olsun ya da olmasın, renal damarlara kadar paraaortik lenf düğümlerine metastaz
IIIC2i	Mikrometastaz
IIIC2ii	Makrometastaz
EVRE IV	Mesane mukozasına ve/veya barsak mukozasına yayılma ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane mukozasının ve/veya barsak/barsak mukozasının invazyonu
IVB	Pelvisin ötesinde abdominal peritoneal metastaz
IVC	Böbrek damarları, akciğerler, karaciğer, beyin veya kemik üzerindeki ekstraabdominal veya intraabdominal lenf düğümlerine metastazı da içeren uzak metastazlar

FIGO cerrahi evrelemesinde en önemli değişiklik histolojik tipleri, lenfovasküler invazyonu ve moleküler sınıflamayı da içine alan alt evrelerin eklenmiş olmasıdır.

Ayrıca, bu yeni cerrahi evreleme şemasında önemli birkaç nokta bulunmaktadır;

- Endometrium ve overde tutulum yapan sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar (Evre IA3) ve endometrial karsinomun overlere yaygın yayılımı olan tümörler (Evre IIIA1) ayırt edilmelidir. Hem endometriumu hem de over tutulumu olan sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomların iyi prognozlu olduğu kabul edilir ve aşağıdaki ölçütlerin tümü karşılanırsa hiçbir adjuvan sağaltım önerilmez.
 - Yüzeysel myometrial invazyon (<%50)
 - Yaygın LVİ'nin yokluğu
 - Ek metastazların olmaması
 - Over tümörünün tek taraflı ve overle sınırlı olması (kapsül invazyonu yokluğu)
- DSÖ 2020'de tanımlandığı şekliyle yaygın LVİ, ≥ 5 damar tutulumu olarak kabul edilmiştir.
- Makrometastazlar >2 mm boyutunda, mikrometastazlar $0,2-2$ mm boyutunda ve/veya >200 hücre, izole tümör hücreleri ise $\geq 0,2$ mm boyutunda ve ≤ 200 hücre olarak kabul edilmiştir (83).

9.8.2. Yaş

Endometrial karsinomlu genç hastalar, yaşlı hastalara göre daha iyi prognozlu olma eğilimindedir (84, 85). Daha genç hastalarda polikistik over sendromu, over disfoksiyonu, kronik anovülasyon, infertilite, obezite gibi hormonla ilişkili bozukluk öyküsü vardır (86).

9.8.3. Tümör Boyutu

Lenf düğümü metastazı ve sağkalım ile ilişkisi olan bağımsız bir risk faktörüdür (87). Tümör boyutu lenf düğümü tutulum riskini öngörmek için önemli bir ölçüttür. Lenf düğümü tutulum riski tümör boyutu 2 cm çapındaki tümörlerde %15 ve tüm kaviteyi dolduran tümörlerde %35 olarak bulunmuştur (88).

9.8.4. Histolojik Derece

Endometrioid karsinomlar için derecelendirme ölçütleri mikroskopik görünüm ile belirlenir. Yeni FIGO derecelendirme şemasında ikili yaklaşım benimsenmiştir. Düşük dereceli endometrioid karsinomlar; %5'e kadar ve %6-50 arasında solid patern içeren tümörler sırasıyla derece 1 ve derece 2 karsinomlar kabul edilmiştir. Buna karşılık yüksek dereceli endometrioid karsinomlar, %50'den fazla solid büyüme paterni gösteren derece 3 endometrioid karsinomlar olarak kabul edilmiştir (82). Aşırı nükleer atipi, derece 1 ve 2 tümörlerde tümörün derecesini bir derece arttırmaktadır (82).

9.8.5. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyonun varlığı, histolojik derece ve myometrial invazyondan bağımsız olarak, rekürrens ve tümörden ölümün belirleyicisi konumundadır (89). Lenfovasküler invazyon, invaziv kenarda değerlendirilmelidir. Fokal ve yaygın lenfovasküler invazyonu ayırmada DSÖ'nün önerisi 5'in üzerinde lenfovasküler invazyonu yaygın olarak değerlendirmektir (82).

9.8.6. Servikal Stromal İnvazyon

Benign bir endoservikal bez düzeyinde veya daha derinde tanımlanan herhangi bir stroma invazyonu, servikal stromal invazyon olarak düşünülmelidir (90). Endometrial karsinomlarda serviks tutulumu, olguların %6-20'sinde görülür (91). Serviks tutulumu rekürrens riskinde belirgin artışa yol açar (92).

9.8.7. Adneksiyel Tutulum

Adneksiyel tutulumun genel sağkalım üzerine etkisi vardır (93). Yüksek dereceli tümörlerde, over tutulumu metastatik olarak kategorize edilir. Son moleküler çalışmalarda, düşük dereceli endometrioid karsinomlarda olguların büyük çoğunluğunda endometrial ve over tümörü arasında klonal bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki de tümörün endometriumdan köken aldığını, overe sekonder olarak uzandığını düşündürmektedir. 2023 FIGO evrelemesi bu görüşü destekler ve düşük dereceli endometrioid karsinom aşağıdaki ölçütleri sağladığında evre IA3 kategorisini oluşturur (82).

- 1) Yüzeyel myometrial invazyon (<%50)
- 2) Yaygın lenfovasküler invazyonun olmaması
- 3) Ek metastazın olmaması
- 4) Over tümörünün tek taraflı olup overle sınırlı olması, kapsül invazyonunun olmaması

Bu ölçütleri karşılamayan olgular Evre IIIA1 olarak kabul edilir (82).

9.8.8. Periton Sitolojisi

Pozitif periton sitolojisinin, adneks, lenf düğümleri veya peritona yayılan ileri evre endometrium kanseri olan hastalarda prognostik önemi vardır (94, 95). Ancak erken evre endometrial karsinomlu hastalarda, izole pozitif periton sitolojisinin prognostik önemi tartışmalıdır (96, 97). Pozitif peritoneal sitolojinin; rekürrens, yüksek derece, myometrial invazyon ve ekstrauterin yayılım gibi diğer risk faktörlerine bağlı olduğunu bildiren yayınlar (96, 98) olsa da diğer çalışmalar sağkalım için bağımsız bir faktör olduğunu bildirmiştir (99).

9.8.9. Lenf Düğümü Durumu

Lenf düğümü metastazı önemli bir prognostik parametredir. Evre I ve evre II olan hastalarda 5 yıllık sağkalım %80-91 arasında değiştiği lenf düğümü metastazı olan hastalarda yalnızca %44-52 olduğu gözlenmiştir (2, 100). Pozitif lenf düğümlerinin sayısının toplam lenf düğümü sayısına oranı sağkalım için önemli prognostik faktörlerdendir (101). Artan oran daha kötü sağkalım ile ilişkilidir (102).

9.8.10. Hormon Reseptör Yapısı

Çoğu endometrioid karsinom, diferansiasyonun göstergesi olarak hem östrojen hem de progesteron reseptörleri eksprese etmektedir. Karakteristik olarak endometrioid karsinomlar östrojen ve progesteron dağılımında belirgin heterojenite gösterir. Steroid reseptörlerin varlığı ve miktarı FIGO evresi, histolojik derece ve sağkalım ile ilişkilidir (103-105). Aynı zamanda, östrojen

ve progesteron reseptörleri ile Bcl-2, doğal tip p53 ve intratümöral anjiogenezin düşük olması arasında bir korelasyon bulunmaktadır (106).

9.8.11. Proliferasyon Belirteçleri

Ki-67 ve MIB-1 hücre döngüsünün G1, S ve M fazlarındaki hücreleri tanımlar. Evre I endometrium karsinomlarında Ki-67 ekspresyonu, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ve nüks ile ilişkilidir (106, 107). Çoğu endometrioid karsinom, düşük Ki-67 proliferasyon indeksi gösterir ve bu iyi prognozu göstermektedir (108).

9.8.12. DNA Ploidi

Akım veya statik sitometri ile değerlendirilen endometrioid karsinomların yaklaşık %67'si diploiddir. Tersine, endometrioid olmayan karsinomların %55'i diploid olmayan DNA modelleri sergiler. Diploid tümörler genellikle sadece yüzeysel invazyon yapan düşük dereceli endometrioid karsinomlardır ve anöploid karsinomlardan daha uzun sağkalım ile ilişkilidir (109, 110). Evre I tümörler için hastalıksız sağkalım, diploid karsinomlar için %94'e karşılık anöploid karsinomlar için %64 oranındadır. Bu nedenle DNA içeriğinin yararlı bir prognostik parametre olduğu düşünülmektedir (111). Yapılan çalışmaların çoğunda ploidin, klinik gidişi güçlü bir biçimde gösteren parametre olduğu ileri sürülmektedir (112-114).

9.8.13. Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyon, uzun yıllardır temel bir prognostik risk faktörü olarak kabul edilir (115). Myometrial invazyon derinliğinin hem lenf düğümü metastazı hem de genel prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. Pelvik ve paraaortik lenf düğümü disseksiyonu uygulama kararının verilmesi, hücre tipi ve histolojik derece yanı sıra büyük oranda myometrial invazyonun derinliğine dayalıdır. İntraoperatif konsültasyonlarda myometrial invazyonun derinliği lenf düğümü disseksiyonu kararında belirleyici olmaktadır (4, 91, 116).

Myometrial invazyonu bazı durumlarda değerlendirmek zor olabilir. İnvazyon derinliği, özellikle ekzofitik tümörlerde endomyometrial bileşkeden en derin invazyon noktasına kadar ölçülmelidir (117). Endomyometrial

bileşkenin düzensiz olduğu durumlarda endomyometrial bileşkede veya tümör tabanında sıkışmış, neoplastik olmayan bezler bulunmalıdır. Endomyometrial bileşkenin olmadığı durumlarda vasküler pleksus kullanılabilir, pleksus invazyonu >%50'nin üzerinde myoinvazyon anlamına gelir (118). Myometrial invazyonun olmaması, yarısından az ve yarısından fazla olması veya bu verilerin elde edilebileceği derinlik, toplam myometrial kalınlık yüzdesi ya da ölçümleri raporlarda belirtilmelidir (4). Adenomyozis odakları invazyon olarak yorumlanmamalıdır. İnvaziv karsinomun stromal yanıt oluşturmadığı durumlarda bu ayırım zor olabilir (117). İnvazyon derinliği malign hücrelerin bulunduğu en derin boyut olarak ölçülmelidir. Lenfovasküler invazyon, myometrial invazyonun derinliğini ölçmede kullanılmamalıdır (4).

9.8.14. Myometrial İnvazyon Paternleri

Tümör nüksü üzerine kanıtlanmış prognostik faktörler, yaş, histolojik tip, myometrial invazyonun derinliği, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu (>2 cm), pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin metastazıdır (3). Son kanıtlar düşük evreli endometrioid karsinomdaki myoinvazyon paternlerinin olası bir prognostik faktör olarak vurgulamaktadır (5, 6). Başlıca tanımlanan invazyon paternleri; diffüz-infiltratif patern (tek bez paterni), itici patern, mikrokistik, elonge ve fragmente patern (MELF paterni), adenomyozis benzeri patern ve adenoma malignum paternidir (5, 6). Genellikle invazyon paternleri bir arada bulunabilir, bu gibi durumlarda prognoz için en agresif olan paternin ya da baskın paternin göz önüne alınması gerekir (5, 119).

Diffüz-infiltratif Patern

Endometrioid endometrial karsinomlarda, diffüz infiltratif patern veya tek bez paterni, %49-%89 sıklıkta izlenen en sık myoinvazyon paternidir (5, 120, 121). Myometriumda düzensiz konturları olan tek tek ya da küçük gruplar halinde neoplastik bezler olarak tanımlanır. Zorunlu olmamakla birlikte genellikle stromal yanıt eşlik eder (5).

Diffüz-infiltratif patern, daha yüksek FIGO derecesi, lenfovasküler invazyon ve tümör nüksü ile ilişkilidir. Bu nedenle kötü prognoz göstergesidir (110, 122). Bu bulgular, bu alanlarda tanımlanan moleküler değişikliklerle doğrulanabilir. İnvazyon bölgelerinde, kanser kök hücrelerinin (CD44,

CD133) yüksek ekspresyonu ve hormon reseptörlerinin kaybı (ER, PR) gösterilmiştir (120).

İtici Patern

İtici patern farklı çalışmalarda, farklı oranlarda rapor edilmiştir. Bazı serilerde %21 sıklıkta diffüz-infiltratif paternden sonra ikinci sıklıkta görülürken (5), bazı serilerde %2,8 ile %9,6 arasında değişen daha düşük insidansta saptanmıştır (117, 120, 123). Histolojik olarak desmoplastik yanıt olsun ya da olmasın, myometriumu sıkıştıran, iyi sınırlı kenarları olan büyük neoplastik bez kitlesi olarak tanımlanır (5).

Diffüz-infiltratif paternin tersine iyi prognozla ilişkilidir. Bu invazyon paterni ile yüksek FIGO, histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve tümör nüksü ile ilişki bulunmamıştır (120). Bazı yayınlarda bu invazyon paternini gösteren tümörlerin iyi diferansiye olduğu ve sıklıkla myometriumun 1/2'sinden daha azını invaze ettiği bildirilmiştir (8). İtici patern genellikle iyi prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bir çalışmada bu paternin baskın olduğu tümör grubunda rekürrens riskinin arttığı gözlenmiştir (9).

Mikrokistik, Elonge ve Fragmente Bez (MELF) Paterni

MELF invazyon paterni %7-%48 arasında değişen sıklıklarda rapor edilmiştir (5, 117, 120, 123-125). 2003 yılında "MELF" akronimi olarak kısaltılmıştır. Bu bezlerin histolojik görünümü, kistik dilate veya yarık benzeri, yassılaştırmış, endotel benzeri epitel veya skuamoid tümör hücreleri ile birlikte genellikle eozinofilik sitoplazmalı, parçalanmış, küçük gruplar ya da izole tümör hücreleri izlenmesi "mikrokistik, elonge ve fragmente bezler" olarak adlandırılmasına yol açmıştır (126).

Bu bezlerin lümeninde sıklıkla yoğun bir nötrofilik infiltrat bulunur ve myometriumun derininde yer alırlar (127). Dar alanlarda görülmeleri myometrium invazyon derinliğini değerlendirmede zorluk oluşturabilir ancak nötrofilik infiltrat ve bu çevreleyen fibromiksoid stroma tanınmalarına yardımcı olur (128).

Bu paternin histolojik özellikleri göz önüne alındığında, başlangıçta bu alanların tümör bezlerindeki dejeneratif değişiklikler olduğu düşünülmüş

(126), daha sonra yapılan çalışmalar bu alanların yoğun tümör aktivitesi olan alanlar olduğunu öne sürülmüştür. Diffüz infiltratif patern ile MELF paterni epitelyal mezenkimal geçişin indüksiyonuna ve tümörün ilerlemesine bağlı olarak hormon reseptörlerinin kaybı ile ilişkilendirilmiştir (124, 129). MELF paterninin izlendiği alanlarda azalmış E-caderin ekspresyonu, abberan beta-katenin ekspresyonu, azalmış galektin 3 ekspresyonu gösterilmiş bu da epitelyal mezenkimal geçiş sürecini temsil ettiği yönündeki görüşleri desteklemiştir (120, 130, 131).

MELF paterni, en çok düşük dereceli endometrioid karsinomlar olmak üzere endometrial karsinomlarda yüksek myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, lenf düğümü metastazları ve yüksek FIGO derecesi ile ilişkilendirilmiştir (132). MELF invazyon paterninin, lenfovasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda kanıtlanmıştır (132-134). Ancak bazı çalışmalar ise lenf düğümü metastazı ile ilişkisini doğrulamamıştır (5, 135). Lenfovasküler yayılım ile ilişkisi olsa da çalışmalarda, MELF paterni ile nüksüz sağkalım veya hastalığa özgü sağkalım arasında istatistiksel anlam bulunmamıştır (136). MELF paterni papiller yapı ve müsinöz diferansiasyon ile ilişkilendirilmiştir (136). Ayrıca berrak hücre özellikleri ve hatalı eşleşme onarım proteinleri kaybı ile ilişkileri gösterilmiştir. Dolayısıyla bu paternin cerrahi evreleme ve Lynch sendromu taraması için bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (137).

Adenomyozis Benzeri İnvazyon Paterni

Adenomyozis, endometrial bezlerin ve stromanın myometrium içinde bulunması olarak tanımlanır. Adenomyozis için tanı ölçütleri; 2,5 mm'den daha derin veya myometrium kalınlığının %25'inden daha derin endometrial bezlerin ve/veya stromasının varlığıdır. Adenomyozis benzeri invazyon paterni, dağınık adalar halinde myometriumu invaze eden en az üç malign bezin oluşturduğu kümeler olarak tanımlanır (5). Çalışmalarda %7-%26,3 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir (5, 120).

Bu patern, daha az myoinvazyon derinliği, düşük lenfovasküler invazyon insidansı ve lenf düğümü metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle

iyi prognozlu olduğu saptanmıştır (120). Bu invazyon paterninin tanısai zorluğu adenomyozis benzeri invazyon paterninin, adenomyozis odaklarından ayırt edilmesidir. Desmoplastik stroma, ödem ve yangı ayırt etmede yardımcı olabilir.

Adenoma Malignum Paterni

Adenoma malignum serviksin gastrik tip adenokarsinomunun son derece iyi diferansiye varyantı olarak tanımlanır. Adenoma malignum, desmoplastik ve inflamatuvar stromal yanıtta yoksun, minimal nükleer atipi ile düzenli, yuvarlak, sıklıkla geniş aralıklı bezlerden oluşur (5, 138). Endometriumun invazyon paternleri içinde nadir olup, %1 civarındaki sıklıkta tanımlanmıştır (5, 117). Adenoma malignum invazyon paterni hem makroskopik hem de mikroskopik olarak tanısai zorluk oluşturur. Stromal reaksiyonun olmaması myoinvazyon derinliğini değerlendirirken zorluk yaratır (139). Aynı zamanda belirgin bir makroskopik görünüm de oluşturmaz (138). Yapılan bazı çalışmalarda bu invazyon paterninin prognoza etkisi saptanamamasına karşın (119), bazı çalışmalar olumlu prognozu desteklediğini öne sürmüştür (5).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

1. Etik Kurul İzni

1600 numaralı projemiz, 07.12.2022 tarihli toplantıda 20.478.486 karar no ile Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

2. Olgu Seçimi

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden elde edilen 2013-2022 yılları arasındaki, histerektomi materyallerinde endometrial endometrioid karsinomu olan 144 olgu seçildi. %10'luk formaldehit içinde fikse edilmiş, rutin doku takibi uygulanarak parafine gömülmüş ve Hematoksilen-Eozin ile boyanmış arşiv preparatları kullanıldı. Yalnızca endometrioid karsinom tanılı olgular alındı. Bir bileşenini endometrioid karsinomun oluşturduğu karma karsinomlar, endometrium veya polip ile sınırlı myometrium invazyonu izlenmeyen endometrioid karsinomlar çalışma dışı bırakıldı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlar yeniden değerlendirilerek tanılar doğrulandı.

Olgular Hastane Bilgi Sistemi (Probel) üzerinden tarandı. Hastane kayıtlarından hastalığın evresi, radyolojik ya da klinik uzak metastaz varlığına ve nüks olup olmadığına bakıldı. Ayrıca hastaların yaş ve sağkalım durumları da not edildi.

3. Histopatolojik Parametrelerin Değerlendirilmesi

Tanının doğrulanması ve myoinvazyon paternlerini belirlemek için olguların tüm tümörlü kesitleri tarandı.

Myoinvazyon paternlerinin incelenmesinde literatürde tanımlanan beş farklı invazyon paterni kullanıldı (5, 6, 119, 136, 139). İnvazyon paternleri:

diffüz-infiltratif patern, itici patern, MELF paterni, adenomyozis benzeri patern, adenoma malignum paterni.

Myoinvaziv tümörlerde eğer birkaç invazyon paterni varsa invazyon baskın paterne göre değerlendirildi. Ancak bir olguda, oranı ne olursa olsun MELF paterni varsa özel önemi nedeniyle baskın myoinvazyon paterni olarak kabul edildi. Tümör, MELF paterninin yanında baskın olarak diğer myoinvaziv paternlerden birini içeriyorsa ayrıca not edildi. Kötü prognozlu patern olarak tanımlanan diffüz-infiltratif patern, tüm olgularda %5'lik artışlar ile yüzde olarak verildi (110, 122).

Myoinvazyon paternleri için tanı ölçütleri aşağıdaki gibidir:

Diffüz-infiltratif patern: Desmoplastik yanıt olsun veya olmasın, düzensiz sınırları olan, tek tek ya da küçük gruplar halinde (3 bez ya da daha az) bezlerin invazyonu

İtici patern: Desmoplazi olsun ya da olmasın, neoplastik bezlerin geniş bir alanda myometriumu itiyor gibi görünen invazyonu

MELF paterni: Tek tek ya da kümeler halinde genellikle skuamoid veya eozinofilik görünen tümör hücrelerini içeren mikrokistik, elonge ve/veya yarık benzeri bezlerin yaptığı invazyon. Sıklıkla bazofilik, gevşek, miksoid stromal reaksiyon ve/veya nötrofiller ve eozinofillerin eşlik ettik stromal reaksiyonun bulunması ile ayırt edildi.

Adenomyozis benzeri patern: Düzensiz “adalar” halinde myometriumu invaze eden malign bez (>3 bez) yuvalarının oluşturduğu invazyon. Bu alanlarda endometrial stromanın olmaması ve düzensiz sınırlarının olması ile adenomyozisten ayırt edildi.

Adenoma malignum: Eşlik eden desmoplastik stromal yanıt veya inflamatuvar yanıt olmadan myometriumu invaze eden düzenli, sıklıkla geniş aralıklı bezlerin oluşturduğu invazyon.

Çalışmada kullanılan diğer prognostik parametreler sınıflandırılarak değerlendirildi.

Yaş: Hastaların tanı anındaki yaşı, 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri olarak ayrıldı.

Östrojen reseptörü: Nükleer boyanma yüzdeleri $\leq 10\%$, $11\%-50\%$ ve $>50\%$ olarak düşük-orta ve yüksek ekspresyon olarak ayrıldı.

Progesteron reseptörü: Nükleer boyanma yüzdeleri $\leq 10\%$, $11\%-50\%$ ve $>50\%$ olarak düşük, orta ve yüksek ekspresyon olarak ayrıldı.

Ki-67: Nükleer boyanma yüzdesi verildi. 40% ve üzerindeki Ki-67 proliferasyon indeksi yüksek, 40% 'ın altı düşük olarak değerlendirildi.

Tümör boyutu: Tümörün en büyük uzunluğu cm olarak ölçülmüş olup <2 cm ve 2 cm- 6 cm ve >6 cm olarak ayrıldı.

Tümör derecesi: Mikroskopik olarak derecelendirilmiş olup, sırasıyla 5% 'e kadar ve $6-50$ arasında ve 50% 'den fazla solid patern içeren tümörler, derece 1 (iyi diferansiye), derece 2 (orta derecede diferansiye) ve derece 3 (az diferansiye) karsinomlar olarak kabul edildi.

Myometrial invazyon: Myometriumun $1/2$ 'sinden azına, $1/2$ sınırında ve $1/2$ 'den fazlasına invazyon biçiminde gruplara ayrıldı.

Lenfovasküler invazyon: Sırasıyla lenfovasküler invazyonun izlenmediği tümörler, <5 lenfovasküler invazyonun izlendiği tümörler ve ≥ 5 lenfovasküler invazyonun izlendiği tümörler; yok, fokal ve yaygın olarak gruplara ayrıldı.

Serviks tutulumu: Servikal stromal tutulum olup olmasına göre ayrıldı.

Lenf düğümü metastazı: Mikrometastazları da içermekle birlikte lenf düğümü metastazı olup olmasına göre ayrıldı.

İnvazyon derinliği: Myoinvaziv tümörün en derin kısmı ile endomyometrial bileşke arasındaki uzaklık ölçülerek değerlendirildi. Endomyometrial bileşkenin düzensiz olduğu durumlarda endomyometrial

bileşkede veya tümör tabanında sıkışmış, neoplastik olmayan bezler temel alındı.

Uzak metastaz: Vajen, pelvik seroza ya da adneks dışı metastaz olarak kabul edildi.

Evre: Evreleme 2023 FIGO cerrahi evrelemesine göre yapılmıştır.

Genel sağkalım süresi: Ölen hastalar için operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre, yaşayan hastalar için operasyon tarihi ile 01.06.2023 tarihi arasındaki süre ay cinsinden kaydedildi.

4. Doku Mikroarray Yöntemi

Doku mikroarray bloklarının ve kesitlerinin hazırlanması:

- H&E boyalı preparatlarda mikroskopta seçilen tümör alanı işaretlendi. Aynı alan, preparata ait parafin blok üzerinde de işaretlendi.
- DMA yöntemine geçiş aşamasında, önce mikroarray yöntemine uygun bloklar elde etmek için rutinde kullanılan parafin kullanıldı.
- DMA bloğunu hazırlamak için DMA aletinin (3DHISTECH Manuel TMA Kit) parçaları bir araya getirilerek uygun düzenek yapılandırıldı. Bu düzenek hazırlandıktan sonra üzerine blok oluşturmak için bu aletle uyumlu çerçeve biçimli özel kaset yerleştirildi.
- Daha önceden hazırlanan, etüvde saklanan erimiş parafin taşmayacak ölçüyle kaset yerleştirilen alet üzerine döküldü.
- Oluşturulan blok, DMA aleti ve kasetle birlikte 0°C de 1 dk donması için buzdolabının buzluğunda bekletildi. Parafin donduktan sonra cihaz üzerindeki vidalar sıkıştırılarak bloğun DMA aletinden ayrılması sağlandı. Böylece üzerinde 60 adet boş yuva bulunan bir blok elde edildi.
- DMA için kullanılacak örneğin alınacağı, tümör alanı işaretlenmiş bloklardan DMA aletinin bir parçası olan ve zımba

benzeri bir görev yapan punch kaleminin butonuna basarak 2 mm'lik hedef dokular alındı.

- Çalışmamızda öncelikle 60 çukurun merkezinde bulunan 6x6'lık bir ekim alanı tercih edildi. Yerleşim oryantasyonu için başlangıç noktasına farklı iki doku örneği gömüldü. Her bir blokta her olgudan 2 doku olacak şekilde 29 olgu için gömme işlemi yapıldı.
- Her bir preparattan lizinli lama 4 kesit alındı.

5. İmmunohistokimyasal İnceleme

Rutin patolojik tanı ve raporlama sırasında zaten uygulanmış olan Ki-67, ER, PR, p53, immunohistokimyasal belirteçleri ve MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 boyaları yeniden değerlendirildi. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 rutin olarak uygulanmayan olgularda DMA bloklarından elde edilen kesitler kullanıldı.

İmmünohistokimyasal boyama için konsantre veya predilüe monoklonal, rabbit, anti-human MLH1 (Klon M1, Ventana), konsantre veya predilüe monoklonal, rabbit, anti-human MSH2 (Klon G219-1129, Ventana), konsantre veya predilüe monoklonal, rabbit, anti-human MSH6 (Klon SP93, Ventana), konsantre veya predilüe monoklonal, rabbit, anti-human PMS2 (Klon A16-4, Ventana) antikorları kullanıldı. Cihazda boyama işlemi tamamlandıktan sonra lamalar ılık deterjanlı su ile yıkanıp alkol serilerinden geçirildi. Şeffaflandırma işlemi için ksilolden geçirildi ve EntellanR (Merck and Co., Berlin) ile kapatıldı.

6. İmmunohistokimyasal Sonuçların Değerlendirilmesi

Tüm değerlendirmeler standart ışık mikroskopunda, beş çalışmacı (FSÇD, ARK, HSM, AT ve ÖA) tarafından yapıldı. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 için tümör içerisindeki endometrial stromal hücreler ve lenfositler internal kontrol olarak kullanıldı. Tümör hücrelerinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 immunohistokimyasal boyalarından en az biri ile nükleer ekspresyon kaybı saptanması durumunda MSI olarak değerlendirildi.

7. İstatistiksel değerlendirme

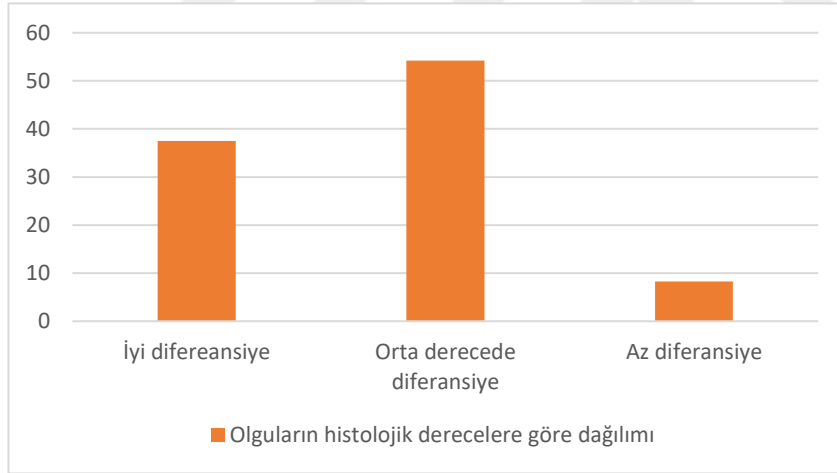
Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler kişisel bilgisayarda SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 26. sürümü ile incelendi. Sağkalım eğrileri için Kaplan-Meier yöntemi, sağkalım eğrilerinin istatistiksel karşılaştırılması için log-rank testi kullanıldı. Sağkalım analizinde tek değişkenli Cox regresyon risk modeli oluşturularak tehlike oranı (Hazard Ratio) ve %95 Güvenilirlik aralığı (GA) hesaplandı. Tek değişkenli analizlerde anlamlı çıkan veriler çoklu değişkenli Cox regresyon risk modeli oluşturularak yeniden analiz edildi. Sağkalım dışındaki parametrelerin korelasyonunda ki-kare ve Fisher'ın kesin olasılık testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Tüm değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık sınırı $p < 0,05$ kabul edildi.

IV.BULGULAR

1. Olguların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

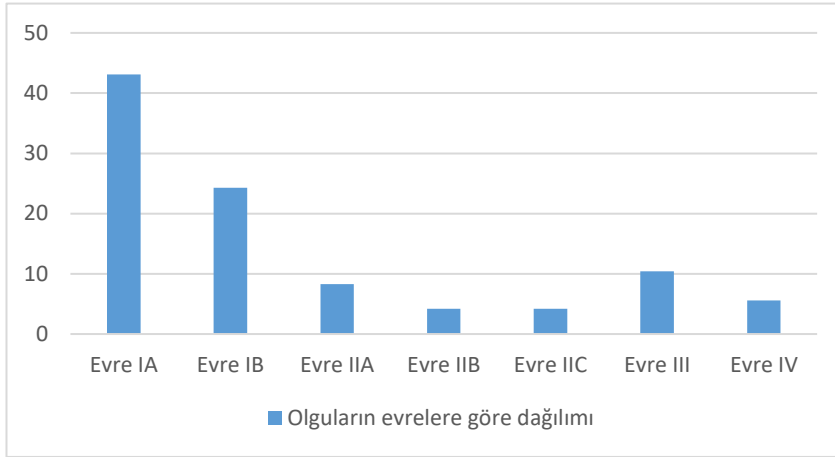
Çalışmamızda 144 olgu değerlendirildi. Çalışmadaki olguların yaş ortalaması 58,89 olup en küçük hasta yaşı 30, en büyük hasta yaşı 82 olarak saptandı. Tümörlerin en büyük boyutunun ortalaması 4,1 cm olup tümör boyutu 0,2 cm-13 cm aralığında bulundu.

Olgular FIGO'ya göre histolojik olarak derecelendirildiğinde olguların 54'ü (%37,5) iyi diferansiye, 78'i (%54,2) orta derecede diferansiye, 12'si (%8,3) az diferansiyeydi (Grafik 1).



Grafik 1. Olguların histolojik derecelere göre dağılımı.

Olguların 62'si (%43,1) evre IA, 35'i (%24,3) evre IB, 12'si (%8,3), evre IIA, 6'sı (%4,2) evre IIB, 6'sı (%4,2) evre IIC, 15'i (%10,4) evre III ve 8'i (%5,6) evre IV'dü (Grafik 2).



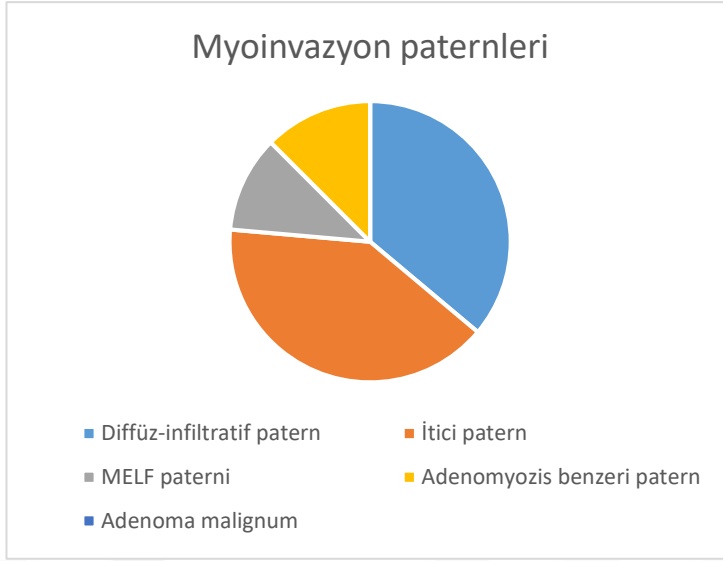
Grafik 2. Olguların evrelere göre dağılımı.

Olguların 63'ü (%43,8) myometriumun 1/2'sinden azına, 18'i (%12,4) 1/2 sınırında ve 63'ü (%43,8) 1/2'nin üzerinde myometrial invazyon yapmıştı. Olguların 31'inde (%21,5) servikal stromal tutulum izlenmekte olup 113'ünde (%78,5) servikal stromal tutulum izlenmedi (Tablo 3). Lenfovasküler invazyon DSÖ'ye göre yok, fokal ve yaygın lenfovasküler invazyon olarak ayrıldığında 117 (%81,3) olguda lenfovasküler invazyon izlenmedi. 16 olguda (%11,1) fokal, 11 (%7,6) olguda yaygın lenfovasküler invazyon izlendi.

On yedi hasta dışında tüm hastalara çift taraflı salpingoooforektomi ve total abdominal histerektomi uygulandı. 105 (%72,9) hastaya ayrıca lenf düğümü örnekleme yapıldı, bu olgulardan 19'unda (%18) lenf düğümü metastazı görüldü.

Tablo 3. Olguların klinikopatolojik özelliklerinin dağılımı

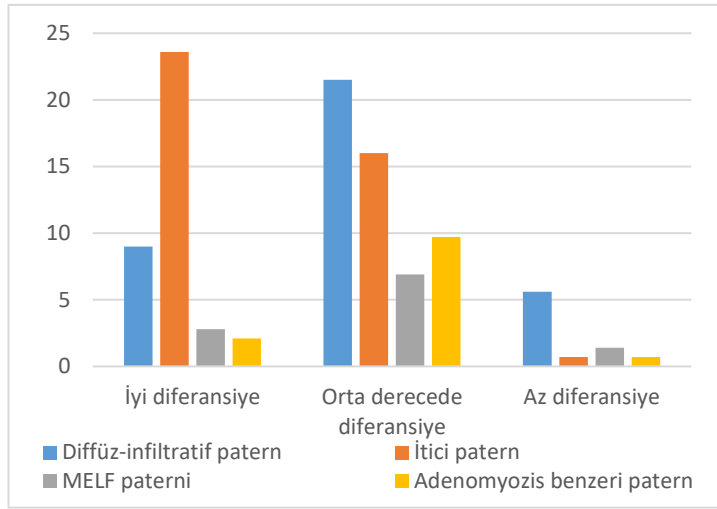
Özellik		Olgu sayısı N (%)
Histolojik derece	İyi	54 (37,5)
	Orta	78 (54,2)
	Az	12 (8,3)
Tümör boyutu	<2cm	20 (13,8)
	2-6 cm	99 (68,8)
	>6 cm	25 (17,4)
Myometrial invazyon	<1/2	63 (43,8)
	1/2 sınır	18 (12,4)
	>1/2	63 (43,8)
Myometrial invazyon derinliği	<1 cm	56 (38,9)
	≥1 cm-2 cm	61 (42,4)
	≥2 cm-4 cm	24 (16,7)
	≥4 cm	3 (2,1)
Lenfovasküler invazyon	Yok	117 (81,3)
	Fokal var	16 (11,1)
	Yaygın var	11 (7,6)
Lenf düğümü metastazı	Yok	125 (86,8)
	Var	19 (13,2)
Serviks tutulumu	Yok	113 (78,5)
	Var	31 (21,5)
Hatalı eşleşme onarım proteinleri	MSS	94 (26,4)
	MSI	38 (65,3)
İnvazyon paternleri	Diffüz-infiltratif patern	52 (36,1)
	İtici patern	57 (40,3)
	Adenomyozis benzeri patern	18 (12,5)
	MELF paterni	17 (11,1)
	Adenoma malignum	0 (0)



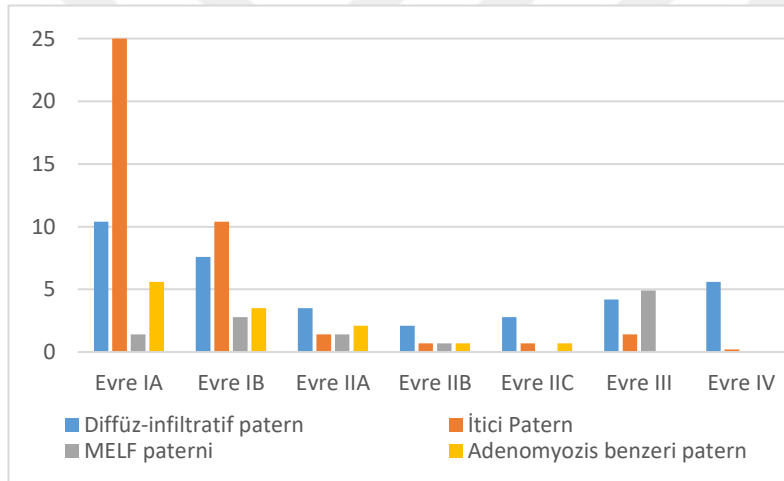
Grafik 3. Baskın myometrial invazyon paternlerinin dağılımı.

Çalışmaya alınan 144 olgunun myometrial invazyon paternlerine göre dağılımı; 57'i (%40,3) itici patern, 52'si (%36,1) diffüz-infiltratif patern, 18'i (%12,5) adenomyozis benzeri patern, 17'si (%11,1) MELF paterni göstermekteydi. Literatürde en az sıklıkla görülen adenoma malignum paterni çalışmaya alınan hiçbir olguda izlenmedi (Grafik 3).

Endometrioid tümörlerin histolojik dereceye göre baskın myometrial invazyon paternlerinin dağılımı Grafik 4'de verildi. Tümörlerin histolojik derecesi, invazyon paternlerine göre karşılaştırıldığında, diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin histolojik derecesinin daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,014$). İtici patern gösteren tümörlerin ise daha çok düşük dereceli olduğu görüldü ($p<0,001$). İtici patern ve diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerde histolojik derece ile aralarında anlamlı ilişki izlenirken, diğer invazyon paternlerinde anlamlı ilişki izlenmedi.



Grafik 4. Histolojik dereceye göre myometrial invazyon paternlerinin dağılımı.



Grafik 5. Evreye göre myometrial invazyon paternlerinin dağılımı.

Altmış iki evre IA olgusunda myoinvaziv patern dağılımı şu şekildeydi; 15'i (%24,2) diffüz-infiltratif patern, 37'si (%59,7) itici patern, 2'si (%3,2) MELF paterni ve 8'i (%12,9) adenomyozis benzeri invazyon paterni.

On iki evre IIA olgusunda myoinvaziv patern dağılımı şu şekildeydi; 5'i (%41,7) diffüz-infiltratif patern, 2'si (%16,7) itici patern, 2'si (%16,7) MELF paterni ve 3'ü (%25,0) adenomyozis benzeri invazyon paterni.

On beş evre III olgusunda, adenomyozis benzeri myoinvazyon paterni hiçbir olguda görülmemiş olup myoinvaziv patern dağılımı şu şekildeydi; 6'sı

(%40,0) diffüz-infiltratif patern, 2'si (%13,3) itici patern, 7'si (%46,7) MELF paterni.

Sekiz evre IV olgusunun 7'sinde baskın myoinvazyon paterni diffüz-infiltratif paterndi (Grafik 5).

Evre ile baskın myoinvazyon paternleri karşılaştırıldığında, diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin daha ileri evrede olduğu ($p=0,002$), itici patern gösteren tümörlerin ise daha erken evrede olduğu ($p<0,001$) gösterilmiş olup aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 8).

Servikal stromal tutulumun görüldüğü 31 olgunun 17'si (%54,8) diffüz-infiltratif patern göstermekteydi. Ayrıca 57 itici patern gösteren olgunun 50'sinde (%87,9) servikal stromal tutulum izlenmedi. Servikal stromal tutulum ile diffüz-infiltratif patern ve itici patern arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$).

MELF paterni ve diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin genellikle invazyon derinliğinin 1 cm'nin üzerinde olduğu ve myometriumun 1/2'sini aştığı görüldü. İtici patern gösteren tümörlerde ise genellikle invazyon derinliği 1 cm'nin altında (%55,2) olup myometriumun 1/2'sini aşmamaktaydı (%63,8). İnvazyon derinliği ile MELF paterni ($p=0,04$), diffüz-infiltratif patern ($p=0,027$) ve itici patern ($p=0,04$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu. Benzer biçimde myometrial invazyonun 1/2'yi aşp aşmaması ile MELF paterni ($p=0,01$), diffüz-infiltratif patern ($p=0,029$) ve itici patern ($p<0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamızda lenf düğümü metastazı izlenen tüm olgular myometriumun 1/2'si sınırında ya da 1/2'sini aşmıştı. Myometriumun 1/2'sini aşmayan 63 olgunun (%54,7) hiçbirinde lenf düğümü metastazı izlenmedi. Aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).

144 adet olgunun 132'sinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 boyaları değerlendirilmiş olup myometrial invazyon paternlerine göre dağılımı Tablo 4'de verildi. Myoinvazyon paternleri ile MSI durumunun karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo 4. MSI ve MSS gruplarına göre myoinvazyon paternlerinin dağılımları

MMR durumu	Diffüz-infiltratif patern N (%)	İtici patern N (%)	MELF paterni N (%)	Adenomyozis benzeri patern N (%)	Toplam N
MSS	28 (29,8)	40 (42,6)	10 (10,6)	16 (17,0)	94
MSI	15 (39,5)	16 (42,1)	5 (13,2)	2 (5,3)	38
					132

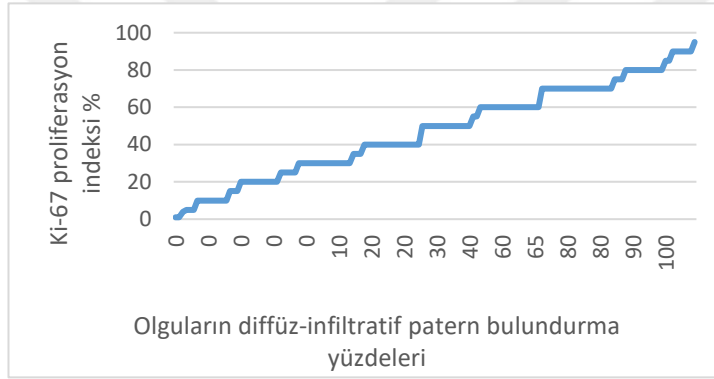
Lenfovasküler invazyon ile MSI tümörler arasındaki ilişkiye bakıldığında, 38 MSI tümörün 10'unda (%26,3) lenfovasküler invazyon saptanırken 28'inde (%73,7) saptanmadı. Çalışmamızda lenfovasküler invazyon ile MSI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,197$).

Olguların 27'sinde lenfovasküler invazyon izlenmekteydi. Bu olguların 16'sında (%11,1) fokal lenfovasküler invazyon, 11'inde (%7,6) yaygın lenfovasküler invazyon izlendi (Tablo 3). Lenfovasküler invazyon izlenen olguların invazyon paternleri şöyle bir dağılım gösterdi: 17'si (%63,0) diffüz-infiltratif patern, 2'si (%7,4) itici patern, 7'si (%25,9) MELF paterni, 1'i (%3,7) adenomyozis benzeri invazyon paterni. Lenfovasküler invazyon ile baskın myoinvazyon paterni arasındaki ilişkiye bakıldığında diğer paternlere göre diffüz-infiltratif patern (%63,0) ve MELF paterni (%25,9) gösteren endometrioid tümörlerin daha çok lenfovasküler invazyon gösterdiği, itici patern (%7,4) gösteren tümörlerin ise daha az lenfovasküler invazyon gösterdiği görüldü. Diffüz-infiltratif patern ($p=0,03$), MELF paterni ($p=0,04$) ve itici patern ($p<0,001$) ile lenfovasküler invazyon arasında anlamlı ilişki saptanırken, adenomyozis benzeri invazyon paterni ile anlamlı ilişki saptanmadı.

Lenf düğümü metastazı bulunduran olguların çoğunluğunda diffüz-infiltratif patern ve MELF paterni saptandı. 19 olgunun çok az bir kısmı, yalnızca 2'si (%10,5), itici patern göstermekteydi ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Ayrıca lenf düğümü metastazı olan olguların hiçbirinde adenomyozis benzeri invazyon paterni izlenmedi.

Çalışmamızda bir olguda, oranı ne olursa olsun MELF paterni varsa baskın myoinvazyon paterni olarak kabul edildi. Çalışmamızda MELF paterninin gerçekten baskın olduğu 4 (%2,8) olgu bulunmaktaydı. Bu durumda diğer paternlerin dağılımı 59 (%41) olgu diffüz-infiltratif patern, 58 (%40,2) olgu itici patern, 23'ü (%16) adenomyozis benzeri invazyon paterni biçiminde izlendi. Bu da bize MELF paternine en sık eşlik eden paternin diffüz-infiltratif patern olduğunu gösterdi. Bu 4 olgudan ikisinde fokal lenfovasküler invazyon ve birinde lenf düğümü metastazı vardı.

Endometrioid tümörlerinin çoğunda birkaç invazyon paterni bir arada bulunmaktaydı. Bu nedenle olgularda kötü prognozlu olarak tanımlan diffüz-infiltratif patern bulundurma yüzdeleri bakıldı (Grafik 6) (110, 122).



Grafik 6. Ki-67 proliferasyon indeksi ve diffüz-infiltratif patern arasındaki ilişki.

Tablo 5. Diffüz infiltratif patern görülme yüzdesinin yaş, tümör boyutu ve Ki-67 proliferasyon indeksi ile ilişkisi

Değişkenler		Tüm olgularda diffüz-infiltratif patern görülme yüzdesi
Yaş	Korelasyon katsayısı	+0,193
	P değeri	0,020
Tümör boyutu	Korelasyon katsayısı	+0,188
	P değeri	0,024
Ki-67 proliferasyon indeksi	Korelasyon katsayısı	+0,332
	P değeri	<0,001

Diffüz-infiltratif patern ile hasta yaşı, tümör boyutu ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişkiye bakılmış her üç değişken ile de pozitif korelasyon izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu görüldü (sırasıyla p

değerleri $p=0,020$, $p=0,024$, $p<0,001$) (Tablo 5). Ayrıca itici patern izlenen tümörlerin çoğunda (%69,0), Ki-67 proliferasyon indeksi %40'ın altındaydı. İtici patern ile Ki-67 proliferasyon indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Diğer myoinvazyon paternleri ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi. Diffüz-infiltratif patern dışında diğer myoinvaziv paternler ile hasta yaşı ve tümör boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi.

Östrojen reseptör ekspresyonu, iyi diferansiye tümörlerin 2'sinde (%3,7) %10'dan az saptanırken, 26'sında (%48,1) %50'nin üzerinde saptandı. Az diferansiye tümörlerin ise 6'sında (%50) %10'un altında, 2'sinde (%16,7) %50'nin üzerinde ER ekspresyonu görüldü. Evre ile ilişkisine bakıldığında evre IA olguların 5'i (%8,1) %10'un altında, 32'si (%51,6) %50'nin üzerinde ER ekspresyonu gösterirken, evre IIB ve üzerindeki evredeki olgularda tümörlerin 9'u (%25,7) %10'un altında, 12'si (%34,3) %50'nin üzerinde izlendi. Çalışmamızdaki evre IIB ve üzerindeki evrelerde tümörlerin hiçbirinde %80'in üzerinde ER ekspresyonu görülmedi. Çalışmamızda ER ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki gözlenirken ($p=0,002$), evre ve myoinvazyon paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,124$).

Nüks görülen 2 hastanın baskın myoinvaziv paterni diffüz-infiltratif patern olup klinikopatolojik özellikleri Tablo 6 özetlendi.

Tablo 6. Nüks görülen hastaların klinikopatolojik özellikleri

Bulgular	Hasta 1	Hasta 2
Histolojik derece	İyi diferansiye	Orta derecede diferansiye
Lenfovasküler invazyon	Yok	Yok
Myometrial invazyon	Myometriumun 1/2'sini aşmış	Myometriumun 1/2'sini aşmamış
Myometrial invazyon paterni	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern
Servikal stromal tutulum	Var	Yok
Nüks lokalizasyonu	Vajinal kaf	Vajinal kaf
Rekürrens süresi	22 ay	31 ay

Çalışmamızdaki olguların 8'inde uzak metastaz bulunmaktaydı. Uzak metastazlı olguların baskın myoinvaziv paternleri ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 7'de verildi. Olguların 7'si orta derecede diferansiye olup olguların biri az diferansiye'di. Uzak metastaz izlenen hastaların biri dışında 7'sinin baskın myoinvazyon paterni diffüz-infiltratif paterndi. Diğer bir hastada baskın patern olarak itici patern gözlemlendi. Bu hastada diffüz-infiltratif patern yüzdesi ikinci sıklıkta izlenen patern olup %40 oranındaydı. Uzak metastaz alanlarından en yaygını 4 olguda izlenen akciğer metastazı oldu.

Tablo 7. Uzak metastaz izlenen hastaların klinikopatolojik özellikleri

Bulgular	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3	Hasta 4
Histolojik derece	Orta derecede diferansiye	Orta derecede diferansiye	Orta derecede diferansiye	Orta derecede diferansiye
Lenfovasküler invazyon	Yok	Yok	Yok	Yok
Myometrial invazyon	1/2 sınırında	1/2 sınırında	1/2'yi aşmış	1/2'yi aşmış
Baskın myometrial invazyon paterni	İtici patern	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern
Diffüz-infiltratif patern yüzdesi	%40	%60	%100	%100
Metastaz lokalizasyonu	Abdominal periton	Karaciğer	Beyin	Akciğer

Tablo 7 (devam). Uzak metastaz izlenen hastaların klinikopatolojik özellikleri

Bulgular	Hasta 5	Hasta 6	Hasta 7	Hasta 8
Histolojik derece	Orta derecede diferansiye	Orta derecede diferansiye	Az diferansiye	Orta derecede diferansiye
Lenfovasküler invazyon	Yaygın	Yok	Yaygın	Yaygın
Myometrial invazyon	1/2'yi aşmış	1/2'yi aşmış	1/2'yi aşmış	1/2'yi aşmış
Baskın myometrial invazyon paterni	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern	Diffüz-infiltratif patern
Diffüz-infiltratif patern yüzdesi	%90	%80	%100	%90
Metastaz lokalizasyonu	Kemik	Akciğer	Akciğer	Akciğer

Tablo 8. Myometrial invazyon paternlerinin bazı klinik ve histopatolojik prognostik özellikler ile karşılaştırılması

Prognostik özellik	Durum	Diffüz-infiltratif patern (N (%))	p(x2)	İtici patern (N (%))	p(x2)	MELF paterni (N (%))	p(x2)	Adenomyozis benzeri patern (N (%))	p(x2)
Histolojik derece	İyi diferansiye	13 (25,0)	0,014	34 (60,3)	<0,001	4 (23,5)	0,355	4 (22,2)	0,249
	Orta derecede diferansiye	31 (59,6)		22 (37,9)		11 (64,7)		13 (72,2)	
	Az diferansiye	8 (15,4)		1 (1,7)		2 (11,8)		1 (5,6)	
Tümör boyutu	<2	6 (11,5)	0,205	11 (19,0)	0,211	0 (0)	0,051	3 (16,7)	0,682
	2-6	33 (63,5)		39 (69,0)		16 (94,1)		11 (61,1)	
	>6	13 (25,0)		7 (12,0)		1 (5,9)		4 (22,2)	
Myometrial invazyon	<1/2	16 (30,8)	0,029	36 (63,8)	<0,001	2(11,8)	0,01	9 (50)	0,751
	≥1/2	36 (69,2)		21 (36,2)		15(88,2)		9 (50)	
LVI	Yok	35 (67,3)	0,03	55 (96,6)	<0,001	9 (52,9)	0,04	17 (94,4)	0,063
	Var	17 (32,7)		2 (3,4)		8 (47,1)		1 (5,6)	
Serviks tutulumu	Yok	35 (67,3)	0,02	50 (87,9)	0,02	12 (70,6)	0,598	17 (94,4)	0,145
	Var	17 (32,7)		7 (12,1)		5 (29,4)		1 (5,6)	
MMR	MSS	28 (65,1)	0,309	40 (71,4)	0,809	10 (66,7)	0,763	16 (88,9)	0,03
	MSI	15 (34,9)		16(28,6)		5 (33,3)		2 (11,1)	
Myometrial invazyon derinliği	<1cm	14 (26,9)	0,027	31 (55,2)	0,04	1 (5,9)	0,04	8 (44,4)	0,756
	≥1 cm-2cm	23 (44,2)		19 (32,8)		12 (70,6)		8 (44,4)	
	≥2 cm	15 (28,7)		7 (12)		4 (23,5)		2 (11,2)	
Östrojen reseptörü	≤%10	9 (17,3)	0,292	4 (6,9)	0,209	3 (17,6)	0,441	2 (11,1)	1
	%11-%50	22 (42,3)		23 (39,7)		8 (47,1)		7 (38,9)	
	>%50	21 (40,4)		30 (53,4)		6 (35,3)		9 (50,0)	
Progesteron reseptörü	≤%10	12 (23,1)	0,028	10 (17,2)	0,202	5 (29,4)	0,008	3 (20,8)	0,898
	%11-%50	19 (36,5)		17 (29,3)		10 (58,8)		6 (34,7)	
	>%50	21 (40,4)		30 (53,5)		2 (11,8)		9 (44,5)	
Ki-67 proliferasyon indeksi	<%40	17 (32,7)	0,014	40 (69,0)	<0,001	4 (23,5)	0,068	8 (44,4)	1
	≥%40	35 (67,3)		17 (31,0)		13 (76,5)		10 (55,6)	

Tablo 8 (devam). Myometrial invazyon paternlerinin bazı prognostik özellikler ile karşılaştırılması

Prognostik özellik	Durum	Diffüz-infiltratif patern (N (%))	p(x2)	İtici patern (N (%))	p(x2)	MELF paterni (N (%))	p(x2)	Adenomyozis benzeri patern (N (%))	p(x2)
Evre	Evre IA	15 (28,8)	0,002	38 (65,5)	<0,001	2 (11,8)	0,004	9 (50,0)	0,421
	Evre IB+IIA	16 (30,8)		15 (27,6)		6 (35,3)		7 (38,9)	
	Evre IIB+IIC+IIIV	21 (40,4)		4 (6,9)		9 (52,9)		2 (11,1)	
Uzak Metastaz	Yok	45 (86,5)	0,002	56 (98,2)	0,021	17 (100)	0,287	18 (100)	0,596
	Var	7 (13,5)		1 (1,8)		0 (0)		0 (0)	
Lenf düğümü metastazı	Yok	42 (80,8)	0,127	55 (96,6)	0,01	10 (58,8)	0,443	18 (100)	0,130
	Var	10 (19,2)		2 (3,4)		7 (41,2)		0 (0)	

2. Sağkalım analizleri

Çalışmamızdaki 144 hastanın ortalama genel sağkalımı 104,54±3,2 ay olarak hesaplandı (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların genel sağkalım süreleri

	Ortakama Sağkalım (ay)
Aralık	1-121
Ortalama±Standant sapma	104,54±3,2

Kaplan-Meier ve Log Rank testinde ortalama sağkalım süresi ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunan değişkenler (histolojik derece, tümör boyutu, myometrial invazyonun 1/2'yi aşır aşmaması, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, lenf düğümü metastazı ve evre) Tablo 10'de verildi.

Tablo 10. Değişkenlerin ortalama sağkalım süresi ile ilişkisi

Özellik		Ortalama sağkalım süresi (ay) ±Standant sapma	P değeri
Histolojik derece	İyi	112,9±3,2	0,054*
	Orta	102,2±4,5	<0,001**
	Az	65,8±11,4	0,040***
Tümör boyutu	<2cm	115,1±5,6	0,342°
	2-6 cm	106,4±3,3	0,018 ^{oo}
	>6 cm	71,9±8,0	0,001 ^{ooo}
Myometrial İnvazyon	<1/2	107,5±4,0	0,676§
	1/2 sınır	107,8±6,8	0,125§§
	>1/2	97,7±5,2	0,520§§§
Myometrial invazyon derinliği	<1 cm	109,4±4,4	0,905 ¹
	≥1 cm-2 cm	107,3±4,1	0,014 ¹¹
	≥2 cm	82,8±8,7	0,015 ¹¹¹
Lenf düğümü metastazı	Yok	108,9±2,9	<0,001
	Var	67,0±8,9	
Serviks tutlumu	Yok	109,0±3,1	0,004
	Var	75,3±7,3	
Ki-67 proliferasyon indeksi	<%40	109,8±3,9	0,129
	≥%40	98,7±4,6	
Evre	Evre IA	107,5±4,0	0,236 ^a 0,001 ^{aa} <0,001 ^{aaa}
	Evre IB+ Evre IIA	116,7±2,9	
	Evre IIB ve diğer evreler	74,8±7,0	
Myoinvazyon paterni	Diffüz-infiltratif patern	92,3±6,4	0,004° 0,090 ^{oo} 0,464 ^{ooo}
	İtici Patern	111,0±3,3	
	MELF paterni	109,0±5,7	
	Adenomyozis benzeri patern	95,3±8,7	

*iyi diferansiye ve orta derecede diferansiye karşılaştırması

**iyi diferansiye ve az diferansiye karşılaştırması

***orta derecede diferansiye ve az diferansiye karşılaştırması

°<2 cm ve 2 cm-6 cm karşılaştırılması

^{oo}<2cm ve >6 cm karşılaştırılması^{ooo}2 cm-6 cm ve >6 cm karşılaştırılması

§<1/2 ve 1/2 sınırında karşılaştırılması

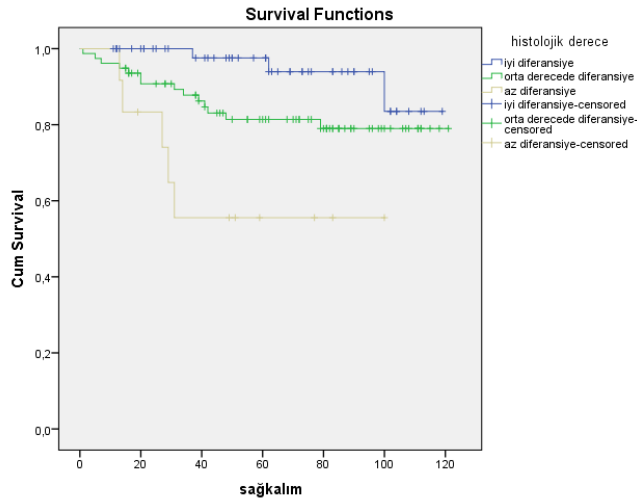
§§<1/2 ve >1/2 karşılaştırılması

§§§1/2 sınırında ve >1/2 karşılaştırılması

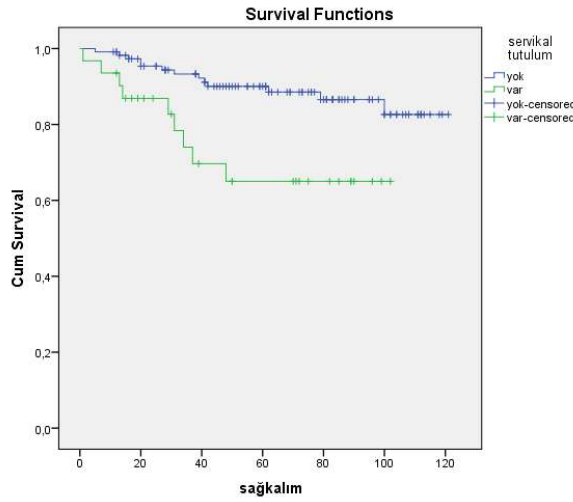
¹<1 cm ve 1 cm-2 cm karşılaştırması¹¹1 cm-2 cm ve >2 cm karşılaştırması¹¹¹<1 cm ve >2 cm karşılaştırması^a Evre IA ve Evre IB+ Evre IIA karşılaştırması^{aa} Evre IA ve Evre IIB ve diğer evreler karşılaştırması^{aaa} Evre IB+ Evre IIA ve Evre IIB ve diğer evreler karşılaştırması

° Diffüz-infiltratif patern ve itici Patern karşılaştırması

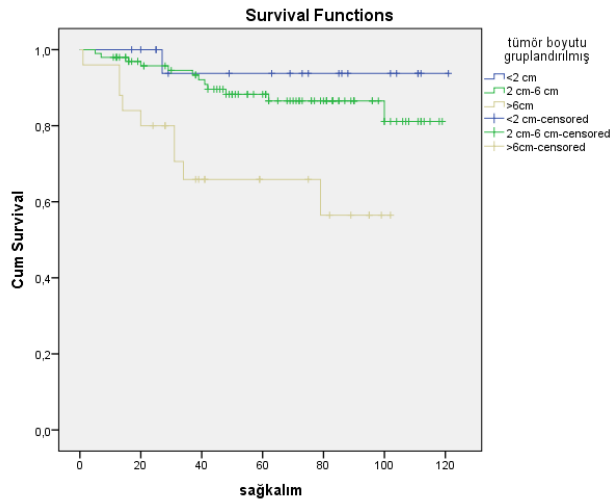
^{oo} Diffüz-infiltratif patern ve MELF paterni karşılaştırması^{ooo} Diffüz-infiltratif patern ve adenomyozis benzeri paterni karşılaştırması



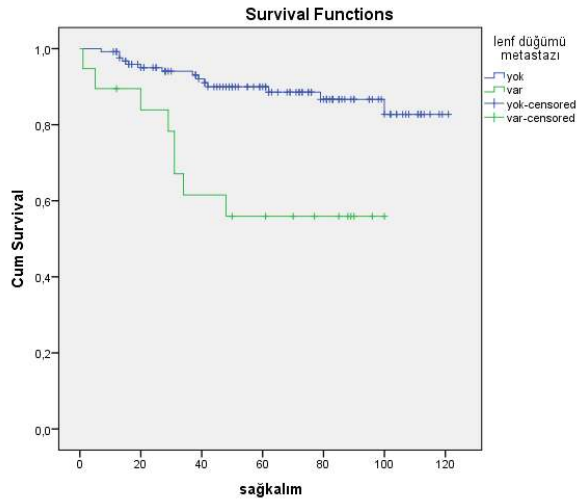
Grafik 7. Histolojik derece ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



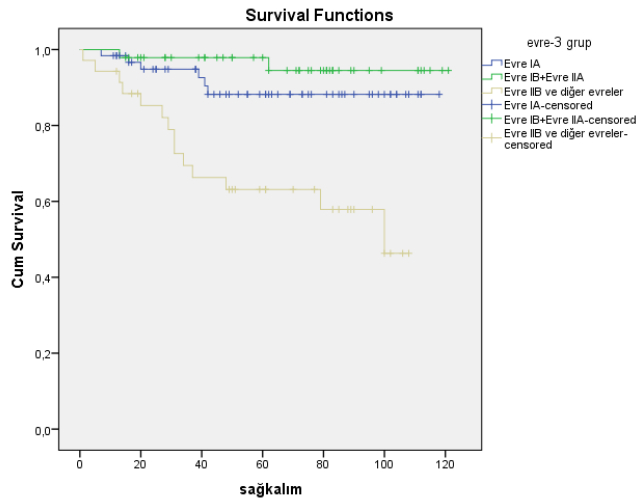
Grafik 8. Servikal tutulum ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



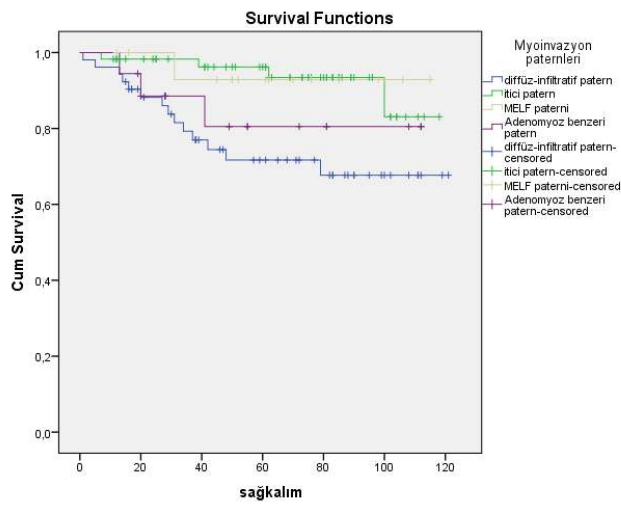
Grafik 9. Tümör boyutu ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



Grafik 10. Lenf düğümü metastazı ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



Grafik 11. Evre ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.



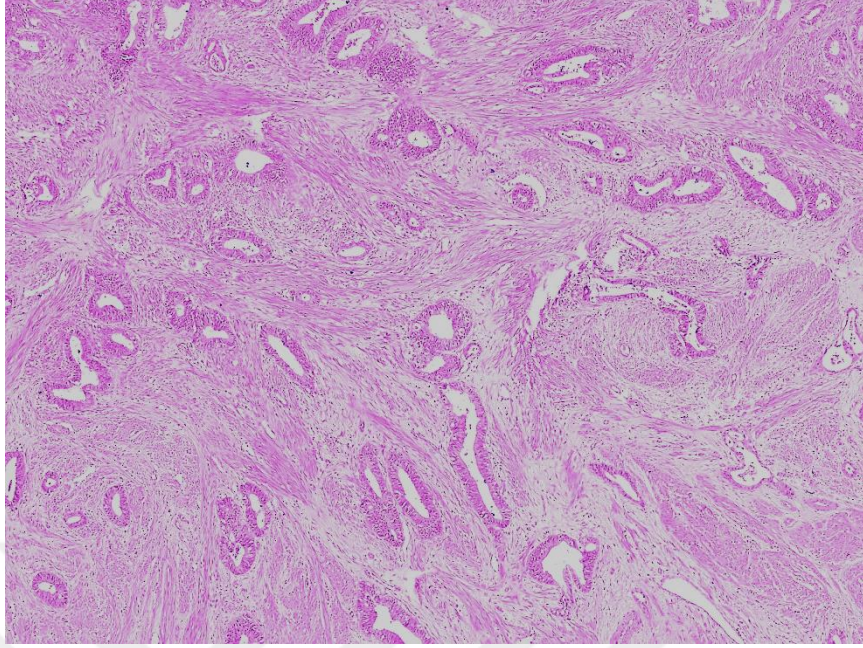
Grafik 12. Myoinvazyon paternleri ile sağkalım ilişkisini gösteren Kaplan-Meier eğrisi.

Tablo 10 ve Grafik 12’de görüldüğü gibi myoinvaziv paternler arasında yapılan genel sağkalım analizinde, diffüz-infiltratif patern gösteren endometrioid tümörler ile itici patern gösteren tümörler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,04$). Diğer paternler karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

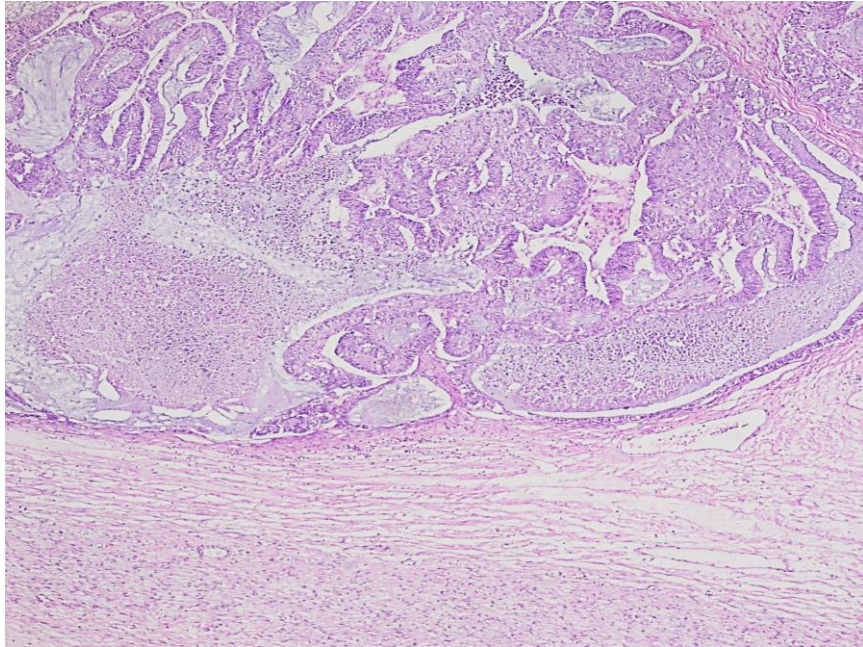
Kaplan-Meier, Log Rank testinde ortalama sağkalım süresi ile istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunan değişkenler, histolojik derece, servikal stromal tutulum, lenf düğümü metastazı, myometrial invazyon derinliği, myoinvazyon paternleri, Cox regresyon modeline (indirgenmiş son model gösterimi) alındı. Modelin çözümlenmesinde sağkalıma etkisi olan lenf düğümü metastazı ve myoinvazyon paternleri oldu (Tablo 11). Lenf düğümü metastazı olan olgularda ölüm riskinin 5 kat arttığı saptandı ($p=0,001$). Modelde itici patern en iyi prognozlu patern olarak kabul edildi. İtici paterne göre diğer myoinvazyon paternlerinin ölüm riski oranlarına bakıldı. Diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerde, itici patern izlenen tümörlere göre ölüm riskinin 3,2 kat arttığı izlendi ($p=0,044$). Diğer paternlerin aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 11. Sağkalıma etki eden değişkenlerin Cox regresyon-indirgenmiş son model gösterimi çözümlemesi

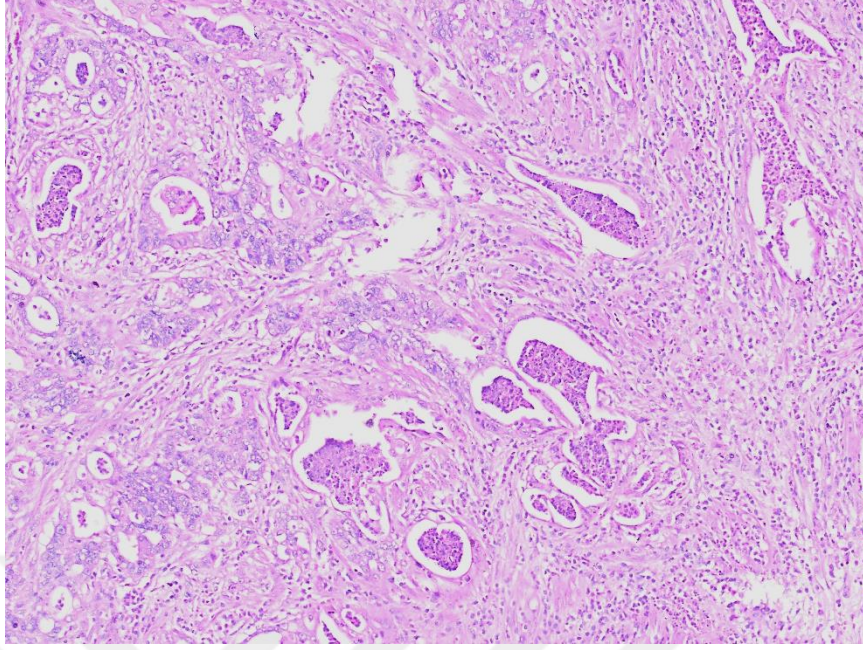
Değişken		β	Standart hata	p-değeri	Risk oranı	Güven aralığı (%95)
Lenf düğümü metastazı	Yok					
	Var	1,626	0,491	0,001	5,0	1,9-13,3
Myometrial invazyon paternleri	İtici patern					
	Diffüz-infiltratif patern	1,179	0,585	0,044	3,2	1-10,2
	MELF paterni	-0,924	1,156	0,424	0,3	0,04-3,8
	Adenomyozis benzeri patern	1,191	0,770	0,122	3,2	0,7-14,8



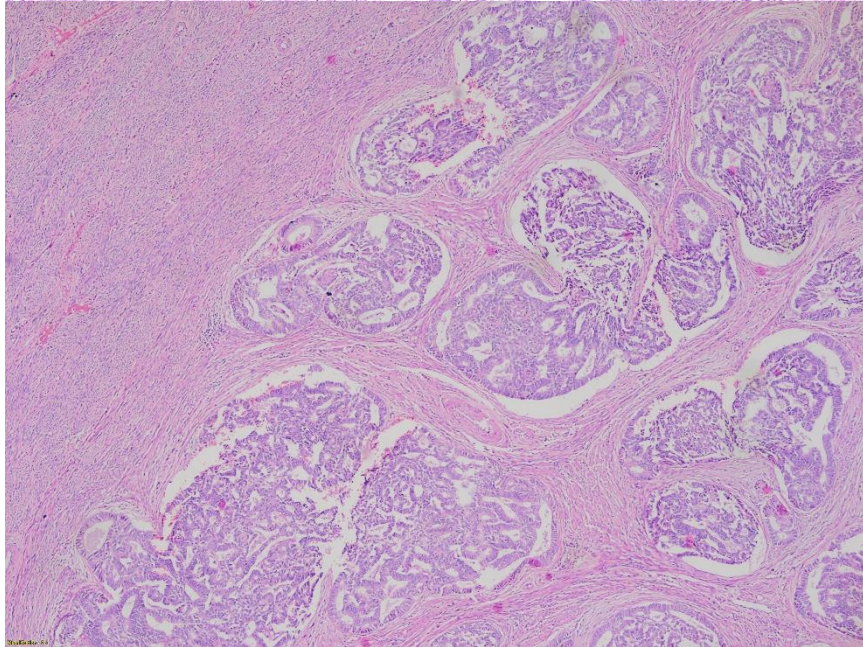
Resim 6. İyi diferansiye endometrioid karsinom, diffüz-infiltratif patern (H&E, x40).



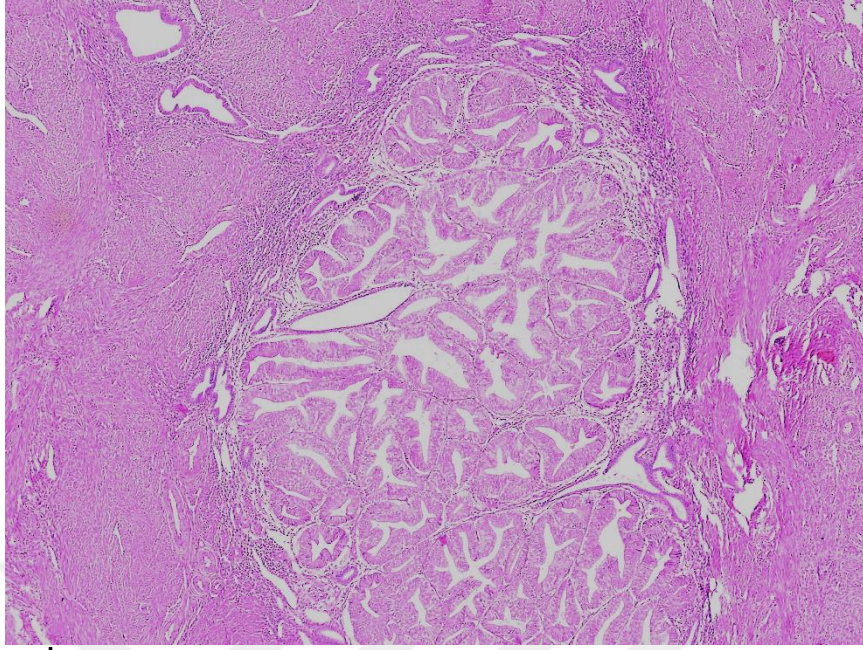
Resim 7. İyi diferansiye endometrioid karsinom, itici patern (H&E, x40).



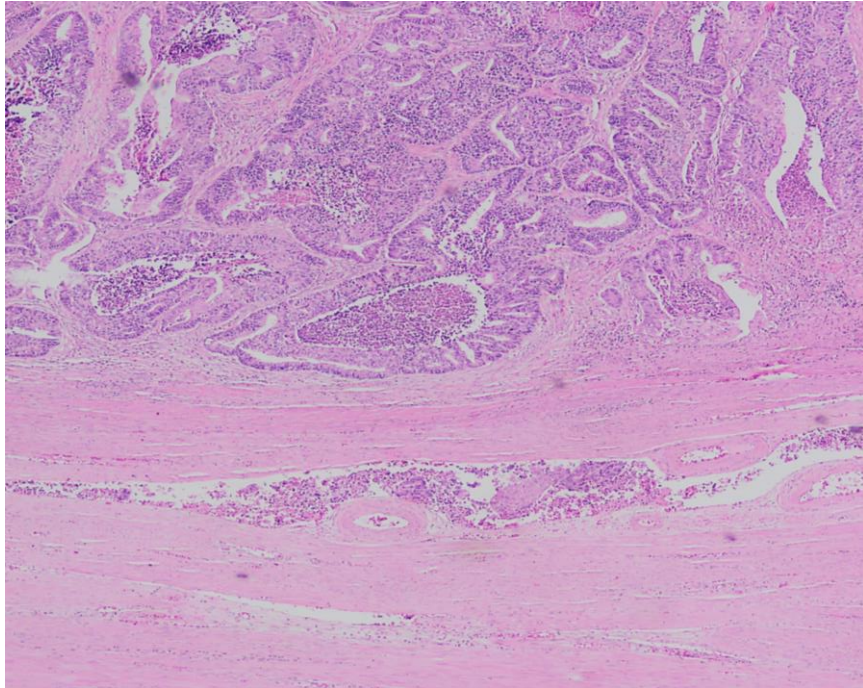
Resim 8. Orta derecede diferansiye endometrioid karsinom, MELF paterni (H&E, x200).



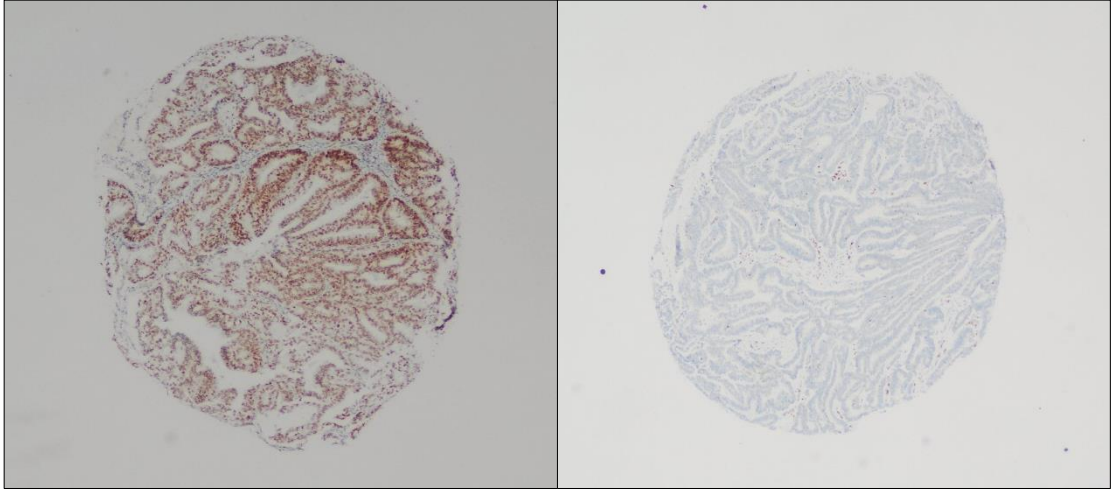
Resim 9. İyi diferansiye endometrioid karsinom, Adenomyozis benzeri patern (H&E, x40).



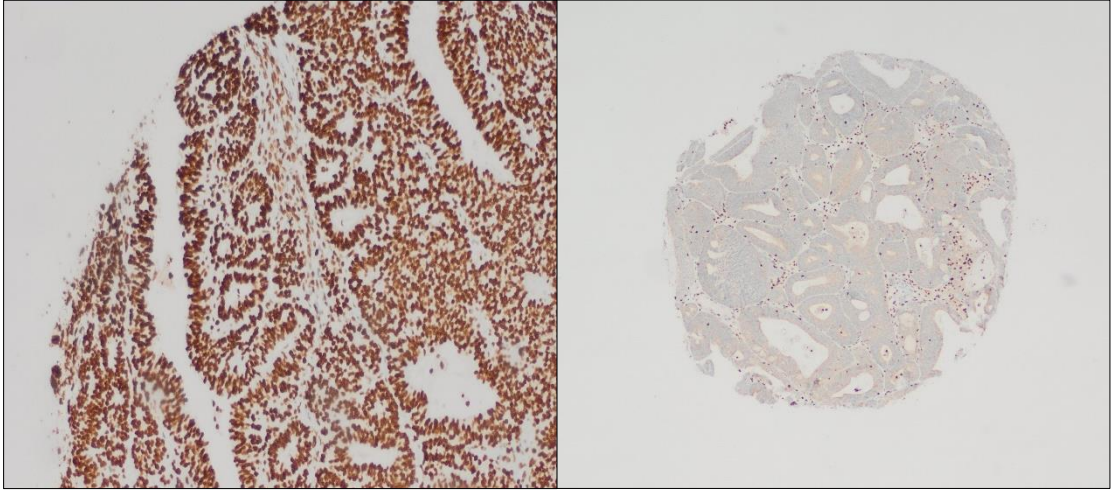
Resim 10. İyi diferansiye endometrioid karsinom, adenomyozis odağında tümör tutulumu (H&E, x100).



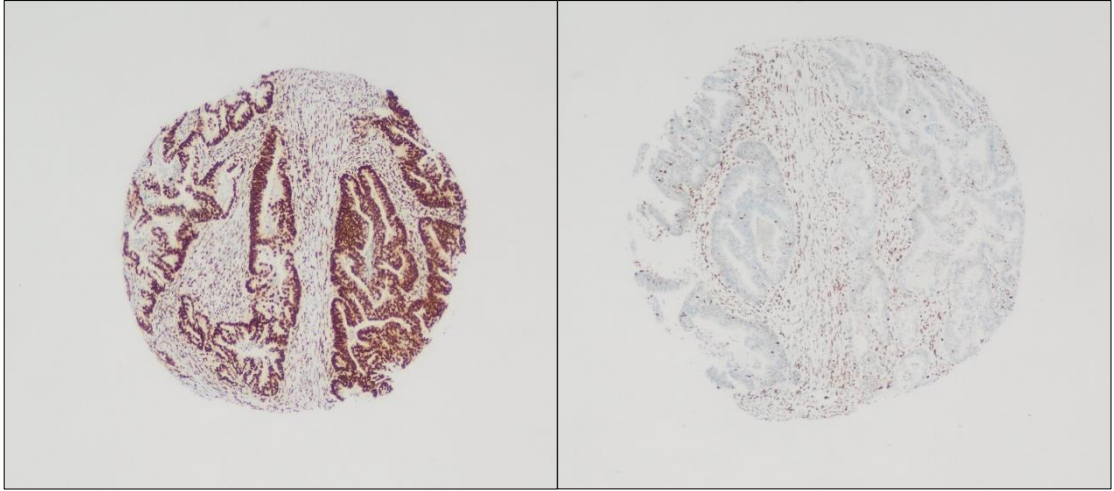
Resim 11. Orta derecede diferansiye endometrioid karsinom, lenfovasküler invazyon (H&E, x40).



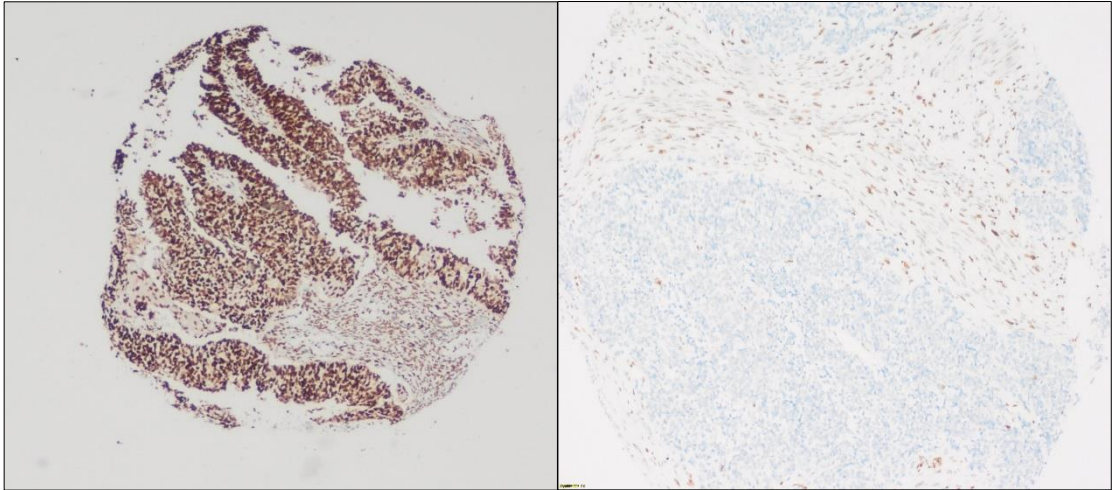
Resim 12. MLH1 nükleer ekspresyonu ve ekspresyon kaybını gösteren iki ayrı endometrioid karsinom olgusu (x100).



Resim 13. PMS2 nükleer ekspresyonu ve ekspresyon kaybını gösteren iki ayrı endometrioid karsinom olgusu (x200 ve x100).



Resim 14. MSH2 nükleer ekspresyonu ve ekspresyon kaybını gösteren iki ayrı endometrioid karsinom olgusu (x100).



Resim 15. MSH6 nükleer ekspresyonu ve ekspresyon kaybını gösteren iki ayrı endometrioid karsinom olgusu (x100 ve x200).

V. TARTIŞMA

Endometrial karsinomlar, kadınlarda en sık tanı konulan altıncı ve kadın genital sistemin kanserleri arasında ikinci kanserdir. Endometrial karsinomlar, kadın genital sistem kanserlerinin Avrupa'da %80'nini, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (1, 140). Endometrial karsinomların yaklaşık %80'i erken evrede tanı alır ve 5 yıllık sağkalımı %74 ile % 91 arasında değişir (141). Buna karşın yapılan çalışmalarda 3 yıl içerisinde, evre IA olgularında %4,4, evre II olgularında ise %13,7 oranında tümör nüksü izlenmektedir (142). Endometrial karsinomların birçok farklı histolojik alt tipi bulunmasına karşın, olguların büyük çoğunluğu düşük dereceli, daha iyi prognozlu olan endometrioid tiptir (2). Endometrioid karsinomlarda risk sınıflama sisteminde çeşitli prognostik belirteçler önerilmiştir ve endometrioid karsinomların tedavisinde ve planlanmasında kullanılmaktadır. Endometrioid karsinomlarda yaş, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu, pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı gibi kanıtlanmış prognostik faktörleri bulunmaktadır (3). Her ne kadar tanımlanmış prognostik parametreler çeşitli risk sınıflama sistemlerinde kullanılsa da olguların bir kısmında öngörülemeyen nüksler gelişebilmektedir. Bu nedenle nüks riski daha yüksek olan hastaları belirlemek için yeni prognostik parametreler bulmak gerekmektedir (4).

Endometriumun endometrioid karsinomlarında 2013 yılında 5 farklı myoinvazyon patern tanımlanmıştır (5). Tanımlanan myoinvazyon paternleri diffüz-infiltratif patern, itici patern, MELF paterni, adenomyozis benzeri patern ve adenoma malignum paternidir (5). Bu paternlerin tümörlerin prognozlarına etkileri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışmada endometriumun endometrioid karsinomlarında görülen myoinvazyon

paternlerinin rutin histolopatolojik, immunohistokimyasal parametreler ve genel sağkalımla karşılaştırılmasını amaçladık.

Çalışmamızda 144 olgu değerlendirildi, yaş ortalaması 58,8'di. Endometrial karsinomlar, %2-%14 oranında 40 yaşından daha genç kadınlarda izlenir. Dünya sağlık örgütünün yaş ortalaması 63 olup çalışmamızın yaş ortalaması literatür ile uyumludur (38).

Histolojik olarak derecelendirme tümörün yapısal ve nükleer özelliklerinin ele alındığı mikroskopik derecelendirme sistemidir. 2023 FIGO cerrahi evreleme sisteminde ikili yaklaşım benimsense de özellikle reproduktif dönemdeki hastalarda sağaltım kararı için üçlü derecelendirme sistemi hala önemlidir (82). Çalışmamızdaki olgular histolojik olarak derecelendirildiğinde olguların 54'ü (%37,5) iyi diferansiye, 78'i (%54,2) orta derecede diferansiye, 12'si (%8,3) az diferansiyeydi. Histolojik derecelendirme endometrioid karsinomlar için önemlidir ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (84, 143, 144). Bizim çalışmamızda da özellikle az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye tümörlere (ikili derecelendirmeye göre düşük dereceli ve yüksek dereceli) göre genel sağkalımının daha kötü olduğu görüldü ($p<0,001$).

Çalışmamızda tümör boyutu 0,2 cm-13 cm aralığında bulundu. Lucic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 2 cm'den büyük tümörlerin nüks ve uzak metastaz için risk faktörü olduğu gösterilmiştir ancak sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (88). Çalışmamızda nüks ve uzak metastaz izlenen tüm olguların tümör boyutu 2 cm'den fazladır. Benzer biçimde çalışmamızda da 2 cm'den büyük tümörlerin sağkalıma etkisi saptanmadı ancak 6 cm ve üzeri tümörlerde genel sağkalımın kötü olduğu görüldü ($p<0,001$).

Çoğu endometrioid karsinom, diferansiasyonun göstergesi olarak hem östrojen hem de progesteron reseptörlerini eksprese etmektedir. Steroid reseptörlerin varlığı ve miktarı FIGO evresi, histolojik derece ve sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (103-105). Çalışmamızda östrojen reseptör ekspresyonu, iyi diferansiye tümörlerin %3,7'sinde %10'dan az saptanırken, %48,1'inde %50'nin üzerinde saptandı. Az diferansiye tümörlerin ise %50'sinde %10'un

altında, %16,7'sinde ise %50'nin üzerinde ER ekspresyonu görüldü. Evre ile ilişkisine bakıldığında evre IA tümörlerin, %8,1'i %10'un altında, %51,6'sı %50'nin üzerinde ER ekspresyonu gösterirken, evre IIB ve üzerindeki evrelerdeki tümörlerin %25,7'sinde %10'un altında, %34,3'ünde %50'nin üzerinde izlendi. Çalışmamızdaki evre IIB ve üzerindeki evrelerdeki tümörlerin hiçbirinde %80'in üzerinde ER ekspresyonu görülmedi. ER ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı ilişki gözlenirken ($p=0,002$), literatürden farklı olarak evre ile anlamlı ilişki izlenmedi. Bunun nedeninin çalışmamızdaki ileri evre tümör olgularının az sayıda olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Myometrial invazyon, uzun yıllardır temel prognostik risk faktörü olarak kabul edilir (115). Myometrial invazyon derinliğinin hem lenf düğümü metastazı hem de genel prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bulunmuştur. İntraoperatif konsültasyonlarda, myometrial invazyonun derinliği lenf düğümü disseksiyonu kararında belirleyici olmaktadır (4, 91, 116). Çalışmamızda da lenf düğümü metastazı izlenen tüm olgularda tümör myometriumun 1/2'sinde ya da myometriumun 1/2'sini aşmıştı. Literatürle uyumlu olarak myometrial invazyon oranı ve lenf düğümü metastazı arasında istatistiksel anlamlı ilişki görüldü ($p<0,001$).

Benign bir endoservikal bez düzeyinde ya da daha derinde tanımlanan herhangi bir stroma invazyonu, servikal stromal invazyon olarak kabul edilir (90). Endometrioid karsinomda servikal stromal tutulumun varlığı tümörün evresini, evre II'ye yükseltmesi bakımından önemlidir (82). Çalışmamızdaki olguların %21,5'inde servikal stromal tutulum gözlemlendi. Literatürde endometrial karsinomlarda serviks tutulumu, olguların %6 ile %20'si arasında görülmüştür (91). Literatür verilerine göre çalışmamızda daha yüksek servikal stromal tutulum izlendi. Çalışmamıza en yakın oran Jordan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada servikal stromal tutulum oranı %20 olarak bulunmuştur (145). Servikal stromal tutulumu olan tümörler, korpusa sınırlı tümörlere göre daha kötü genel sağkalım gösterir (4). Ayrıca Roma ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada servikal stromal tutulum ile nüks arasında ilişki bulunmuştur (146). Bizim çalışmamızda da servikal stromal tutulumu olan

hastaların genel sağkalımı daha kötüydü ($p=0,004$). Çalışmamızda nüks izlenen hasta sayısı oldukça azdı. Yalnızca iki hastada nüks ortaya çıkmış olup bu hastalardan birinde servikal stromal tutulum bulunurken diğerinde izlenmedi.

FIGO evresi endometrial kanserler için en önemli prognostik faktördür (82, 106). Çalışmamızdaki olgular 2023 FIGO cerrahi evreleme sistemine göre evrelenmiştir. Olguların %67,4 ü erken evrede (evre IA ve evre IB) tanı almıştır. Literatür verilerine göre karşılaştırıldığında endometrioid karsinomların %80'ni erken evrede tanı alırken bizim çalışmamızda bu oran daha düşüktü (147, 148). Çalışmamızda bazı evrelerde az sayıda olgu izlenmesi nedeniyle, sağkalım analizlerinde olguların evreleri 3 gruba ayrıldı. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da evre IIB tümörlerin evre IA tümörlere ve ayrıca evre IB + evre IIA tümörlere göre daha kötü sağkalım gösterdiği bulundu (Tablo 10).

Endometrioid karsinomlarda kanıtlanmış prognostik faktörler; yaş, histolojik tip, myometrial invazyonun derinliği, histolojik derece, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu (>2 cm), pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin metastazıdır (3). Son çalışmalar, düşük evreli endometrioid karsinom olgularındaki myoinvazyon paternlerinin, prognostik faktör olabileceğini vurgulamaktadır (5, 6). Başlıca tanımlanan invazyon paternleri; diffüz-infiltratif patern (tek bez paterni), itici patern, mikrokistik, elonge ve fragmante patern (MELF paterni), adenomyozis benzeri patern ve adenoma malignum paternidir (5, 6). Literatürde myoinvazyon paternleri baskın paterne göre sınıflandırılmış olmakla birlikte net ölçütler bulunmamaktadır (5, 6, 120, 123, 149). Çalışmamızda MELF paterni baskın patern olarak yalnızca 4 olguda saptandı. MELF paterni, çalışmalarda lenfovasküler invazyon (132-134) ve yeni moleküler sınıflamada yer alan hatalı eşleşme onarım protein kaybı (78, 79) ile ilişkilendirilmiştir. Hem MELF paterninin bu özel önemi nedeniyle hem de istatistiksel analizde olgu sayısının azlığını dengelemek için çalışmamızda, gerçek baskın paternden bağımsız olarak MELF paterni olguda baskın patern olarak kabul edildi. Çalışmamızdaki 144 olgu içerisinde en sık görülen patern %40,3 ile itici patern oldu. Sırasıyla diğer paternler

%36,1 diffüz-infiltratif patern, %12,5 adenomyozis benzeri patern ve %11,1 MELF paternidir. Literatürde çoğu çalışmada en sık izlenen patern diffüz-infiltratif patern olmuştur ve bu çalışmalarda itici patern ikinci sırada yer almaktadır (6, 9, 120). Çalışmamızda en sık patern olarak izlenen itici patern Ali ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise oldukça az bir oranda (%6) görülmüştür (117). Literatürde oldukça az olgunun bulunduğu adenoma malignum paterni ise çalışmamızda görülmedi (6, 9, 117, 120). Literatürle çalışmamızdaki bu farklılık, olgu sayısı ve baskın paterni belirlemek için kullandığımız ölçütlerin farklı olmasından kaynaklanmış olabilir.

İtici patern, Cole ve arkadaşları tarafından histolojik olarak desmoplastik yanıt olsun veya olmasın, myometriumu sıkıştıran, iyi sınırlı kenarları olan büyük neoplastik bez kitlesi olarak tanımlanır (5, 6). İtici patern daha iyi diferansiasyon, daha az invazyon derinliği, myometriumun 1/2'sinden daha azına invazyon ve iyi prognozla ilişkilendirilmiştir (8). Park ve arkadaşları ise bu invazyon paterni ile yüksek FIGO, histolojik derece, lenfovasküler invazyon ve tümör nüksü arasında ilişki saptamamıştır (120). Bizim çalışmamızda itici patern gösteren tümörlerin %59,7'sini evre IA olgular oluşturmaktaydı. İtici patern gösteren tümörlerin daha erken evrede olduğu gözlemlendi ($p<0,001$). Ayrıca çalışmamızda itici patern gösteren tümörlerin daha az servikal stromal tutulum ($p=0,02$), daha az myometrial invazyon derinliği ($p=0,04$), daha az lenfovasküler invazyon oluşturduğu ($p=0,01$) ve daha düşük Ki-67 proliferasyon indeksi gösterdiği ($p<0,001$) görüldü. Literatürle uyumlu olarak sağkalım analizlerinde de diffüz-infiltratif paterne göre daha iyi sağkalım gösterdi ($p=0,004$). İtici patern genellikle iyi prognozla ilişkilendirilmekle birlikte Ruz-Caracuel ve arkadaşlarının yaptığı 258 düşük dereceli, düşük evreli endometrioid karsinom olgusunu içeren çalışmada bu paternin baskın olduğu tümör grubunda nüks riskinin arttığı gözlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda Ruz-Caracuel ve arkadaşlarının çalışmasının tersine nüks görülen her iki hasta da diffüz-infiltratif patern göstermekteydi.

Literatürde endometrioid endometrial karsinomlarda, diffüz-infiltratif patern, %49-%89 sıklıkta izlenen en sık myoinvazyon paternidir (5, 120, 121). Myometriumda düzensiz konturları olan tek tek ya da küçük gruplar

halinde neoplastik bezler olarak tanımlanır. Quick ve arkadaşları tarafından diffüz-infiltratif paternin, lenfovasküler invazyon, servikal stromal tutulum ile ilişkili olduğu (5), Park ve arkadaşları tarafından ise yüksek tümör derecesi, tümör nüksü ve FIGO evresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (120). Bizim çalışmamızda önceki çalışmalarda en sık patern olarak tanımlanan diffüz-infiltratif patern ikinci patern olarak yer aldı. Ancak çalışmamızda en sık görülen itici patern ile aralarında küçük bir fark bulunmaktadır (%4,2). Çalışmamızda tümörlerin histolojik derecesi, invazyon paternlerine göre karşılaştırıldığında, diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin histolojik derecesinin daha yüksek olduğu izlendi ($p=0,014$). Evre ile diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin ilişkisine bakıldığında, diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin daha ileri evrede olduğu gözlemlendi ($p=0,002$). Bizim çalışmamız da Park ve arkadaşlarının yüksek tümör derecesi ve FIGO evresi ile diffüz-infiltratif paternin ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir (120). Quick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 6 servikal stromal invazyon (evre II) izlenen olgunun 5'i diffüz-infiltratif patern göstermiştir (5). Bizim çalışmamızda da 31 servikal stromal invazyon izlenen olgunun 17'si (%54,8) diffüz-infiltratif patern gösterdi. Quick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma ile uyumlu olarak servikal stromal invazyon ile diffüz-infiltratif patern arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,02$). Quick ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada lenfovasküler invazyon izlenen olguların tamamında diffüz-infiltratif patern izlenmiştir (5). Bizim çalışmamızda da benzer biçimde lenfovasküler invazyon izlenen olguların çoğu diffüz-infiltratif patern göstermekteydi (%63,0) ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Park ve arkadaşları (120) diffüz-infiltratif patern ile tümör nüksü arasında ilişki saptarken, Ruz-Caracuel ve arkadaşlarının (9) yaptığı çalışmada tümör nüksü ile ilişki görülmemiştir. Bizim çalışmamızda nüks izlenen iki hastanın myometrial invazyon paterni, diffüz-infiltratif paterni. Ruz-Caracuel ve arkadaşlarının diffüz-infiltratif patern ile tümör nüksü arasında ilişki saptamamasının nedeninin çalışmaya yalnızca düşük dereceli ve erken evredeki endometrioid karsinom olgularının alınması olduğu düşünüldü (9). Diffüz-infiltratif patern çalışmalarda kötü prognoz ile

ilişkilendirilmiştir (5, 120, 121). Çalışmamızda da diffüz-infiltratif paternin, itici paterne göre sağkalımının daha kötü olduğu görüldü (0,004) (Tablo 10).

Endometrium karsinomlarında %3,74 uzak metastaz izlenir ve en sık metastaz alanı akciğerdir (150). Çalışmamızda 8 olguda (%5,5) uzak metastaz izlendi ve literatürle uyumlu olarak en sık metastaz yeri akciğerdir. Uzak metastaz izlenen olguların myoinvazyon paternlerine bakıldığında, 7 olguda diffüz-infiltratif patern izlendi. Yalnızca bir olguda itici patern görüldü. Baskın paterni itici patern izlenen olguda da, diffüz-infiltratif patern yüzdesi %40'a ulaşmaktaydı. Bu da diffüz-infiltratif paternin kötü prognozlu olduğu görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda kötü prognozlu olarak tanımlanan diffüz-infiltratif paternin tüm tümörlerde bulunma yüzdeleri verildi. Diffüz-infiltratif patern bulunma yüzdeleri ile diğer prognostik parametreler arasındaki ilişkiye bakıldı. Hasta yaşı, tümör boyutu ve Ki-67 proliferasyon indeksi arasında pozitif korelasyon izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü (Sırasıyla p değerleri $p=0,020$, $p=0,024$, $p<0,001$) (Tablo 5). Ayrıca Park ve arkadaşları bu invazyon paterninde invazyon bölgelerinde, kanser kök hücrelerinin (CD44, CD133) yüksek ekspresyonu ve hormon reseptörlerinin kaybını (ER, PR) göstermiştir. Bu bulguların EMT sürecini temsil edebileceğini ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (120). Çalışmamızda hormon reseptörlerine tümör genelinde bakıldı. Diffüz-infiltratif patern izlenen çoğu olguda hormon reseptör oranlarının %50'nin üzerinde olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

MELF paterni bezlerin histolojik görünümünün, kistik, dilate ya da yarık benzeri, yassılaştırmış, endotel benzeri epitel veya skuamoid tümör hücreleri ile birlikte, genellikle eozinofilik sitoplazmalı, parçalanmış, küçük gruplar ya da izole tümör hücreleri izlenmesi olarak tanımlanmıştır (126). Bu bezlerin lümeninde sıklıkla yoğun bir nötrofilik infiltrat bulunur ve myometriumun derininde yer alırlar (127). MELF paterni çalışmamızda dördüncü sıklıkta (%11,1) görülen myoinvazyon paterni oldu. Literatürde MELF invazyon paterni %7 ile %48 arasında değişen sıklıklarda rapor edilmiştir (5, 117, 120, 123-125). Bu değişkenliğin nedeninin, MELF paterninin baskın patern olarak

daha az görülmesi ve myoinvazyonu belirlemek için kriterlerin net olmaması olarak düşünüldü. Bizim çalışmamızda MELF paterni izlenen tümörlerin oranı ne olursa olsun MELF paterni varsa baskın myoinvazyon paterni MELF paterni olarak kabul edildi.

Literatürde çok sayıda çalışmada MELF paterni ile özellikle lenfovasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı ilişkilendirilmiştir (5, 9, 12, 120, 125, 126, 132, 134, 151-153). Ruz-Caracuel ve arkadaşları MELF paterninin varlığı ile myometrial invazyon derinliği ve lenfovasküler invazyon varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuştur (9). Altunpulluk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MELF paterni en sık düşük dereceli endometrioid karsinomlarda bulunduğu, derin myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf düğümü metastazı ve yüksek FIGO evresi ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (132). Van Den Heerik ve arkadaşları tarafından 979 olgunun olduğu çalışmada, bizim çalışmamıza yakın %13,1 oranında MELF paterni izlenmiştir. Çalışma MELF paterninin derin myometrial invazyon ve lenfovasküler invazyonla olan ilişkilerini doğrulamıştır (149). Bizim çalışmamızda da MELF paterni izlenen tümörlerde invazyon derinliğinin %94,1'inde 1 cm'nin üzerinde olduğu ve %88,2'sinin myometriumun 1/2'sini aştığı görüldü (sırasıyla p değerleri; p=0,04, p=0,01). Benzer olarak çalışmamızda lenfovasküler invazyon ile MELF paterni arasında da istatistiksel anlamlı ilişki görüldü (p=0,04). Lenfovasküler invazyon önemli bir prognostik parametre olup özellikle yaygın lenfovasküler invazyon genel sağkalımla ilişkilidir (4). Van Den Heerik ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada MELF paterni özellikle yaygın lenfovasküler invazyonla ilişkilendirilmiştir (149). Çalışmamızda lenfovasküler invazyon fokal ve yaygın olarak gruplandığında, MELF paterni ile yaygın lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Birçok çalışma MELF paterni ile lenf düğümü metastazı arasında ilişki saptarken Espinosa ve arkadaşları (135) ve Pelletier ve arkadaşları (154) çok değişkenli analizlerde bu ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da lenf düğümü metastazı ile MELF paterni arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Literatürde ayrıca MELF paterni, düşük tümör derecesiyle ilişkilendirilmiştir (132, 149, 151). Bizim çalışmamızda MELF paterni izlenen olguların 2'si (%11,8) yüksek dereceli, 15'i (%88,2) düşük dereceliydi. Çalışmamızda, MELF paterni izlenen olguların büyük çoğunluğu düşük dereceli olarak saptansa da yüksek dereceli olgular (%8,3) oldukça az sayıda izlendiği için MELF paterni ve histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edilemedi.

Literatürde MELF invazyon paterninin nüks ve sağkalım üzerine etkisi tartışmalıdır. Sancı ve arkadaşları MELF paterni varlığının, ortalama sağkalımı iyileştirdiği ancak nüks açısından anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (134). Roma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada invaziv tümör kenarında %20'den az MELF paterninin olmasının genel sağkalımı iyileştirdiği ve MELF paterninin varlığının vajinal nüks için risk faktörü olduğunu öne sürmüştür (146). Ruz-Caracuel ve arkadaşları ise MELF paterni varlığı ile rekürrens arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bunun yanı sıra MELF paterni ve diğer myoinvazyon paternleri ile genel sağkalım arasında da ilişki olmadığını belirtmiştir (9). Murray ve arkadaşları ise fibromiksoid stromal yanıt içeren tümörler arasında MELF paterni gösteren tümörlerde ölüm oranlarının daha az, sağkalımının daha uzun olduğunu ancak tüm olgular genelinde MELF paterninin sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptamışlardır (126). Bizim çalışmamızda vajinal nüks izlenen iki hastada da MELF paterni saptanmadı. MELF paterni izlenen olguların FIGO evresinin daha yüksek olduğu görüldü ($p=0,004$). MELF paterninin sağkalım üzerine anlamlı bir etkisi izlenmedi.

Hatalı eşleşme onarım sistemi DNA replikasyonu sırasında baz yer değiştirme uyumsuzluklarını düzelterek genomik bütünlüğü koruyan DNA onarım mekanizmasıdır. MMRd, en yaygın olarak MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 genlerindeki somatik veya germ hattı mutasyonlarından kaynaklanır. MMRd erken tanı yaşı, endometrioid tip, evre I hastalık, daha yüksek oranda lenfovasküler invazyon ve dediferansiyasyonla ilişkilendirilmiştir (155). Altta yatan Lynch sendromunu saptamak amacıyla endometrioid karsinom tanısı alan hastalara MMR testi yapılması önerilir (137). Kanser Genom Atlası

(TCGA), endometrioid karsinomların entegre genomik analizini yapmış ve bunun sonucunda dört molekül alt grup tanımlanmıştır. Bu alt gruplardan biri %28 oranında izlenen hatalı eşleşme onarım defektli (MMRd) endometrioid karsinomdur (10, 74). İnvazyon paternlerinden MELF tipi invazyon paterni, en sık bu grupta izlenir (78, 79). Bu nedenle Lynch sendromu taraması için bir gösterge olabileceği öne sürülmüştür (137). Bizim çalışmamızda 144 adet olgunun 132'sinde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 değerlendirildi. Bu olgulardan %28,7'si MSI tümör olup literatürle uyumludur. MSI tümör grubunun %26,3'ünde lenfovasküler invazyon izlenmiş olup aralarında anlamlı ilişki saptanmadı. MELF paterni izlenen tümörlerden 15'inde MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 değerlendirildi. %33,3'ü MSI tümör olarak değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Çalışmamızda rutin patolojik tanı ve raporlama sırasında MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 çalışılmayan olgularda bu belirleyiciler doku mikroyarray yöntemiyle çalışıldı. Bu yöntemle tümörün 2 mm'lik bölümü değerlendirmeye alındığından doğal olarak subklonal kayıplar değerlendirilemedi. Literatürle olan farklılığın nedeninin belirleyicilerin bu yöntemle çalışıldığı olgu sayısının azlığı ve subklonal kayıpların göz ardı edilmesi olduğu düşünüldü.

Adenomyozis benzeri invazyon paterni, dağınık adalar halinde myometriumu invaze eden en az üç malign bezin oluşturduğu kümeler olarak tanımlanır (5). Çalışma gruplarında %7-%26,3 arasında değişken sıklıklarda bildirilmiştir (5, 120). Bu paternin, Park ve arkadaşları tarafından daha az myoinvazyon derinliği oluşturduğu, düşük lenfovasküler invazyon insidansı, lenf düğümü metastazı ile ilişkili olduğu ve bu nedenle de iyi bir prognozu olduğu gösterilmiştir (120). Çalışmamızda %12,5'inde adenomyozis benzeri invazyon paterni görüldü. Çalışmalardaki bu farklılığın nedeninin adenomyozis benzeri invazyon paterni için tanımlanan invaziv gruplardaki bez sayısının net ayırt edilememesiyle ilgili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamızda bu invazyon paterninin diğer prognostik parametrelerle anlamlı ilişkisi görülmedi. Ancak lenf düğümü metastazı izlenen hiçbir olguda adenomyozis benzeri invazyon paterni saptanmadı. MMR gen durumuyla

adenomyozis benzeri paternin ilişkisine bakıldığında bu paterni yapma eğilimindeki tümörlerin daha çok MSS tümör grubunda yer aldığı saptandı ($p=0,03$).

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında toplam olgu sayısının çok yüksek olmaması yanı sıra yüksek dereceli tümör ve yüksek evreli olgu sayısının azlığı bulunmaktadır. Ek olarak, tümör nüksü gösteren hasta grubu da oldukça küçüktür. Çalışmamızda MMR gen durumunu değerlendirmek için DMA yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde çok fazla miktardaki doku örneğinde, aynı anda, tek bir uygulamada, hızlı bir şekilde çalışılabilse de dezavantajları da bulunmaktadır. Bunlar; az bir alanda invaziv tümör bulunan olgularda doku kayıplarına neden olabilmesi ve MMR'deki subklonal kayıpları saptamadaki yetersizliğidir.

VI. SONUÇ

Endometrium karsinomları kadın genital sistemin kanserleri arasında en sık tanı konulan ikinci kanserdir. Endometriumun endometrioid karsinomları ise en sık görülen histolojik alt tipidir. Endometrioid karsinomların yaş, derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, tümör boyutu, pelvik ve paraaortik lenf düğümü metastazı gibi kanıtlanmış prognostik faktörleri vardır. Ancak olguların bir kısmında ön görülemeyen nüksler gelişmektedir. Bu nedenle endometrioid karsinomlarda yeni prognostik belirteçler bulmak gerekir.

Literatürde myometrial invazyonun oranı yanı sıra myometrial invazyon paternlerinin de prognoza etki edip etmeyeceği tartışılmaktadır. Başlıca tanımlanan invazyon paternleri, diffüz-infiltratif patern (tek bez paterni), itici patern, mikrokistik, elonge ve fragmente patern (MELF paterni), adenomyozis benzeri patern ve adenoma malignum paternidir.

Çalışmamızda 144 endometrioid karsinomun myoinvazyon paternleri değerlendirildi. Rutin sırasında MMR immunohistokimyasal boyaları uygulanmayan olgulara DMA yöntemi ile çalışıldı. Myoinvazyon paternlerinin diğer histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler yanı sıra rekkürrens, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve genel sağkalım ile arasındaki ilişkiler araştırıldı.

Çalışmamızda en sık görülen myoinvazyon paterni itici patern oldu. İtici patern gösteren tümörlerin daha erken evrede ($p<0,001$) olduğu, daha az servikal stromal tutulum ($p=0,02$), daha az myometrial invazyon derinliği ($p=0,04$), daha az lenfovasküler invazyon oluşturduğu ($p=0,01$) ve daha düşük Ki-67 proliferasyon indeksi gösterdiği ($p<0,001$) izlendi. Literatürle

uyumlu olarak, bu bulgular itici patern izlenen tümörlerin iyi prognozlu olduğunu destekler nitelikteydi.

Çalışmamızdaki ikinci sıklıkta görülen patern diffüz-infiltratif patern oldu. Diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin histolojik derecesinin daha yüksek ($p=0,014$), daha ileri evrede olduğu ($p=0,002$), daha çok servikal stromal invazyon ($p=0,02$) ve LVİ oluşturduğu ($p=0,03$) gözlemlendi. Bizim çalışmamızda nüks izlenen iki hastanın myometrial invazyon paterni, diffüz-infiltratif paterni. Bu bulgular bize diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerin daha kötü prognozlu olduğu gösterdi.

Literatürde özellikle lenfovasküler invazyon ve lenf düğümü metastazı ile ilişkilendirilen MELF paterninin çalışmamızda daha derin myometrial invazyon oluşturduğu ($p=0,04$) ve lenfovasküler invazyonla ilişkili olduğu gösterildi ($p=0,04$). Ancak çalışmamızda lenf düğümü metastazı ile MELF paterni arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MELF paterni endometrioid karsinomların, moleküler alt tipi olan hatalı eşleşme onarım defektli (MMRd) endometrioid karsinomunun histolojik özellikleri arasında yer almaktadır. Çalışmamızda MELF paterni izlenen tümörlerin %33,3'ü MSI tümör olarak değerlendirilmiş olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda yapılan sağkalım analizlerinde histolojik derece, tümör boyutu, myometrial invazyonun 1/2'yi aşip aşmaması, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, lenf düğümü metastazı ve evre istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerdir. Ayrıca myometrial invazyon paternlerine bakıldığında itici patern izlenen tümörler diffüz-infiltratif paterne göre daha iyi sağkalım gösterdi ($p=0,004$). Diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerde, itici patern izlenen tümörlere göre ölüm riskinin 3,2 kat arttığı izlendi ($p=0,044$).

Çalışmamız; görece küçük bir hasta grubunu içermesine karşın, itici patern izlenen tümörlerin daha iyi prognozlu, diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerin daha kötü prognozlu olduğunu gösterdi. MELF paterni ve diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerde ise LVİ görülme oranı daha yüksek bulundu. Literatürde myoinvazyon paternleri ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamız, endometrioid karsinomlarda myoinvazyon

paternlerinin, öngörülemeyen kötü klinik gidiş için patoloji raporlarında belirtilmesi gereken yeni bir prognostik faktör olarak kabul edilmesine katkıda bulunmuştur. Buna karşın bu konuyla ilgili daha geniş ve daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.



VII. ÖZET

Endometrial Endometrioid Karsinomunun Myoinvazyon Paternlerinin Rutin Histopatolojik, İmmunohistokimyasal ve Prognostik Parametreler ile İlişkisi

Amaç: Çalışmamızda endometriumun endometrioid karsinomu olgularında myoinvazyon paternlerinin, diğer histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler, rekkürrens, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve genel sağkalım ile karşılaştırılması yanı sıra tanımlanan bu paternlerin birbiriyle karşılaştırılması ve literatürdeki verilerle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde yer alan, histerektomi materyallerinden endometrial endometrioid karsinomu olan 144 olgu seçildi. Olgularda literatürde tanımlanan itici, diffüz-infiltratif, MELF, adenomyozis benzeri ve adenoma malignum tipi myoinvazyon paternleri yanı sıra klasik histopatolojik parametreler değerlendirildi. Elde edilen veriler diğer histopatolojik ve immunohistokimyasal parametreler, rekkürrens, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve genel sağkalım ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Myometrial invazyon paternleri incelendiğinde itici patern gösteren tümörlerin, daha erken evrede ($p<0,001$) olduğu, daha az servikal stromal tutulum ($p=0,02$) oluşturduğu izlendi. Ayrıca daha az myometrial invazyon derinliği ($p=0,04$), daha az lenfovasküler invazyon oluşturduğu ($p=0,01$) ve daha düşük Ki-67 proliferasyon indeksi gösterdiği ($p<0,001$) bulundu. Bu bulgular itici patern izlenen tümörlerin iyi prognozlu olduğunu gösterdi. Diffüz-infiltratif patern gösteren tümörlerin, histolojik derecesinin daha yüksek ($p=0,014$), daha ileri evrede olduğu ($p=0,002$), daha çok servikal stromal

invazyon ($p=0,02$) ve LVI oluşturduğu ($p=0,03$) gözlemlendi. MELF paterni izlenen tümörlerin ise daha derin myometrial invazyon oluşturduğu ($p=0,04$) ve lenfovasküler invazyonla da ilişkili olduğu gösterildi ($p=0,04$). Ancak çalışmamızda lenf düğümü metastazı ile MELF paterni arasında anlamlı ilişki bulunmadı. MELF paterni izlenen tümörlerin %33,3'ü MSI tümör olduğu görüldü ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Yapılan sağkalım analizlerinde histolojik derece, tümör boyutu, myometrial invazyonun 1/2'yi aşıp aşmaması, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, lenf düğümü metastazı ve evre istatistiksel olarak anlamlı bulunan değişkenlerdir. Ayrıca myometrial invazyon paternlerine bakıldığında, itici patern izlenen tümörlerde diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlere göre sağkalımın daha iyi olduğu ($p=0,004$) ve diffüz-infiltratif patern izlenen tümörlerin itici patern izlenen tümörlere göre ölüm riskinin 3,2 kat fazla olduğu saptandı ($p=0,044$).

Sonuç: Endometrioid karsinomlarda, myometrial invazyon paternlerinin prognostik değeri son zamanlarda araştırılan bir konu olmuş ve bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Çalışmamızda, itici paternin daha iyi prognostik faktörlerle, diffüz-infiltratif paternin ise daha kötü prognostik faktörlerle, MELF paterninin ise lenfovasküler invazyon ile ilişkisini gösterdik. Myometrial invazyon paternlerinin prognostik faktörlerle ilişkisini daha kesin tanımlamak için bu konuyla ilgili daha geniş ve daha ileri çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Endometrioid karsinom, myometrial invazyon paternleri, itici patern, diffüz-infiltratif patern, MELF paterni.

VIII. ABSTRACT

Correlation of Myoinvasion Patterns of Endometrial Endometrioid Carcinoma with Routine Histopathologic, Immunohistochemical and Prognostic Parameters

Aim: The aim of our study was to compare myoinvasion patterns with other histopathologic and immunohistochemical parameters as well as with recurrence, lymph node metastasis, distant metastasis and overall survival in cases of endometrioid carcinoma of the endometrium. In addition, it was aimed to compare the myoinvasion patterns with one another and to evaluate them with the data in the literature.

Material and Methods: A total of 144 cases of endometrial endometrioid carcinoma were selected from hysterectomy materials in the archive of the Department of Medical Pathology, Manisa Celal Bayar University Faculty of Medicine. In addition to the expansile, diffusely infiltrating, MELF, adenomyosis-like and adenoma malignum type myoinvasion patterns described in the literature, classical histopathologic parameters were also evaluated. The findings were compared with other histopathologic and immunohistochemical parameters as well as with recurrence, lymph node metastasis, distant metastasis and overall survival.

Results: When the myometrial invasion patterns were examined, it was observed that tumors with a expansile pattern were at an earlier stage ($p<0,001$) and had less cervical stromal involvement ($p=0,02$). It also showed less depth of myometrial invasion ($p=0,04$), less lymphovascular invasion ($p=0,01$) and lower Ki-67 proliferation index ($p<0,001$). These findings

showed that tumors with expansile pattern had a good prognosis. Tumors with diffusely infiltrating pattern had higher histological grade ($p=0,014$), more advanced stage ($p=0,002$), more cervical stromal invasion ($p=0,02$) and LVI ($p=0,03$). Tumors with MELF pattern were shown to have deeper myometrial invasion ($p=0,04$) and were associated with lymphovascular invasion ($p=0,04$). However, no significant correlation was found between lymph node metastasis and MELF pattern in our study. 33,3 percent of cases with tumors having MELF pattern were found to be MSI tumors and no statistically significant relationship was found between them. Histological grade, tumor size, depth of myometrial invasion (also whether exceeding 1/2 of myometrium), cervical stromal involvement, lymph node metastasis and stage were statistically significant variables in the survival analysis. In addition, as far as myometrial invasion patterns were concerned, it was observed that tumors with expansile pattern had a better survival than tumors with diffusely infiltrating pattern ($p=0,004$). Tumors with diffusely infiltrating pattern had a 3,2-fold increased risk of death compared to tumors with expansile pattern ($p=0,044$).

Conclusion: The prognostic value of myometrial invasion patterns in endometrioid carcinomas has recently been a subject of research and various studies have been conducted on this subject. In our study, we have shown that the expansile pattern was associated with better prognostic factors, the diffusely infiltrating pattern was associated with worse prognostic factors, and the MELF pattern was more associated with lymphovascular invasion. It seems that further and larger studies are needed to clearly define the relationship between myometrial invasion patterns and prognostic factors.

Keywords: Endometrioid carcinoma, myometrial invasion patterns, expansile pattern, diffusely infiltrating pattern, MELF pattern.

IX. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424.*
2. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, et al. *Carcinoma of the corpus uteri. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics. 2003;83 Suppl 1:79-118.*
3. Ballester M, Bendifallah S, Daraï E. *[European guidelines (ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference) for the management of endometrial cancer]. Bulletin du cancer. 2017;104(12):1032-8.*
4. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. *Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). Int J Gynecol Pathol. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-s113.*
5. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. *Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. Int J Gynecol Pathol. 2012;31(4):337-43.*
6. Cole AJ, Quick CM. *Patterns of Myoinvasion in Endometrial Adenocarcinoma: Recognition and Implications. Advances in anatomic pathology. 2013;20(3).*
7. Mateva S, Nikolova M, Yordanov A. *Patterns of Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma with Emphasizing on Microcystic, Elongated and Fragmented (MELF) Glands Pattern: A Narrative Review of the Literature. Diagnostics (Basel, Switzerland). 2021;11(9).*

8. Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, Giușcă SE, Lozneau L, Avădănei ER, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2018;59(1):13-22.
9. Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, López-Janeiro Á, Yébenes L, Berjón A, Hernández A, et al. Myoinvasive Pattern as a Prognostic Marker in Low-Grade, Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Cancers*. 2019;11(12).
10. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, Li-Chang HH, Kwon JS, Melnyk N, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *British journal of cancer*. 2015;113(2):299-310.
11. Almadani N, Thompson EF, Tessier-Cloutier B, Pors J, Hoang L. An update of molecular pathology and shifting systems of classification in tumours of the female genital tract. *Diagnostic Histopathology*. 2020;26(6):278-88.
12. Han G, Lim D, Leitao MM, Jr., Abu-Rustum NR, Soslow RA. Histological features associated with occult lymph node metastasis in FIGO clinical stage I, grade I endometrioid carcinoma. *Histopathology*. 2014;64(3):389-98.
13. Fritsch H, Hoermann R, Bitsche M, Pechriggl E, Reich O. Development of epithelial and mesenchymal regionalization of the human fetal utero-vaginal anlagen. *J Anat*. 2013;222(4):462-72.
14. Crum CP, Hornstein MD, Nucci MR, Mutter GL. Hertig and beyond: a systematic and practical approach to the endometrial biopsy. *Advances in anatomic pathology*. 2003;10(6):301-18.
15. Noyes RW, Hertig AT, Rock J. Dating the endometrial biopsy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1975;122(2):262-3.
16. Bozdogan O, Atasoy P, Ereku S, Bozdogan N, Bayram M. Apoptosis-related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. *Int J Gynecol Pathol*. 2002;21(4):375-82.

17. Gompel A, Sabourin JC, Martin A, Yaneva H, Audouin J, Decroix Y, et al. *Bcl-2 expression in normal endometrium during the menstrual cycle. The American journal of pathology.* 1994;144(6):1195-202.
18. Morsi HM, Leers MP, Jäger W, Björklund V, Radespiel-Tröger M, el Kabarity H, et al. *The patterns of expression of an apoptosis-related CK18 neoepitope, the bcl-2 proto-oncogene, and the Ki67 proliferation marker in normal, hyperplastic, and malignant endometrium. Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(2):118-26.
19. O'Connell JT, Mutter GL, Cviko A, Nucci M, Quade BJ, Kozakewich HP, et al. *Identification of a basal/reserve cell immunophenotype in benign and neoplastic endometrium: a study with the p53 homologue p63. Gynecol Oncol.* 2001;80(1):30-6.
20. McCluggage WG, Oliva E, Herrington CS, McBride H, Young RH. *CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is characteristic of, but not specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial stroma. Histopathology.* 2003;43(2):144-50.
21. Barroeta JE, Pasha TL, Acs G, Zhang PJ. *Immunoprofile of endocervical and endometrial stromal cells and its potential application in localization of tumor involvement. Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(1):76-82.
22. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG, Cardwell CR, McCluggage WG, Quinn D, et al. *Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. PloS one.* 2020;15(4):e0232231.
23. Epplen M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. *Risk of complex and atypical endometrial hyperplasia in relation to anthropometric measures and reproductive history. Am J Epidemiol.* 2008;168(6):563-70; discussion 71-6.
24. Horn LC, Meinel A, Handzel R, Einkenkel J. *Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. Annals of diagnostic pathology.* 2007;11(4):297-311.

25. Mazur MT, Kurman RJ. Normal Endometrium and Infertility Evaluation. In: Mazur MT, Kurman RJ, editors. *Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach*. New York, NY: Springer New York; 2005. p. 7-33.
26. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;943:3-46.
27. Lee KR, Scully RE. Complex endometrial hyperplasia and carcinoma in adolescents and young women 15 to 20 years of age. A report of 10 cases. *Int J Gynecol Pathol*. 1989;8(3):201-13.
28. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstet Gynecol*. 2022;140(6):1061-75.
29. Braun MM, Overbeek-Wager EA, Grumbo RJ. Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American family physician*. 2016;93(6):468-74.
30. Lidor A, Ismajovich B, Confino E, David MP. Histopathological findings in 226 women with post-menopausal uterine bleeding. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1986;65(1):41-3.
31. Pitkin J. Dysfunctional uterine bleeding. *BMJ (Clinical research ed)*. 2007;334(7603):1110-1.
32. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-12.
33. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;49(12):2547-59.
34. Hendrickson MR, Kempson RL. Endometrial epithelial metaplasias: proliferations frequently misdiagnosed as adenocarcinoma. Report of 89 cases and proposed classification. *Am J Surg Pathol*. 1980;4(6):525-42.
35. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res*. 2010;70(15):6225-32.

36. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sarrio D, Sanchez C, Cassia R, Prat J, et al. Abnormalities of E- and P-cadherin and catenin (beta-, gamma-catenin, and p120ctn) expression in endometrial cancer and endometrial atypical hyperplasia. *J Pathol.* 2003;199(4):471-8.
37. Trimble CL, Kauderer J, Zaino R, Silverberg S, Lim PC, Burke JJ, 2nd, et al. Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2006;106(4):812-9.
38. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde.* 2021;81(10):1145-53.
39. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
40. Liang J, Shang Y. Estrogen and cancer. *Annual review of physiology.* 2013;75:225-40.
41. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2016;34(35):4225-30.
42. Hazelwood E, Sanderson E, Tan VY, Ruth KS, Frayling TM, Dimou N, et al. Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *BMC medicine.* 2022;20(1):125.
43. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* 2014;20(5):748-58.
44. Attner B, Landin-Olsson M, Lithman T, Noreen D, Olsson H. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden. *Cancer causes & control : CCC.* 2012;23(5):769-77.

45. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* (London, England). 2005;365(9470):1543-51.
46. Calle EE, Thun MJ. Obesity and cancer. *Oncogene*. 2004;23(38):6365-78.
47. Chang SC, Lacey JV, Jr., Brinton LA, Hartge P, Adams K, Mouw T, et al. Lifetime weight history and endometrial cancer risk by type of menopausal hormone use in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(4):723-30.
48. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*. 2009;19(3):398-405.
49. Crosbie EJ, Zwahlen M, Kitchener HC, Egger M, Renehan AG. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(12):3119-30.
50. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):121-7.
51. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer causes & control : CCC*. 2010;21(12):2303-8.
52. Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *International journal of cancer*. 2022;150(1):7-17.
53. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, Shenton A, Clancy T, Lalloo F, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clinical genetics*. 2009;75(2):141-9.

54. Berends MJ, Kleibeuker JH, de Vries EG, Mourits MJ, Hollema H, Pras E, et al. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1999;82(2):139-41.
55. Bonadona V, Bonaïti B, Olschwang S, Grandjouan S, Huiart L, Longy M, et al. Cancer risks associated with germline mutations in MLH1, MSH2, and MSH6 genes in Lynch syndrome. *Jama*. 2011;305(22):2304-10.
56. Dundr P, Cibula D, Foretová L, Macek M, Jr., Kopečková K, Petruželka L, et al. Gynecological lesions in hereditary cancer predisposition syndromes. *Ceskoslovenska patologie*. 2021;57(2):96-104.
57. Garg K, Karnezis AN, Rabban JT. Uncommon hereditary gynaecological tumour syndromes: pathological features in tumours that may predict risk for a germline mutation. *Pathology*. 2018;50(2):238-56.
58. Baron JA, Nichols HB, Anderson C, Safe S. Cigarette Smoking and Estrogen-Related Cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2021;30(8):1462-71.
59. Mueck AO, Seeger H, Rabe T. Hormonal contraception and risk of endometrial cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(4):R263-71.
60. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2010;127(2):442-51.
61. Setiawan VW, Pike MC, Karageorgi S, Deming SL, Anderson K, Bernstein L, et al. Age at last birth in relation to risk of endometrial cancer: pooled analysis in the epidemiology of endometrial cancer consortium. *Am J Epidemiol*. 2012;176(4):269-78.
62. Crissman JD, Azoury RS, Barnes AE, Schellhas HF. Endometrial carcinoma in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*. 1981;57(6):699-704.

63. Stewart CJR, Crum CP, McCluggage WG, Park KJ, Rutgers JK, Oliva E, et al. Guidelines to Aid in the Distinction of Endometrial and Endocervical Carcinomas, and the Distinction of Independent Primary Carcinomas of the Endometrium and Adnexa From Metastatic Spread Between These and Other Sites. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S75-S92.
64. Murali R, Davidson B, Fadare O, Carlson JA, Crum CP, Gilks CB, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-s63.
65. Zaidi A, Gupta P, Gupta N, Rajwanshi A, Rai B, Gainer S. Role of Immunohistochemistry to Distinguish Grade 3 Endometrioid Carcinoma and Uterine Serous Carcinoma. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2020;28(1):42-8.
66. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, McConechy MK, Britton H, Hussein YR, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5):561-8.
67. Köbel M, Kang EY. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in Gynecological Pathology: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40(1):32-40.
68. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, Jimenez-Linan M, Rous B, Brenton JD, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336-45.
69. Risinger JI, Hayes AK, Berchuck A, Barrett JC. PTEN/MMAC1 mutations in endometrial cancers. *Cancer Res*. 1997;57(21):4736-8.
70. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.

71. Hayes MP, Wang H, Espinal-Witter R, Douglas W, Solomon GJ, Baker SJ, et al. *PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia. Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 1):5932-5.
72. Asaka S, Liu Y, Yu ZC, Rahmanto YS, Ono M, Asaka R, et al. *ARID1A Regulates Progesterone Receptor Expression in Early Endometrial Endometrioid Carcinoma Pathogenesis. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2023;36(2):100045.
73. Levine RL, Cargile CB, Blazes MS, van Rees B, Kurman RJ, Ellenson LH. *PTEN mutations and microsatellite instability in complex atypical hyperplasia, a precursor lesion to uterine endometrioid carcinoma. Cancer Res.* 1998;58(15):3254-8.
74. Cancer Genome Atlas Research N, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. Nature.* 2013;497(7447):67-73.
75. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, Raimondo D, Santoro A, Russo D, et al. *TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. International journal of molecular sciences.* 2022;23(19).
76. Kertowidjojo E, Momeni-Boroujeni A, Rios-Doria E, Abu-Rustum N, Soslow RA. *The Significance of International Federation of Gynecology and Obstetrics Grading in Microsatellite Instability-High and POLE-Mutant Endometrioid Endometrial Carcinoma. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2023;36(9):100234.
77. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. *Classification of endometrial carcinoma: more than two types. The Lancet Oncology.* 2014;15(7):e268-78.
78. Bell DW, Ellenson LH. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. Annual review of pathology.* 2019;14:339-67.
79. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. *The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. J Pathol.* 2018;244(5):538-49.

80. Casey L, Singh N. POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40(1):5-16.
81. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology.* 2020;76(1):52-63.
82. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics.* 2023;162(2):383-94.
83. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(2):93-9.
84. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *The journal of obstetrics and gynaecology research.* 2008;34(5):776-83.
85. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-specific survival of women with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol.* 2000;79(1):86-9.
86. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society.* 2005;15(4):657-62.
87. Khatib G, Vardar MA, Güzel AB, Küçüköz Güleç Ü, Köse S, Seyfettinoğlu S, et al. Predictability of lymph node involvement in uterus-confined endometrioid endometrial cancer by tumour size, pattern and location measured with transvaginal ultrasonography: can we save time? *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology.* 2022;42(7):3142-8.
88. Lucic N, Draganovic D, Sibincic S, Ecim-Zlojutro V, Milicevic S. Myometrium Invasion, Tumour Size and Lymphovascular Invasion as a

Prognostic Factor in Dissemination of Pelvic Lymphatics at Endometrial Carcinoma. Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina). 2017;71(5):325-9.

89. Peters EEM, Leon-Castillo A, Hogdall E, Boennelycke M, Smit V, Hogdall C, et al. Substantial Lymphovascular Space Invasion Is an Adverse Prognostic Factor in High-Risk Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2022;41(3):227-34.

90. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Advances in anatomic pathology.* 2002;9(3):145-84.

91. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology.* 2004;35(6):649-62.

92. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):55-65.

93. Lin KY, Miller DS, Bailey AA, Andrews SJ, Kehoe SM, Richardson DL, et al. Ovarian involvement in endometrioid adenocarcinoma of uterus. *Gynecol Oncol.* 2015;138(3):532-5.

94. Mehasseb MK, Latimer JA. Controversies in the management of endometrial carcinoma: an update. *Obstetrics and gynecology international.* 2012;2012:676032.

95. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Japanese Journal of Clinical Oncology.* 2016;46(8):711-7.

96. del Carmen MG. Positive peritoneal cytology in patients with endometrial cancer: continued controversy despite shift in staging. *Cancer cytopathology.* 2014;122(5):315-6.

97. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I

endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Cancer letters.

2001;164(1):105-10.

98. Wethington SL, Barrena Medel NI, Wright JD, Herzog TJ. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma: Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol.* 2009;115(1):18-25.

99. Takeshima N, Nishida H, Tabata T, Hirai Y, Hasumi K. Positive peritoneal cytology in endometrial cancer: enhancement of other prognostic indicators. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3):470-3.

100. Partridge EE, Shingleton HM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on endometrial cancer. *Journal of surgical oncology.* 1996;61(2):111-23.

101. Nasioudis D, Byrne M, Ko EM, Giuntoli RL, 2nd, Haggerty AF, Cory L, et al. Outcomes of sentinel lymph node mapping for patients with FIGO stage I endometrioid endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2021;161(3):705-9.

102. Chan JK, Kapp DS, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Cohn D, et al. The impact of the absolute number and ratio of positive lymph nodes on survival of endometrioid uterine cancer patients. *British journal of cancer.* 2007;97(5):605-11.

103. Deligdisch L, Holinka CF. Progesterone receptors in two groups of endometrial carcinoma. 1986;57(7):1385-8.

104. Geisinger KR, Marshall RB, Kute TE, Homesley HD. Correlation of female sex steroid hormone receptors with histologic and ultrastructural differentiation in adenocarcinoma of the endometrium. 1986;58(7):1506-17.

105. Kadar N, Malfetano JH, Homesley HD. Steroid Receptor Concentrations in Endometrial Carcinoma: Effect on Survival in Surgically Staged Patients. *Gynecologic Oncology.* 1993;50(3):281-6.

106. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology.* 2004;35(6):649-62.

107. Salvesen HB, Iversen OE, Akslen LA. Identification of high-risk patients by assessment of nuclear Ki-67 expression in a prospective study of endometrial carcinomas. *Clinical Cancer Research.* 1998;4(11):2779-85.

108. Pozharisskiĭ KM, Samsonova EA, Ten VP, Maksimova NA, Urmancheeva AF. [Immunohistochemical profile of endometrioid adenocarcinoma of the uterus: ER, PR, HER-2, Ki-67 and their prognostic value]. *Arkhiv patologii*. 2005;67(2):13-7.
109. van der Putten HWHM, Baak JPA, Koenders TJM, Kurver PHJ, Stolk HG, Stolte LAM. Prognostic value of quantitative pathologic features and DNA content in individual patients with stage I endometrial adenocarcinoma. 1989;63(7):1378-87.
110. Sorbe B, Risberg B, Frankendal B. DNA ploidy, morphometry, and nuclear grade as prognostic factors in endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 1990;38(1):22-7.
111. Nordström B, Strang P, Lindgren A, Bergström R, Tribukait B. Carcinoma of the Endometrium: Do the Nuclear Grade and DNA Ploidy Provide More Prognostic Information than Do the FIGO and WHO Classifications? *International Journal of Gynecological Pathology*. 1996;15(3).
112. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, Kerns BJ, Bentley R, Rodriguez GC, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer*. 1994;73(9):2380-5.
113. Susini T, Rapi S, Savino L, Boddi V, Berti P, Massi G. Prognostic value of flow cytometric deoxyribonucleic acid index in endometrial carcinoma: comparison with other clinical-pathologic parameters. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994;170(2):527-34.
114. Trerè D, Melchiorri C, Chieco P, Marabini A, Derenzini M. Interphase AgNOR quantity and DNA content in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;53(2):202-7.
115. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer*. 1987;60(8 Suppl):2035-41.
116. Kaku T, Tsuruchi N, Tsukamoto N, Hirakawa T, Kamura T, Nakano H. Reassessment of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):979-82.

117. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26(2):115-23.
118. Williams JW, Hirschowitz L. Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(1):59-64.
119. Longacre TA, Hendrickson MR. Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol.* 1999;23(1):69-78.
120. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathology oncology research : POR.* 2019;25(1):123-30.
121. Švajdler M, Michal M, Dubinský P, Švajdler P, Ondič O, Michal M. Endometrial Endometrioid Carcinoma With Large Cystic Growth Configuration and Deceptive Pattern of Invasion Associated With Abundant Nodular Fasciitis-like Stroma: A Unique Hitherto Unreported Histology in Endometrioid Carcinoma. *Advances in anatomic pathology.* 2016;23(6):381-4.
122. Suzuki C, Matsumoto T, Sonoue H, Arakawa A, Furugen Y, Kinoshita K. Prognostic significance of the infiltrative pattern invasion in endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Pathology international.* 2003;53(8):495-500.
123. Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, Li Z, Backes FJ, Cohn DE, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(1):49-55.
124. Stewart CJ, Little L. Immunophenotypic features of MELF pattern invasion in endometrial adenocarcinoma: evidence for epithelial-mesenchymal transition. *Histopathology.* 2009;55(1):91-101.

125. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, Panoskaltsis T, Chrysanthakis D, Yiannou P, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology*. 2011;58(6):966-73.
126. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(4):324-33.
127. Zaino RJ. Unusual patterns of endometrial carcinoma including MELF and its relation to epithelial mesenchymal transition. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(4):357-64.
128. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20(3):141-7.
129. Wik E, Ræder MB, Krakstad C, Trovik J, Birkeland E, Hoivik EA, et al. Lack of estrogen receptor- α is associated with epithelial-mesenchymal transition and PI3K alterations in endometrial carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(5):1094-105.
130. Stewart DR, Sloan JL, Yao L, Mannes AJ, Moshedy A, Lee CC, et al. Diagnosis, management, and complications of glomus tumours of the digits in neurofibromatosis type 1. *Journal of medical genetics*. 2010;47(8):525-32.
131. Stewart CJ, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin. *Histopathology*. 2011;59(1):73-80.
132. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2015;35(4):397-402.
133. Pavlakis K, Rodolakis A, Vagios S, Voulgaris Z, Messini I, Yiannou P, et al. Identifiable Risk Factors for Lymph Node Metastases in Grade 1

Endometrial Carcinoma. International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2017;27(8):1694-700.

134. Sancı M, Güngördük K, Gülseren V, Karadeniz T, Kocaer M, Gungorduk O, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(1):17-21.

135. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF, Rovira R, D'Angelo E, Prat J. Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Human pathology.* 2017;70:6-13.

136. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(7):896-905.

137. Goldberg A, Hand L, DeCotiis D, Rosenblum N, Chan J. Microcystic, Elongated, and Fragmented Pattern Invasion in Ovarian Endometrioid Carcinoma: Immunohistochemical Profile and Prognostic Implications. *Int J Gynecol Pathol.* 2018;37(1):44-51.

138. Renu T, Siji M, Shilpa N, Vijayalakhmi A. Minimal deviation adenocarcinoma of endometrium: A rare entity in a 72-year-old female. *Indian journal of pathology & microbiology.* 2016;59(4):530-1.

139. Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, McCluggage WG. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *International journal of surgical pathology.* 2010;18(2):138-43.

140. Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990).* 2015;51(9):1164-87.

141. Fung-Kee-Fung M, Dodge J, Elit L, Lukka H, Chambers A, Oliver T. Follow-up after primary therapy for endometrial cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;101(3):520-9.
142. Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence—A national cohort study. *European Journal of Cancer*. 2016;69:51-60.
143. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(1):16-41.
144. Abeler VM, Kjørstad KE, Berle E. Carcinoma of the endometrium in Norway: a histopathological and prognostic survey of a total population. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 1992;2(1):9-22.
145. Jordan LB, Al-Nafussi A. Clinicopathological study of the pattern and significance of cervical involvement in cases of endometrial adenocarcinoma. 2002;12(1):42-8.
146. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, Euscher E, Djordjevic B, Fraenhoffer E, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Human pathology*. 2015;46(10):1529-39.
147. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta bio-medica : Atenei Parmensis*. 2019;90(4):405-10.
148. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60.
149. van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, Jürgenliemk-Schulz IM, Lutgens LCHW, Jobsen JJ, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecologic Oncology*. 2022;166(3):530-7.

150. Zheng Y, Jiang P, Tu Y, Huang Y, Wang J, Gou S, et al. Incidence, risk factors, and a prognostic nomogram for distant metastasis in endometrial cancer: A SEER-based study. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2023.
151. Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC, Little L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology*. 2009;41(5):454-9.
152. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):127-34.
153. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1728-36.
154. Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, Mes-Masson AM, Samouelian V, Provencher DM, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer. *Human pathology*. 2017;62:33-9.
155. Kim SR, Pina A, Albert A, McAlpine J, Wolber R, Blake Gilks C, et al. Does MMR status in endometrial cancer influence response to adjuvant therapy? *Gynecologic Oncology*. 2018;151(1):76-81.