

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA HÜCRE ADEZYON
MOLEKÜLLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MUHAMMET HİKMET NAZAR

Tez Danışmanı: DOÇ. DR. NURHAN ŞAHİN

EKİM 2025

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA HÜCRE ADEZYON
MOLEKÜLLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MUHAMMET HİKMET NAZAR

Tez Danışmanı: DOÇ. DR. NURHAN ŞAHİN

EKİM 2025

TEZ ONAYI

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Muhammet Hikmet Nazar, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Endometrial Karsinomlarda Hücre Adezyon Moleküllerinin Prognostik Önemi” başlıklı tezini jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Doç. Dr. Nurhan Şahin**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Zühal Gücin**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Nur Büyükpınarbaşılı
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Doç. Dr. Ganime Çoban
Bezmialem Vakıf Üniversitesi



BEYAN

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Endometrial karsinomlarda hücre adezyon moleküllerinin prognostik önemi” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Doç. Dr. Nurhan Şahin sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Muhammet Hikmet NAZAR

TEŞEKKÜR

Tez yazım sürecim ve uzmanlık eğitimimde bana yol gösteren, hekimliği ve insani duruşu ile örnek olan, hoşgörüsü ve sıcakkanlılığı ile her türlü sorunumda kapısını rahatlıkla çalabildiğim değerli tez danışmanım Doç. Dr. Nurhan Şahin'e,

Patoloji eğitimimin ilk gününden son gününe dek tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşan, eğitimimde sonsuz katkıları olan başta Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Zühal Gücin olmak üzere, Prof. Dr. Şahande Elagöz, Doç. Dr. Beril Güler, Doç. Dr. Melin Özgün Geçer, Doç. Dr. Ganime Çoban, Doç. Dr. Pelin Yıldız, Uzm. Dr. Feray Günver, Uzm. Dr. Zehra Gülçiftçi Dağcı ve Uzm. Dr. Hasan Enis Kömürcü'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve kendisinden çok şey öğrendiğim kıdemlim Uzm. Dr. Büşra Coşanay Tekden'e, beni bu yolda ve uzun mesai saatleri boyunca yalnız bırakmayan asistan arkadaşlarım Dr. Mehmet Alper Yener, Dr. Samet Yıldırım ve Dr. Musab Kaan Yamak'a,

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimimde varlığı ile hayatımı güzelleştiren, bana pes etmemeyi öğreten, hayattaki şansım sevgili eşim Dr. Tuğçe Al Nazar'a, beni tek başına yetiştiren, doktor olma sebebim canım annem Sabura Akmurad'a, her zaman destekçim olan kız kardeşim Pamira Nazar ve bana her zaman abilik yapan Ali Ekber Eraslan'a ve sonsuza dek kalbimde ve zihnimde yaşayacak olan anneanneme,

Bölümdeki tek asistan olarak başladığım süreçte bana çok destek olan, sonrasında da hem birlikte eğlendiğimiz hem dertlerimizi paylaştığımız değerli tekniker ve raportör arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.

Çalışmamız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay aldı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20240622 numaralı proje ile desteklendi.



İÇİNDEKİLER

ONAY	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
ÖZET	x
SUMMARY.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Patogenez ve Etiyoloji.....	4
2.4 Klinik ve Radyolojik Özellikler.....	5
2.4.1 Hasta öyküsü ve fizik muayene.....	5
2.4.2 Değerlendirme.....	6
2.5 Patolojik Özellikler.....	7
2.5.1 Makroskopik bulgular.....	7
2.5.2 Histopatolojik bulgular.....	8
2.5.3 Moleküler alt tipleme.....	11
2.6 Prognoz.....	14
2.7 Risk grupları ve Tedavi.....	16
2.8 Hücre Adezyon Molekülleri ve Endometrial Karsinom İlişkisi.....	18
2.8.1 L1 hücre adezyon molekülü.....	18
2.8.2 Beta-katenin.....	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1 Olgı Seçimi ve Klinikopatolojik Parametrelerin Belirlenmesi.....	21
3.2 İmmünohistokimyasal analiz.....	22
3.3 L1CAM ve β -catenin İmmün Lamalarının Değerlendirilmesi.....	22
3.4 İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1 Demografik ve Klinikopatolojik özellikler.....	26
4.2 Prognostik Özellikler.....	30
4.3 İmmünohistokimyasal Analiz.....	31
4.4 Nüksüz Sağkalım Analizi.....	40
5. TARTIŞMA.....	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	52
7. KAYNAKÇA.....	54
EKLER.....	67
Ek 1. Etik Kurul Kararı.....	67

KISALTMALAR

APC	: Adenomatöz Polipozis Koli Geni
ARID1A	: AT-Rich Interactive Domain- Containing Protein 1A
AUK	: Anormal Uterin Kanama
BRCA	: Meme Kanseri Geni / Breast Cancer Gene (BRCA1/BRCA2)
CTNNB1	: Beta Katenin Geni
DFS	: Hastalıksız Sağkalım / Disease-Free Survival
EBRT	: Eksternal Işın Radyoterapisi / External Beam Radiotherapy
EEK	: Endometrioid Endometrial Karsinom
EIN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EK	: Endometrial Karsinom
ELISA	: Enzim İlişkili İmmünosorbent Analizi / Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMB	: Endomyometrial Bileşke
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Transizyon
ER	: Östrojen Reseptörü
ERBB2	: Erb-B2 Reseptör Tirozin Kinaz 2 (HER2)
ESGO	: Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği / European Society of Gynaecological Oncology
ESMO	: Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği / European Society for Medical Oncology
ESP	: Avrupa Patoloji Derneği / European Society of Pathology
ESTRO	: Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği / European Society for Radiotherapy and Oncology
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu / International Federation of Gynecology and Obstetrics
HNF1B	: Hepatosit Nükleer Faktör 1 Beta
IHK	: İmmünohistokimya
KRAS	: Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog
L1CAM/CD171	: L1 Hücre Adezyon Molekülü
LVI	: Lenfovasküler İnvazyon
MAPK	: Mitojen Aktive Protein Kinaz / Mitogen-Activated Protein Kinase
MELF	: Mikrokistik, Uzamış ve Fragmente Patern / Microcystic, Elongated, and Fragmented Pattern
MLH-1	: MutL Homoloğu 1 / MutL Homolog 1
MMR	: Hatalı Eşleşme Tamiri / Mismatch Repair
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MSH-2	: MutS Homoloğu 2 / MutS Homolog 2
MSH-6	: MutS Homoloğu 6 / MutS Homolog 6
MSI	: Mikrosatellit İnstabilitesi
mTOR	: Mammarian Target of Rapamycin
NOS	: Spesifiye Edilmemiş / Not Otherwise Specified

NSMP	: Belirgin Moleküler Profil Olmayan / No Specific Molecular Profile
PAX8	: Paired Box Geni 8
PET-BT	: Pozitron Emisyon Tomografisi-Bilgisayarlı Tomografi
PI3KA	: Fosfoinozotid 3-Kinaz Alfa
PIK3CA	: Fosfatidilinozitol-4,5-Bisfosfat 3-Kinaz Katalitik Alt Birimi Alfa
PMK	: Postmenapozal Kanama
PMS-2	: Postmeiotik Segregasyon Artışı 2 / Postmeiotic Segregation Increased 2
POLE	: DNA Polimeraz Epsilon
PR	: Progesteron Reseptörü
PTEN	: Fosfataz ve Tensin Homoloğu
SCC	: Skuamöz Hücreli Karsinom
TCGA	: Kanser Genomu Atlası / The Cancer Genome Atlas
TGF-B	: Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta / Transforming Growth Factor Beta
TH+BSO	: Total Histerektomi ve Bilateral Salpingo-Ooforektomi
TIL	: Tümör İnfiltran Lenfosit / Tumor-Infiltrating Lymphocyte
TLS	: Tersiyer Lenfoid Yapı / Tertiary Lymphoid Structure
TNM	: Tümör, Nod, Metastaz Sınıflaması / Tumor, Node, Metastasis Classification
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrol Birliği / Union for International Cancer Control
USK	: Uterin Seröz Karsinom
VBT	: Vajinal Brakiterapi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü / World Health Organization
WNT	: Wingless/Integrated Sinyal Yolu

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Uterin kavitede lokalize endometrial karsinom, makroskopik görünüm.....	7
Şekil 2.2.	EK moleküler alt tiplerinde tanısal algoritma.....	12
Şekil 2.3.	L1CAM'in kimyasal yapısı ve temel fiziksel işlevi.....	18
Şekil 2.4.	Normal endometriyumda membranöz β -katenin boyanması (x10).....	20
Şekil 3.1.	Endometrial karsinomda pozitif ($> \%10$) ve negatif ($< \%10$) L1CAM boyanması (x20, x100).....	23
Şekil 3.2.	İç kontrol olarak myometriyumda bulunan periferik sinirin L1CAM pozitifliği (x4).....	23
Şekil 3.3.	Dış kontrol olarak kullanılan over seröz karsinomunda L1CAM pozitifliği (x20).....	24
Şekil 3.4.	Dış kontrol olarak kullanılan kolon dokusunda beta katenin pozitifliği (x100).....	25
Şekil 4.1.	Derece 1 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x20) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).....	27
Şekil 4.2.	Derece 2 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).....	27
Şekil 4.3.	Derece 3 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x4) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).....	28
Şekil 4.4.	Myometrial invazyon derinliğinin vakalara göre dağılımı.....	28
Şekil 4.5.	Olguların evrelere göre dağılımı.....	29
Şekil 4.6.	Olguların risk gruplarına göre dağılımları.....	30
Şekil 4.7.	Fokal ve yaygın lenfovasküler invazyon (x4, x10) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).....	30
Şekil 4.8.	L1CAM ekspresyonunun olgulara göre dağılımı.....	31
Şekil 4.9.	Endometrioid tip endometrial karsinomda yaygın, membranöz L1CAM pozitifliği (x4, x10).....	32
Şekil 4.10.	β -katenin ekspresyonunun olgulara göre dağılımı.....	32
Şekil 4.11.	Endometrioid tip endometrial karsinomda membranöz (negatif) β -katenin boyanması (x10).....	33
Şekil 4.12.	Endometrioid tip endometrial karsinomda nükleer ve sitoplazmik (pozitif) β -katenin boyanması (x10, x20).....	33
Şekil 4.13.	L1CAM ekspresyonuna göre olguların progresyon dağılımı.....	35
Şekil 4.14.	L1CAM ekspresyonuna göre nüks görülen olguların dağılımı.....	36
Şekil 4.15.	β -katenin ekspresyonuna göre yaş dağılımı.....	38
Şekil 4.16.	β -katenin ekspresyonuna göre myometrial invazyon dağılımı.....	38
Şekil 4.17.	β -katenin ekspresyonuna göre risk gruplarının dağılımı.....	39
Şekil 4.18.	Nükssüz sağkalım grafiği.....	41
Şekil 4.19.	L1CAM ekspresyonuna göre nükssüz sağkalım grafiği.....	42

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.	Tip 1 ve Tip 2 endometrial karsinom patogenezi.	5
Tablo 2.2.	UICC (8. Baskı) endometrial karsinom için tümör evrelemesi.	11
Tablo 2.3.	Moleküler alt tipler ve klinikopatolojik özellikleri.	13
Tablo 2.4.	Revize FIGO evreleme sistemi.	15
Tablo 4.1.	Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin dağılımları.	26
Tablo 4.2.	Prognostik parametrelerin dağılımları.	31
Tablo 4.3.	Nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin dağılımları.	34
Tablo 4.4.	L1CAM ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları.	34
Tablo 4.5.	L1CAM ekspresyonu ve prognostik özelliklerin karşılaştırmaları.	35
Tablo 4.6.	L1CAM ekspresyonu ile nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin karşılaştırmaları.	36
Tablo 4.7.	β -katenin ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları.	37
Tablo 4.8.	β -katenin ekspresyonu ve prognostik özelliklerin karşılaştırmaları.	39
Tablo 4.9.	β -katenin ekspresyonu ile nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin karşılaştırmaları.	40
Tablo 4.10.	L1CAM ve β -katenin ekspresyonlarına göre nüksüz sağkalım analizi.	41

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA HÜCRE ADEZYON MOLEKÜLLERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

ÖZET

Giriş ve amaç: Endometrial karsinom gelişmiş ülkelerde post-menopozal kadınlarda en sık görülen jinekolojik kanserdir. Endometrial kanser tedavisinde karşılaşılan en büyük zorluklardan biri, adjuvan tedaviden fayda görebilecek hastaların cerrahi sonrası ek tedavi gerektirmeyen hastalardan ayırt edilmesidir. Güncel verilere göre klinikopatolojik kriterlerle belirlenen risk grupları ve hastalarda görülen rekürrens oranları arasında uyumsuzluk bulunmaktadır. L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM; CD171) ve beta katenin gibi hücre adezyon moleküllerinin hasta rekürrens ve prognozlarını tahmin edebilecek potansiyel biyobelirteçler olabileceği yönünde çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı endometrium karsinomunun en sık görülen alt tipi endometrioid endometrial karsinom tanısı alan olgularda L1CAM ve beta katenin ekspresyonunun klinikopatolojik parametreler, prognoz, nüks ve sağkalımla ilişkisini incelemektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, Ocak 2013- Aralık 2023 tarihleri arasında evreleme cerrahisi uygulanmış, patolojik incelemesi sonucu endometrioid endometrial karsinom tanısı almış toplam 141 olgunun tümör hacmi, fiksasyon ve takip kalitesi bakımından en uygun lamları seçildi. Olguların histolojik tanı, histolojik derece, myometrium invazyon varlığı/derinliği, lenfovasküler invazyon ve servikal stromal invazyon varlığı yeniden değerlendirildi. İmmünohistokimyasal olarak uygulanan L1CAM ekspresyonu için tümörde görülen %10'un üzerindeki membranöz boyanma, beta katenin için nükleer boyanma pozitif kabul edildi. Olgulara ait yaş, hastalığın evresi, tümör derecesi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı durumu, nüks varlığı, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım verileri kaydedildi. L1CAM ile beta katenin ekspresyonu ile klinikopatolojik parametreler arası ilişki ve sağkalıma etkisi istatistiksel analizle hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 141 olgunun 28'inde (%19,9) L1CAM pozitifliği, 20'sinde (%14,2) beta katenin pozitifliği görüldü. L1CAM ekspresyonu ile hastalık progresyonu ve nüks arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Log Rank test ile analiz edildiğinde L1CAM ekspresyonu gösteren olguların düşük hastalıksız sağkalım sürelerine sahip olduğu saptandı. Beta katenin ekspresyonu ile genç yaş ve %50'den düşük myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Beta katenin pozitif olguların tümöral evrelere göre düzenlenen risk grupları arasında, düşük riskli grupta daha çok, düşük-orta riskli grupta daha az görüldüğü istatistik olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: L1CAM hastalık progresyonu ve nüksü tahmin etmede önemli bir biyobelirteç olmaya adaydır. Çalışmamızda L1CAM pozitif olgularda daha sık nüks görülmesi ve hastalıksız sağkalım sürelerinin düşük olması gelecekte adjuvan terapi alacak hastaların daha isabetli belirlenmesi ve hasta yönetimi için umut vaat edicidir.

Beta katenin adezyon molekülünün genç ve düşük riskli hastalarda görülmesine rağmen literatürde bahsedildiği gibi nüksü ön görmesi çalışmamızda doğrulanamamıştır. Bu sonuç metastaz/nüks patogenezinin sorumlu CTNNB1 mutasyonu ve onun öncüsü olarak gösterilen immünohistokimyasal beta katenin boyanmasının yeterli duyarlılıkta örtüşmeyebileceğini akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: adezyon molekülleri, beta katenin, endometrial karsinom, L1CAM, prognoz



THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CELL ADHESION MOLECULES IN ENDOMETRIAL CARCINOMAS

SUMMARY

Introduction and objective: Endometrial carcinoma is the most common gynecological cancer in postmenopausal women in developed countries. One of the major challenges encountered in the treatment of endometrial cancer is distinguishing patients who may benefit from adjuvant therapy from those who do not require additional treatment after surgery. According to current data, there is a discrepancy between risk groups determined by clinical-pathological criteria and recurrence rates observed in patients. Studies suggest that cell adhesion molecules such as L1 cell adhesion molecule (L1CAM; CD171) and beta-catenin may be potential biomarkers for predicting patient recurrence and prognosis. The aim of this study is to investigate the relationship between L1CAM and beta-catenin expression and clinical-pathological parameters, prognosis, recurrence, and survival in cases diagnosed with endometrioid endometrial carcinoma, the most common subtype of endometrial carcinoma.

Materials and methods: In this study, a total of 141 cases who underwent staging surgery and were diagnosed with endometrioid endometrial carcinoma based on pathological examination at our hospital's Department of Pathology between January 2013 - December 2023. The most suitable slides in terms of tumor volume, fixation, and follow-up quality were selected. The histological diagnosis, histological grade, presence/depth of myometrial invasion, lymphovascular invasion, and presence of cervical stromal invasion were reevaluated for the cases. For immunohistochemical L1CAM expression, membrane staining of more than 10% in the tumor and nuclear staining for beta-catenin was considered positive. Data on age, disease stage, tumor grade, lymphovascular invasion, lymph node metastasis status, recurrence, overall survival, and disease-free survival were recorded for the cases. The relationship between L1CAM and beta-catenin expression and clinical-pathological parameters and their effect on survival were calculated using statistical analysis.

Results: Of the 141 cases included in the study, 28 (19.9%) were L1CAM-positive and 20 (14.2%) were beta-catenin-positive. A statistically significant relationship was found between L1CAM expression and disease progression and recurrence. When analyzed using the Log Rank test, it was found that cases showing L1CAM expression had lower disease-free survival times. A statistically significant relationship was found between beta-catenin expression and young age and myometrial invasion of less than 50%. It was statistically significant that beta-catenin-positive cases were more common in the low-risk and less common in the low-to-intermediate-risk among risk groups classified according to tumor stages.

Conclusions: L1CAM is a candidate for an important biomarker in predicting disease progression and recurrence. In our study, the higher incidence of recurrence

and shorter disease-free survival in L1CAM-positive cases is promising for the more accurate identification of patients who will receive adjuvant therapy in the future and for patient management. Although beta-catenin as an adhesion molecule is seen in young, low-risk patients, its predictive value for recurrence, as mentioned in the literature, could not be confirmed in our study. This result suggests that the CTNNB1 mutation, which is responsible for the metastasis/recurrence pathogenesis, and its surrogate, immunohistochemical beta-catenin staining, may not overlap with sufficient sensitivity.

Keywords: adhesion molecules, beta catenin, endometrial carcinoma, L1CAM, prognosis



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial karsinom (EK) gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignite olup obezite, metabolik sendrom ve yaşlanan popülasyona bağlı olarak insidansı artmaktadır [1]. EK dünya genelinde kadınlarda en sık görülen 6. kanser türüdür ve yılda 417.000 yeni vaka ile 97.000 ölüm görüldüğü tahmin edilmektedir [2]. Ülkemizde ise Türkiye Kanser İstatistikleri 2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında meme, tiroid, kolon kanserlerinden sonra 4. sırada yer almaktadır [3].

EK histolojik olarak; vakaların yaklaşık %80'ini oluşturan endometrioid (en yaygın varyant) ve seröz karsinom (daha agresif varyant) başta olmak üzere farklı alt tiplere ayrılır [4]. EK tedavisindeki en büyük zorluklardan biri, adjuvan terapiden fayda görebilecek hastaların cerrahi sonrası ek tedavi gerektirmeyen hastalardan ayırt edilmesidir. Avrupa Medikal Onkoloji Derneği-Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği-Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESMO-ESGO-ESTRO) kılavuzlarında belirtildiği üzere, ileri yaş, ileri hastalık evresi, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) derecesi yüksekliği, non-endometrioid histoloji ve lenfovasküler invazyon (LVİ) dahil olmak üzere birçok klinikopatolojik kriter, ameliyat sonrası eksternal radyasyon tedavisi ve/veya kemoterapinin önerildiği yüksek nüks riski taşıyan hastaları belirlemek için kullanılmaktadır [5]. Hastalar kılavuzlardaki parametrelere göre hastalık rekürrensi açısından yüksek ve düşük risk taşıyan gruplar olarak sınıflara ayrılmaktadır. Agresif özellik gösteren yüksek riskli hastalarda kanser ilişkili artmış rekürrens ve mortalite görülmektedir [6]. Ancak bu parametreler rekürrens oranlarını tahmin etmekte yetersiz kalmaktadır. Total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TH+BSO) materyalinde FIGO evre 1 EK tanısı almış, vajinal veya pelvik rekürrens gösteren hastaların sadece %5-20'si tedavi alabilmektedir [7].

EK için belirlenmiş evrensel biyobelirteç bulunmamakla birlikte L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM; CD171) endometrial, kolorektal, gastrik, over ve meme karsinomu gibi solid tümörlerde kötü prognostik faktör olarak rapor edilmiş biyolojik

bir belirteçtir [8, 9]. L1CAM immünglobulin süperaillesinden, bağıl moleküler kütlesi 200-220 kDa olan bir transmembran glikoproteinidir, ilk olarak sinir sisteminde tanımlanmıştır ve nöroenezde görevlidir [10-12]. Kanser hücrelerinde hücre proliferasyonu, migrasyonu, invazyonu ve metastazı destekler [13]. Normal endometriyumda L1CAM ekspresyonu minimal iken, aşırı ekspresyonu agresif EK alt tipleri ve kötü prognoz ile bağlantılıdır [9].

β -Katenin, hücre çoğalmasını, farklılaşmasını ve adezyonunu düzenleyen Wnt sinyal yolunun önemli bir parçasıdır [14]. Normal endometriyumda, β -katenin öncelikle hücre membranlarına lokalize olur ve burada E-kadherin bağlanması yoluyla epitelyal bütünlüğe katkıda bulunur [15]. β -katenin mutasyonları düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomda (EEK) yaygınken, L1CAM yüksek dereceli ve agresif tümörlerle ilişkilidir [16]. İlginç bir şekilde, bazı çalışmalar Wnt/ β -katenin sinyalinin dolaylı olarak L1CAM ifadesini düzenleyebileceğini öne sürmektedir, ancak bu ilişki halen araştırılmaktadır [17]. Bu çalışmanın amacı, endometrium kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi olan endometrioid endometrial karsinom tanısı almış olgulardaki L1CAM ve β -katenin ekspresyonunun, klinikopatolojik parametreler ile ilişkisini (yaş, histolojik tip, tümör derecesi, myometrial invazyon yüzdesi, servikal stromal invazyon durumu, FIGO evresi, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı), prognostik önemini, nüks durumunu ve sağkalım ile ilişkisini analiz etmek ve daha yüksek yüzdeyle hastaların adjuvan terapiden fayda görmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Endometrial karsinom 19. yüzyıl sonları - 20. yüzyıl başlarında postmenopozal kanama hastalığı olarak tanımlanmış ve ilk patologlar bez oluşturan morfolojisine dikkat çekmişlerdir [18]. 1930 - 1950 yılları arasında formalin fiksasyonu ve hematoxilen&eozen boyama tekniklerinin geliştirilmesi sayesinde atipik hiperplazi ile invaziv adenokarsinom arasındaki farklar daha net görülmeye başlanmıştır [19]. 1983 yılında Jan Vladimirovich Bokhman dualistik bir model yayınlamış ve endometrial karsinomu patogeneze dayanarak iki tipe ayırmıştır; tip 1 ve tip 2 [4]. Tip 1, östrojen ile ilişkili olup endometrial hiperplazi zemininde gelişir. Tip 2 ise östrojen stimülasyonu veya endometrial hiperplazi ile ilişkisizdir, genelde yaşlılarda görülür. Tip 1 endometrial karsinomların prototipi düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomdur, tip 2 endometrial karsinomların prototipi seröz karsinomdur [4, 20]. Bu model modern EK alt tiplemesinin temelini oluşturmuştur. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 1988 yılında resmi bir histolojik sınıflandırma getirmiş, daha sonra bu sınıflandırma 2003, 2014 ve 2020 yıllarında güncellenmiştir. 2013 yılında Kanser Genom Atlası (TCGA) sınıflandırmaya moleküler alt tipleri entegre etmiştir [21].

2.2 Epidemiyoloji

Endometrial kanser, korpus uteri malignitelerinin büyük çoğunluğunu (Avrupa'da %80, ABD'de %90'dan fazla) oluşturmaktadır; kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanser ve en sık teşhis edilen ikinci kadın genital organ kanseridir [22]. Gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir ve öncelikle postmenopozal kadınları etkiler [23]. Hastaların yaşları ikinci ile sekizinci dekat arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 59'dur [24].

Dünya genelinde 2018 yılında yaklaşık 382.000 kadına korpus uteri kanseri teşhisi konulduğu ve yaşa göre standardize edilmiş insidans oranlarının yılda her 100.000 kişi için 1 ile 25 vaka arasında değiştiği tahmin edilmektedir [25]. Ülkemizde

2015 yılı verilerine göre kadınlarda görülen kanser türleri arasında 4. sırada yer almaktadır [3].

Histerektomi geçiren kadınlar artık uterin kanser geliştirme riski altında değildir. Bu kişilerin risk altındaki popülasyondan istatistiki olarak dışlanmaması insidans oranlarını yapay olarak düşürmektedir, ancak oranları buna göre düzeltmek için histerektomi prevalansı verisi yeterli değildir [26].

EK genellikle erken bir aşamada, kanamayı takiben teşhis edilir. Yüksek gelirli ülkelerde 5 yıllık sağkalım oranı yüksektir (ABD'de yaklaşık %80). Dünya genelinde, yılda 90.000'e yakın ölümle kanserden ölümlerin 14. önde gelen nedenidir. 2018 yılı yaşa göre standardize edilmiş tahmini ölüm oranları, yılda her 100.000 kişide 1-6 arasındadır [25].

2.3 Patogenez ve Etiyoloji

Patofizyolojik açıdan bakıldığında, EK geleneksel olarak 2 tipe ayrılmıştır (Tablo 2.1). Tip 1 (endometrioid), endometriyumun kalıcı proliferatif stimülasyonuna yol açan uzun süreli yüksek östrojen seviyesi ile ilişkilidir, vakaların yaklaşık %80'ini oluşturur ve düşük derecelidir. [4, 27]. Progesteron tarafından karşılanmamış östrojen maruziyeti ve kesintisiz endometriyum proliferasyonu sonucunda EEK'nin prekürsör lezyonu atipik endometrial hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN) meydana gelir [28]. Tip 1 patogenezinde; PTEN (%30-60), PIK3CA (%26-39), mikrosatellit instabilite (%25-30), ARID1A (%29-39), K-RAS (%10-30) ve CTNNB1 (β -katenin) mutasyonları (%25-38) olmak üzere 5 moleküler değişiklik tanımlanmıştır [29, 30]. PTEN tümör baskılayıcı geni EEK'lerin yaklaşık %50'sinde inaktive olur ve PI3K/AKT/mTOR yolağının sürekli aktivasyonuna yol açarak hücre sağkalımını ve çoğalmasını artırır [31]. Mikrosatellit instabiliteyle (MSI) sonuçlanan mutasyonlar ve epigenetik sessizleşme DNA hatalı eşleşme tamir genlerinde (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) defekte sebep olarak genom instabilitesine katkıda bulunur [32]. KRAS ve aktive edici CTNNB1 mutasyonları, sırasıyla MAPK ve Wnt/ β -katenin yolları aracılığıyla proliferasyonu daha da artırır [33]. ARID1A -bir kromatin yeniden modelleme geni- kaybı, gen ekspresyonunu değiştirir ve tümörögenezi teşvik eder [34].

Tip 2 vakaların yaklaşık %20'sini oluşturur, östrojen bağımsız, agresif ve yüksek dereceli olup seröz, berrak hücreli ve karsinosarkom gibi alt tipleri içerir [35]. Tip 1'in aksine atrofik ya da zayıf proliferatif endometriyumdan gelişirler [36].

Patogeneizde TP53 mutasyonları uterin seröz karsinomların (USK) %90'ından fazlasında bulunur, hücre siklusu kontrolünün kaybına ve genomik instabiliteye yol açar [37]. HER2/neu amplifikasyonu USK'lerin yaklaşık %30'unda görülür ve aberran büyüme sinyalizasyonuna katkıda bulunur [38]. Protein fosfataz 2A (PP2A) kaybı, PI3K/AKT ve MAPK yolları üzerinden onkojenik sinyali artırır [39]. CCNE1 amplifikasyonu gibi yüksek kopya sayılı mutasyonlar kromozomal instabiliteye sebep olur ve USK'lerde yaygındır [40]. EK altta yatan bu patolojik mekanizma sebebiyle, histolojik bulgulara oranla mutasyon yükü ve kopya sayısı alterasyonları gibi özellikleri temel alan moleküler alt sınıflamayla gruplanmaktadır [41].

Tablo 2.1. Tip 1 ve Tip 2 endometrial karsinom patogenezi.

Özellik	Tip 1 (Endometrioid)	Tip 2 (Non-Endometrioid)
Prekürsör Lezyon	Atipik endometrial hiperplazi	Atrofik endometriyum
Anahtar faktör	Östrojen maruziyeti	TP53 mutasyonları
Yaygın Mutasyonlar	PTEN, KRAS, CTNNB1, ARID1A, MSI	TP53, HER2/neu, CCNE1, PPP2R1A
Yolaklar	PI3K/AKT, Wnt/ β -katenin, MAPK	p53/hücre siklusu, PI3K/AKT, kromozomal instabilite
Prognoz	İyi (düşük dereceli)	Kötü (yüksek dereceli)

Etiyolojik olarak tip 1 EK için hiperöstrojenizme yol açan risk faktörleri arasında artmış vücut kitle endeksi (VKİ), erken menarş, geç menopoz, kronik anovulasyon, nulliparite, ekzojen hormonal tedavi (meme kanseri için tamoksifen kullanımı), ovaryan kortikal hiperplazi/hipertekoz, polikistik over sendromu ve hormon üreten tümörler (overin granüloza hücreli tümörü) yer almaktadır [42, 43]. Tip 2 EK için düşük VKİ, doğurganlık, siyah ırk, meme kanseri öyküsü ve tanı sırasında 55 yaşından büyük olmak risk faktörüdür [44]. EK ayrıca Lynch ve Cowden gibi otozomal dominant geçişli hereditör sendromlarla ilişkili bulunmuştur [30].

2.4 Klinik ve Radyolojik Özellikler

2.4.1 Hasta öyküsü ve fizik muayene

Genital kanser veya prekanseröz lezyonları olduğu bilinen ya da klinik öyküye (mevcut semptomlar, risk faktörleri ve aile kanser soyağacı) dayanarak şüphelenilen kadınların ilk değerlendirmesinde ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene kritik öneme sahiptir. Anamnez, hastanın risk faktörlerini değerlendirmeye yardımcı olmak için kişisel yaşam tarzı alışkanlıklarını ve çok kuşaklı aile kanser öyküsünü içermelidir.

Lynch sendromu gibi EK ilişkili kalıtsal bir hastalıktan şüphelenildiğinde genetik danışmanlık önerilmelidir [45].

Uterusa sınırlı EK, anormal uterin kanama (AUK) gibi minimal semptomlarla, ilerlemiş evredeki EK ise pelvik-abdominal rahatsızlık ve ağrı, yaygın lenfatik ve peritoneal yayılım, asit ve hatta nadiren ekstra-abdominal metastazlarla kendini gösterebilir [46]. Klinikte vakalar en sık (%90) AUK ile prezente olurlar [47]. Erken evrede %10-25 vakada kanla karışık vajinal akıntı görülebilir [48]. EİN ve kanserle ilişkili düzensiz uterin kanama her yaştan kadını etkileyebilir, beşinci dekatta, özellikle 45 yaşından büyük kadınlarda daha yaygın hale gelir [49]. Postmenopozal kanamaların (PMK) yaklaşık %10'u EK ile ilişkilidir, bu nedenle postmenopozal veya AUK'si olan 45 yaş ve üzeri tüm kadınlara tanısız endometrial değerlendirme yapılmalıdır [50].

Bununla birlikte, EK premenopozal kadınlarda, özellikle de endometrial hiperplazi için risk faktörlerine sahip bireylerde de bulunabilir. EK tanısı konan 25 yaşından genç kadınların yaklaşık %75'inin vücut kitle indeksi 30'un üzerindedir [45]. Bu nedenle, AUK ve EK için risk faktörleri (Lynch sendromu), karşılanmamış östrojen maruziyeti (obezite, ekzojen östrojen ve polikistik over sendromu) veya persistan/tekrarlayan AUK'si olan premenopozal kadınlar hiperplazi, malignite ve diğer ayırıcı tanıları dışlamak için endometrial değerlendirmeyi talep etmelidir [50, 51]. Fizik muayene bulguları çoğunlukla normaldir, uterus boyutlarında artış tespit edilebilir [52].

2.4.2 Değerlendirme

EK tanısı histopatolojik değerlendirme ile konulur ancak ayırıcı tanıların dışlanmasına yardımcı olmak ve preoperatif evrelemeyi yönlendirmek için diğer laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları yapılır. Postmenopozal kadınlarda, transvajinal ultrason (TVUSG) veya endometrial örnekleme ilk basamak test olarak kullanılabilir. Ancak premenopozal kadınlarda, postmenopozal kadınlarda olduğu gibi artmış karsinom riski ile ilişkili endometriyal kalınlık eşiği bulunmadığından, teşhis için TVUS önerilmemektedir [45]. AUK'li hastalarda, ayırıcı tanıları ve kanama komplikasyonlarını (örn. anemi) değerlendirmek için idrarda gebelik testleri ve tam kan sayımı dahil olmak üzere serum laboratuvar çalışmaları klinik olarak endike olduğu şekilde yapılmalıdır [50].

Postmenopozal kadında TVUSG ile endometriyum kalınlığının 4-5 mm'den kalın ölçülmesi EK lehinedir ve sensitivitesi %80'dir [53]. Tanı için riskli endometrial

kalınlıktaki postmenopozal hastalardan ve risk faktörü bulunan premenopozal kadınlardan pipelle yardımı ile küretaj prosedürü uygulanarak endometrial biyopsi alınır ve bu yöntem %90 sensitiviteye sahiptir [54]. Bununla birlikte, TVUSG tip 2 EK'leri tamamen dışlamaz; bu nedenle, endometrial kalınlığı 4 mm'den az (negatif prediktif değeri %99) olan hastalarda bile, persistan postmenopozal kanama mevcutsa daha ileri histolojik değerlendirme gerektirir [45]. Histolojik inceleme sonucu yüksek dereceli hastalık olduğunu gösteriyorsa (örn. seröz karsinom veya yüksek dereceli endometrioid), metastazı dışlamak ve cerrahi öncesi planlamaya yardımcı olmak için toraks, abdomen ve pelvisin bilgisayarlı tomografik (BT) taraması yapılmalıdır [51, 55]. İleri evre hastalıklarda pelvik lenf nodu ya da uzak organ metastazı için Pozitron Emisyon Tomografisi (PET-BT) kullanılabilir. Lokal evrelemede altın standart olan T2 sinyal ağırlıklı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR) myometrial invazyonu %85 oranında tespit eder [56].

2.5 Patolojik Özellikler

2.5.1 Makroskopik bulgular

EK uterin kavitede genellikle egzofitik ve yumuşak kıvamlı kitle şeklinde görülür (Şekil 2.1). Kesit yüzü homojen olabildiği gibi nekroz ve hemoraji sebebiyle heterojen de görülebilir. Bazı olgular diffüz endometrial kalınlaşma ile kendini gösterir. Küçük boyutlu tümörler küretaj ile tamamen örneklenebilir ve rezeksiyon materyalinde görülmeyebilir.



Şekil 2.1. Uterin kavitede lokalize endometrial karsinom, makroskopik görünüm.

2.5.2 Histopatolojik bulgular

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2022 yılında yayımlanan beşinci tümör sınıflamasında endometrial karsinomlar, uterin korpus maligniteleri başlığı altında, nadir görülen alt tipler haricinde 6 histopatolojik ana alt tipe ayırmıştır. Bunlar; endometrioid, seröz, berrak hücreli, dediferansiye ve andiferansiye, mikst, karsinosarkomdur. Nadir görülen tipler ise mezonefrik, mezonefrik benzeri, gastrik tip müsinöz adenokarsinom ve skuamöz hücreli karsinom olarak belirtilmiştir.

Mikroskopik olarak endometrial malign tümörlerin yaklaşık %80'i, konvansiyonel adenokarsinomlardır. Onların da %80'ini EEK oluşturmaktadır [57]. Endometrioid terimi tümörün proliferatif endometriyuma benzerliğinden gelir [58]. Morfolojik olarak araya giren stroma olmaksızın birleşen ve sırt sırta görünümdeki bezler ile karakterizedir. Kribriform, mikroasiner ya da solid arşitektürde olabilir. Stromal desmoplazi ve nekroz tanı koymada yardımcı histopatolojik bulgulardır. Bezleri genellikle kolumnar epitel döşer. Nükleuslar psödostratifiedir ve yüksek dereceli değilse nükleol belirginliği görülmez. Sitoplazma eozinofilik ve granülerdir. %10-25 oranında skuamöz diferansiasyon görülür, morul formunda ya da solid şekilde prezente olur. Müsinöz diferansiasyon varlığı, müsinöz glandüler neoplazilerden ayırmayı zorlaştırabilir [59]. EEK, FIGO'nun üçlü sistemine göre glandüler ve solid alanların oranına bakılarak derecelendirilir; derece 1 %5 veya daha az, derece 2 %6-50 arası, derece 3 %50'den fazla solid alana sahiptir. Solid alanlar değerlendirilirken skuamöz diferansiasyon alanları değerlendirme dışı bırakılır [60]. Tümörü oluşturan hücrelerin %50'sinden fazlasının ciddi sitolojik atipi gösterdiği durumda FIGO derecesi bir basamak artırılır [61]. Derecelendirme ikili sisteme göre yapılacaksa derece 1 ve 2 tümörler düşük dereceli; derece 3 tümörler yüksek dereceli olarak kategorize edilir [62]. Yüksek dereceli tümörlerde skuamöz diferansiasyon izlenmesi diğer endometrial karsinom tiplerine kıyasla kuvvetli şekilde EEK'ye işaret eder.

İmmünohistokimyasal olarak düşük dereceli EEK, östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitifdir. P16 yamasal, p53 wild tip ekspresyon gösterir. Bulgular diffüz p16 pozitif, ER ve PR negatif olan endoservikal adenokarsinomdan (HPV ilişkili) ayırmada yardımcıdır (HPV ilişkisiz olan ER, PR ve p16 negatiftir) [63]. ARID1A, PTEN ve bir tane MMR proteininde ekspresyon kaybı yüksek dereceli

EEK lehinedir. Anormal p53 ekspresyonu düşük derecelilerde %2-5, yüksek derecelilerde %20 oranında görülür [64, 65].

Diğer histopatolojik tipler arasında seröz karsinom vakaların %10'unda görülür ancak EK ilişkili ölümlerin %40'ını oluşturur [66]. Tipik olarak atrofik endometriyum ya da endometrial polip zemininden gelişir [67]. Çoğu vakada kompleks papiller ve/veya glandüler arşitektür mevcuttur; glandlar tipik olarak uzun ve düzensiz olup yarık benzeri luminal boşluklara sahiptir. Daha az sıklıkla, bezler yuvarlaktır, endometrioid karsinomu andıran düzgün lüminal sınırları vardır ve solid bir büyüme paterni de mevcut olabilir. Sitolojik olarak belirgin nükleer pleomorfizm, makronükleoller ve bariz mitotik aktivite ile yüksek derecelidir. Seröz karsinomlar neredeyse değişmez bir şekilde mutant tip p53 immün boyanması gösterir ve tipik olarak p16 yaygın ekspresyonu vardır. ERBB2 (HER2) aşırı ekspresyonu bazen mevcuttur ve ER/PR boyanması değişkendir. Evre 3 endometrioid karsinomun aksine, PTEN, β -katenin, ARID1A ve MMR proteinleri için anormal boyanma çok nadirdir. Seröz karsinom mikst karsinomun bir bileşeni olabilir. Histolojik olarak belirsiz tümörlerde ve bazen POLE mutasyonlu karsinomlarda seröz benzeri özellikler bulunabilir.

Berrak hücreli karsinom, papiller, tübülokistik ve/veya solid arşitektürel paternler gösteren, berrak veya eozinofilik sitoplazmalı, değişken seviyede pleomorfik poligonal, küboidal, yassı veya hobnail hücreler içeren bir karsinomdur. Paternler genelde karışık olarak görülür [68]. Papillalar tipik olarak kısa, yuvarlak ve sıklıkla hyalinize stromaya sahiptir. Tübülokistik alanlar değişken şekilde konfluent glandlar ve kistler içerir. Tanı için berrak sitoplazma ya da hobnail hücreleri gerekli değildir [68, 69]. İmmünohistokimyasal olarak, vakaların sırasıyla %67-100'ünde, %56-93'ünde ve %75-88'inde HNF1 β , napsin A ve AMACR pozitifdir [70-73].

Endometriyumun andiferansiye karsinomu, belirgin hücre grubu diferansiasyonu göstermeyen malign epitelyal bir neoplazmdır. Mikroskopide lezyon lenfoma, plazmasitoma, yüksek dereceli endometrial stromal sarkom veya küçük hücreli karsinomu andıran belirgin bir yuva veya trabeküler arşitektür olmaksızın tabakalar halindedir ve nispeten uniform küçük-orta boyutta diskoheziv hücrelerden oluşur. Gland formasyonu yoktur; hücreler rabdoid morfolojide olabilir. Monomorfik andiferansiye karsinomların yaklaşık %40'ı ikinci bir diferansiye karsinom bileşeni içerir (dediferansiye karsinom), bu da çoğunlukla FIGO derece 1 veya 2 EEK'dir, ancak nadiren yüksek dereceli karsinom (örn. FIGO derece 3 EEK veya seröz

karsinom) ile birliktelik bildirilmiştir [74, 75]. İmmünohistokimyasal olarak keratin ve EMA nadiren pozitif, ER, PR ve PAX8 genellikle negatiftir. Vakaların üçte birinde SMARCA4 ekspresyon kaybı görülür [76].

Karsinosarkom, tipik olarak keskin bir şekilde yan yana bulunan malign epitelyal ve mezenkimal komponentlerden oluşur. Sarkom baskın tümörler vakaların %40-60'ında görülür [68]. Karsinomatöz bileşen çoğunlukla endometrioid veya seröz farklılaşma gösterir, ancak berrak hücreli ve andiferansiye karsinoma da rastlanabilir. Mezenkimal bileşen en sık spesifiye edilmemiş (NOS) yüksek dereceli sarkomdan oluşur, ancak heterolog bileşenler (rabdomyosarkom, kondrosarkom ve nadiren osteosarkom) görülebilir. Tümörlerin sırasıyla %30-45 ve %36-40'ında derin myometrial ve lenfovasküler invazyon mevcuttur [77, 78].

Nadir görülen tiplerden mezonefrik ve mezonefrik benzeri adenokarsinomlar tipik olarak çeşitli morfolojik paternler gösterir; luminal eozinofilik kolloid benzeri materyal içeren küçük bezler ve tübüller baskındır. Papiller, duktal, retiform, solid, içi arşitektürler birlikte görülebilir. Tümör hücreleri orta derecede atipik veziküler çekirdeklere sahiptir, sıklıkla açılanma veya üst üste binme gösterir. İmmünohistokimyasal ER, PR ile negatif, p53 ile wild tip boyanır. GATA3 ve TTF-1 pozitifdir [79, 80]. Primer endometrial skuamöz hücreli karsinomlar (SCC) diğer bölgelerde olduğu gibi özellikler gösterirler, ancak glikojenize epitelden oluşan ve geniş ekspansil invazyon paterni gösteren aldatıcı derecede salim bir görünüme sahip olabilirler [81]. Gastrik tip müsinöz karsinomlar, goblet hücreleri içerebilen müsin salgılayan epitelin oluşturduğu bezlerden oluşur. Çekirdekler tipik olarak düşük derecelidir [82]. Mikst karsinom, en az bir bileşenin seröz veya berrak hücreli olduğu; iki veya daha fazla ayrı histolojik tipten oluşan bir karsinomdur. En sık endometrioid ve seröz karsinom birlikteliği görülür [83].

Lenfovasküler invazyon vakaların %5-15'inde mevcuttur ve sıklıkla mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) invazyon paterni ve hatalı eşleşme onarım defekti (MMRd) ile ilişkilidir [84]. Tümöral hücre bulaşı ya da gecikmiş fiksasyon nedeniyle oluşan retraksiyon artefaktları LVİ'yi taklit edebilir ve dışlanmalıdır [85]. LVİ bölgesel lenf nodu tutulumu, lokal rekürrens ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur [86]. İncelemede tümör içeren lenfatik sayısına göre fokal veya yaygın olarak derecelendirilir. Tek odakta invazyon görmek fokal LVİ; 5 veya daha fazla odakta görmek yaygın LVİ olarak değerlendirilir.

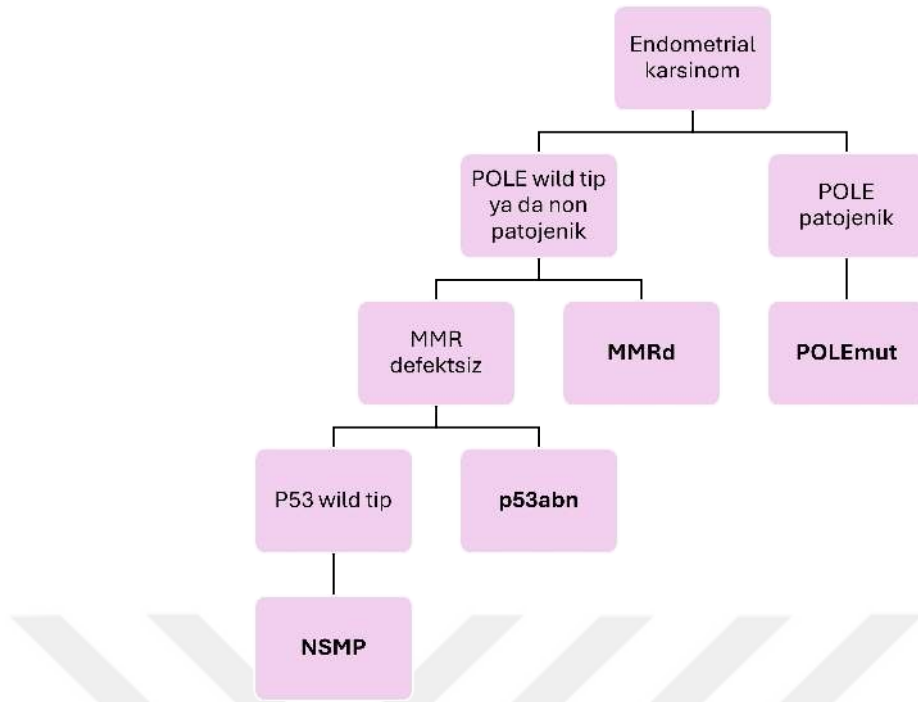
Tümör evrelemesinde 2 sistem kullanılır: Uluslararası Kansere Kontrol Birliği (UICC) TNM sınıflaması (Tablo 2.2) ve revize FIGO (2023) evrelemesi. FIGO cerrahi, TNM klinik ve/veya patolojik sınıflandırmaya dayanır. UICC sınıflamasına göre myometrial invazyon derinliği, servikal stromal, serozal ve adneksiyal tutulum T evresini değiştirir. Bölgesel lenf nodu tutulumunda (N evresi) pelvik lenf nodlarına metastaz N1, paraaortik lenf nodlarına metastaz N2 olarak kabul edilir. Uzak metastaz varlığı M evresini artırır.

Tablo 2.2. UICC (8. Baskı) endometrial karsinom için tümör evrelemesi.

T kategorisi	Tanım
T1	Tümör uterusu sınırlı,
T1a	Tümör endometriyuma sınırlı ya da myometrial invazyon <%50
T1b	Myometrial invazyon $\geq$ %50
T2	Tümör servikal stromaya invaze (uterusun dışına uzanımı olmadan)
T3	Tümör uterus dışına uzanıyor (gerçek pelvis dışına uzanımı olmadan)
T3a	Tümör seroza ya da adnekslere invaze
T3b	Tümör vajina ve/veya parametriumu invaze
T4	Tümör mesane ya da kolon mukozasına invaze

2.5.3 Moleküler alt tiplendirme

Patologlar geleneksel olarak sınıflandırılan EK'nin histolojik tipini ve derecesini tekrarlanabilir bir şekilde teşhis etmekte zorlanmaktadır; immünohistokimyanın eklenmesiyle bile uzman patologlar arasında fikir birliği olmadığı gösterilmiştir [87, 88]. Hasta yönetimi ve tedavi modalitesi tümörün derecesine göre belirlendiğinden yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuştur. Bu sebeple TCGA 2013 senesinde EK'leri moleküler olarak alt tiplere ayıran, güncel çalışmalarda daha sık kullanılan sınıflandırmayı önermiştir [21, 57]. Bu sınıflandırmaya göre; ultramutasyonlu polimeraz ϵ (POLE), hipermutasyonlu mikrosatellit instabil, somatik kopya sayısı yüksek ve somatik kopya sayısı düşük olmak üzere 4 alt grup mevcuttur. WHO bu 4 grubu sırasıyla POLEmut, MMRd, p53abn ve spesifik moleküler profili olmayan (NSMP) olarak adlandırmaktadır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. EK moleküler alt tiplerinde tanısal algoritma.

POLEmut (sıklığı: %5-15), POLE genindeki patojenik ekzonükleaz alanı mutasyonları (tipik olarak P286R veya V411L) ile karakterizedir, kusurlu DNA düzeltmesi (proofreading) nedeniyle ultra yüksek tümör mutasyon yüküne (>100 mutasyon/Mb) yol açar [89]. Histopatolojik incelemede tipik olarak yüksek dereceli endometrioid morfoloji görülür ancak atipik (tümör dev hücreleri) özellikler gösterebilir. Belirgin tümör infiltre eden lenfositler (TIL'ler) ve tersiyer lenfoid yapılar (TLS) yaygındır [90]. İmmünohistokimyasal olarak %20'sinde MMR protein kaybı, %20'sinde p53 anormal görülmüştür [91]. Yüksek dereceli histolojiye rağmen, POLEmut tümörleri mükemmel bir prognoza sahiptir (5 yıllık sağkalım >%90), erken evre ve genç hastada genellikle adjuvan tedavinin dozunun azaltılmasına imkan verir [92].

MMRd (sıklığı: %20-30), somatik MLH1 promotor metilasyonu (%70) veya Lynch sendromu (germline mutasyonlar, %30) yoluyla MMR proteinlerinin (MLH1/PMS2 veya MSH2/MSH6) kaybından kaynaklanır. Hiper yüksek tümör mutasyon yüküne sebep olur (>10 mutasyon/Mb) [93]. Genellikle MELF invazyon paternine sahip yüksek dereceli endometrioid morfolojidedir. Yoğun intraepitelyal CD8+ TIL'ler ve yaygın LVİ ile ilişkilidir [94]. Orta derecede prognoza sahiptir ve Lynch taraması zorunludur [95]. İmmün kontrol noktası (checkpoint) inhibitörlerine (pembrolizumab) yanıt verebilir [96].

p53abn (sıklığı: %10-25), TP53 mutasyonları (missense/nonsense) veya allel kaybı ile tanımlanır, İHK'da anormal p53 boyanmasına yol açar (mutant veya null patern). Yüksek kromozomal instabilite gösterir [97]. Histolojik olarak her tipte görülebilir ve yüksek derecelidir. Belirgin nükleer pleomorfizm, yüksek mitoz ve yaygın LVİ izlenir [98]. %20-25'inde Her2 amplifikasyonu görülür [99]. Kötü prognozludur (5 yıllık sağkalım <%50) ve agresif tedavi gereklidir (kemoterapi ve Her2 hedefli terapi) [100].

NSMP (sıklığı: %30-60), POLE, MMRd veya TP53 mutasyonları mevcut değildir. Genellikle PTEN, PIK3CA veya CTNNB1 mutasyonlarını barındırır. Düşük tümör mutasyon yüküne sahiptir [101]. Histopatolojik olarak skuamöz metaplazi, glandüler farklılaşma ve ER/PR pozitifliği ile düşük dereceli endometrioid morfolojidedir [102]. Olumlu ancak heterojen prognoza sahiptir. Hormon tedavisi fertilitenin korunması için etkili olabilir [101]. Moleküler alt tipler ve klinikopatolojik özellikleri Tablo 2.3'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Moleküler alt tipler ve klinikopatolojik özellikleri.

Moleküler Alt Grup	Anahtar Alterasyonlar	Histopatoloji	Klinik Özellikler	Prognoz	Hedefli Terapi Seçenekleri
POLE-ultramutasyonlu	POLE ekzonükleaz bölge mut. (P286R, V411L)	Endometrioid (G1-G3)	Genç hastalar	Mükemmel	İmmünoterapi (yüksek TMB)
	Ultra-yüksek tümör mutasyon yükü (TMB)	Genelde yüksek dereceli morfoloji	Lenfosit-zengin tümör mikroçevresi		
MSI-H (Hipermutasyonlu)	MMR eksikliği (MLH1/PMS2 metilasyon veya mutasyonları)	Endometrioid (G1-G3)	Lynch sendromu ilişkili (%20-30)	Orta	PD-1 inhibitörleri (pembrolizumab)
	Mikrosatellit instabilite (MSI)	TİL'ler	İleri yaş, obezite		
Kopya sayısı düşük (NSMP)	CTNNB1 mutasyonları (Wnt yolağı)	Endometrioid (G1-G2)	Hormon reseptör pozitif (ER/PR+)	İyi	Hormonal terapi
	PTEN, PIK3CA, KRAS mutasyonları	Düşük dereceli, glandüler arşitektür	Erken evre hastalık		PI3K/AKT/mTOR inhibitörleri
Kopya sayısı yüksek (p53abn)	TP53 mutasyonları (aberran p53 İHK)	Seröz, berrak hücreli, G3 endometrioid	İleri yaş, agresif prezentasyon	Kötü	PARP inhibitörleri
	Kromozomal instabilite (CCNE1 amplifikasyonu)	Yüksek dereceli, difüz büyüme	Yüksek metastaz riski		Her2 hedefli terapi

2.6 Prognoz

Evre 1 endometrial kanseri olan hastalar için 5 yıllık sağkalım oranı %95'in üzerindedir ve hastaların %80'inden fazlası hastalık sürecinin erken dönemlerinde teşhis edilir. EK genel olarak iyi bir prognoza sahiptir, ancak bazı moleküler alt tipler diğerlerine göre daha iyi sağkalım oranlarına sahiptir [55]. POLE moleküler alt tiplerinde endometrial kanseri olan hastaların 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı %98 iken, metastaz için yüksek riskli p53abn alt tiplerinde bu oran %46,6'dır. MMRd ve NSMP alt tiplerine sahip hastaların 5 yıllık nüksüz sağkalım oranı sırasıyla %77,1 ve %74,4'tür. Bununla birlikte, 2020 yılında yapılan bir çalışmanın sonuçlarına göre, metastatik veya rekürren hastalığı olan kadınlar için sonuçlar genellikle kötüdür ve kemoterapiyi takiben genel sağkalım yaklaşık 15 aydır [103].

En belirleyici prognostik faktör tümör evresidir. Evreleme için histerektomi materyalinin patolojik incelenmesi gerekmektedir [104]. Revize edilmiş FIGO evreleme sistemi, prognoz ve tedavi planlaması ile ilişkili her evre için tümör özelliklerini belirgin bir şekilde netleştirmiş, Kanseri Genom Atlası'ndan elde edilen moleküler analiz verilerini sınıflamaya dahil etmiştir (Tablo 2.4). Evreleme ile birlikte yeni moleküler alt tipler cerrahi, radyasyon ve sistemik tedavilere rehberlik edebilir. Tümör derecesi, histolojik tip, lenfovasküler invazyon ve moleküler alt tip evrelendirmeye yardımcı olmak ve prognozu belirlemek için kullanılır [105].

Tablo 2.4. Revize FIGO evreleme sistemi.

Evre	Tümör Özellikleri
I	Uterus ve overe sınırlı hastalık
IA	•Endometriuma sınırlı hastalık, ya da agresif olmayan histolojik tiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda <%50 myometrial invazyon, ya da iyi prognozlu hastalık •IA1: Endometrial polibe sınırlı hastalık, ya da endometriuma sınırlı hastalık •IA2: Agresif olmayan histolojik tiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda <%50 myometrial invazyon •IA3: Uterus ve overde sınırlı olan düşük dereceli endometrioid karsinomlar
IB	Agresif olmayan histolojik tiplerde LVI olmayan ya da fokal olan olgularda ≥%50 myometrial invazyon
IC	Endometrial polibe ya da endometriuma sınırlı, agresif histolojik tiplerde hastalık
II	Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stromal invazyon, ya da aşıkâr LVI, ya da myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler
IIA	Servikal stromal invazyon
IIB	Aşıkâr (substantial) LVSI
IIC	Myometrial invazyonu olan agresif histolojik tipler
III	Herhangi histolojik tipte lokal ve/veya bölgesel tümör yayılımı,
IIIA	Uterin seroza, adneks ya da her ikisinin tutulumu; direk invazyon ya da metastaz •IIIA1: Over ya da fallop tüpü yayılımı, evre IA3 dışında kalan olgular •IIIA2: Uterin subseroza tutulumu, ya da uterin seroza invazyonu
IIIB	Vajen ve/veya parametrial tutulum ya da metastaz, pelvik periton tutulumu •IIIB1: Vajen ve/veya parametriuma direk invazyon ya da metastaz •IIIB2: Pelvik periton tutulumu
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı •IIIC1: Pelvik lenf nodu metastazı (IIIC1i/IIIC1ii: mikro/makrometastaz) •IIIC2: Paraaortik lenf nodu metastazı ± Pelvik lenf nodu metastazı (IIIC2i/IIIC2ii: mikro/makrometastaz)
IV	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozası tutulumu
IVB	Abdominal peritoneal metastaz, pelvis dışı intraperitoneal karsinomatozis
IVC	Renal damarlar üzerindeki herhangi bir ekstra veya intraabdominal lenf noduna metastaz dahil olmak üzere akciğerler, karaciğer, beyin veya kemige uzak metastaz

Moleküler alt tipteninin endometrial karsinom prognozunu tahmin etmede getirdiği yeniliklere rağmen histolojik tip ve histolojik derece hala büyük öneme sahiptir. Düşük dereceli EEK'lerin (G1-G2) 5 yıllık sağkalım oranı %85'in üzerindedir [4]. Derece 3 EEK'lerin genel olarak seröz benzeri kötü gidişe sahip olduğu bilinse de moleküler POLEmut grubunun keşfiyle prognoz bakımından heterojen bir popülasyona sahip olduğu söylenebilir [65]. Non-EEK histolojik tipler agresif gidişlidir ve 5 yıllık sağkalım %50'nin altındadır [106].

patoloji raporunda belirtilmelidir. Uterin serozal tutulum, myometriyumun tüm kalınlığı boyunca infiltrasyon göstererek fibrotik bağ dokusu veya mezotelyuma ulaşan tümör olarak tanımlanmalıdır. Aynı şekilde adneksiyel tutulum da tümör evresini pT3a'ya yükseltir ve hasta sağkalım oranı %75'tir [104]. Over kaynaklı senkron tümörlerden ayrı değerlendirilmelidir.

Yaygın LVİ (>5 damar tutulumu) nodal metastaz, uzak rekürrens ve kötü sağkalım ile yakından ilişkilidir [110]. Lenf nodu metastazı en güçlü prognostik faktörlerdendir ve düşük dereceli tümörlerde uzak rekürrensi tahmin edebilir [111]. Pelvik lenf nodu tutulumu (N1) 5 yıllık sağkalımı %60'a düşürmektedir [112]. Paraaortik lenf nodu tutulumunda (N2) ise bu oran %40'ın altına düşmektedir [113].

Güncel prognostik faktörler arasında olmayan immünohistokimyasal L1CAM pozitifliği (%10'dan fazla boyanma) agresif histolojik tipler, ileri evre, uzak metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili bulunarak potansiyel prediktif faktörler arasında sayılmaktadır [13].

2.7 Risk grupları ve Tedavi

Yönetim; kanser evresi, histolojik alt tip, hastanın yaşı, komorbiditeler ve gelecekteki doğurganlık isteği dahil olmak üzere hastanın ve endometrial neoplazmin spesifik özelliklerine göre bireyselleştirilmeli ve hasta ile onkologları ve patologları içeren bir ekip arasında tartışılmalıdır. Bu karakteristik özellikler aynı zamanda hastanın genel hastalık riskinin belirlenmesine yardımcı olarak yönetim önerilerine rehberlik eder. ESGO/ESTRO/ESP rehberleri hastalık riskini sınıflandırmak için çeşitli risk grupları tanımlamıştır [114].

Düşük riskli hastalık; endometrioid tip, derece 1-2, myometrial invazyonu %50'den düşük (evre 1a), fokal veya yaygın lenfovasküler invazyonu olmayan MMRd veya NSMP ya da POLEmut evre 2 ve daha düşük evreli tümörleri kapsar. Orta riskli hastalık; endometrioid tip, derece 1-2, myometrial invazyonu %50'den fazla, fokal LVİ ya da servikal stromal invazyon izlenen (evre 2) NSMP veya MMRd tümörler veya daha düşük evreli hastalığı içerir. Orta-yüksek riskli grupta; endometrioid tip, derece 3, %50'den az myometrial invazyon gözlenen, endometrioid tip, derece 1-2, yaygın LVİ izlenen ya da uterusu sınırlı kalmış p53abn tümörler bulunmaktadır. Yüksek riskli grupta ise endometrioid tip, derece 3, myometrial invazyonu %50'den fazla ya da non-endometrioid histolojik tipler ya da

evre 3-4 hastalık bulunmaktadır. İleri evre uzak metastaz yapmış hastalık evre IVb anlamına gelir [114].

Uterusa lokalize EK'nin primer tedavisi cerrahidir. Genellikle minimal invaziv yöntemle TH+BSO yapılmaktadır. Cerrahi evreleme adjuvan terapi ihtiyacını belirlemek için yapılmaktadır [103]. Uterus tipik olarak cerrahi sırasında patolojiye gönderilir, makroskopik olarak ve frozen kesit ile değerlendirilir. Nodal tutulumu belirlemek için lenf nodları değerlendirilmelidir. FIGO, lenf nodu metastazını değerlendirmek için tüm hastalarda sentinel lenf nodu biyopsisini önermektedir. Orta-yüksek ve yüksek riskli hastalığı olan hastalarda, cerrahi evreleme için lenfadenektomi veya sentinel lenf nodu biyopsisi yapılabilir [105]. Sitoloji için periton yıkamaları alınabilir, ancak bu artık evreleme kılavuzlarının bir parçası değildir [51]. ESMO-ESGO-ESTRO konsensus konferansı, peritoneal yayılım ve omental metastazların sık birlikteliği nedeniyle evre 1 uterin seröz karsinomun cerrahi tedavisinde omentektomiye önermiştir ve daha sonra rapor edilen 218 non-endometrioid endometrial karsinomlu bir seride %44'ü okült olmak üzere %15 omental metastaz saptandığı bildirilmiştir [115]. Histerektomi tek başına evre 1, düşük riskli EK tedavisinde %95 oranında nüksüz, 5 yıllık sağkalım sağlar ancak yüksek risk faktörlerine sahip olguların tedavisinde adjuvan terapinin yeri olabilir [116].

Bir diğer tartışmalı konu ise klinik olarak uterusa sınırlı endometriyal kanser için histerektomi yapıldığında over konservasyonunun düşünülüp düşünülmeceğidir. Bir çalışmada, EK nedeniyle TH+BSO veya over korunarak histerektomi ve/veya ardından salpingo-ooforektomi yapılan 24 ila 45 yaş arası genç kadınların %25'inde eşlik eden over maligniteleri tanımlanmıştır [117]. Ancak, 45 yaşından genç kadınlarda endometriyumla sınırlı 2. ve 3. derece EK'lerin incelendiği 849 hastalık bir başka çalışmada, sırasıyla TH+BSO ve over koruyucu histerektomi yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %94,8 ve %93,8 bulunmuştur [118]. Bu nedenle, evre 1A, derece 1 endometrioid tip kanseri olan ve doğurganlığın korunmasını isteyen kadınlarda overlerin korunması bir seçenek olabilir; ancak kalıtsal over kanseri riski olan bireylerde (BRCA pozitif veya Lynch sendromu) önerilmez [103].

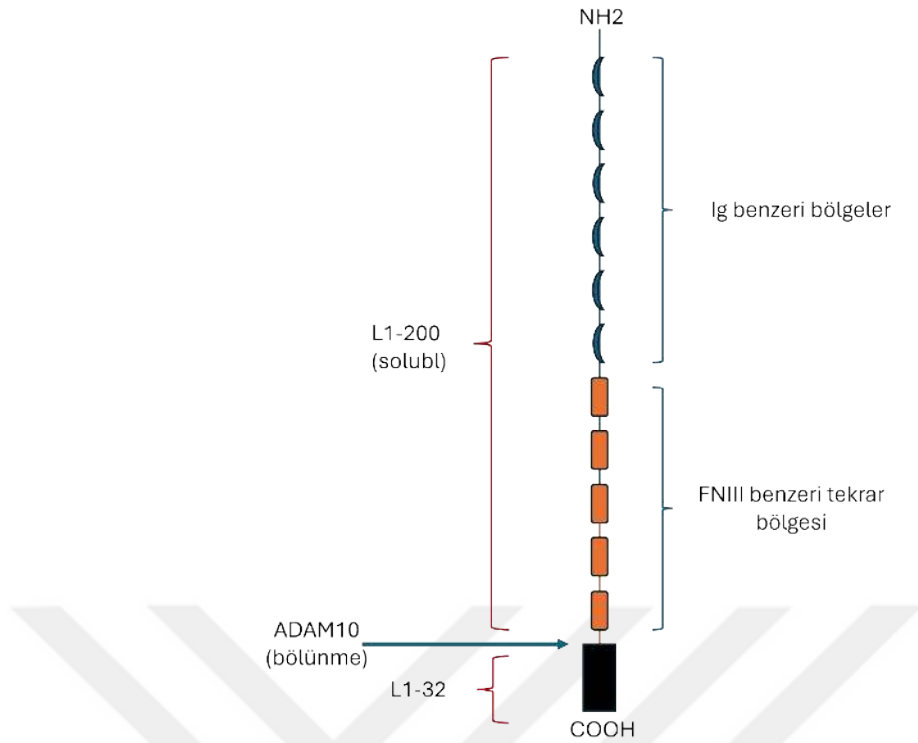
Adjuvan radyoterapi, orta riskli EK'li kadınlarda lokal nüks riskini önemli ölçüde azaltabilmektedir. Tüm pelvis eksternal ışın radyasyon tedavisi (EBRT) ve vajinal brakiterapi (VBT), adjuvan radyoterapi uygulamak için kullanılabilir [55]. Yüksek orta riskli hastalarda adjuvan radyoterapiye karboplatin ve paklitaksel

oluşan kemoterapi eklenmektedir [55, 103]. Yüksek riskli hasta grubunda sistemik kemoterapiye ek olarak hedefe yönelik terapi (trastuzumab) ya da immünoterapi uygulanabilmektedir [55].

2.8 Hücre Adezyon Molekülleri ve Endometrial Karsinom İlişkisi

2.8.1 L1 hücre adezyon molekülü

L1 hücre adezyon molekülü (L1CAM) sinir sisteminin gelişiminde ve tümörögenizde önemli bir role sahiptir [9-12]. Sinir sisteminde bir hücre adezyon molekülü olarak keşfedilmiştir [119]. Fonksiyonu hakkındaki bilgiler nörobilim alanındaki çalışmalardan gelmektedir. L1CAM immünglobulin (Ig) süper ailesinden bir transmembran glikoproteinidir, altı Ig benzeri alan, beş fibronektin tip III (FNIII) benzeri tekrar bölgesinden ve bunu izleyen transmembran bölgesi ile yüksek oranda korunmuş bir sitoplazmik kuyruktan oluşur [120] (Şekil 2.3). Transmembran bölgesi 25. ekzon tarafından kodlanır ve karboksiterminal sitoplazmik bölgesi 26, 27 ve 28. ekzonlar tarafından kodlanır. L1CAM ADAM10 ile yapısal olarak bölünür, bu bölünme çözünür bir ektodomain ve membrana bağlı 32kDa fragmanının (L1-32) serbest bırakılmasıyla sonuçlanır. L1-32 ayrıca bir γ -sekretaz tarafından işlenerek L1CAM'in intraselüler alanının (L1-ICD) salınmasına yol açar. L1-ICD, L1CAM'e bağlı genlerin düzenlenmesinde rol aldığı nükleusa transfer olur [121].



Şekil 2.3. L1CAM'in kimyasal yapısı ve temel fiziksel işlevi.

L1CAM hücre-hücre adezyonu, migrasyon ve invazyon ile ilişkilidir [122]. EK gibi birçok başka kanserde invaziv yayılım paterninin oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Çeşitli integrinler ve büyüme faktörü reseptörleri ile etkileşime girerek epitelyal-mezenkimal geçişi (EMT) teşvik etmektedir. Bu sebeple tümör yayılımına ve dolayısıyla metastazlara zemin hazırlar [17, 122]. Hem EMT regülatörlerinin (Slug) hem de Wnt sinyal regülatörlerinin (β -katenin) L1CAM transkripsiyonunu düzenlediği gösterilmiştir [123].

Çalışmalar L1CAM'in endometrial karsinomda da hem EMT hem de Wnt sinyal yolağında değişikliklere sebep olduğunu göstermektedir. Daha önceden L1CAM'in bir çalışmada myometrial invazyon derinliği ve LVİ ile; bir başka çalışmada ise uzak metastaz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu belirtilmiştir [5, 9]. EK'de overekspresyonu (%10'dan fazla nükleer boyanma) agresif klinik gidiş, non-endometrioid histoloji ve kötü prognozla alakalı bulunmuştur [13, 16, 97]. LVİ ile yakın ilişkili olduğundan lenf nodu metastazlarını kolaylaştırdığı ve bu sebeple kötü prognozu ön görmede bağımsız potansiyel prediktör olduğundan bahsedilmektedir [9, 124]. Tümör hücrelerinde %10'dan fazla membranöz boyanma adjuvan terapiyi hak eden yüksek riskli hastaları belirlemekte yardımcı olabilir [97].

2.8.2 Beta-katenin

β -katenin (beta-katenin) olarak da bilinen katenin beta-1, insanlarda CTNNB1 geni tarafından kodlanan, hücre-hücre adezyonu ile gen transkripsiyonunun düzenlenmesi ve koordinasyonunda yer alan çift fonksiyonlu bir proteindir. Normal hücrede e-kadherin ile birlikte membran bütünlüğünü sağlar (Şekil 2.4) [15]. β -katenin'in mutasyonları ve aşırı ekspresyonu, hepatoselüler karsinom, kolorektal karsinom, akciğer kanseri, malign meme tümörleri, ovaryen ve endometrial kanser dahil olmak üzere birçok kanserle ilişkilidir [125].

β -Catenin, hücre proliferasyonu, diferansiasyonu ve adezyonunu düzenleyen Wnt sinyal yolağının önemli bir bileşenidir [14]. Endometrial kanserde, özellikle düşük dereceli endometrioid karsinomlarda β -katenin disregülasyonu yaygındır [126]. EEK'lerin yaklaşık %15-40'ı CTNNB1 geninde aktive edici mutasyonlar barındırır ve bu da β -katenin'in nükleer/sitoplazmik birikimine yol açar [127]. Nükleer β -katenin, MYC ve CCND1 (siklin D1) gibi onkogenlerin ekspresyonunu destekleyen transkripsiyonel bir ko-aktivatör olarak hareket eder [128]. APC veya AXIN'in inaktivasyonu (EEK'de nadir) veya aktive edici CTNNB1 mutasyonları Wnt yolağı aktivasyonuna neden olarak tümörögeneze katkıda bulunur [129].

İmmünohistokimyasal olarak, nükleer β -katenin boyanması skuamöz moruler metaplazi ve düşük dereceli EEK ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [15]. Yaygın nükleer/sitoplazmik β -katenin boyanması, EEK'yi tipik olarak Wnt yolağı değişiklikleri içermeyen seröz karsinomdan ayırt etmeye yardımcı olur [85].

İlginç bir şekilde, bazı çalışmalar Wnt/ β -katenin sinyalinin dolaylı olarak L1CAM ifadesini düzenleyebileceğini öne sürmektedir, ancak bu ilişki halen araştırılmaktadır [17]. Literatürde endometrial karsinomda L1CAM up regülasyonunun β -katenin ve TGF β / SLUG tarafından indüklendiği belirtilmiştir [123]. Dahası L1CAM'in Wnt/ β -katenin sinyalizasyon yolağının hedef geni olabileceği, çekirdekte β -katenin birikiminin L1CAM ile aynı konumu gösterdiği bildirilmiştir [130]. Pfeifer ve arkadaşları L1CAM geninin, L1CAM'in transkripsiyonel düzenlenmesinde rol oynayan Slug ve β -katenin olmak üzere işlevsel olarak aktif 2 promotöre sahip olduğu bir araştırma çalışması yürütmüştür [123]. Bu proteinler aynı zamanda EMT regülasyonunda görevli olduğundan L1CAM ve β -katenin birbirleriyle ilişkili olabilir [131].



Şekil 2.4. Normal endometriyumda membranöz β -katenin boyanması (x10).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan onay aldı ve Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu Başkanlığı tarafından 20240622 numaralı proje ile desteklendi.

3.1 Olgu Seçimi ve Klinikopatolojik Parametrelerin Belirlenmesi

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinde, Ocak 2013- Aralık 2023 tarihleri arasında evreleme cerrahisi (Total abdominal histerektomi ve/veya bilateral/unilateral salpingooferektomi, +/-pelvik +/-paraaortik lenf disseksiyonu, peritoneal yıkama sıvısı, omentum örnekleme) uygulanmış, patolojik incelemesi sonucu endometrioid endometrial karsinom tanısı almış toplam 141 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulara ait yaş, hastalığın evresi, lenf nodu metastazı durumu, operasyon tarihi, nüks tarihi, ölüm tarihi verileri hastane veritabanında (Nucleus 2.0) bulunan anamnez ve fizik muayene bulgularından elde edildi. Hastalığın evresi 2023 International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO) evreleme sistemine göre belirlendi. Olguların risk grupları tümöral evrelerine göre düşük risk, düşük-orta risk, orta-yüksek risk ve yüksek risk olmak üzere dört ana grupta incelendi. Genel sağkalım ve takip süresi hastalığın tanı konduğu tarihten itibaren son kontrol veya ölüm tarihine kadar geçen süre, hastalıksız sağkalım ise tanı konduğu tarihten itibaren nüks tarihine kadar olan süreye göre hesaplandı. Nüks tipleri pelvik ve uzak (pelvis dışı) nüks olarak tanımlandı.

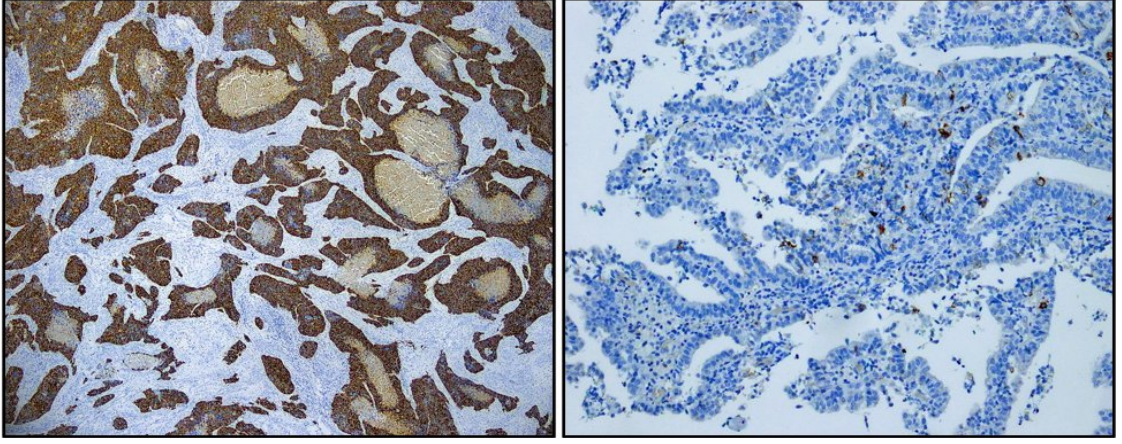
Tıbbi Patoloji arşivinden, vakalara ait raporlama sırasında kullanılan Hematoksilen-Eozin (HE) kesitleri çıkarıldı. Var olan hazır preparatlardan histolojik tanı, histolojik derece, myometrium invazyon varlığı/derinliği, lenfovasküler invazyon ve servikal stromal invazyon varlığı yeniden değerlendirildi. Preparatlar arasından tümör hacmi en uygun olan, fiksasyon ve takip kalitesi en yüksek; varsa myometrial invazyonun en derin, lenfovasküler invazyonun en yaygın olduğu lamaların parafin blokları seçildi.

3.2 İmmünohistokimyasal analiz

Formalinle fikse parafine gömülü bloklardan 4 µm kalınlığında kesitler alındı. Kesitlere üretici firmanın prosedürü takip edilerek İHK yöntemi ile L1CAM (CD171, klon: 14.10, titre 1:100, fare monoklonal antikoru, San Diego, USA) ve beta katenin (catenin-β, klon: β -catenin-1, titre 1:40, fare monoklonal antikoru, Santa Clara, USA) uygulandı. İmmünohistokimyasal işlem Ventana BenchMark Ultra (Ventana Medical System Inc. USA) cihazı aracılığıyla gerçekleştirildi. L1CAM antikoru için boyama protokolü CC1 (Cell Conditioning 1) için 64 dakika, preperoksidaz inhibisyonu ve primer antikor inkübasyonu için 37°C'de 92 dakikadır. Beta katenin antikoru için boyama protokolü CC1 (Cell Conditioning 1) için 36 dakika, preperoksidaz inhibisyonu ve primer antikor inkübasyonu için 37°C'de 52 dakikadır. Protein ekspresyonunu saptamak için 3,3-diaminobenzidine (DAB) ve Optiview DAB İHK tespit kiti kullanıldı. Boyama sonrası %99 derişimdeki alkol ile artefaktlar giderildi, 15 dk etüvde kuruma sonrası lamalar film ile kapatıldı.

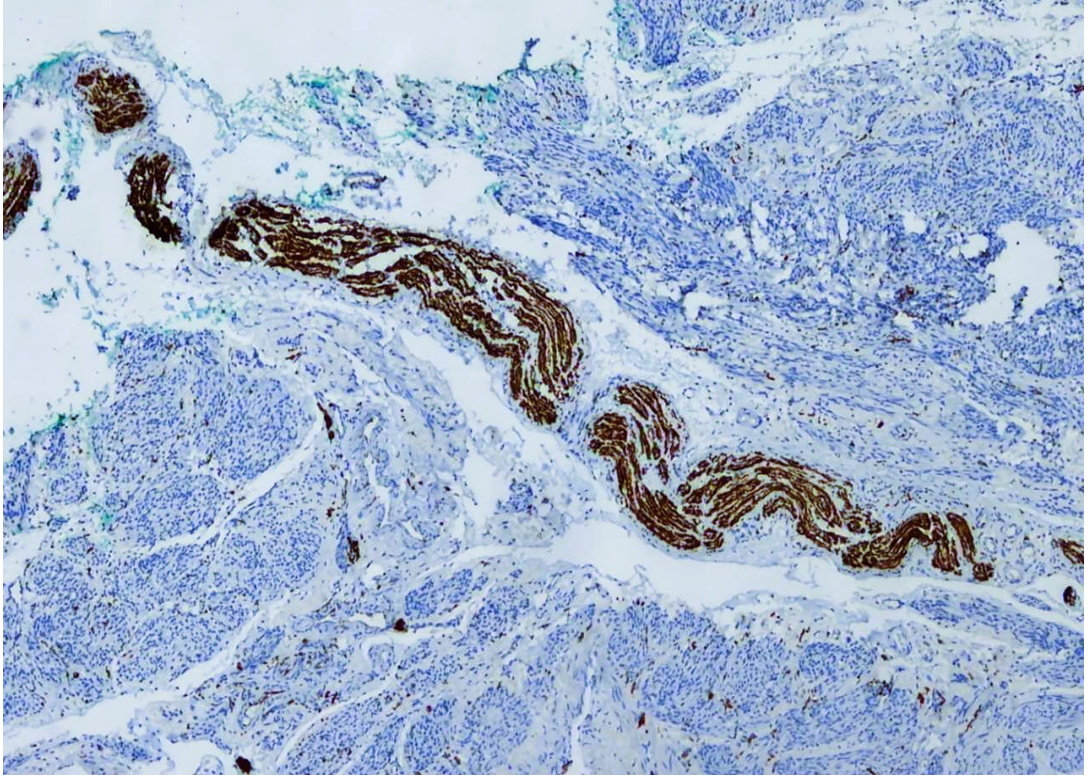
3.3 L1CAM ve β-catenin İmmün Lamalarının Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal değerlendirme çok başlı ışık mikroskopunda hastaların klinik bilgilerine bakılmadan kör değerlendirme ile yapıldı. Tümör hücrelerinin L1CAM ve beta-katenin ile boyanması, dokudaki yoğunluğuna ve dağılımına göre ayrı ayrı değerlendirildi. Tümör içindeki pozitif membranöz L1CAM boyanma yüzdesi %0 (skor 0), <%10 (skor 1), >%10 (skor 2) olarak gruplara ayrıldı. Skor 0 alan olgular negatif, skor 1 ve 2 alan olgular pozitif olarak kabul edilip, yapılan istatistiksel analizde negatif ve pozitif iki grup karşılaştırıldığında, tüm parametreler ile anlamlı ilişki saptanmadığı için bu skora çalışma değerlendirmesine dahil edilmedi. Literatürde bulunan daha önceki çalışmalara dayanarak L1CAM için %10'dan fazla membranöz boyanma pozitif, %10'un altındaki membranöz boyanma negatif kabul edildi (Şekil 3.1) [131].

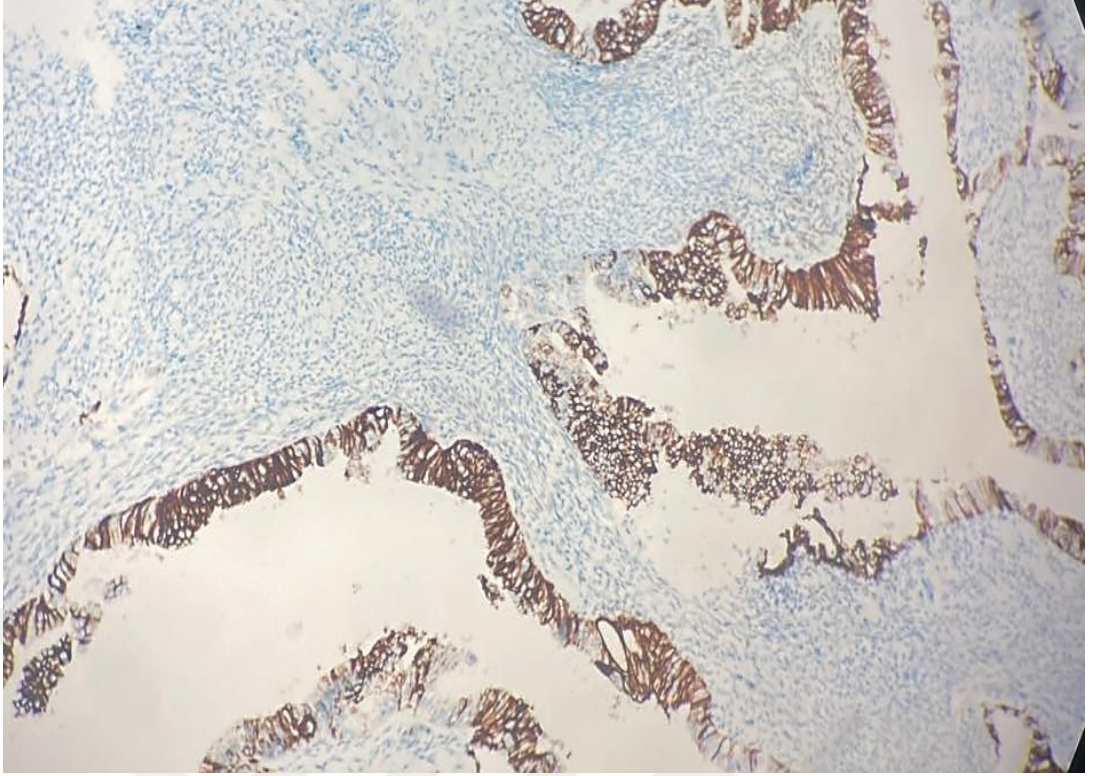


Şekil 3.1. Endometrial karsinomda pozitif ($>10\%$) ve negatif ($<10\%$) L1CAM boyanması (x20, x100).

Myometriyumda bulunan periferik sinirler iç pozitif kontrol olarak belirlendi (Şekil 3.2). L1CAM antikoru ile pozitif boyanması ispatlanmış seröz over karsinomu olgusu, her 4 lamda bir antikorun çalışırılığını ispatlamak için dış kontrol olarak kullanıldı (Şekil 3.3).

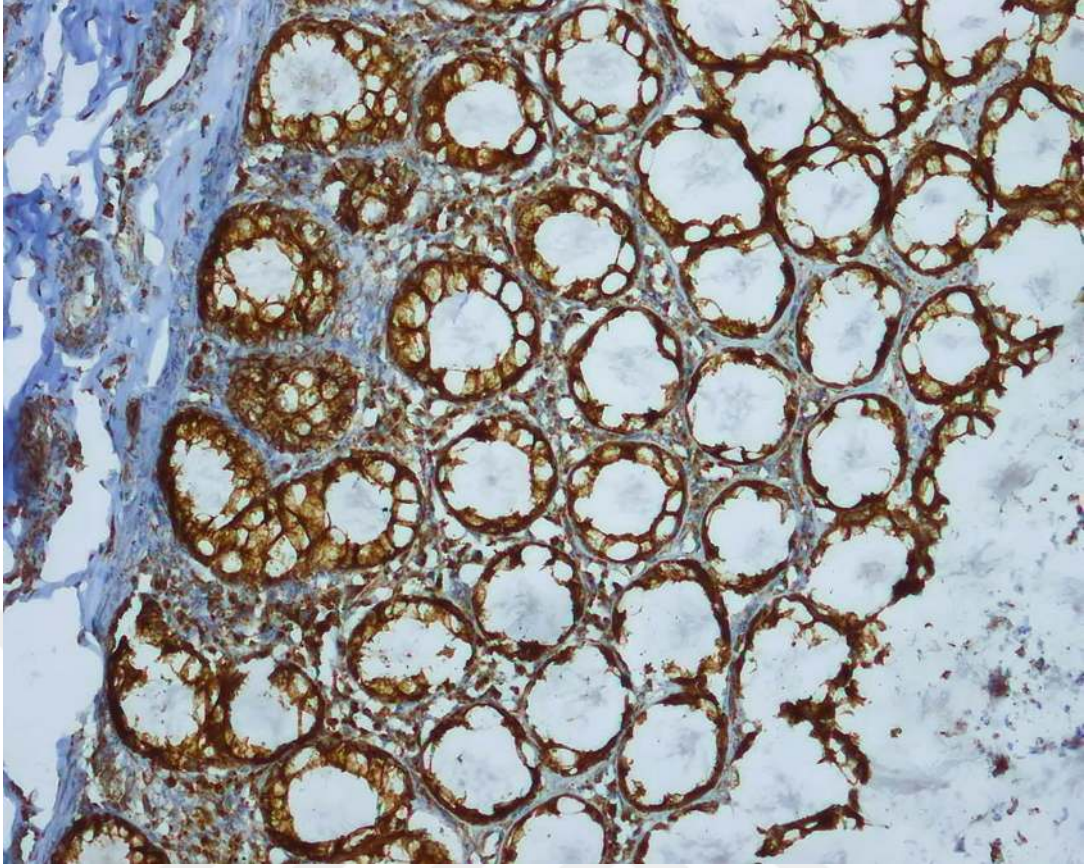


Şekil 3.2. İç kontrol olarak myometriyumda bulunan periferik sinirin L1CAM pozitifliği (x4).



Şekil 3.3. Dış kontrol olarak kullanılan over seröz karsinomunda L1CAM pozitifliği (x20).

Beta katenin antikoru ile tüm tümöral hücrelerde membranöz boyanma görülürken, membranöz ve nükleer boyanmanın beraber görüldüğü olgular pozitif, nükleer boyanma görülmeyen olgular negatif olarak belirlendi. Dış kontrol olarak her 4 lamda bir kolon dokusu kullanıldı (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Dış kontrol olarak kullanılan kolon dokusunda Beta katenin pozitifliği (x100).

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 27 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren niceliksel iki grup değerlendirmelerinde Student t-test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher Freeman Halton testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı.

Genel nüksüz sağkalım değerlendirmelerinde Kaplan Meier analizi ve Log Rank testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

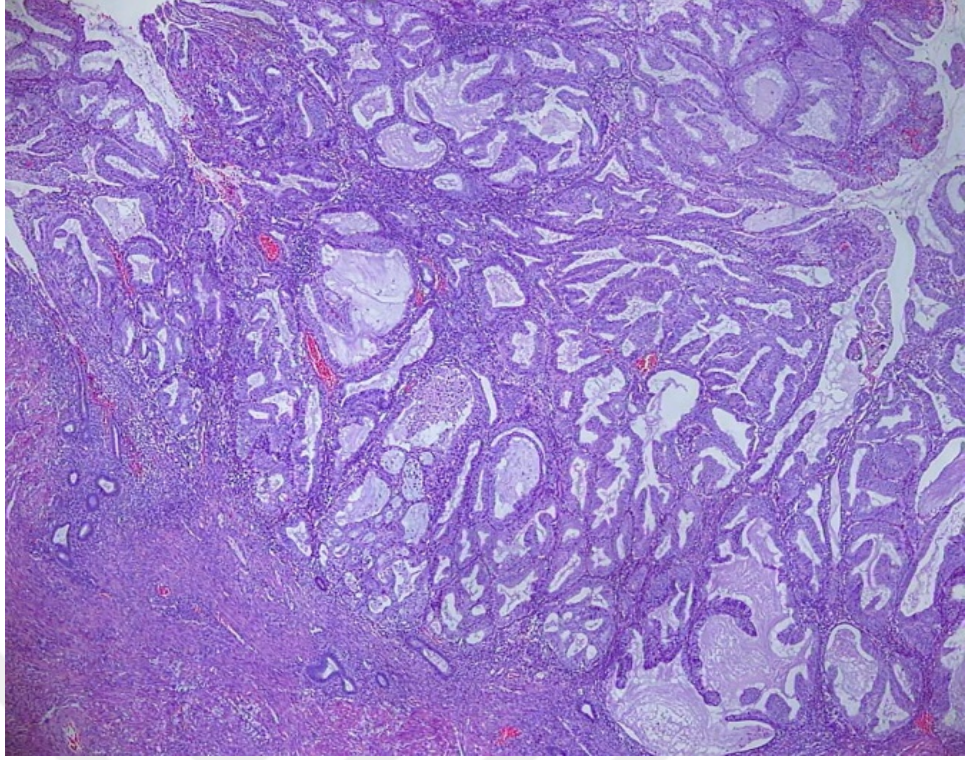
4.1 Demografik ve Klinikopatolojik özellikler

Çalışmaya dahil edilen endometrioid tip endometrial karsinom tanısı almış toplam 141 kadın hastanın yaş dağılımı 35 ile 85 arasında olup; medyan değer 59'du. Olguların demografik ve klinikopatolojik özelliklere göre dağılımı Tablo 4.1'de özetlendi.

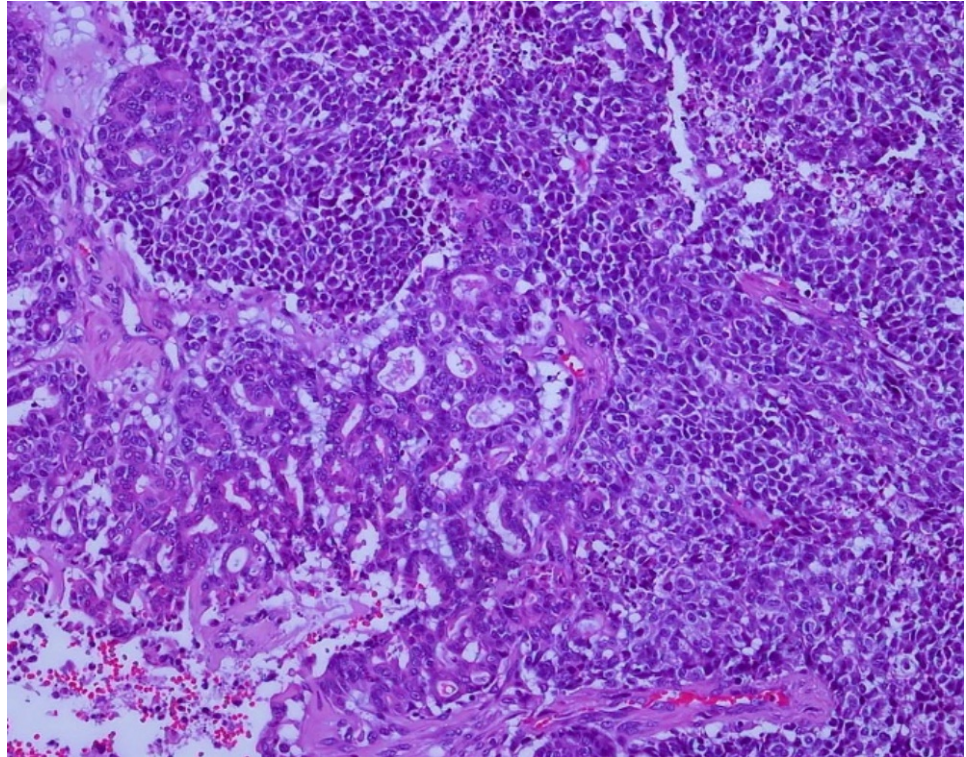
Tablo 4.1. Demografik ve klinikopatolojik özelliklerin dağılımları.

		n (%)
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	58,71±9,51
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	59 (35-85)
Derece	Derece 1	34 (24,1)
	Derece 2	92 (65,2)
	Derece 3	15 (10,6)
Myometrial invazyon	<%50	85 (60,3)
	≥%50	56 (39,7)
Servikal stromal invazyon	Yok	126 (89,4)
	Var	15 (10,6)
FIGO Evre	Evre 1	93 (66)
	Evre 2	30 (21,3)
	Evre 3 ve 4	18 (12,8)
Risk grubu	Düşük	81 (57,4)
	Düşük-orta	42 (29,8)
	Orta-yüksek	13 (9,2)
	Yüksek	5 (3,5)

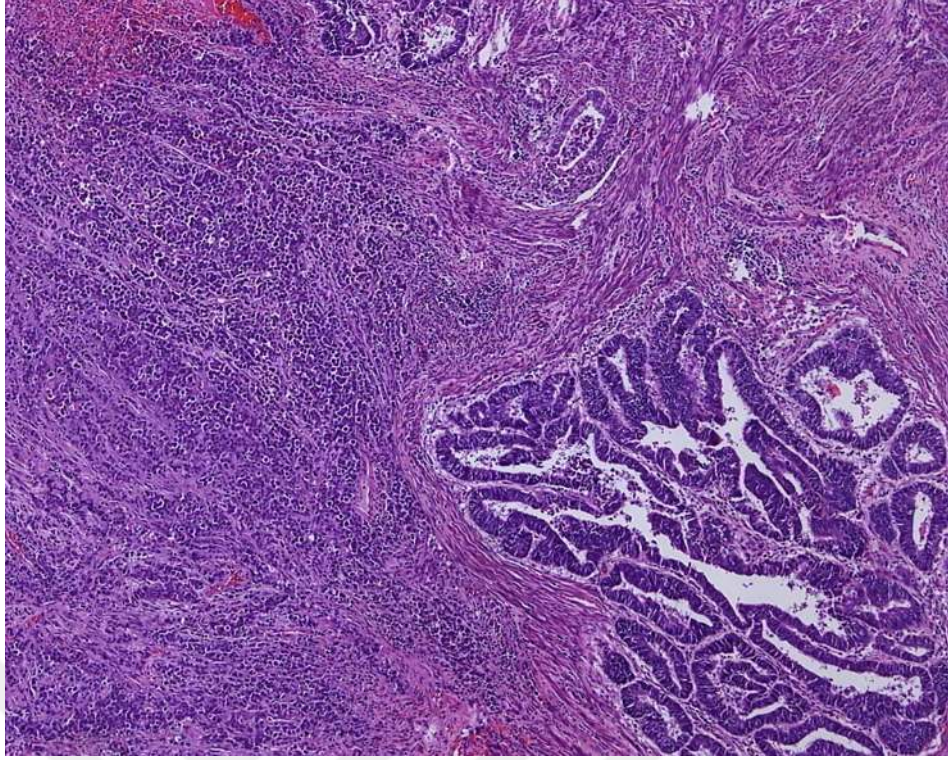
Olguların %24,1'i (n=34) derece 1, %65,2'si (n=92) derece 2 ve %10,6'sı (n=15) derece 3'tür. Derece dağılımları olguların H&E kesitleri incelenerek belirlenmiştir (Şekil 4.1-Şekil 4.3).



Şekil 4.1. Derece 1 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x20) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).

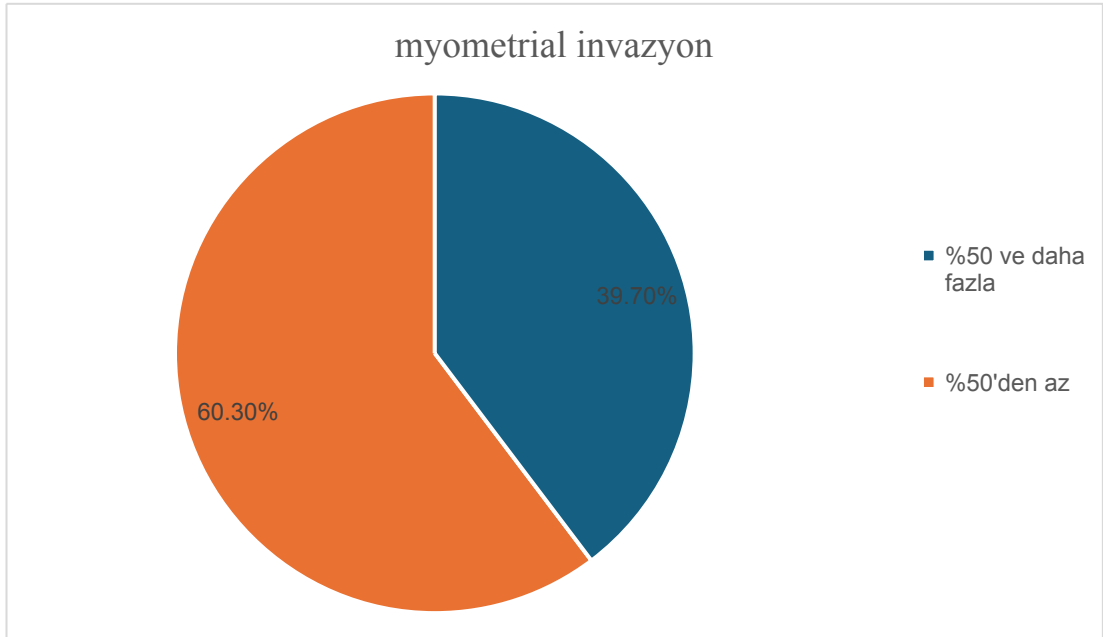


Şekil 4.2. Derece 2 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x10) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).



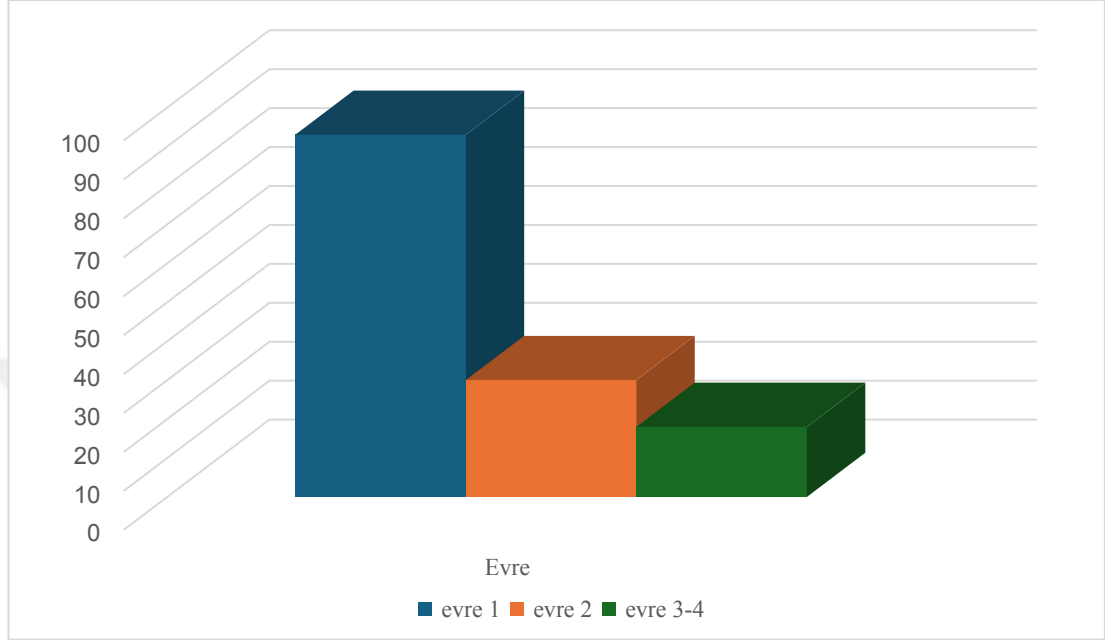
Şekil 4.3. Derece 3 endometrioid endometrial karsinom (H&E, x4) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).

Histopatolojik incelemede olguların %60,3'ünde (n=85) %50'den az myometrial invazyon görülürken, %39,7'sinde (n=56), %50 veya daha fazla myometrial invazyon vardı (Şekil 4.4).



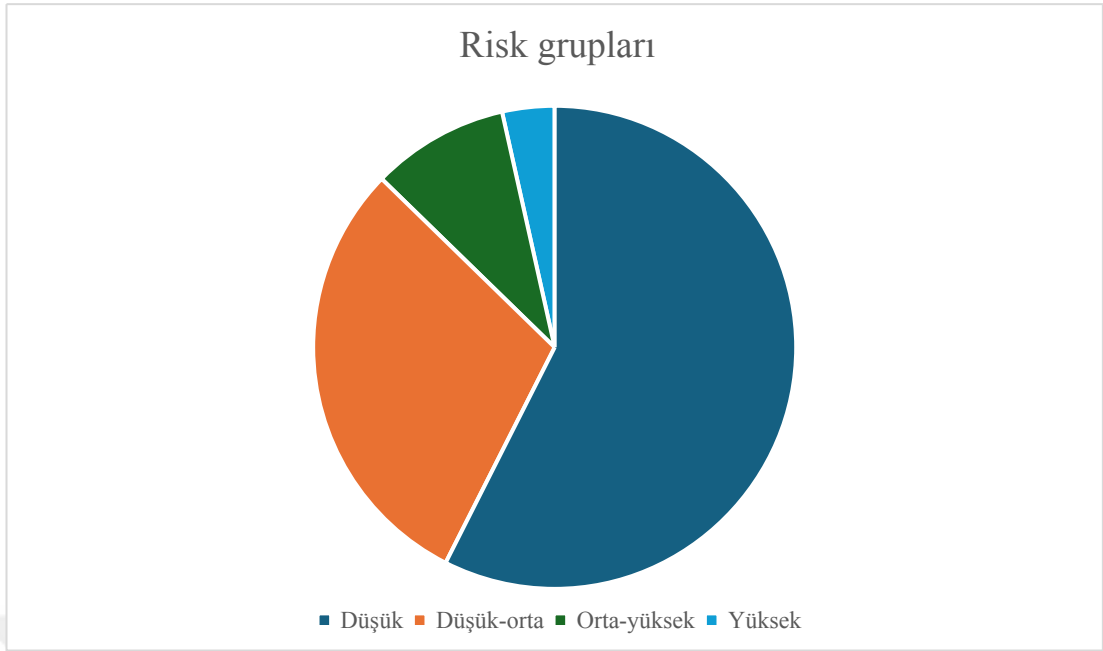
Şekil 4.4. Myometrial invazyon derinliğinin vakalara göre dağılımı.

Serviks kesitlerinin incelemesinde %89,4 (n=126) olguda servikal stromal invazyon yokken, %10,6 (n=15) olguda mevcuttur. Revize FIGO 2023 kriterlerine göre olguların %66'sı (n=93) Evre 1, %21,3'ü (n=30) Evre 2 ve %12,8'i (n=18) Evre 3 veya daha ileri evrelidir (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Olguların evrelere göre dağılımı.

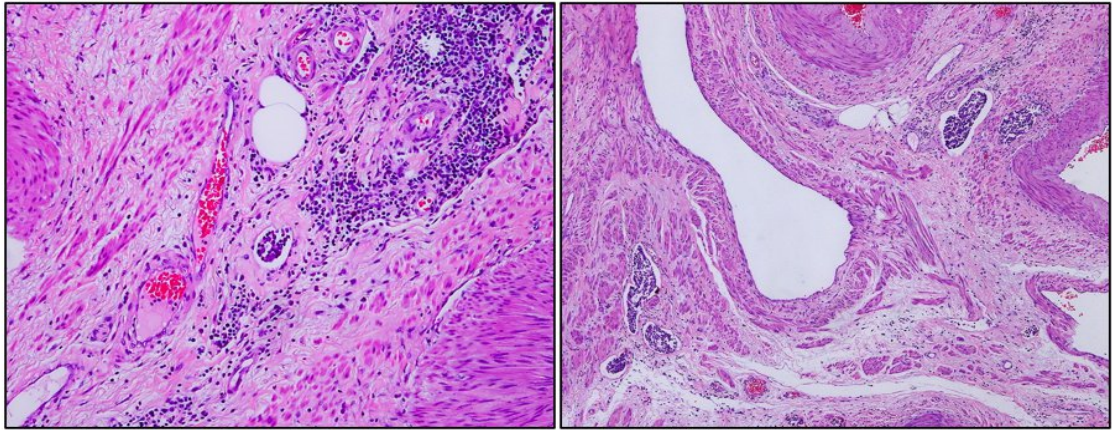
Olgular değerlendirildiğinde tümöral evresi pT1a olanlar düşük riskli grupta, evresi pT1b olanlar düşük-orta grupta, pT2a olanlar orta riskli grupta, pT2b ve daha ileri evreler yüksek riskli grupta kategorize edilerek incelenmiştir. Olguların %57,4'ü (n=81) düşük risk grubu, %29,8'i (n=42) düşük-orta risk grubu, %9,2'si (n=13) orta-yüksek risk grubu ve %3,5'i (n=5) yüksek risk grubu olarak görülmüştür (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Olguların risk gruplarına göre dağılımları.

4.2 Prognostik Özellikler

LVİ olguların %68,8'inde (n=97) yokken, %31,2'sinde (n=44) mevcuttur. Histopatolojik incelemede görülen fokal ve yaygın LVİ Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Fokal ve yaygın lenfovasküler invazyon (x4, x10) (Bezmialem Vakıf Üniversitesi arşivinden).

Metastaz durumu değerlendirildiğinde vakaların %8,5'inde (n=12) lenf nodu metastazı varken %91,3'ünde (n=129) lenf nodu metastazı görülmemiştir. Hastaların tanı anında %5'inde (n=7) metastaz mevcuttur; bunların %28,6'sı (n=2) lokal, %71,4'ü (n=5) uzak metastazdır. Uzak metastazların dördü akciğer biri kolon yerleşimlidir. Ek olarak nüks ve metastaz görülen olgular toplanmış ve progresyon kategorisi altında incelenmiştir. Olguların %92,2'sinde (n=130) progresyon

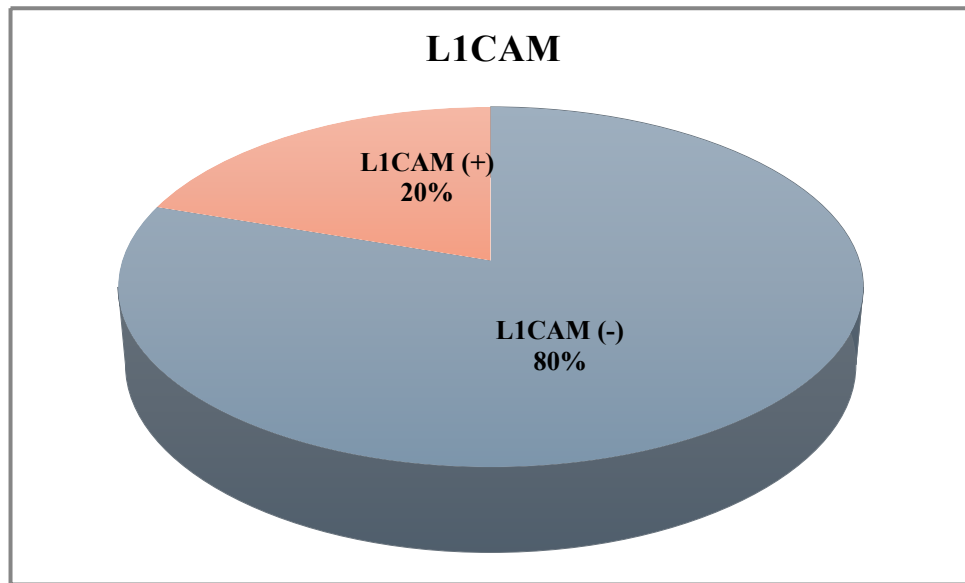
yokken, %7,8'inde (n=11) mevcuttur. Olgulardaki prognostik parametrelerin dağılımları Tablo 4.2'de özetlenmiştir.

Tablo 4.2. Prognostik parametrelerin dağılımları.

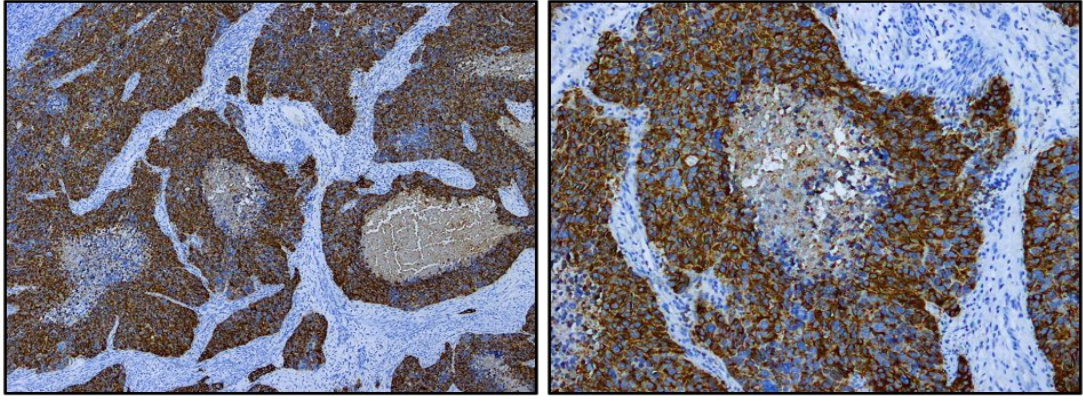
		n (%)
LVİ	Yok	97 (68,8)
	Var	44 (31,2)
Lenf nodu metastazı	Yok	129 (91,5)
	Var	12 (8,5)
Metastaz	Yok	134 (95)
	Var	7 (5)
Metastaz lokasyonu	Lokal	2 (28,6)
	Uzak	5 (71,4)
Progresyon	Yok	130 (92,2)
	Var	11 (7,8)
L1CAM	Negatif	113 (80,1)
	Pozitif	28 (19,9)
Beta katenin	Negatif	121 (85,8)
	Pozitif	20 (14,2)

4.3 İmmünohistokimyasal Analiz

Olguların %80,1'inde (n=113) L1CAM negatifken, %19,9'unda (n=28) pozitifdir (Şekil 4.8). İmmünohistokimyasal olarak boyanan membranöz ve kuvvetli L1CAM boyanması Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

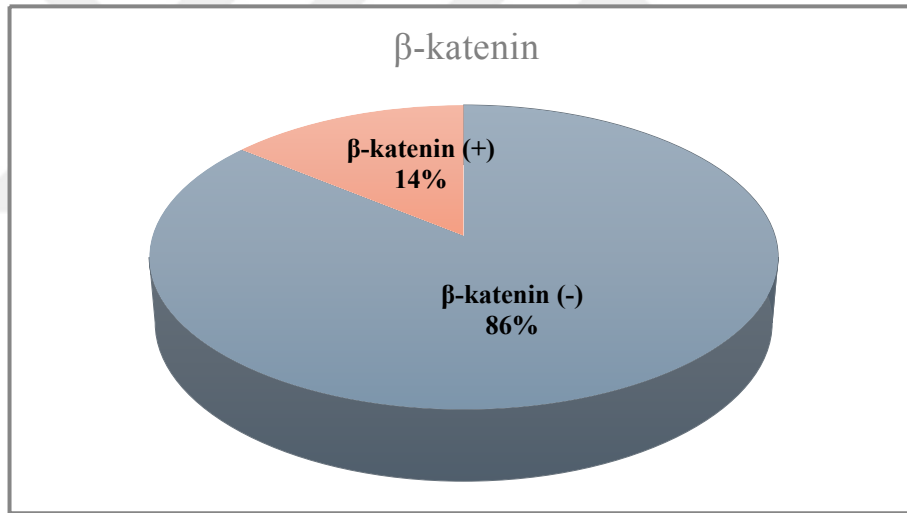


Şekil 4.8. L1CAM ekspresyonunun olgulara göre dağılımı.

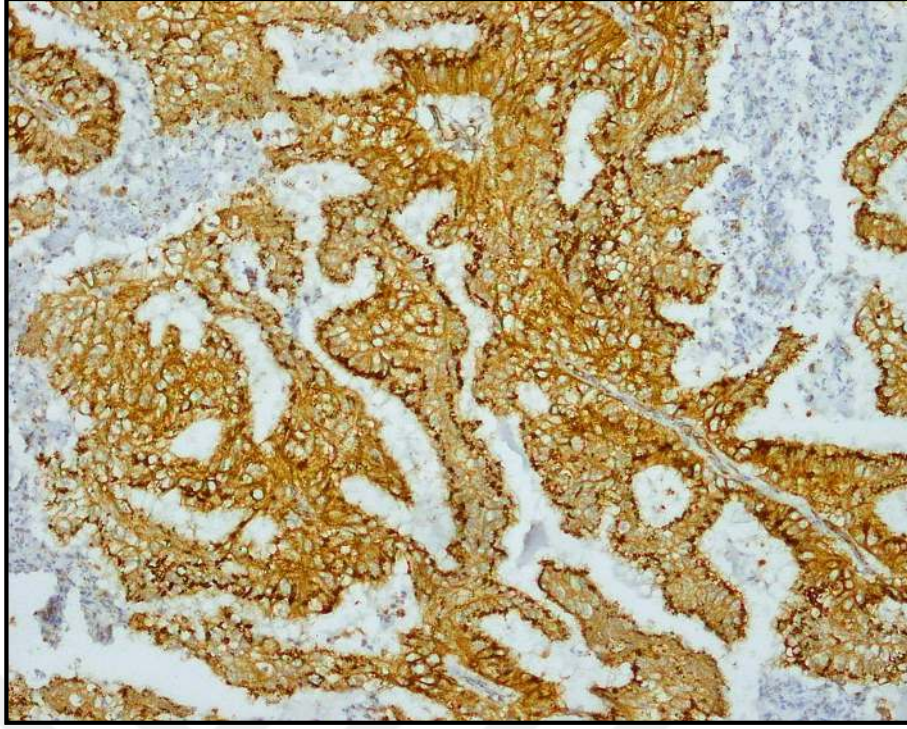


Şekil 4.9. Endometrioid tip endometrial karsinomda yaygın, membranöz L1CAM pozitifliği (x4, x10).

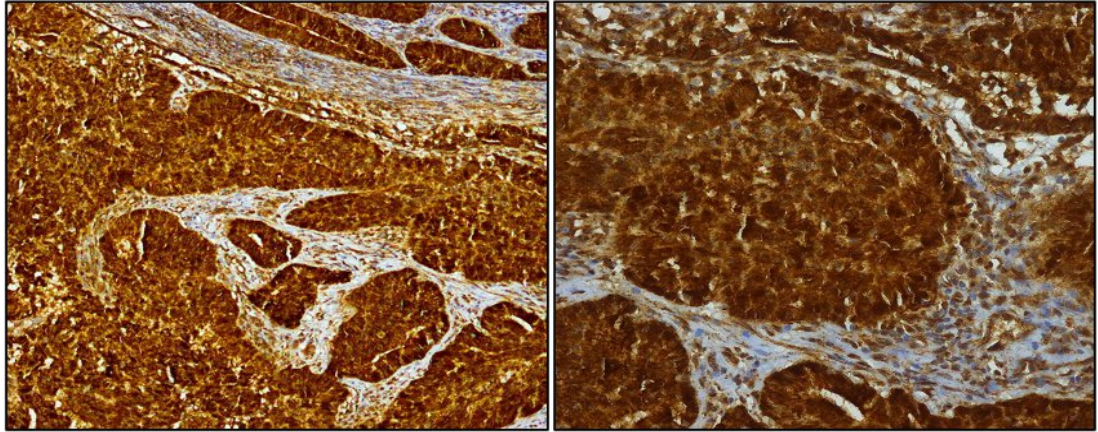
Olguların %85,8'inde (n=121) Beta katenin membranöz (negatif), %14,2'sinde (n=20) ise nükleer ve sitoplazmik (pozitif) boyanma mevcuttur (Şekil 4.10). İmmünohistokimyasal beta katenin ile membranöz boyanma Şekil 4.11'de, sitoplazmik ve nükleer boyanma Şekil 4.12'de gösterilmiştir.



Şekil 4.10. β-katenin ekspresyonunun olgulara göre dağılımı.



Şekil 4.11. Endometrioid tip endometrial karsinomda membranöz (negatif) β -katenin boyanması (x10).



Şekil 4.12. Endometrioid tip endometrial karsinomda nükleer ve sitoplazmik (pozitif) β -katenin boyanması (x10, x20).

Olguların %95,7'sinde (n=135) nüks yokken, %4,3'ünde (n=6) nüks vardır; bunların %83,3'ünde (n=5) lokal, %16,7'sinde (n=1) uzak nüks görülmüştür. Olguların hastalıksız sağkalım (DFS) süreleri 0 ile 144 ay arasında değişmekte olup; ortalaması $45,21 \pm 35$ aydır ve medyan 36'dır. Olguların %98,6'sı (n=139) sağken, %1,4'ü (n=2) ex olmuştur. Olguların mortalite süreleri 17 ile 36 ay arasında değişmekte olup; ortalaması $26,5 \pm 13,44$ aydır ve medyan 26,5'tir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin dağılımları.

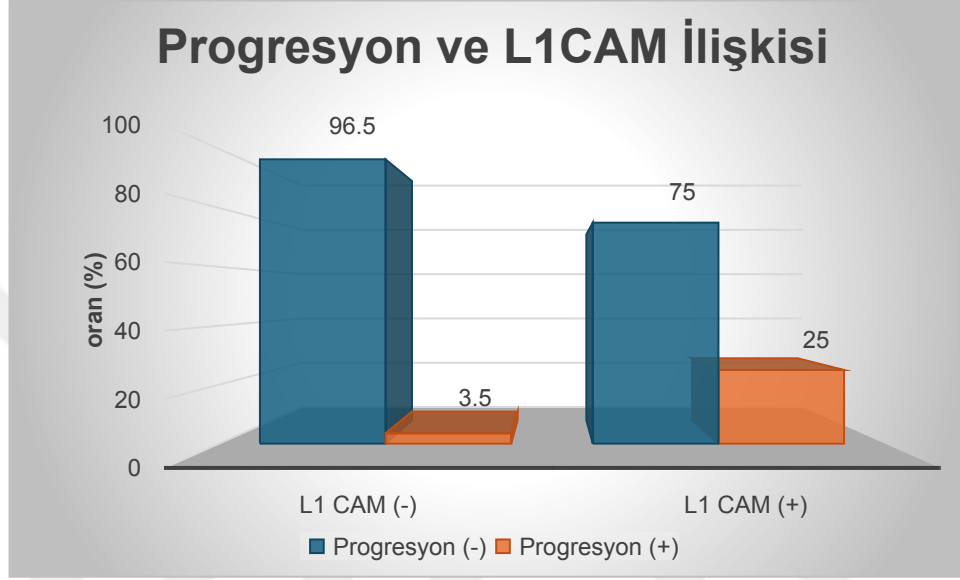
		n (%)
Nüks	Yok	135 (95,7)
	Var	6 (4,3)
Nüks lokasyonu	Lokal	5 (83,3)
	Uzak metastaz	1 (16,7)
DFS (ay)	Ort±Ss	45,21±35
	Medyan (Min-Maks)	36 (0-144)
Mortalite	Sağ	139 (98,6)
	Ex	2 (1,4)
OS (ay) (n=2)	Ort±Ss	26,5±13,44
	Medyan (Min-Maks)	26,5 (17-36)

Olguların yaşları ile L1CAM ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). L1CAM ekspresyonuna göre olguların derece, myometrial invazyon, servikal stromal invazyon, evreleri ve risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0,05$). L1CAM ekspresyonu ve klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları Tablo 4.4'te özetlenmiştir.

Tablo 4.4. L1CAM ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları.

		L1CAM		P
		Negatif (n=113)	Pozitif (n=28)	
Yaş	Ort±Ss	59,20±9,29	56,71±10,27	^a 0,216
	Medyan (Min-Maks)	60 (35-85)	58 (38-78)	
Derece	Derece 1	26 (23)	8 (28,6)	^b 0,551
	Derece 2	76 (67,3)	16 (57,1)	
	Derece 3	11 (9,7)	4 (14,3)	
Myometrial invazyon	<%50	69 (61,1)	16 (57,1)	^c 0,704
	≥%50	44 (38,9)	12 (42,9)	
Servikal stromal invazyon	Yok	103 (91,2)	23 (82,1)	^c 0,178
	Var	10 (8,8)	5 (17,9)	
Evre	Evre 1	76 (67,3)	17 (60,7)	

L1CAM ekspresyonuna göre olguların LVİ, lenf nodu metastazı, metastaz, metastaz lokasyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). L1CAM pozitif olgularda progresyon görülme oranı, L1CAM negatif olanlardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.13). L1CAM ekspresyonu ve prognostik özelliklerin karşılaştırmaları Tablo 4.5'te özetlenmiştir.

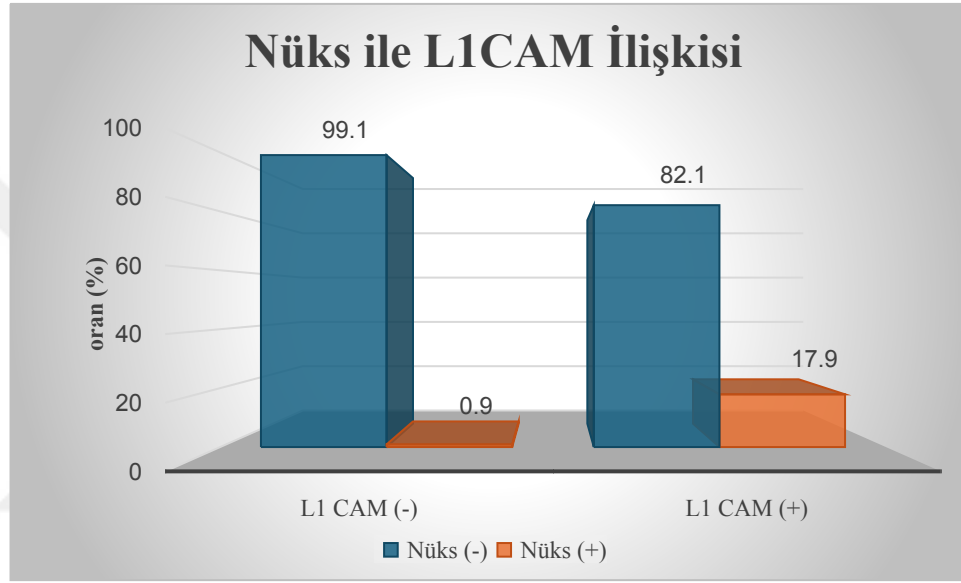


Şekil 4.13. L1CAM ekspresyonuna göre olguların progresyon dağılımı.

Tablo 4.5. L1CAM ekspresyonu ve prognostik özelliklerin karşılaştırmaları.

		L1CAM		p
		Negatif (n=113)	Pozitif (n=28)	
LVİ	Yok	78 (69)	19 (67,9)	^c 0,905
	Var	35 (31)	9 (32,1)	
LN metastazı	Yok	104 (92)	25 (89,3)	^d 0,705
	Var	9 (8)	3 (10,7)	
Metastaz	Yok	109 (96,5)	25 (89,3)	^d 0,141
	Var	4 (3,5)	3 (10,7)	
Metastaz lokasyonu (n=7)	Lokal	2 (50)	0 (0)	^d 0,429
	Uzak metastaz	2 (50)	3 (100)	
Progresyon	Yok	109 (96,5)	21 (75)	^d 0,001**
	Var	4 (3,5)	7 (25)	
β-katenin	Negatif	97 (85,8)	24 (85,7)	^d 1,000
	Pozitif	16 (14,2)	4 (14,3)	

L1CAM pozitif olgularda nüks görülme oranı, L1CAM negatif olan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). (Şekil 4.14). L1CAM pozitif olgularda mortalite görülme oranı, L1CAM negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,038$; $p<0,05$). L1CAM ekspresyonuna göre olgularda nüks lokasyonları, DFS süreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). L1CAM ekspresyonu ile nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin karşılaştırmaları Tablo 4.6'da özetlenmiştir.



Şekil 4.14. L1CAM ekspresyonuna göre nüks görülen olguların dağılımı.

Tablo 4.6. L1CAM ekspresyonu ile nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin karşılaştırmaları.

		L1CAM		P
		Negatif (n=113)	Pozitif (n=28)	
Nüks	Yok	112 (99,1)	23 (82,1)	^d 0,001**
	Var	1 (0,9)	5 (17,9)	
Nüks lokasyonu (n=6)	Lokal	1 (100)	4 (80)	^d 1,000
	Uzak metastaz	0 (0)	1 (20)	
DFS (ay)	Ort±Ss	47,26±36,78	36,96±25,51	^e 0,281
	Medyan (Min-Maks)	36 (0-144)	36 (0-108)	
Mortalite	Sağ	113 (100)	26 (92,9)	^d 0,038*
	Ex	0 (0)	2 (7,1)	
OS (ay) (n=2)	Ort±Ss	-	26,5±13,44	-
	Medyan (Min-Maks)	-	26,5 (17-36)	

^dFisher Exact Test

****p<0,01**

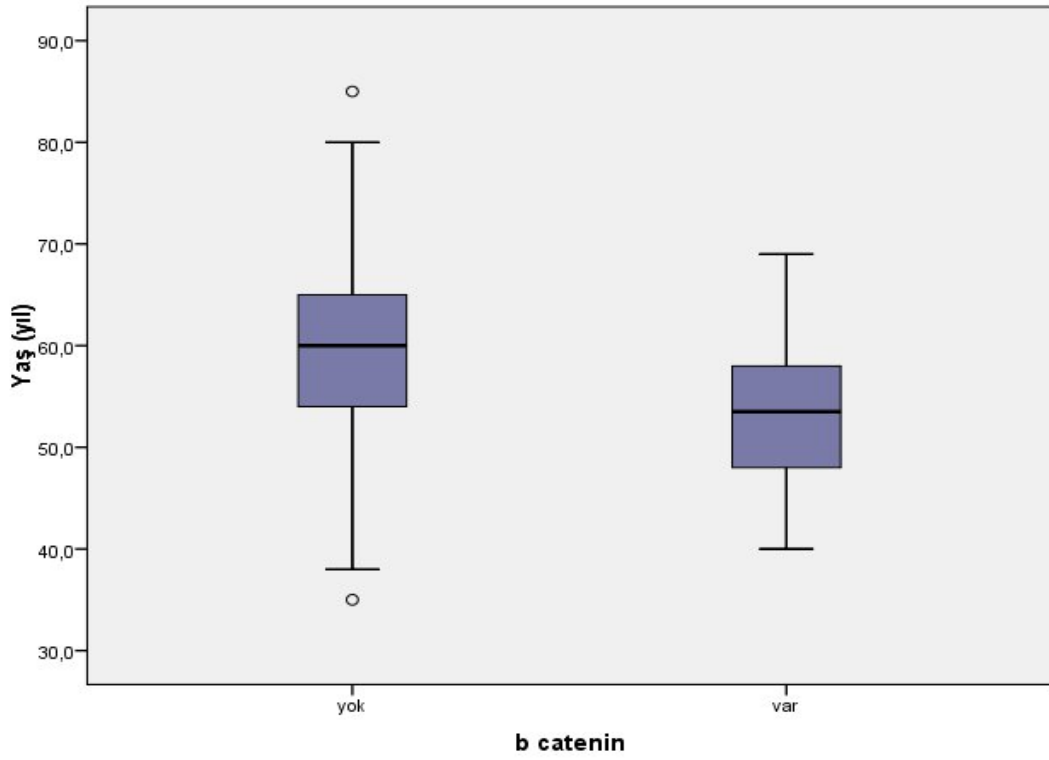
***p<0,05**

β -katenin ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları Tablo 4.7’de özetlenmiştir.

Tablo 4.7. β -katenin ekspresyonuna göre klinikopatolojik özelliklerin karşılaştırmaları.

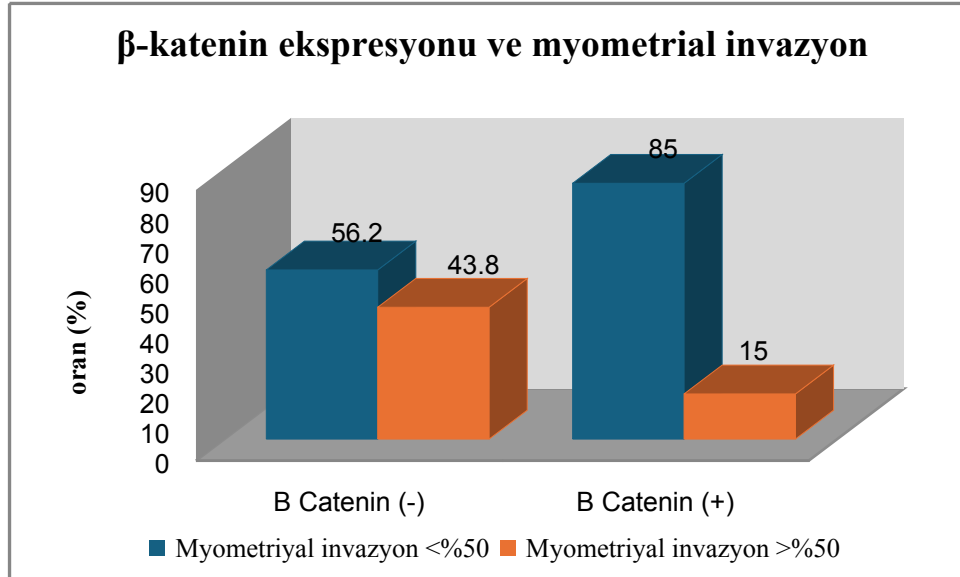
		β -katenin		p
		Negatif (n=121)	Pozitif (n=20)	
Yaş	<i>Ort±Ss</i>	59,58±9,49	53,45±7,94	^a0,007**
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	60 (35-85)	53,5 (40-69)	
Derece	Derece 1	30 (24,8)	4 (20,0)	^b0,197
	Derece 2	76 (62,8)	16 (80,0)	
	Derece 3	15 (12,4)	0 (0)	
Myometrial invazyon	<%50	68 (56,2)	17 (85,0)	^c0,015*
	≥%50	53 (43,8)	3 (15,0)	
Servikal stromal invazyon	Yok	109 (90,1)	17 (85)	^d0,448
	Var	12 (9,9)	3 (15,0)	
Evre	Evre 1	79 (65,3)	14 (70,0)	^b0,624
	Evre 2	25 (20,7)	5 (25,0)	
	Evre 3-4	17 (14,0)	1 (5,0)	
Risk grubu	Düşük	67 (55,4)	14 (70,0)	^b0,011*
	Düşük-orta	41 (33,9)	1 (5,0)	
	Orta-yüksek	10 (8,3)	3 (15,0)	
	Yüksek	3 (2,5)	2 (10,0)	

^{a</}



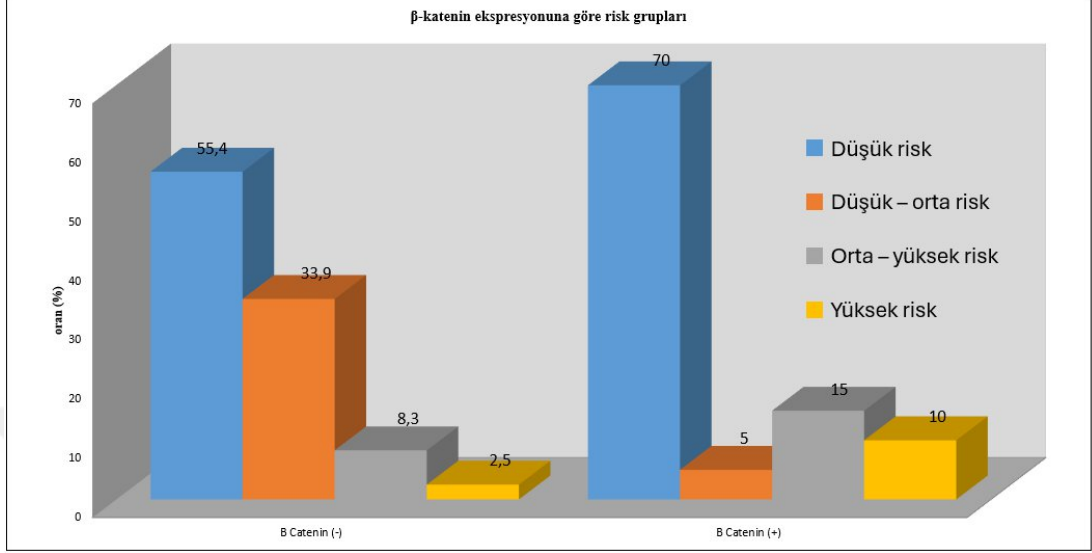
Şekil 4.15. β-katenin ekspresyonuna göre yaş dağılımı.

β-katenin pozitif olgularda myometrial invazyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,015$; $p<0,05$). (Şekil 4.15)



Şekil 4.16. β-katenin ekspresyonuna göre myometrial invazyon dağılımı.

β -katenin pozitifliğine göre olguların risk grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$; $p<0,05$). β -katenin pozitif olguların düşük risk grubunda olma oranı daha fazladır (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. β -katenin ekspresyonuna göre risk gruplarının dağılımı.

β -katenin pozitifliğine göre olguların derece, servikal stromal invazyon ve evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). β -katenin pozitifliğine göre olguların LVI, lenf nodu metastazı, metastaz, metastaz lokasyonu ve progresyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. β -katenin ekspresyonu ve prognostik özelliklerin karşılaştırmaları.

		β -katenin		p
		Negatif (n=121)	Pozitif (n=20)	
LVI	Yok	80 (66,1)	17 (85)	^c 0,091
	Var	41 (33,9)	3 (15)	
Lenf nodu metastazı	Yok	109 (90,1)	20 (100)	^d 0,216
	Var	12 (9,9)	0 (0)	
Metastaz	Yok	115 (95)	19 (95)	^d 1,000
	Var	6 (5)	1 (5)	
Metastaz lokasyonu	Lokal	1 (16,7)	1 (100)	^d 0,286
	Uzak	5 (83,3)	0 (0)	
Progresyon	Yok	111 (91,7)	19 (95)	^d

^dFisher Exact Test

β -katenin ekspresyonuna göre olgularda nüks görülme oranı, nüks lokasyonları, DFS süreleri ve mortalite durumları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). (Tablo 4.9). L1CAM ve β -katenin ekspresyonları arasında istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.9. β -katenin ekspresyonu ile nüks ve mortaliteye ilişkin özelliklerin karşılaştırmaları.

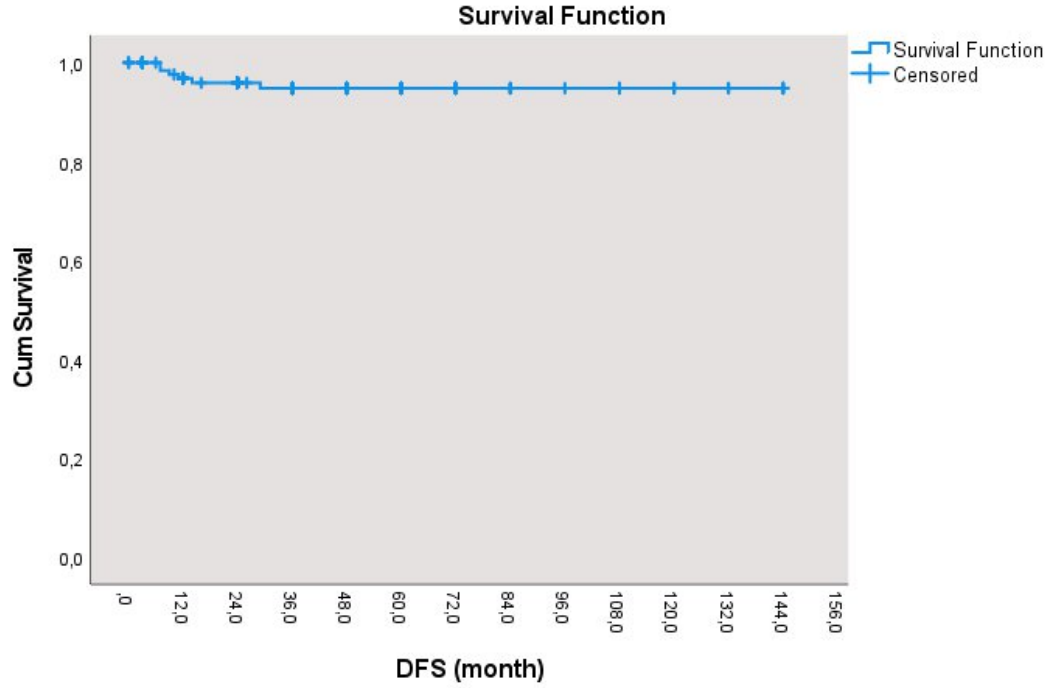
		β -katenin		p
		Negatif (n=121)	Pozitif (n=20)	
Nüks	Yok	115 (95)	20 (100)	^d 0,594
	Var	6 (5)	0 (0)	
Nüks lokasyonu	Lokal	5 (83,3)	-	-
	Uzak	1 (16,7)	-	
DFS (ay)	Ort $\pm$ Ss	45,69 $\pm$ 35,46	42,3 $\pm$ 32,78	^e 0,778
	Medyan (Min-Maks)	36 (0-144)	36 (0-144)	
Mortalite	Sağ	119 (98,3)	20 (100)	^d 1,000
	Ex	2 (1,7)	0 (0)	
OS (ay) (n=2)	Ort $\pm$ Ss	26,5 $\pm$ 13,44	-	-
	Medyan (Min-Maks)	26,5 (17-36)	-	

^dFisher Exact Test

^eMann Whitney-U Test

4.4 Nükssüz Sağkalım Analizi

Toplam 141 olgudan; 135'inde nüks görülmezken (%95,7); 6'sında (%4,3) nüks olduğu gözlenmiştir. Ortalama nükssüz sağkalım süresi 137,258 $\pm$ 2,688 aydır. En son nüks 29. ayda görülmüş olup; bu aydaki kümülatif sağkalım oranı %94,8; standart hatası %2,1'dir. Nükssüz sağkalım grafiği Şekil 4.18'de gösterilmiştir. L1CAM ve beta katenin ekspresyonlarına göre nükssüz sağkalım analizi Tablo 4.10'da özetlenmiştir.



Şekil 4.18. Nüksüz sağkalım grafiği.

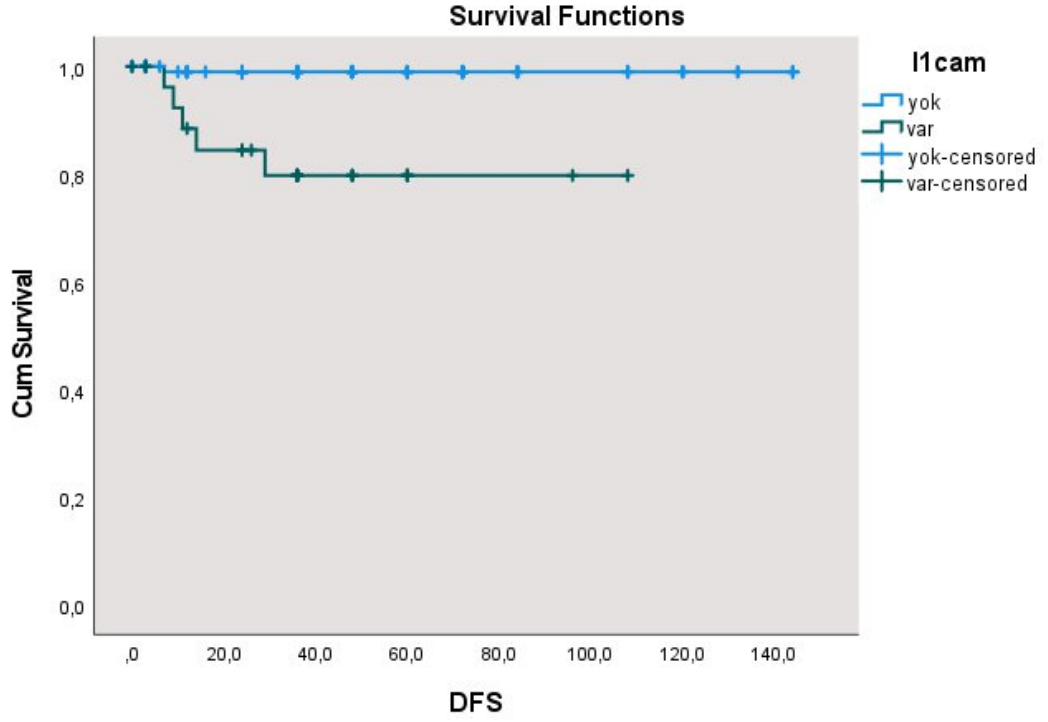
Tablo 4.10. L1CAM ve β -katenin ekspresyonlarına göre nüksüz sağkalım analizi.

	N	Nüks	Yaşayan	Nüksüz Sağkalım Oranı	Ortalama Nüksüz Sağkalım Süresi	95% Confidence Interval Lower-Upper	p
L1CAM (-)	113	1	112	99,1%	142,616±1,377	139,918-145,315	0,001**
L1CAM (+)	28	5	23	82,1%	89,091±7,587	74,221-103,961	
β -katenin (-)	121	6	115	95%			0,318
β -katenin(+)	20	0	20	100%			

Kaplan-Meier Analizi

** $p < 0,01$

L1CAM ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$; $p<0,01$). L1CAM pozitif olgularda sağkalım oranı daha düşüktür (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. L1CAM ekspresyonuna göre nüksüz sağkalım grafiği.

β -katenin ekspresyonuna göre sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde sağkalım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,318$; $p>0,05$).

5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom, gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir ve en sık artış gösteren ölüm oranına sahiptir [23, 132]. L1CAM 40 yıl önce nöral hücre adezyon molekülü olarak keşfedilmiş ancak endometrial karsinom prognozunu belirlemede potansiyel etkilerinden dolayı son yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır [133]. Literatürde L1CAM'in kötü prognoz ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur [9, 16, 134-136]. Daha önce yapılan çalışmaların büyük bir kısmında klon 14.10 ile yüzde 10'un üzerindeki membranöz boyanmalar pozitif kabul edilmiştir [5, 16, 134, 137-140]. Aynı klon ile yüzde 10'luk eşik değere göre değerlendirilen olgularımızın %19,9'u pozitif bulunmuştur. Endometrioid tip endometrial karsinomların dikkate alındığı çalışmalarda L1CAM pozitiflik yüzdesi heterojen dağılmış olup en düşük %5,9 en yüksek %44 olarak görülmüştür [5, 13].

Literatürde L1CAM ekspresyonu ve yaş arasında ilişki saptanmamış çalışmalar mevcuttur [16, 122, 136, 137, 141, 142]. Bazı çalışmalarda ise ileri yaş ile arasında ilişki saptanmıştır [5, 9, 13, 134, 138]. Çalışmamızda L1CAM pozitif olgularda ortalama yaş 56,71 olarak hesaplanmış olup L1CAM ekspresyonu ile ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Yüksek derece ve L1CAM ekspresyonu arasında ilk anlamlı ilişki Fogel ve ark tarafından endometrial karsinomun tüm histolojik tiplerinin dahil edildiği bir çalışmada ortaya çıkarılmıştır [136]. Daha sonra RNA sekanslama yöntemi ile yapılan bir başka çalışmada ve 1199 evre I endometrioid EK olgusunun kullanıldığı çok merkezli bir araştırmada L1CAM ekspresyonu ile yüksek derece arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [9, 134]. Ancak evre I, derece 1-2 olguların baskın olduğu bazı çalışmalarda derece ile L1CAM ekspresyonunun ilişkisiz ya da zayıf ilişkide olduğu bildirilmiştir. Literatürde olgu sayısının düşük olması, düşük dereceli olgularda nüksün az görülmesi ve yüksek riskli olgulara

uygulanan adjuvan terapinin L1CAM-grade korelasyonunun ve prognostik etkilerinin zayıflamasına sebep olabileceği tartışılmıştır [137]. Düşük dereceli olguların baskın olduğu çalışmamızda da L1CAM ekspresyonu ve derece arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde L1CAM ve myometrial invazyon arasındaki ilişki araştırılmış ve birbirinden farklı sonuçlar elde edilmiştir. Zeimet ve ark sadece evre 1 endometrioid karsinomlu olgularda, Dellinger ve ark tüm endometrial karsinomlu olgularda yaptığı çalışmalarda derin myometrial invazyon ile ilişkisi olduğunu saptamıştır [9, 16]. Çalışmaların büyük bir kısmında myometrial invazyon derinliği ve L1CAM ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır [5, 122, 124, 138, 139]. Bizim çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ve derin myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Lenfovasküler invazyon endometrial karsinom seyrinde lenf nodu metastazı, pelvik bölgesel nüks, uzak nüks ve genel sağkalım için en güçlü bağımsız prognostik faktördür [143]. Literatürde Kommoss ve ark'ın LVİ ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmadığını gösteren 344 endometrial karsinom olgusundan oluşan bir çalışması bulunmaktadır [144]. Aksine yüksek sayıda olgudan oluşan birçok çalışmada L1CAM ve LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [9, 122, 124, 134, 138]. Kommoss ve ark gibi bizim çalışmamızda da L1CAM ekspresyonu ve LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde lenf nodu metastazı ve L1CAM ekspresyonu arasında bazı çalışmalarda anlamlı sonuçlar elde edilirken [9, 134, 138, 145], anlamlı ilişki saptanamayan çalışmalar da mevcuttur [16, 122, 140, 141]. Tangen ve ark yaptıkları çalışmada ise küretaj dokusunda L1CAM ekspresyonu ve preoperatif kan örneğinde yüksek L1CAM seviyesi ile L1CAM'in lenf nodu metastazını predikte edebileceğini göstermiştir. Böylece operasyon prosedüründe lenfadenektomiye eklemenin preoperatif değerlendirmeye katkıda bulunacağını söylemiştir [146]. Pasanen ve ark ise L1CAM ekspresyonu ile uzak metastaz ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki bulunduğunu ancak lenfadenektomiye prosedüre eklemenin preoperatif değerlendirmeye katkısının olmadığını belirtmiştir [138]. Zeiter ve ark ise 212 endometrial karsinom olgusunda yaptıkları çalışmada L1CAM ekspresyonu

ile lenf nodu metastaz arasında anlamlı ilişki bulunmadığını fakat bu L1CAM pozitif olguların radyoterapiden negatif olgulara göre daha fazla yarar sağladığını öne sürmüştür [140]. Çalışmamızda preoperatif materyaller incelenmemiştir ve L1CAM ekspresyonu ile lenf nodu metastazı arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunmamıştır.

FIGO evresi endometrial karsinom seyrinde ve yaygınlığında en güçlü prognostik parametredir [104]. İleri FIGO evresi ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunduğu söylenen çalışmalar mevcuttur [9, 134, 136, 138]. Zeimet ve ark evre I EEK'li olgularda yaptığı çalışmada evre 1B olgularda L1CAM ekspresyonunun daha sık görüldüğünü söylemiştir [16]. Literatürde az sayıda yüksek evre olgunun olduğu çalışmalarda evre ile L1CAM arasındaki istatistiksel ilişkinin zayıfladığı belirtilmiştir [137]. Çalışmamızda olguların %66'sı evre I olup, evre ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tümöral evrenin tek başına değerlendirilmesiyle oluşturduğumuz risk grupları ile L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Literatürde L1CAM ve nüks arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Zeimet ve ark evre I endometrioid karsinom olguları ile yaptıkları çok merkezli çalışmalarında L1CAM ekspresyonunun lokal ve uzak nüks olasılığını arttırdığını belirtmiştir [16]. Wortman ve ark orta-yüksek riskli endometrial karsinom olgularını dahil ettikleri PORTEC-2 çalışmasında nüksleri vajinal, pelvik ve uzak nüks olarak kategorize etmiş ve L1CAM ekspresyonu ile pelvik nüks arasında güçlü ilişki olduğunu bildirmiştir [135]. Pasanen ve ark 805 evre I endometrioid karsinom olgusunda L1CAM ekspresyonunun ekstraabdominal nüks ile ilişkili olduğunu saptamıştır [138]. Bosse ve ark uzak nüks ile L1CAM arasında anlamlı ilişki saptarken vajinal nüks ile saptanmadığını belirtmiştir [13]. Benzer şekilde L1CAM pozitif olgularda daha fazla uzak nüks olduğunu bildiren araştırmalar bulunmaktadır [134, 141]. Van Gool ve ark çalışmalarında L1CAM pozitifliği için önceki çalışmalarda belirtilen %10 boyanma sınırını kullandığında uzak nüks ile ilişki saptamadıklarını, sınırı %50'ye çıkardıklarında uzak nüks ve L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptadıklarını belirtmiştir [5]. Çalışmamızda L1CAM pozitif 28 olgunun 6'sında (%4,3) nüks görülmüştür. Bu olgulardan 5'inde (%83,3) pelvik, 1'inde (%16,7) uzak nüks mevcuttur.

L1CAM ekspresyonu ve nüks varlığı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Nüks lokasyonları ile L1CAM pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ancak olgularımızdaki nüks lokasyonlarının %80'den fazla oranda pelvik bölgede saptanması Wortman ve ark'ın çalışmasında buldukları sonuç ile paralellik göstermektedir. Ayrıca tanı anında metastatik olan ve/veya nüks gelişen olgular toplanarak hastalık progresyonu kategorisinde birleştirilmiştir. Çalışmamızda L1CAM ekspresyonu ve hastalık progresyonu arasında istatistik olarak anlamlı ilişki saptanmıştır.

L1CAM ve sağkalım arasındaki ilişkinin anlamlı olduğuna dair literatürdeki çalışmalardan Huszar ve ark L1CAM pozitif endometrioid karsinom tanısı almış olguların daha kısa nüksüz sağkalıma sahip olduğunu vurgulamıştır [142]. Zeimet ve ark evre I tip 1 endometrial karsinomlarda yaptığı araştırmalarında L1CAM pozitif olguların L1CAM negatif olgulara kıyasla daha düşük genel sağkalım ve hastalıksız sağkalıma sahip olduğu göstermiştir [16]. Bosse ve ark 865 evre I olguda yaptığı çalışmada L1CAM'in uzak nüksü tahmin etmede bağımsız faktör olduğunu bildirmiştir [13]. Smogeli ve ark adjuvan kemoterapi almayan hastalarda nüks ile L1CAM ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptamıştır [137]. Van der Putten ve ark ise hem endometrioid hem non-endometrioid olguları araştırdığı çalışmasında, L1CAM ekspresyonunun endometrioid tipte düşük sağkalım ile ilişkili ancak non-endometrioid tiplerde ilişkisinin olmadığını bildirmiştir. Aynı çalışmada her iki histolojik tip için de distal nüks ve L1CAM ilişkisi anlamlı bulunmuştur [134]. Kommoss ve ark L1CAM pozitif olguların 5 yıllık genel sağkalımın daha düşük olduğunu saptamış ve pozitif olguları ESMO-ESGO-ESTRO konsensusuna göre oluşturulan risk kategorilerine göre kıyasladıktan sonra "düşük riskli" kategorisini belirlerken konsensusta belirtilen kriterlere ek olarak L1CAM negatifliğinin de eklenmesi gerektiğini söylemiştir [139]. Literatürde bu çalışmalar haricinde L1CAM ekspresyonu ve düşük sağkalım ile daha kısa nüksüz sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu bildiren başka çalışmalar bulunmaktadır [9, 135]. Birkaç çalışmada ise L1CAM ekspresyonu sağkalım ile ilişkili bağımsız faktör olarak bildirilmiştir [8, 9, 139, 147]. Aksine Klat ve ark yaptıkları çalışmalarında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır [141]. Yoon ve ark ise L1CAM ekspresyonunun prognostik öneminin olmadığını

belirtmiştir [148]. Bizim çalışmamız da literatürdeki benzer olgu sayısına sahip çalışmalar [8, 147] ile uyumlu olarak sağkalım analizinde L1CAM pozitif olguların nüksüz sağkalım ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu hesaplanmıştır. L1CAM pozitif olgularda sağkalım daha düşüktür.

Endometrial karsinomların moleküler sınıflamasından sonra yapılan çalışmalarda L1CAM ekspresyonu ile sağkalım arasında tek değişkenli analizlerde anlamlı sonuç bildirilirken çok değişkenli analizlerde L1CAM'in prognostik önemini yitirdiği saptanmıştır [149-152]. Bu çalışmaların bazılarında L1CAM ekspresyonunun en sık p53abn grupta olduğu rapor edilmiştir [144, 153, 154]. Ancak L1CAM ekspresyonunu NSMP grup ile ilişkili bulan, tek değişkenli analizde kötü prognostik faktör olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [6, 149, 150]. Bir çalışmada en sık L1CAM pozitif olgunun p53abn grupta olduğunu ancak L1CAM pozitifliğinin NSMP grupta kötü prognostik faktör olduğu saptanmıştır [144]. Van der Putten ve ark L1CAM pozitif olguların tamamında ER ve PR ekspresyon kaybı olduğunu saptamış; ileri evre, non-endometrioid histoloji, yüksek derece, LVİ ve nüksüz sağkalım süresinde azalma ile tek değişkenli analizde anlamlı sonuç bildirmiştir [152]. Pasanen ve ark ise L1CAM negatifliğinin MMRd grup ile anlamlı ilişki içerisinde olduğunu bildirmiştir [155]. Hem literatürdeki hem de çalışmamızdaki bulguların yer yer farklılık göstermesi endometrial karsinomun moleküler alt tiplerinin biyolojik davranışlarının değişkenlik göstermesi ve/veya bu alt tiplerin derece/evre dağılımlarının, dolayısıyla nüks oranlarının heterojen olmasından kaynaklanıyor olabilir.

L1CAM'in endometrial karsinom ve daha agresif tümörlerle ilişkisi hakkında birçok araştırma olduğundan ve proteaz aktivitesine karşı bilinen duyarlılığı göz önüne alındığında, çözünür bir formunun var olup olmadığı sorgulanmıştır. ELISA kullanılarak endometrial ve over kanseri olan birkaç hasta ile serum L1CAM düzeyini kanserli olmayan hastalarla karşılaştıran bir çalışmada, serum L1CAM düzeyinin kanserli hastalarda sağlıklı kadınlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur [156]. Aksine, endometrial karsinom hastaları ile kanserli olmayan hastalar arasında serum L1CAM düzeylerini karşılaştıran diğer bir çalışmada, ilk grupta önemli ölçüde daha yüksek düzeyler saptanmıştır [157]. Literatürde, kandaki L1CAM düzeylerinin lenf nodu metastazı ve kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren bir araştırma

bulunurken[146], başka bir çalışmada L1CAM pozitif ve L1CAM negatif karsinomlar arasında L1CAM serum düzeylerinde fark olmadığı gösterilmiştir [155]. Torres ve ark 45 endometrial karsinom hastasını dahil ettikleri bir çalışmada, hastaların L1CAM serum düzeylerinde sağlıklı kontrol grubuna kıyasla önemli bir fark bulamamıştır [158]. Endometrial karsinomlu 65 hastanın bulunduğu bir çalışmada, serum L1CAM düzeyleri tanı sırasında takip sırasında olduğundan daha yüksek tespit edilmiş, ancak nüks riski için hastalarda istatistiksel olarak önemli bir artış bulunmamıştır [159].

L1CAM'in nasıl aktive ya da aşırı eksprese edildiği ve sonrasında aktive ettiği moleküler yollar hala belirsizdir. Daha önce de belirtildiği gibi, L1CAM, tümör hücrelerine epitelyal-mezenkimal geçiş fenotipi sağlar ve bu, Slug'a bağlı bir şekilde TGFb1 tarafından düzenleniyor gibi görünmektedir [142]. Protein ve mRNA düzeylerinde L1CAM'in endometriozis dokularında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek düzeylerde eksprese olduğu da bulunmuştur [160]. L1CAM molekülünün endometriyum patofizyolojisinde rol oynadığına dair tüm bu kanıtlara rağmen, endometrial dokuda L1CAM geninin düzenlenmesi veya bunun sonraki moleküler yolu hakkında hala çok sınırlı bilgi mevcuttur. 2010 yılında Pfeifer ve ark L1CAM geninin, her ikisi de endometrial hücre serilerinde bulunan ve hücre tipine özgü bir şekilde aktive olduğu görülen iki promotör barındırdığını göstermiştir. Bu iki promotörün Slug tarafından aktive edildiği ve bunlardan birinin beta kateninin aşırı ekspresyonu tarafından aktive edildiği saptanmıştır [123]. Daha önce, Wnt sinyal regülatörü beta katenin'in kolon kanserinde L1CAM ekspresyonunun düzenlenmesinde rol oynadığı [161] ve pankreas hücrelerinde L1CAM'in yukarı regülasyonunun Slug ile TGFb1'e bağlı olduğu, tümör hücresi göçünü ve kemoresistansı teşvik ettiği gösterilmiştir [162]. Her ne kadar aktive edilmiş Wnt sinyalizasyonu düşük dereceli endometrioid endometrial karsinomlarda sık rastlanan bir bulgu olsa da endometrial karsinomda L1CAM ekspresyonu ile bir korelasyonu olup olmadığı bildirilmemiştir. Ayrıca, epigenetik mekanizmalar, Xq28 kromozomunda lokalize olan L1CAM geninin ekspresyonunu düzenleyebilir; ancak, L1CAM negatif ve pozitif tümörler arasında promotör metilasyonunda herhangi bir fark bulunmamıştır [163].

Endometrial karsinomda L1CAM'in prognostik önemi, bunun terapötik bir hedef olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Küçük hücreli akciğer

kanseri hücre serilerinde, bir toksin konjugatı ile L1CAM monoklonal antikoru, tümörün progresyonunu başarıyla inhibe etmiştir [164], sonuçlar bu yolağın ilaçla tedavi edilebilir olabileceğini düşündürmektedir. Benzer sonuçlar, daha önceki bir çalışmada karsinom hücre serilerinde ve farelerde tümör büyümesinin araştırılmasında elde edilmiştir [165]. Bir çalışma farelerde endometriozis tedavisi için kullanılan bir anti-L1CAM monoklonal antikorunun endometriozis büyümesini bastırdığını göstermiştir [166]. Bu ön sonuçlar umut vericidir; ancak veriler yetersizdir ve endometrial karsinomda daha fazla translasyonel çalışma gereklidir.

Endometrioid tip endometrial karsinomlarda β -katenin nükleer ekspresyonu, çoğunlukla CTNNB1 (β -katenin) geninin ekzon 3 hotspot mutasyonlarına bağlı Wnt/ β -katenin yolak aktivasyonunun immünohistokimyasal (İHK) yansımasıdır. Ekzon 3'teki (S33, S37, T41, S45) mutasyonlar, β -kateninin degradasyonunu engeller; protein nükleusa taşınır ve TCF/LEF aracılı transkripsiyonu artırır. Bu aktivasyon endometrioid endometrial karsinomda iyi tanımlıdır ve özellikle düşük dereceli olgularda görülür [167]. Nükleer β -katenin boyanması, CTNNB1 ekzon 3 mutasyonları için güçlü bir öncül belirteçtir; duyarlılık ve özgüllük sırasıyla yaklaşık %85 ve %98 bildirilmiştir. Bununla birlikte her mutasyon nükleer pozitiflik vermeyebilir ve teknik/örneklem etkileri vardır. Bu nedenle şüpheli olgularda doğrudan genotipleme önerilir [168]. Çeşitli serilerde CTNNB1 mutasyonu endometrioid endometrial karsinomların yaklaşık %15–30'unda bildirilmiştir; ancak nükleer β -katenin İHK pozitifliği çalışma tasarımına göre değişkendir, geniş bir 2024 kohort çalışmasında nükleer pozitiflik yalnızca %2,7 olarak bildirilmiştir (çoğu boyanma membranöz/sitoplazmikti). Bu heterojenlik, antikor/klon, kesit alma ve skoreleme sebeplidir [169]. Bizim çalışmamızda β -catenin-1 klonu, 4 mikron kesit ile eşik değer kullanılmadan nükleer β -katenin boyanma oranı %14,2 olarak saptanmıştır.

Literatürde birçok çalışma CTNNB1 mutasyonlu endometrioid olguların daha genç yaşta tanı aldığını; sıklıkla derece 1-2 ve evre I–II olduğunu bildirmiştir [170-172]. Kurnit ve ark çok merkezli çalışmasında CTNNB1 mutasyonu ile genç yaş birlikteliğini vurgulamış ve nüks için bağımsız risk taşıdığını bildirmiştir [170]. Kim ve ark nükleer β -katenin boyanmasının CTNNB1 mutasyonun oldukça özgül bir öncüsü olduğunu ancak boyanmanın

fokal kalabilmesi ya da düşük yüzdeli olabilmesi sebebiyle duyarlılığının düşük olduğunu belirtmiş, dolayısıyla sadece İHK yoğunluğu üzerinden yaş korelasyonu yakalamanın yanıltıcı olabileceğini bildirmiştir [173]. 2023'te bir klinik-demografik modellemede yaş ile β -katenin İHK yoğunluğu/H-skoru arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu sonuç yaş- β -katenin ilişkisinin mutasyon varlığına daha çok, boyanma şiddetine ise daha az bağlı olabileceğini ön görmektedir [174]. Bizim çalışmamızda da sonuçlar bu bulgular ile paralellik göstermekte olup β -katenin pozitif olguların yaşları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Literatürde neredeyse tüm çalışmalarda myometrial invazyon derinliği ve β -katenin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [91, 169, 170, 172, 173, 175]. Corr ve ark β -katenin pozitif olguların genellikle yüzeysel invazyon gösteren ve düşük dereceli olduğunu ancak nüks açısından yüksek risk taşıdığını bildirmiştir. Bu paradoksik etkinin Wnt-yolak aktivasyonunun invazyondan bağımsız mekanizmayla metastatik potansiyel kazandırabileceğini gösterdiğini belirtmiştir [167]. Bizim çalışmamızda Corr ve ark'ın çalışmasında olduğu gibi β -katenin ekspresyonu gösteren olguların myometrial invazyon derinliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde %50'den az saptanmıştır.

Evre ve β -katenin ilişkisi literatürde incelenmiş ve birçok yayında CTNNB1 mutasyonunun erken evre olgularda sıklıkla bulunduğu belirtilmiş ancak evre ve β -katenin ekspresyonu arasında istatistiki anlamlı ilişki bulunamamıştır [91, 170, 172, 176]. Han ve ark β -katenin ekspresyonunun evre ile ilişkili olmadığını bildirmiştir [169]. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak evre ile β -katenin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak tümöral evreleri baz alarak düzenlediğimiz risk grupları ve β -katenin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu verilere göre düşük risk grubu olgularda (pT1a) β -katenin ekspresyonu istatistiki açıdan daha sık saptanmıştır.

β -katenin ekspresyonunun düşük dereceli tümörlerde daha sık görüldüğü yüksek dereceli tümörlerde çok nadir bulunduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur [91, 167, 169, 170, 172, 176]. Kurnit ve ark 200 adet düşük dereceli (G1-G2) endometrioid endometrial karsinomdan oluşan çalışmada

Ruz-Caracuel ve ark mutasyon varlığının derece 1 tümörlerde anlamlı yüksek, derece 2'de orta sıklıkta, derece 3'te çok nadir görüldüğünü bildirmiştir [176]. León-Castillo ve ark derece 3 olgularda yaptığı çalışmada β -katenin ekspresyonunun %4-5 oranında görüldüğünü, POLEmut veya p53 aberran gruplara göre çok daha az olduğunu ifade etmiştir [110]. Parrish ve ark da 600 olgudan oluşan çok merkezli serilerde derece 1 tümörlerde %27, derece 2 tümörlerde %12, derece 3 tümörlerde %3 oranında CTNNB1 mutasyonu saptamıştır [177]. Derece ile mutasyon varlığı arasında negatif korelasyon anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda derece 1 olguların 4'ünde (%20), derece 2 olguların 16'sında (%80) β -katenin ekspresyonu görülmüştür. 15 adet derece 3 olguda β -katenin ekspresyonu görülmemiştir. Örneklem boyutumuz ve derece 3 olgularımızda ekspresyon görülmemesi sebebi ile β -katenin ekspresyonu arasında istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde lenfovasküler invazyon ile β -katenin ekspresyonu ayrı ayrı nüks ile ilişkili bulunmuş ancak birbirleriyle ilişkili bulunmamıştır [172, 176, 178]. Bu durumda CTNNB1 mutasyonlu olgularda paradoksik nüks görülmesinin altında yatan mekanizmanın lenfovasküler invazyon ile ilişkisinin olmadığı düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da β -katenin ekspresyonu ile LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların birçoğu düşük dereceli endometrial karsinom vakalarında CTNNB1 mutasyonu mevcutsa nüks görülme riskinin arttığını göstermiştir [91, 169, 170, 172, 176, 177]. Kurnit ve ark düşük dereceli tümörlerde yaptıkları çalışmalarında olguların yüzeyel invazyon göstermesine ve LVİ negatif olmalarına rağmen nüks ile CTNNB1 mutasyonu arasında anlamlı ilişki bulmuştur. Çok değişkenli analizde CTNNB1 mutasyonu, bağımsız kötü prognostik faktör olarak kalmıştır [170]. Bu çalışma CTNNB1-mutant olguları gizli yüksek riskli erken evre EEK kavramıyla bağdaştırarak literatüre sokmuştur. Leon-castillo ve ark CTNNB1 mutasyonu taşıyan NSMP olgularında nüks oranını %24, mutasyon taşımayanlarda %10 oranında saptanmıştır. p53-aberran ve POLE-ultramutated gruplardan bağımsız olarak CTNNB1'in nüksüz sağkalımı kötüleştirdiği gösterilmiştir [91]. Travaglino ve ark 10 çalışmayı birleştirdikleri meta analizde CTNNB1 mutasyonunun nüks olasılığını 2.7 oranında artırdığını bild

Ruz-Caracuel ve ark CTNNB1 mutasyonu olan olgularda DFS belirgin düşük, nüks olasılığı yüksek saptamıştır. Bu ilişki evre, derece, LVSI, MMR durumu ayarlandıktan sonra da devam etmiş ve bağımsız prognostik faktör olarak doğrulamıştır [176]. Han ve ark nükleer β -katenin ekspresyonunun nadir görüldüğünü ve nüks ile istatistiki anlamlı ilişkisinin olmadığını belirtmiştir ancak İHK'nın duyarlılığının düşük olduğunu ve genetik analizin yapılması gerektiğini vurgulamıştır [169]. Bu sonucun aksine Parrish ve ark 600 olgudan oluşan serisinde hem nükleer β -katenin ekspresyonu ile CTNNB1 mutasyonu ile korele ve nüks riskini yansıttığını belirtmiştir. CTNNB1 mutasyonunun nüks ve düşük nüksüz sağkalım ile güçlü ilişkisi olduğunu bildirmiş ve bu ilişkinin evre, LVİ, myometrial invazyon ve yaş gibi değişkenlerden bağımsız saptanmıştır [177]. Bizim çalışmamızda Han ve ark'ın yaptığı çalışmayla paralel olarak nükleer β -katenin ekspresyonu ile nüks görülme sıklığı arasında istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Literatürde genellikle moleküler tabanlı çalışmalarda CTNNB1 mutasyonunun nüksüz sağkalımı belirgin kısalttığı, erken nüks olasılığını 2-6 kat artırdığını ancak ortalama sağkalıma etkisinin bulunmadığı belirtilmiştir. Ortalama sağkalım üzerindeki etkinin daha zayıf olmasının sebebi muhtemelen bu tümörlerin genellikle kurtarılabilir erken evrelerde nüks etmesinden kaynaklanmaktadır. İmmünohistokimya temelli çalışmalarda ise nükleer β -katenin ekspresyonu nüksüz ve ortalama sağkalım ile ilişkili bulunmamıştır. Bu sonuç da İHK yönteminin teknik veya örneklem sebepleriyle ya da boyanma oranlarının düşük yüzdede kalmasından dolayı yeterli duyarlılıkta olmaması olasılığını akla getirmiştir. Çalışmamızda nükleer $\$

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda endometrioid tip endometrial karsinom tanısı almış, tedavi ve takibi hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde devam eden 141 hastaya ait bloklara immünohistokimyasal yöntemle uygulanan L1CAM ve beta katenin antikollarının ekspresyon özellikleri ile klinikopatolojik parametreler karşılaştırılarak, hücre adezyon moleküllerinin prognoz tahminindeki yeri saptanmaya çalışıldı.

- 1) Çalışmamızda L1CAM ekspresyonu olguların %19,9'unda, nükleer beta katenin ekspresyonu olguların %14,2'sinde saptanmıştır.
- 2) Pozitif ve negatif olgular birbirleriyle karşılaştırıldığında L1CAM ve hastalık progresyonu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0,001$).
- 3) L1CAM pozitif olgularda nüks görülme oranı negatif olgulara oranla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,001$). L1CAM pozitif olguların %17,9'unda nüks görülürken, L1CAM negatif olgularda %0,9 oranında nüks görülmüştür.
- 4) Çalışmamızda L1CAM ekspresyonu saptanan olgularda mortalite oranı ekspresyon saptanmayan olgulara oranla anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,038$).
- 5) L1CAM ekspresyonuna göre incelenen nüksüz sağkalım oranları Log Rank test ile değerlendirildiğinde L1CAM pozitif olguların negatif olgulara oranla sağkalımları daha düşük saptanmıştır ($p=0,001$). L1CAM pozitif vakalarda nüksüz sağkalım oranı %82,1; L1CAM negatif vakalarda nüksüz sağkalım %99,1 olarak görülmüştür.
- 6) Çalışmamızda beta katenin pozitif olguların yaşları istatistiksel olarak anl

katenin negatif olguların yaşlarına bakıldığında ise medyan değer 60 olarak hesaplanmıştır.

- 7) Beta katenin ekspresyonu görülen olgularda myometrial invazyon görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ($p=0,015$).
- 8) Tümöral evrelere göre düzenlediğimiz risk grupları arasında beta katenin ekspresyonu düşük risk grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, düşük-orta risk grubunda düşük bulunmuştur ($p=0,011$). Beta katenin pozitif olguların %70'i düşük, %5'i düşük-orta risk grubunda bulunurken; beta katenin negatif olguların %55,4'ü düşük, %33,9'u düşük-orta risk grubunda olduğu saptanmıştır.

Sonuçlarımız neticesinde immünohistokimyasal yöntemle çalışılan L1CAM antikorunun, hastalık progresyonu ve nüks açısından prognostik bir biyobelirteç olabileceği doğrulandı. L1CAM pozitif olguların nüksüz sağkalım sürelerinin negatif olgulara oranla düşük olması bu hipotezi destekler nitelikteydi. L1CAM immünohistokimya boyasının TH+BSO materyalinde rutin kullanımının operasyon sonrası adjuvan terapi alacak hastaların belirlenmesinde yarar sağlayacağı görüşündeyiz. Çalışmamızda kullandığımız diğer adezyon molekülü beta katenin ise literatüre uyumlu şekilde genç ve düşük risk hasta grubunda daha sık ekspresyon göstermiştir. Ancak literatürde de bahsedildiği üzere genç, yüzeysel invazyona sahip ve düşük riskli hasta grubunda paradoksik olarak hastalığın nüks etme potansiyeli gösterilememiştir. Bu sonuç da yine

7. KAYNAKÇA

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. Bray, F., et al., *Cancer in sub-Saharan Africa in 2020: a review of current estimates of the national burden, data gaps, and future needs*. The Lancet Oncology, 2022. **23**(6): p. 719-728.
3. Kara, F., et al., *Türkiye kanser istatistikleri 2015*. Halk Sağlığı Genel Müd. Sağlık Bakanlığı, 2018.
4. Bokhman, J.V., *Two pathogenetic types of endometrial carcinoma*. Gynecologic oncology, 1983. **15**(1): p. 10-17.
5. Van Gool, I.C., et al., *Prognostic significance of LICAM expression and its association with mutant p53 expression in high-risk endometrial cancer*. Modern pathology, 2016. **29**(2): p. 174-181.
6. Ravaggi, A., et al., *Integrated biomarker analysis reveals LICAM as a potential stratification marker for no specific molecular profile high-risk endometrial carcinoma*. Cancers, 2022. **14**(21): p. 5429.
7. Vizza, E., et al., *Prognostic role of the removed vaginal cuff and its correlation with LICAM in low-risk endometrial adenocarcinoma*. Cancers, 2021. **14**(1): p. 34.
8. Joe, S., et al., *Enhanced risk stratification in early-stage endometrial cancer: integrating POLE through droplet digital PCR and LICAM*. Cancers, 2023. **15**(19): p. 4899.
9. Dellinger, T.H., et al., *LICAM is an independent predictor of poor survival in endometrial cancer—an*

14. Clevers, H. and R. Nusse, *Wnt/ β -catenin signaling and disease*. Cell, 2012. **149**(6): p. 1192-1205.
15. Saegusa, M. and I. Okayasu, *Frequent nuclear β -catenin accumulation and associated mutations in endometrioid-type endometrial and ovarian carcinomas with squamous differentiation*. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, 2001. **194**(1): p. 59-67.
16. Zeimet, A.G., et al., *LICAM in early-stage type I endometrial cancer: results of a large multicenter evaluation*. Journal of the National Cancer Institute, 2013. **105**(15): p. 1142-1150.
17. Gavert, N. and A. Ben-Ze'ev, *β -Catenin signaling in biological control and cancer*. Journal of cellular biochemistry, 2007. **102**(4): p. 820-828.
18. Cullen, T.S., *Cancer of the uterus: its pathology, symptomatology, diagnosis, and treatment*. 1900: Appleton.
19. Novak, E. and E. Yui, *Relation of endometrial hyperplasia to adenocarcinoma of the uterus*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 1936. **32**(4): p. 674-698.
20. Sherman, M.E., *Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach*. Modern Pathology, 2000. **13**(3): p. 295-308.
21. Levine, D.A., et al., *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. Nature, 2013. **497**(7447): p. 67-73.
22. Arnold, M., et al., *Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: Analysis of the European Cancer Observatory*. European journal

30. Catasús, L., et al., *Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas*. Human pathology, 2004. **35**(11): p. 1360-1368.
31. Mutter, G.L., et al., *Altered PTEN expression as a diagnostic marker for the earliest endometrial precancers*. Journal of the national cancer institute, 2000. **92**(11): p. 924-930.
32. Risinger, J.I., et al., *Genetic instability of microsatellites in endometrial carcinoma*. Cancer research, 1993. **53**(21): p. 5100-5103.
33. O'Hara, A.J. and D.W. Bell, *The genomics and genetics of endometrial cancer*. Advances in genomics and genetics, 2012: p. 33-47.
34. Wiegand, K.C., et al., *ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(16): p. 1532-1543.
35. Sherman, M.E., M.E. Bur, and R.J. Kurman, *p53 in endometrial cancer and its putative precursors: evidence for diverse pathways of tumorigenesis*. Human pathology, 1995. **26**(11): p. 1268-1274.
36. Casey, M.J., et al., *Endometrial cancers in mutation carriers from hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds: report from the Creighton University Hereditary Cancer Registry with review of the implications*. International Journal of Gynecological Cancer, 2015. **25**(4): p. 650-656.

46. Pessoa, J.N., et al., *Endometrial assessment: when is it necessary?* Journal of clinical medicine research, 2013. **6**(1): p. 21.
47. Clarke, M.A., et al., *Racial and ethnic differences in hysterectomy-corrected uterine corpus cancer mortality by stage and histologic subtype.* JAMA oncology, 2022. **8**(6): p. 895-903.
48. Smith-Bindman, R., et al., *Endovaginal ultrasound to exclude endometrial cancer and other endometrial abnormalities.* Jama, 1998. **280**(17): p. 1510-1517.
49. Bakkum-Gamez, J.N., et al. *Current issues in the management of endometrial cancer.* in *Mayo Clinic Proceedings*. 2008. Elsevier.
50. Wouk, N. and M. Helton, *Abnormal uterine bleeding in premenopausal women.* American family physician, 2019. **99**(7): p. 435-443.
51. Kuhn, T.M., S. Dhanani, and S. Ahmad, *An overview of endometrial cancer with novel therapeutic strategies.* Current Oncology, 2023. **30**(9): p. 7904-7919.
52. Myer, E.N., et al., *Obstetric Recommendations in American Congress of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletins versus UpToDate: a comparison.* American journal of perinatology, 2015. **32**(05): p. 427-444.
53. Clark, T.J., et al., *Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review.* Jama, 2002. **288**(13): p. 1610-16

61. Bartosch, C., J.M. Lopes, and E. Oliva, *Endometrial carcinomas: a review emphasizing overlapping and distinctive morphological and immunohistochemical features*. Advances in anatomic pathology, 2011. **18**(6): p. 415-437.
62. Soslow, R.A., et al., *Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists*. International journal of gynecological pathology, 2019. **38**: p. S64-S74.
63. Stewart, C.J., 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*. International Journal of Gynecological Pathology, 2019. **38**: p. S75-S92.
64. Lax, S.F., et al., *Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation*. Human pathology, 1998. **29**(9): p. 924-931.
65. Bosse, T., et al., *Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups*. The American journal of surgical pathology, 2018. **42**(5): p. 561-568.
66. Ueda, S.M., et al., *Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **198**(2): p. 218. e1-2

73. Fadare, O., et al., *Utility of α -methylacyl-coenzyme-A racemase (p504s) immunohistochemistry in distinguishing endometrial clear cell carcinomas from serous and endometrioid carcinomas*. Human pathology, 2013. **44**(12): p. 2814-2821.
74. Rosa-Rosa, J.M., et al., *Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas*. Modern Pathology, 2016. **29**(11): p. 1390-1398.
75. Hoang, L.N., et al., *Immunophenotypic features of dedifferentiated endometrial carcinoma—insights from BRG 1/INI 1-deficient tumours*. Histopathology, 2016. **69**(4): p. 560-569.
76. Ramalingam, P., S. Croce, and W.G. McCluggage, *Loss of expression of SMARCA 4 (BRG 1), SMARCA 2 (BRM) and SMARCB 1 (INI 1) in undifferentiated carcinoma of the endometrium is not uncommon and is not always associated with rhabdoid morphology*. Histopathology, 2017. **70**(3): p. 359-366.
77. Abdulfatah, E., et al., *Predictive histologic factors in carcinosarcomas of the uterus: a multi-institutional study*. International Journal of Gynecological Pathology, 2019. **38**(3): p. 205-215.
78. Matsuo, K., et al., *Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma*. Annals of oncology, 2016. **27**(7): p.

87. Gilks, C.B., E. Oliva, and R.A. Soslow, *Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma*. The American journal of surgical pathology, 2013. **37**(6): p. 874-881.
88. Han, G., et al., *Reproducibility of histological cell type in high-grade endometrial carcinoma*. Modern pathology, 2013. **26**(12): p. 1594-1604.
89. Church, D.N., et al., *Prognostic significance of POLE proofreading mutations in endometrial cancer*. Journal of the National Cancer Institute, 2015. **107**(1): p. dju402.
90. Talhouk, A., et al., *Molecular subtype not immune response drives outcomes in endometrial carcinoma*. Clinical Cancer Research, 2019. **25**(8): p. 2537-2548.
91. León-Castillo, A., *Update in the molecular classification of endometrial carcinoma*. International Journal of Gynecological Cancer, 2023. **33**(3): p. 333-342.
92. McConechy, M.K., et al., *Endometrial carcinomas with POLE exonuclease domain mutations have a favorable prognosis*. Clinical Cancer Research, 2016. **22**(12): p. 2865-2873.
93. Mills, A.M. and T.A. Longacre, *Lynch syndrome screening in the gynecologic tract: current state of the art*. The American journal of surgical pathology, 2016. **40**(4): p. e35-e44.
94. Howitt, B.E., et al., *Association of polymerase ϵ -mutated and microsatellite-unstable endometrial cancers with neoantigen load, number*

