



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİOİD ENDOMETRİYAL KARSİNOMLARDA
MİKROKİSTİK, ELONGE VE FRAGMENTE İNVAZYON PATTERN
YAYGINLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE
MOLEKÜLER SINIFLAMAYA GÖRE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Leyla HASANALİYEVA

Ankara, 2024



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

**ENDOMETRİÖİD ENDOMETRİYAL KARSİNOMLARDA
MİKROKİSTİK, ELONGE VE FRAGMENTE İNVAZYON PATERN
YAYGINLIĞININ PROGNOSTİK PARAMETRELERLE İLİŞKİSİ VE
MOLEKÜLER SINIFLAMAYA GÖRE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL
PROFİLİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Leyla HASANALİYEVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özlem ÖZEN

Ankara, 2024

TEŞEKKÜR

Sadece tez sürecimde değil, her daim yoluma ışık tutan, her zorlukta bana destek olan, derin bilgileri ile eğitimime katkı sağlayan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Özlem ÖZEN'e çok teşekkür ederim.

Tüm asistanlık sürecimde bizi sadece öğrencileri gibi değil, çocukları gibi gören, engin bilgilerinden faydalandığımız, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Handan ÖZDEMİR'e, eğitimimizde yeni ufuklar açan, değerli bilgilerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan, her sözünden bir şeyler öğrenebildiğim Prof. Dr. Fazilet KAYASELÇUK'a, bildiklerini seve-seve anlatan, bize özgüven veren, gerektiğinde arkamızda büyüğümüz gibi hissettiğimiz, güçlü karakterine ve bir o kadar da duygusal yönüne hayran kaldığım değerli hocam Prof.Dr. Nihan HABERAL'a, bizi sadece iyi bir patolog değil, iyi bir insan olmaya teşvik eden, her konuda fikir alabildiğim ve desteğini gördüğüm sevgili hocam Prof. Dr. Ayşen TERZİ'ye, eğitim hayatıma eşsiz deneyim katan, ihtiyaç duyduğumuz her anda bizi dinleyen, yol gösteren Doç. Dr. Gonca ÖZGÜN'e, güncel bilgilerini ve pratik yaklaşımlarını bize aktaran, pozitifliği ve yaşam enerjisiyle yolumu aydınlatan, motivasyon kaynağım Doç. Dr. Merih TEPEOĞLU'ya, asistan eğitimine önem veren, patolojinin inceliklerini bize öğreten, başımız sıkıştığında her zaman yanına koşabildiğimiz, zekasını örnek aldığım Dr. Öğr. Üyesi Dr. Eda YILMAZ AKÇAY'a, moleküler patolojiyi bize sevdiren, teorik eğitimimizle de yakından ilgilenen, eğitim sorumlumuz Öğr. Üyesi Dr. Pelin BAYIK'a, daha az süre çalışabildiğim, ancak eğitimime büyük katkıları olan sevgili hocam Doç. Dr. Ebru Şebnem AYVA'ya ve beni akademik hayata teşvik eden, çalışma azmine hayran kaldığım, değerli fikirleri ile tezime de katkıları olan Dr. Öğr. Üyesi Dr. Alev OK ATILGANA'a emeklerinden dolayı ve bana ailem gibi hissettirdikleri için sonsuz teşekkür eder ve bu büyük ailenin üyesi olmaktan gurur duyarım.

Çok kısa çalışma fırsatı bulduğum ve bunun için büyük mutluluk duyduğum Dr. Çiğdem SERCAN'a, bu mesleğe adımımı attığım ilk günden tecrübelerini benimle paylaşan, hiç bir zaman arkadaş yardımını esirgemeyen sevgili kıdemlim Dr. Duygu TÜRKBEY

ŞİMŞEK'e, bu yolda zorlukları beraber aştığım ve beraber yürüdüğüm kıdem arkadaşım Dr. Sergen YAĞCI'ya, bana yabancılık çekirtmeyen, bildiklerini benimle paylaşan, her konuda bana destek olan arkadaşım, sırdaşım Dr. Aynura ZEYNALOVA'ya, ilk çömezim, beraber bir şeyler öğrenmekten ve zaman geçirmekten zevk aldığım, çok sevdiğim değerli arkadaşım Dr. Merve AYDEMİR'e, birlikte çalışmaktan keyif duyduğum, gelişleri ile çekirdek ailemizi büyüten ve hayatımıza neşe katan, kardeşim gibi gördüğüm Dr. Shabnam MUSTAFAYEVA ve Dr. Pervin SHAMILOVA'ya ve tanıdığım tüm asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim.

Yanlarında pozitif enerji depoladığım sevgili biyolog arkadaşlara her konuda desteklerinden dolayı ayrı ayrı teşekkür ederim. Akademik çalışmalarımıza yardımlarıyla katkıda bulunan dijital patoloji uzmanı İrem SÖNMEZ'e teşekkür ederim. Patoloji laboratuvarının sahne arkasında emek veren, tez sürecimde de benden yardımlarını esirgemeyen tüm teknisyen arkadaşlarımıza teşekkür ederim. Her bölümün olmazsa olmazları, beni güler yüzüyle ilk kez karşılayan Ayten ŞAHİN'e, yardımlarını hiçbir zaman eksik etmeyen Neşe GÜNEŞ ve Ümit YILMAZ'a ve beraber çalıştığım tüm sekreter arkadaşlarımıza teşekkür ederim. Bizi anne gibi kollayan, evimizdeki gibi hissettiren Huriye AKSU'ya ve çalışma ortamımızda hayatımızı kolaylaştıran tüm bölüm personeline teşekkür ederim.

Her zaman desteğini ve sevgisini hissettiğim, hayatımın her aşamasında yanımda olan ve onun için kolay olmayan bu sürece rağmen beni önceliği belirleyen canım annem Hanım MAMMADOVA'ya sonsuz teşekkür ve minnettarlığımı sunarım.

Nihayet, koşullar ve şartlar ne olursa olsun, beni her zaman destekleyen, mesafelere rağmen her daim varlığını yanımda hissettiğim, sevgili yol arkadaşım ve kıymetli eşim Anar GURBANOV'a sonsuz şükranlarımı ve sevgimi sunarım. En çok da sabrından dolayı, yaşam ve sevinç kaynağım, biricik oğlum Ayaz GURBANLI'ya teşekkür eder ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

Leyla HASANALİYEVA
ANKARA, Şubat, 2024

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, endometrioid endometriyal karsinom olgularında, mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) invazyon patern yaygınlığını değerlendirerek tümör derecesi, patolojik evre, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı gibi prognostik parametrelerle ilişkisini, nüks ve sağkalıma etkisini, ayrıca yeni entegre histomoleküler sınıflamaya göre immünohistokimyasal profilini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde, Aralık 2011-Ocak 2023 tarihleri arasında total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanan endometrioid tip adenokarsinom tanılı 560 kadın hastanın dosyaları incelendi. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı lamalar arşivden çıkarıldı. Tümör içeren kesitler MELF invazyon paterni açısından tekrar değerlendirildi ve MELF invazyon paterni gösteren 136 olgu çalışmaya dahil edildi. İnvaziv tümör sınırlarında en az 10 büyük büyütme alanı taranarak 1 ve 2 MELF tipi invazyon odağı bulunan olgular “fokal”, 3 ve 3 üzeri MELF tipi invazyon odağı bulunan olgular “yaygın” olacak şekilde iki gruba ayrıldı. Her iki grup; tümör çapı, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, miyometriyal invazyon derinliği, endoservikal tutulum gibi prognostik parametreler açısından değerlendirildi. Ayrıca her iki grupta immünohistokimyasal olarak ER, PR, p53, MSH2, MSH6, MLH1 ve PMS2 antikorları ile boyanma sonuçları araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 136 hasta MELF invazyon paterninin yaygınlığına göre iki gruba ayrıldı. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta 53 hasta, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta ise 83 hasta vardı. Yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta, ileri evre ve yüksek risk grubuna ait olgular anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Yine bu grup ile tümör çapı ($p=0,037$), miyometriyal invazyon derinliği ($p<0,001$), endoservikal tutulum ($p=0,029$), uterin seroza tutulumu ($p=0,030$) arasında anlamlı ilişki bulundu. Yaygın

MELF invazyon paterni gösteren grupta lenf nodu metastazı ($p=0,005$), makrometastaz varlığı ($p=0,015$) anlamlı derecede fazla görüldü. Bölgesel lenf nodu metastazları açısından değerlendirildiğinde paraaortik lenf nodu metastazının varlığı ile yaygın MELF invazyon paterni arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,032$). Lenfovasküler invazyon ile ise anlamlı ilişki gösterilemedi ($p=0,34$). Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta ER antikoru ile pozitiflik %92,4; yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruptaysa %97,6'ydı. Her iki grup arasında ER pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,155$). PR antikoru ile ise fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta %88,7 hastada, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta ise %97,6 hastada pozitiflik görüldü. İstatistiksel olarak MELF yaygınlığı ve PR pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,031$). Ayrıca MELF yaygınlığı ile immünohistokimyasal mutant tip p53 ekspresyonu arasında anlamlı ilişki olduğu tespit edildi ($p=0,045$). İmmünohistokimyasal olarak DNA yanlış eşleşme (MMR) proteinleri olan MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 ve mikrosatellite durumu ile MELF invazyon paterni yaygınlığı arasında anlamlı istatistiksel sonuç bulunmadı. İstatistiksel olarak MELF yaygınlığının genel ve hastalıksız sağkalım sürelerine etki etmediği görüldü.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda, yaygın MELF invazyon paterni gösteren hasta grubunun ileri evre, tümör çapı, lenf nodu metastazı, endoservikal tutulum gibi hastalığın gidişatını etkileyen prognostik parametrelerle ilişkisi gözlemlendi. Ayrıca, mutant tip p53 boyanma paterni gösteren 6 adet olgunun tümünün yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta olduğu görüldü. Çalışmamız sonucunda MELF invazyon paterni yaygınlığının hastalıksız sağ kalım ve genel sağ kalım üzerine anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır ancak bu konuda kesin değerlendirmeler yapabilmek için daha fazla sayıda olgunun yer aldığı, moleküler sınıflamanın tüm kategorilerinin araştırıldığı uzun takip süreli çalışmalar yapılması gerekmektedir. Mevcut çalışma ve bu konuda yapılacak detaylı moleküler çalışmaların MELF invazyon paterni gösteren endometrioid endometriyal karsinomların tedavi ve prognozunda gelişmelere ışık tutacağına inanmaktayız.

Anahtar kelimeler: Endometrioid endometriyal karsinom, MELF, lenf nodu metastazı, sağkalım

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to assess the prevalence of microcystic, elongated, and fragmented (MELF) invasion pattern in cases of endometrioid endometrial carcinoma, investigate its association with prognostic parameters such as tumor grade, pathological stage, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, recurrence, and survival impact. Additionally, we explored the immunohistochemical profile according to the new integrated histomolecular classification.

Materials and Methods: We reviewed the files of 560 women diagnosed with endometrioid adenocarcinoma who underwent total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, omentectomy, pelvic, and paraaortic lymph node dissection at Başkent University Ankara Hospital between December 2011 and January 2023. Hematoxylin and eosin (H&E) stained slides of the cases were retrieved from the archives. Sections containing the tumor were re-evaluated for MELF invasion pattern, and 136 cases demonstrating MELF invasion were included in the study. Cases were categorized into "focal" and "widespread" groups based on the number of MELF foci, and both groups were evaluated for prognostic parameters such as tumor size, lymphovascular invasion, lymph node metastasis, depth of myometrial invasion, and endocervical involvement. Immunohistochemical staining for ER, PR, p53, MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2 antibodies was also performed in both groups.

Results: The study included 136 patients divided into two groups based on the prevalence of MELF invasion pattern. There were 53 patients in the focal MELF invasion group and 83 patients in the widespread MELF invasion group. The widespread MELF invasion group showed a significantly higher proportion of advanced stage and high-risk cases ($p<0.001$). Significant associations were found between the widespread MELF invasion group and tumor size ($p=0.037$), depth of myometrial invasion ($p<0.001$), endocervical involvement ($p=0.029$), and uterine serosal involvement ($p=0.030$). Lymph node metastasis ($p=0.005$) and the presence of macrometastasis ($p=0.015$) were significantly higher in the widespread MELF invasion group. Paraaortic lymph node metastasis was significantly associated with

widespread MELF invasion ($p=0.032$). No significant relationship was found between lymphovascular invasion and MELF invasion ($p=0.34$). ER positivity was 92.4% in the focal MELF invasion group and 97.6% in the widespread MELF invasion group, with no significant difference between the two groups ($p=0.155$). PR positivity was 88.7% in the focal MELF invasion group and 97.6% in the widespread MELF invasion group, and a statistically significant association was observed between MELF prevalence and PR positivity ($p=0.031$). Additionally, a significant association was found between MELF prevalence and immunohistochemical mutant-type p53 expression ($p=0.045$). There was no statistically significant correlation between MELF prevalence and immunohistochemical expression of DNA mismatch repair (MMR) proteins, including MSH2, MSH6, MLH1, PMS2, and microsatellite status. Overall, MELF prevalence did not significantly impact overall and disease-free survival.

Conclusion: Our study observed associations between widespread MELF invasion pattern and adverse prognostic parameters in endometrioid endometrial carcinoma. Furthermore, all cases with mutant-type p53 staining pattern were found in the widespread MELF invasion group. The study concludes that the prevalence of MELF invasion pattern does not significantly affect disease-free and overall survival. However, more extensive studies with a larger number of cases and long-term follow-ups, exploring all categories of molecular classification, are needed for definitive evaluations. We believe that our current study and future research in this field will shed light on the developments in the treatment and prognosis of endometrioid endometrial carcinomas demonstrating MELF invasion pattern.

Keywords: Endometrioid endometrial carcinoma, MELF, lymph node metastasis, survival

İÇİNDEKİLER



KISALTMALAR

MELF: Mikrokistik, elonge, fragmente

H&E: Hematoksilen-Eozin

EK: Endometriyal karsinom

EEK: Endometrioid endometriyal karsinom

ER: Östrojen reseptörü:

ER α /ER β : Östrojen reseptörü α /Östrojen reseptörü β

PR: Progesteron reseptörü:

PRA/PRB: Progesteron reseptörü A/Progesteron reseptörü B

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology (Avrupa Jinekolojik Onkoloji Birliği)

ESP: European Society of Pathology (Avrupa Patoloji Birliği)

ESTRO: European Society of Radiotherapy and Oncology (Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Birliği)

FIGO: Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

Mİ: Miyometriyal invazyon

MLH1: mutL homolog 1

MMR: Mismatch repair (Yanlış eşleşme onarımı) sistemi

MMRd: Mismatch repair deficient / MMR sistem defekti bulunan

MMRp: Mismatch repair proficient / MMR sistem defekti bulunmayan

MSH2: MutS Homolog 2

MSH3: MutS Homolog 3

MSH6: MutS Homolog 6

MSI: Mikrosatellit instabil

LNM: Lenf nodu metastazı

LVAİ: Lenfovasküler alan invazyonu

LVİ: Lenfovasküler invazyon

TCGA: Kanser Genom Atlası

GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon

LH: Lüteinizan hormon

FSH: Follikül stimüle edici hormon

PAS: Periodik asit Schiff

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

EİN: Endometrioid intraepitelyal neoplazi

NSMP: Spesifik moleküler profili olmayan (no specific molecular profile)

NOS: Spesifiye edilemeyen (No otherwise specified)

POLE: Polimeraz epsilon

SEİK: Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom

ŞHK: Şeffaf hücreli karsinom

PDL1: Pprogramlanmış ölüm ligandı 1

PD1: Pprogramlanmış ölüm 1

TAH+BSO: Total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoooferektomi

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory (Küresel Kanser Gözlem)

ITC: İzole tümör hücreleri

GPER: G proteinine bağlı östrojen reseptörü 1 (G protein-coupled estrogen receptor 1)

İHK: İmmünohistokimyasal

ŞHK: Şeffaf hücreli karsinom

TABLÖLAR DİZİNİ



RESİMLER DİZİNİ



GRAFİKLER DİZİNİ



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Endometriyal kanserler, dünya genelinde kadınlarda 6. en sık tanı konulan, kadın üreme sistemi kanserlerinde ise 2. en sık tanı konulan kanser türüdür ¹. Türkiye'de her yıl yaklaşık 3851 yeni olgunun ortaya çıktığı tahmin edilen en sık görülen jinekolojik malignitedir ². Endometriyum karsinomlarının (EK) birçok farklı histolojik alt tipi mevcut olmasına rağmen, olguların büyük çoğunluğu, tipik olarak erken bir aşamada ortaya çıkan ve olumlu bir prognoza sahip olan endometrioid tip histolojiye sahip düşük dereceli (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) derece 1 ve 2) tümörlerdir ³. Bununla birlikte, düşük dereceli endometrioid endometriyal karsinomlu (EEK) hastaların bir kısmında agresif bir klinik seyir izlenmekte olup bu yüksek riskli hasta alt grubunun tanımlanması için tümör çapı, endoservikal tutulum, miyometrial invazyonun derinliği ve lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) gibi çeşitli faktörler rapor edilmiştir. Daha önce tanımlanan bu risk faktörlerine ek olarak, miyometrial invazyonun (Mİ) morfolojik paterni, düşük dereceli EEK'li hastalarda artan ekstrauterin yayılma riski ve agresif klinik davranış ile ilişkili risk faktörlerinden biri olabilir ². EEK'ler, infiltre edici glandlar, ekspansil invazyon paterni, adenomiyozis benzeri infiltrasyon, adenoma malignum ve mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) patern dahil olmak üzere çeşitli Mİ paternlerine sahiptir. MELF invazyon paterni ilk kez 2003 yılında Murray tarafından mikrokistik ve elonge “yarık benzeri” yapılar oluşturan dilate neoplastik glandlar şeklinde tanımlandı. Mikrokistikleri ve elonge “yarık benzeri” yapıları döşeyen hücreler belirgin eozinofilik, skuamoid veya ‘endotel benzeri’ yassılaştırmış görünümde olabilir, zaman zaman dökülebilir; bu yapıların lümenlerinde ve ayrılmış hücreler çevresinde sıklıkla nötrofiller ve bazen eozinofiller görülebilir; bütün bu değişiklikler en sık fibromiksoid olmak üzere bir stromal reaksiyon ile birlikte ⁴. Endometriyal kanserlerde MELF invazyon paterninin klinik önemi net olarak açıklığa kavuşmasa da, yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu invazyon paterninin LVAİ ve lenf nodu metastazları ile ilişkisini göstermiş ve düşük dereceli EEK'li hastalarda ekstrauterin hastalığın potansiyel bir prediktörü olduğunu ileri sürmüştür ⁵⁻⁷.

Geçtiğimiz yıllarda, Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi, endometriyal karsinomları genomik özelliklere dayalı olarak dört prognostik gruba ayırdı: POLE mutasyonları olan grup 1, iyi prognoz ile ilişkilidir; grup 2, mikrosatellit instabilite ile orta dereceli prognoza sahip olanlar; yine orta derece prognoz ile ilişkili olan düşük kopya sayısı değişiklikleri gösteren

grup 3 ve yüksek kopya sayısı değişiklikleri ile TP53 mutasyonu gösteren kötü prognoz ile ilişkili grup 4 tümörler ⁸. MELF invazyon paterni, tümör hücrelerinin genomik özelliklerine dayalı dört moleküler alt tipten MMRd (mismatch repair deficient) grubunun patolojik özellikleri arasında yer almaktadır ⁹. Bu anlamda, MELF invazyon paterninin klinik seyir açısından önemi ve prognostik özellikleri net olarak anlaşılmamakla birlikte, birçok güncel araştırmalarda tartışma konusu olmaya devam etmektedir. Biz çalışmamızda, henüz primer çalışma konusu olmayan MELF invazyon patern yaygınlığının diğer histopatolojik özelliklerle, yeni entegre histomoleküler sınıflamaya göre immünohistokimyasal belirteçler ile ilişkisini, nüks riski ve sağkalım üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık ve bu konuda literatüre katkı sağlanmasını umuyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

Kadın genital sistemi gelişimi karmaşık bir süreç olup primordial germ hücreleri, Müllerian (paramezonefrik), Wolffian (mezonefrik) ve ürogenital sinüsü içeren sıkı bir şekilde koordine edilmiş olaylar dizisi ile ilerler. Germ hücreleri gestasyonun dördüncü haftasında yolk sac duvarında ortaya çıkar. Lateral Müllerian kanalları, yaklaşık altıncı haftada çöломik epitelin invajinasyonu ve füzyonu ile kaudale doğru büyüyerek orta hatta uterovajinal kanalı oluşturur. Müllerian kanalların birleşmemiş üst kısımları fallop tüpleri haline gelirken, füzyona uğramış alt kısım uterin korpus, serviks ve üst vajina 1/3 kısım olarak gelişir. Endometriyum ve miyometriyum füzyonu oluşturan mezodermden köken alır. Ürogenital sinüs, kloaka ürorektal septum tarafından bölündüğünde gelişir; sonunda vajinanın alt kısmını ve dış genital organların vestibülünü oluşturur. Mezonefrik kanallar, normalde dişilerde SRY geni tarafından kodlanan testis belirleyici faktörün (TDF) ve anti Müllerian hormon (AMH) yokluğunda regrese olur ancak yetişkin yaşamda overler, fallop tüpleri ve uterusda epitelyal kalıntılar olarak kalabilir. Serviks ve vajinada bu kalıntılar kistik olabilir ve Gartner kanal kistleri olarak adlandırılır ^{10,11}.

Endometriyum, gestasyonun 20. haftasına kadar, tek katlı kolumnar epitel ve kalın bir fibroblastik stromadan ibaret olup 21. haftadan itibaren, yüzey epiteli, stromaya invajine olarak myometriyuma doğru uzanım gösteren glandüler yapıları oluşturmaya başlar. Doğum esnasında endometriyum kalınlığı 0.5 mm'den daha ince olup yüzey epiteli ve glandları döşeyen epitel kısa kolumnar/küboidal özelliktedir. Yenidoğan endometriyumu proliferatif veya sekretuar aktivite göstermez ve bu özellikleri ile postmenopozal endometriyuma benzetilir ¹².

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, pelvis içinde, rektum ile mesane arasında lokalize olup “broad” ligamanın anterior ve posterior yaprakları olarak bilinen pelvik periton ile sarılmaktadır. Şemsiye benzeri

“broad” ligamanlar; fallop tüplerinin apikal kısımlarını, majör uterin vasküler yapıları ve efferent lenfatik trunkusları barındırmaktadır ¹³.

Yenidoğanda uterus ortalama 4 cm uzunluğundadır. Bu dönemde servikofundal oranın yaklaşık 3-5:1 olmasıyla serviks dominantlığı mevcuttur. Hayatın 2. yılına kadar uterin büyüme devam eder ve premenarşal büyüme ortalama 9 yaşına kadar süren zaman zarfında bir platoya ulaşır. Serviks, yaklaşık 13 yaşına kadar hala uterus boyutunun yarısından daha büyüktür ¹⁴.

Erişkin uterus ölçümleri yaş, menstrüel siklüs fazı ve pariteye bağlı olarak değişkenlik göstermekle beraber, nullipar kadında uzun eksenini yaklaşık 7-8 cm, genişliği en fazla 5.0 cm (kornu - kornu), anteroposterior ölçümü ise 2.5 cm boyutlarında ve 40-80 gram ağırlığında ölçülen içi boş, armut şekilli musküler organdır ¹⁵. Anatomik olarak fundus, korpus, istmus ve serviks olmak üzere dört kısmı vardır. Fundus, fallop tüplerinin uterusu açıldıkları seviyenin üzerinde kalan uterusun en üst bölümüdür. Korpus, her iki tuba uterinanın orijinini bağlayan seviyeden istmusa kadar uzanan uterusun esas parçasıdır ve istmus kısmıyla servikse bağlanmaktadır. Yaklaşık 3 ila 4 cm uzunluğunda olan serviks ve internal endoservikal kanal kabaca silindirik ve uterusun vajenda sona eren son kısmıdır ^{16,17}.

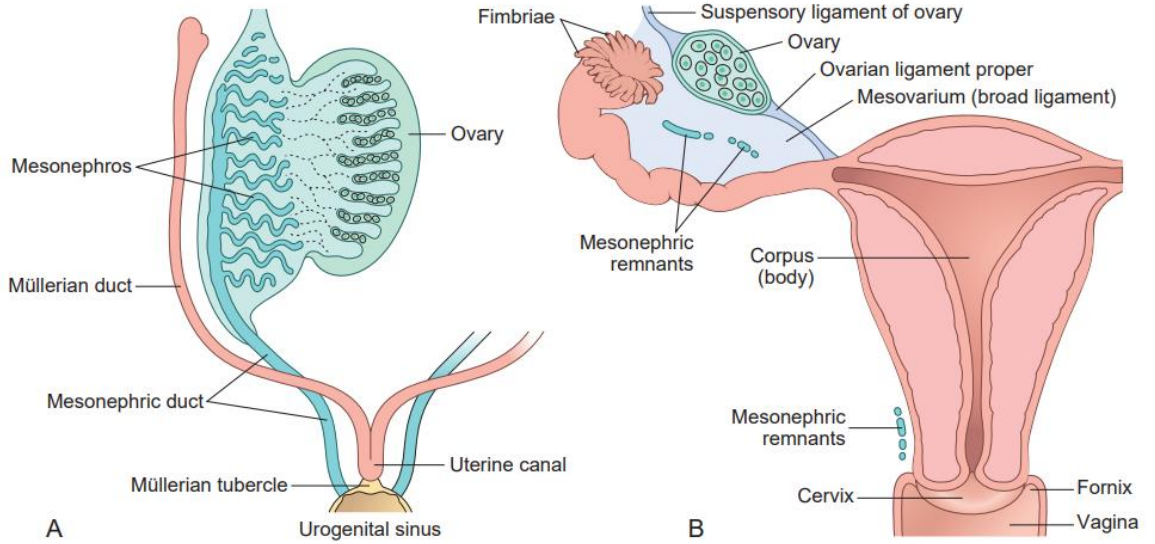
Uterus içindeki boşluk uterin kavite olarak isimlendirilir ve yaklaşık 6 cm uzunluğundadır. Uterin kavite yukarıda tuba uterinalar aracılığıyla periton boşluğuna, aşağıdaysa servikal kanal aracılığıyla vajinaya açılır. Servikal kanalın uterin kaviteye açılan kısmı internal os, vajinaya açılan kısmı eksternal os olarak adlandırılır ^{16,18} (Resim 2.1.).

Uterusun kanlanması internal iliak arterin dalları olan sağ ve sol uterin arterler tarafından sağlanır ve bu arterler lateral istmus seviyesinde asendan ve desendan dallara ayrılır. Asendan uterin arter, uterus korpusunu beslerken, desendan dal vajinal arteriyel kaynağa anastomoz yaparak üst vajinal bölgede dağılır. Ayrıca bu arterler subserozal arkuat arterleri oluşturarak miyometriyuma girer ve radyal arterler olarak devam eder. Daha sonra bu vasküler oluşum sırasıyla endometriyumun bazal bölümünde baziller arter, fonksiyonel bölümünde ise spiral arter ismi ile devam eder ¹⁹.

Uterus venleri plexus venosus uterinus adlandırılan plexusu oluşturarak uterin vene, oradan da hipogastrik (v.iliaka interna) vene dökülür. Serviks ve alt uterin segmentin lenfatikleri eksternal iliak zincire, fundus lenfatikleri paraaortik zincire, “round” ligaman

düzeyindeki lenfatikler süperfisyel inguinal, femoral ve sonrasında eksternal iliak zincire drene olur ¹⁹²⁰.

Uterusun innervasyonu uterovajinal pleksus (Frankenhauser ganglionu) tarafından sağlanmaktadır. Ağrı uterustan medulla spinalise T11-L2 segmentleri seviyesinde giren lifler vasıtasıyla iletilir ¹⁶.



Resim 2.1. Kadın genital sistemi embiyolojisi ve anatomisi ²¹.

2.3. Uterus Histolojisi ve Menstrüel Siklus

2.3.1. Uterus Histolojisi

Uterus duvarı nispeten kalın olup uterusun farklı bölümlerine göre ya seroza ya da adventisya olarak adlandırılan dış katman, kalın düz kas tabakası olan miyometriyum ve uterus mukozası olarak bilinen endometriyumdan oluşmaktadır ²².

Uterusun en kalın tabakası olan miyometriyum, bağ dokusu ile ayrılmış düz kas demetlerinden oluşmaktadır. İçte sirküler, dışta longitudinal, yani organın uzun eksenine paralel lifler bulunur. Orta tabakalarda ise bu lifler birbirine geçer ve aralarında daha büyük kan damarları yanı sıra kollajen ve elastin gibi ekstrasellüler komponentleri de içerir ²².

Endometriyum, overin hormonal stimulasyonuna cevap olarak çeşitli paternler gösterebilir. Alt uterin segment mukozası ve korpus mukozası farklı morfolojik özelliklere sahiptir. Alt uterin segment glandları ve stroması hormonal uyarıya daha yavaş yanıt verir ve hibrit endoservikal-endometriyal morfoloji sergileyerek bu bölgenin endometriyal kretajlarda kolay tanınmasını sağlar ¹⁴.

Uterin kavitenin büyük çoğunluğunu oluşturan korpus mukozası ise hormonal stimulasyonla tamamen duyarlı olup bazal ve fonksiyonel olarak bilinen iki tabakadan oluşur. Lamina propria ve uterus bezlerinin başlangıç kısmını içeren bazal tabaka, miyometriyuma komşu olan en alttaki tabakadır ve düz kas ile endometriyal stroma burada i içe geçerek karakteristik düzensiz geçiş oluşturur. Bazal tabaka aynı zamanda endometriyumun rezerv hücre tabakası olarak bilinir ve aylık döngüler ya da küretaj sırasında kaybolan yüzeyel tabakanın rejenerasyonundan sorumludur. Fonksiyonel tabaka, lamina propria, glandlar ve yüzey epitelinden oluşur ve menstrüel siklüs sırasında büyük değişiklikler geçirir ^{22,23}.

2.3.2. Menstrüel siklüs

Menstrüel döngü, kadın üreme sisteminin teolojik olarak hamilelik ve döllenme için periyodik hazırlığı olarak kabul edilebilir. Döngünün uzunluğu oldukça değişken olsa da bir adet döneminin başlangıcından bir sonrakinin başlangıcına kadar olan süre ortalama 28 gündür. Puberteyle, 10 ile 16 yaş arasında başlar, ortalama 51 yaşında menopoza sona erir ²⁴.

Menstrüel siklüsün kontrolü, hipotalamus, hipofiz ve overler tarafından üretilen hormonların negatif ve pozitif geri bildirimleri ile sağlanır. Hormon salgılanması, puberte başladığında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) artmış, pulsatil olarak salgılanması ile hipotalamusta başlar, daha sonra ise GnRH n hipofize taşınır ve burada 7-transmembran G-protein reseptörünü aktive eder. Bu, n hipofizde follikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salgılanması için bir sinyal oluşturur. Over follikülü içinde hormon üretiminden sorumlu 2 tip hücre vardır: teka hücreleri ve granüloza hücreleri. Teka hücrelerindeki progesteron ve androstenedion retimi LH uyarısı sonrası kolesterol desmolaz enzimini yardımıyla gerçekleşir. Androstenedion salgılandıktan sonra, difüzyon yoluyla hormon çevresindeki granüloza hücrelerine yayılır. Daha sonra bu hücrelerde FSH tarafından aktive edilen aromataz enzimi androstenedionu aşamalı şekilde testosterona ve ardından 17-

beta-estradiol dönüşmesini sağlar. Adet döngüsü zamanı 17-beta-östradiol veya progesteron seviyeleri arttıkça, üretilen FSH ve LH seviyelerini ve ardından üretilen 17-beta-östradiol ve progesteron seviyelerini düşürmek için ön hipofize geri negatif geri bildirim olur. Bunun bir istisnası ovulasyon dönemidir. Bu durumda, kritik miktarda 17-beta-östradiol üretildiğinde, ön hipofize artan miktarlarda FSH ve LH üretmesi için pozitif geri bildirim sağlar. Ek olarak, geri bildirim sistemi içinde granüloza hücreleri, ön hipofizden FSH salınımını sırasıyla inhibe eden ve uyaran inhibin ve aktivin üretir. Bu geri bildirim mekanizması, ön hipofizdeki GnRH reseptörlerinin hormon üretimini artırması veya azaltması için regüle eder ²⁴.

Endometriyal siklus üç ardışık aşamadan oluşur: proliferatif faz, sekretuar faz ve menstruasyon ²⁵.

2.3.2.1. Proliferatif Faz

Proliferatif faz sırasında östrojen, adet döngüsünün yaklaşık 5. Gününe kadar re-epitelizasyon ile fonksiyonel tabakanın restorasyonunu sağlar. Bu fazda, artan östrojen seviyesine cevap olarak bezlerin hipertrofisi ve proliferasyonu, stromal matrikste artış ve terminal arteriyollerin endometriyal lümene doğru uzaması gözlenir ²⁵. Endometriyum kalınlığı proliferatif faz başlangıcında 0,5 mm iken, faz sonunda 4-5 mm'ye çıkar. Psödostratifikasyon gösteren endometriyal glandlar küçük nükleol içerebilen, oval-yuvarlak nükleusa sahip kolumnar hücrelerden oluşur ve tübüler formdadır. Bu fazın sonuna doğru bezlerin şekil ve boyutlarında farklılıklar görülebilir. Endometriyal stromada yoğun sellülerite gösteren küçük, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu, belirsiz sitoplazmalı hücreler yanı sıra ince duvarlı venüller ve küçük spiral arterler de izlenir. Hem gland epitelinde hem de stromal hücrelerde mitotik figürlere sık rastlanır ve bunlar glandlarda daha belirgindir ^{12,26}.

2.3.2.2 Sekretuar Faz

Ovulasyon, 28 günlük menstrüel döngüde 14. günde gerçekleşir. Postovuluar 48-72. saatte salgılanmaya başlayan progesteron, endometriyumda histomorfolojik değişikliklere neden olarak sekretuar fazı başlatır. Bu faz, birbirini takip eden interval, erken-sekretuar, mid-sekretuar ve geç-sekretuar dönemlere bölünür ^{25,27}.

Proliferatif ve sekretuvar aktivitenin iç içe olduğu interval faz, ovulasyonun hemen sonrasındaki 36-48. saatleri kapsar. Bu dönemde, endometriyumda sekretuvar fazın ilk ışık mikroskopik bulgusu olan subnükleer vakuoller belirir. Glikojen içeren bu vakuoller, periodik asit schiff (PAS) ile pozitif boyanma gösterir ve erken sekretuvar fazda artarak supranükleer bölgeye doğru yer değiştirir. 19-20. günlerde ise gland lümenine doğru apokrin salgı oluşturmaya başlar. Glandların sekretuvar aktiviteleri postovulatuvar 6-7. günlerde maksimuma ulaşarak endometriyumu blastokistin implantasyonu için optimal duruma getirmiş olur. Sekretuvar dönemde stromal ödem artarak, glandlar anguler görünüm alır. Geç sekretuvar dönemde glanduler sekretuvar aktivite azalmaya başlar, glandlar birbirine yakın yerleşerek karakteristik testere dişi görünümü oluşturur. Maksimum dereceye ulaşan stroma ödemi ile birlikte spiral arterler belirginleşir ve giderek uzayarak kıvrıntılı görünüm alır. Yirmi dördüncü günde, perivasküler stromada, gebelikte oluşan paterne benzerliğinden dolayı “psödodesidual” olarak adlandırılan eozinofilik bir boyanma paterni görülür. Menstruasyondan önce vasküler yapılardan göç eden polimorfonükleer lenfositlerin stromada infiltrasyonu belirginleşir ve menstrüel kanamanın başlayacağını gösterir ²⁸.

2.3.3.3.Menstrual Faz

İmplantasyon gerçekleşmediğinde korpus luteum geriler ve östrojen ile progesteron salgısındaki azalma spiral arterlerde kuvvetli bir vazospazma neden olarak endometriyumda iskemi oluşturur. Bu iskemi sonucunda, açığa çıkan proteolitik enzimlerin de katkısıyla lokal doku yıkımı gerçekleşir ve endometriyumun fonksiyonel tabakası dökülmeye başlar. Yaklaşık 4 gün süren bu süreç menstruasyon olarak bilinir ve başladığında menstrual siklusun ilk günü olarak kabul edilir. Fonksiyonel tabaka yıkıma uğrasa da, daha sonra rejenerasyonunu sağlayan bazal tabaka bu sırada sağlam kalır. Menstrüel döngü boyunca sentezlenen prostaglandin, bu fazda en yüksek seviyeye ulaşır. Prostaglandin F2 alfa arterioler vazospazmı ve endometriyal iskemiye artıran kuvvetli vazokonstriktör olup aynı zamanda uterus duvarında lokal kan akımını azaltarak myometriyal kontraksiyonlara neden olur. Böylelikle, endometriyal dokuların uterusdan dışarı atılması kolaylaşır ²⁸.

Glanduler ve stromal yıkım, kollaps bulguları, küçük damarlarda fibrin, trombüs, nekrotik debrisler, ayrıca sık rastlanan apoptotik cisimcikler menstrüal fazda görülen özelliklerdir ²⁸.

2.4. Endometriyal Karsinomun Prekürsor Lezyonları

2.4.1. Endometriyal hiperplaziler

Endometriyal hiperplazi, endometriyal glandların düzensiz proliferasyonu ile karakterlidir ve progesteronun dengeleyici etkilerinin eksikliği eşliğinde endometriyal dokunun karşılanmamış östrojenik uyarılmasından kaynaklanır. Bu hormonal dengesizlik, östrojenin fazla olmasının neden olduğu bir dizi endojen veya ekzojen nedenlerde görülebilir ^{29,30}.

Endometriyal hiperplazinin, endometrioid histolojideki endometriyal karsinomun öncüsü olabilecek lezyonlar ürettiğine inanılmaktadır. Bu nedenle, endometriyal hiperplaziler uygun teşhis ve tedavi gerektirmektedir ²⁹.

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 2014 yılında endometriyal hiperplazinin sınıflandırmasını basitleştirdi ve sitolojik atipinin varlığına dayalı olan atipisiz hiperplazi ve atipik hiperplazi/endometrioid intraepitelyal neoplazi (EIN) olarak isimlendirdiği iki kategori önerdi ²⁹.

2.4.1.1. Atipisiz Hiperplazi

Atipisiz hiperplazi, endometriyal kanser riskinde dört kata kadar artış taşısa da, bu ilerleme oranları hala düşük kaldığından çoğu olgu, hormonal tedavi veya küretaj veya her ikisi ile tedavi edilebilir ³¹.

Mikroskopik olarak, atipisiz hiperplazi, basit epitelle döşeli normal proliferatif endometriyumu anımsatsa da, artan bir kalabalıklık ile karakterizedir. Hiperplazi tanısı için gereken gland/stroma oranı proliferatif endometriyuma göre artmıştır, ancak kesin oranı

tartışmalıdır. Birçok patoloğ tarafından tanı için eşik olarak 2:1 oranı kullanılsa da bazı sistemlerde %55'i aşan glandüler kalabalıklık (bu, 1:1'in biraz üzerinde bir gland/stroma oranına karşılık gelir) tanısız açıdan uygun kabul edilir. Normal proliferasyon gösteren bezlerde olduğu gibi, atipisiz hiperplazi bezleri de dağınık mitozlar ve nükleer genişleme gösterebilir, ancak belirgin nükleoller bulunmamalıdır. Kritik olarak ise genel tablonun tüm proliferasyon boyunca oldukça uniform olmasıdır ve morfolojik olarak farklı bir görünüm, atipik hiperplaziye ilişkin endişeleri artırır ³¹.

2.4.1.2. Atipik Hiperplazi/ Endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN)

Atipisiz hiperplazi ile karşılaştırıldığında, atipik hiperplazi belirgin derecede yüksek bir karsinom riski taşır; hastaların yaklaşık üçte birine bir yıl içinde karsinom tanısı konur ³¹.

Atipik hiperplazi tanısı proliferatif endometriyumda beklenenin ötesinde bir sitolojik atipi ve glandüler kalabalıklaşma veya benign metaplaziye atfedilmeyen morfolojide gland yapıları gerektirir. Sitolojik atipi, pleomorfizm, polarite kaybı, nükleer genişleme ve nükleol belirginliği gibi atipisiz hiperplazide beklenmeyen özellikleri içerir ³¹.

Daha önceden ayrı bir antite olarak tanımlanan atipik hiperplazi ve endometrioid intraepitelyal neoplazinin (EİN) yapılan çalışmalarda endometriyal karsinom gelişimi açısından benzer sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu bildirildiğinden DSÖ 2014 sınıflamasında ve 2020 güncellenmesinde bu iki tanıyı eş anlamlı olarak kabul etmektedir ^{31,32}.

2.5. Endometriyal Kanserler

2.5.1. Epidemiyoloji

Endometriyal kanserler (EK) jinekolojik kanserler içinde en sık görülenleridir ³³. 2022'de kadınlardaki tüm kanserlerin yaklaşık %7'sinden endometriyal kanserlerin sorumlu olduğu söylenerek; en yüksek endometriyal kanser oranlarının Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da olduğu bildirilmektedir ³³. Dünya çapında endometriyal kanserler her yıl yaklaşık

400.000 kadını etkilemektedir; bildirilen olgular her 100.000'de 1 – 40 arası değişmektedir ³⁴. Türkiye’de yıllık ortalama 3850 yeni olgu görülmekte ve uterin korpus kanserlerine bağlı yaklaşık 520 ölüm gerçekleşmektedir ³⁵.

Yaşlanan nüfus ve artan obezite gibi önemli risk faktörleri nedeniyle 1900'lerin ortalarından günümüze endometriyal kanserlerin görülme sıklığı artmaktadır.

EK çoğunlukla menopoza sonrası kadınlarda görülen bir hastalık olduğundan, hastalığın en yüksek prevalansı 70 yaş civarında ortaya çıkmaktadır ³⁶. Fakat etkilenen kadınların yaklaşık %15'i menopoza öncesi dönemdedir ve %4'ü 40 yaşın altındadır. Başta Lynch sendromu olmak üzere bazı kalıtsal anomaliler tüm EK olgularının %3-5'inden sorumludur ve bu grup hastalar genellikle daha gençtir ³⁶.

En yaygın EK tipi, Bokhman'a göre Tip I olarak tanımlanan endometriyumun hiperplazisinden gelişen endometrioid endometriyal karsinomlardır ³⁷. Endometrioid tip adenokarsinom gelişimi için risk faktörleri endogen ve ekzojen östrojen maruziyetiyle ilişkilidir. Endogen östrojen maruziyeti, obezite, polikistik over sendromu ve nulliparite durumlarında; ekzojen östrojen maruziyetiyse meme kanseri tedavisinde karşılanmamış östrojen ve tamoksifen ile ikame tedavisi yoluyla olmaktadır ³⁸. Daha az görülen EK tipleriye Bokhman tarafından Tip II olarak tanımlanan endometrioid olmayan EK'lardır. Endometrioid olmayan endometriyal karsinomlar atrofik endometriyumda ortaya çıkar. Bunlar sıklıkla p53 mutasyonu sonucu gelişir ve ileri yaş ana risk faktörüdür ³⁹.

Uterin korpus kanserleri dünya genelinde kadınlarda kansere bağlı ölümler sıralamasında 13. sırada gelmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı erken evre hastalıkta %90'ın üzerinde iken uzak metastaz varlığında bu oran %18'e kadar düşmektedir ⁴⁰.

Endometriyal karsinomların yaklaşık %80'ini endometrioid endometriyal karsinomlar oluşturmaktadır ⁴¹.

2.5.2. Etiyoloji ve Risk faktörleri

Endometriyal karsinomlar için bilinen en önemli risk faktörü karşılanmamış östrojene maruz kalınması olarak kabul edilmektedir. Endojen ve ekzojen kaynaklı östrojen maruziyeti

özellikle uzun süreli ve yüksek miktarda olduğunda proliferatif etkisi ile endometriyal glandlarda hiperplaziye ve endometrioid tipte kanser gelişimine neden olmaktadır⁴².

Endometriyal kanser hastaların büyük çoğunluğunda obezite görülmektedir. Obezite zamanı periferik yağ dokusundaki aromatzasyon östrojen seviyesinin artmasına neden olmaktadır. Dünya genelinde görülen obezite insidansındaki artış endometriyal kanser olgularındaki artışla ilişkilendirilmiştir⁴³.

Hipertansiyon, hipertrigliseridemi, tip II diyabet gibi metabolik sendrom komponentleri de endometriyal kanser için risk faktörleri arasında gösterilmektedirler⁴⁴. Bunun yanı sıra yüksek kalori alımı, fazla hayvansal protein tüketimi ve sedanter yaşam tarzı risk faktörleri arasında sıralanabilir. Bunların aksine fiziksel aktif yaşam tarzı endometriyal kanser riskini düşürmektedir⁴⁵.

Polikistik over sendromu, over tümörleri, erken menarş, geç menopoz, infertilite ve nulliparite gibi nedenler endometriyal kanserler için endojen risk faktörleri olarak gösterilebilir⁴⁶. Polikistik over sendromunda kronik anovulasyona bağı uzun süreli karşılanmamış östrojen maruziyeti veya over tümörleri gibi östrojen sentezleyen tümörler endometriyal kanser riskini artırmaktadır⁴⁷.

Menopoz döneminde kadınlarda kullanılan hormon replasman tedavileri ile endometriyal kanser gelişimi arasındaki ilişki farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada karşılanmamış östrojen kullanım süresi iki yıldan daha uzun olduğunda endometriyal kanser riskinde 2-3 kat artış görülmüş fakat tedaviye progestin eklendiğinde risk artışı olmadığını anlaşılmıştır⁴⁸.

Bunun dışında karşılanmamış yüksek östrojen maruziyeti postmenopozal kadınlarda yüksek kanser riskiyle ilişkilili olsa da, premenopozal kadınlarda yüksek östrodiol seviyesinin endometriyal kanser riskini artırmadığı görülmüştür⁴⁹.

Kombine oral kontraseptiflerse bunun aksine endometriyal kanser riskini bir yıldan uzun süreli kullanımda %50, 10 yıldan uzun süreli kullanımda ise %80 oranında azaltmaktadır⁵⁰.

Meme kanseri tedavisinde yaygın ve uzun süreli olarak kullanılan selektif östrojen reseptör modölatörü olan tamoksifen, postmenopozal yaş grubu kadınlarda endometriyal kanser riskini artırmaktadır⁵¹.

2.5.3. Klinik özellikler

Endometriyal kanserler uterin korpus kanserlerinin büyük çoğunluğunu oluşturur. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda daha sık görülür ve hastaların %90'ından fazlası 50 yaşın üstündeki kadınlardır, ortalama yaş 63'tür ⁵². Bu hastalarda ilk klinik bulgu çoğunlukla anormal vajinal kanama ve akıntıdır. Bu şikayetler erken tanıya olanak sağlamaktadır ⁵³. Erken evrelerde beş yıllık sağkalım %80'in üzerinde olsa da, ileri derece ve ileri evredeki olgular ile non-endometrioid karsinomlarda prognoz kötü seyretmektedir. Tedavisi cerrahi olarak uterusun, adneksiyel yapılar, overler ve/veya pelvik/paraaortik lenf nodülleri ile birlikte çıkarılmasıdır (Total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) ve/veya pelvik/paraaortik lenfadenektomi). Gerekli durumlarda, adjuvan hormon tedavisi, kemoterapi, radyoterapi, vajinal brakiterapi uygulanabilmektedir ⁵⁴.

2.6. Endometrium Kanserlerinde Sınıflama

2.6.1. Dualistik ve Histolojik Sınıflama

İlk kez, 1983 yılında Bokhman endometrium karsinomlarının klinik ve hormonal özelliklerine dayanarak Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki ana histolojik alt tipe ayrılmasını önermiştir ³⁷. Bu dualistik modele göre, karşılanmamış östrojenik uyarı ile ilişkili olan ve daha sıklıkla endometriyal hiperplazili premenopozal kadınlarda görülen, ılımlı gidiş gösteren, düşük-orta dereceli tümörler Tip 1, genellikle hormonal uyarıdan bağımsız ve postmenopozal kadınlarda atrofi zemininde gelişen, agresif seyirli, yüksek dereceli tümörler ise Tip 2 olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1.). Tip 1 endometriyal karsinomlar, endometrioid histolojiye sahip tümörleri temsil ederken, Tip 2 EK ise non-endometrioid (çoğu seröz ve şeffaf hücreli) histolojiye sahip tümörleri içerir ve günümüzde seröz karsinomun prototipi olarak kabul edilir ^{37,55,56}.

Tablo 2.1.: Epitelyal endometriyal kanserin klinik, patolojik ve yaygın moleküler genetik korelasyonları da dahil olmak üzere dualistik sınıflandırılması ⁵⁵

Klinik, hormonal ve morfolojik komponentler	Tip I	Tip II
Dağılım	%60-70	%30-40
Reproduktif fonksiyon	Azalmış	Bozukluk yok
Menopoz yaşı	<50 yaş	>50 yaş
Eşlik eden endometriyum	Hiperplazi	Atrofi
Östrojen ilişkisi	Evet	Hayır
Obezite, hiperlipidemi ve diyabet ilişkisi	Evet	Hayır
Tümör derecesi	Düşük (Derece 1-2)	Yüksek (Derece 3)
Miyometriyal invazyon	Yüzeyel	Derin
Lenfojenik metastaz potansiyali	Düşük	Yüksek
Prognoz	İyi	Kötü
Progestagenlere duyarlılık	Yüksek	Düşük
Sağkalım (5 yıllık)	%86	%59
Klinikopatolojik ve moleküler korelasyonlar	Tip I	Tip II
Histolojik prototip	Endometrioid	Seröz
ER veya PR ekspresyonu	Yüksek	Düşük
Tanı anındaki evre	Erken (FIGO evre I-II)	İleri (FIGO evre III-IV)
Yaygın genetik alterasyonlar	Tip I	Tip II
<i>PTEN</i> mutasyonu	%52-78	%1-11
<i>PIK3CA</i> mutasyonu	%36-52	%24-42
<i>PIK3RI</i> mutasyonu	%21-43	%0-12

<i>KRAS</i> mutasyonu	%15-43	%2-8
<i>ARID1A</i> mutasyonu	%25-48	%6-11
<i>CTTNB1</i> mutasyonu	%23-24	%0-3
<i>TP53</i> mutasyonu	%9-12	%60-91
<i>PPP2R1A</i> mutasyonu	%5-7	%9-43
<i>HER2</i> amplifikasyonu	0	%27-44
<i>Mikrosatellit instabilite</i>	%28-40	%0-2

* FIGO = International Federation of Gynaecology and Obstetrics (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2014 yılındaki sınıflamasına göre endometriyal karsinomlar morfolojik özelliklerine göre 9 farklı histolojik kategoriye ayrılrsa da, son baskıda bu kategorilere 4 yeni antite eklenmiştir, nörendokrin tümörler ise ayrı başlık altında ele alınmıştır (Tablo 2.2.). En yaygın varyant olan endometrioid karsinomlar olguların %75 ila %80'ini oluşturmaktadır⁵⁷.

Son yıllarda endometriyal karsinomların patogenetik temellerine ilişkin bilgilerde görülen hızlı gelişme, Tip 1 ve Tip 2 EK'nin geleneksel dualistik modelinden çok daha heterojen doğasını yansıtan bir sınıflandırmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymuştur. Endometriyal tümörlerin histopatolojik sınıflamasının klinik tedaviye yansımaları suboptimal olup gelecekte moleküler bir sınıflandırma temelinin benimsenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi ve iyileştirilmiş hasta sonuçları için umut vaat etmenin yanı sıra, tanı ve prognoz belirlemede doğruluğu artacaktır⁵⁶.

2020'de yayınlanan yeni DSÖ sınıflandırması, EK'nin alt sınıflandırmasındaki bu moleküler gelişmeleri kabul etmekle birlikte DSÖ'nün uluslararası yaklaşımına uygun olarak, bazı moleküler teknikler küresel olarak oldukça erişilemez olduğundan, yeni baskı, immünohistokimyanın yardımıyla tümörleri morfolojiye dayalı olarak sınıflandırmaya devam etmektedir. Ayrıca, moleküler sınıflandırma EK'nin tüm histotipleri için geçerli olsa da, histotipten bağımsız olarak non-endometrioid tümörlerin risk sınıflandırması üzerindeki etkisi daha fazla ileriye dönük araştırma verisi gerektirir. Klinik yaklaşım primer olarak

endometrioid/non-endometrioid ayırımına bağlı olduğu için EK histotiplerinin tam olarak tanınması ve endometrioidin non-endometrioid karsinomlardan ayrılması klinik yönetim için hayati öneme sahiptir ⁵⁶.

Tablo 2.2.: Epitelyal Endometrium Tümörleri Sınıflaması, DSÖ 2020³²

Endometriyal Epitelyal Tümörler ve Prekürsörleri
Atipisiz endometriyal hiperplazi
Atipili endometriyal hiperplazi/Endometrioid intraepitelyal neoplazi
Endometrioid adenokarsinom, NOS POLE-ultramutant endometrioid karsinom MMR-hipermutant endometrioid karsinom p53-mutant endometrioid karsinom Spesifik moleküler profili olmayan (NSMP) endometrioid karsinom
Seröz karsinom, NOS
Şeffaf hücreli adenokarsinom, NOS
Andiferansiye karsinom, NOS
Mikst hücreli adenokarsinom
Mezonefrik adenokarsinom
Skvamöz hücreli adenokarsinom, NOS
Müsinöz karsinom, intestinal tip
Mezonefrik benzeri adenokarsinom
Karsinosarkom, NOS
Tümör Benzeri Lezyonlar

Endometriyal polip
Endometriyal metaplazi
Arias-Stella reaksiyonu

2.6.1.1. Endometrioid Tip Endometriyum Karsinomu

Bu tip karsinomlar endometriyal karsinomların en yaygın olanıdır ve yeni tanı alan endometriyal karsinom olgularının yaklaşık %75-85'ini oluşturmaktadır ⁵⁸ . Sıklıkla postmenopozal kadınlarda anormal vajinal kanama sonrası tanı alsa da, bazı durumlarda asemptomatik olarak ilerler ve diğer endikasyonlarla histerektomi yapılan spesmenlerde veya postmortem olgularda insidental olarak saptanır ⁵⁹ .

Endometriyal endometrioid adenokarsinom, proliferatif tip endometriyal bezlere benzeyen endometriyumdan kaynaklanan bir tümör anlamına gelir. Genellikle hayatın altıncı dekadında görülse de, üçüncü dekaddan başlayarak gelişebildiği bilinmektedir. Vücut kitle indeksi 25 ve üzerinde olan kadınlar, hiç doğurmamış kadınlar, östrojen miktarı yüksek olanlar endometrioid tip için risk grubu oluşturmaktadırlar ⁶⁰ .

Endometrioid tip endometriyum adenokarsinomlarının en sık görüldüğü bölge uterin korpus endometriyumu, endometriyal polipler ve endometriyal adenozislerdir. Primer servikal endometrioid karsinomlar nadirdir ve genellikle servikal endometriozisden gelişirler. Bu olgularda damla şekilli yayılım ve uterin korpusdan direk yayılım araştırılmalıdır. Endometrioid karsinomlar teknik olarak endometriozisden olduğu herhangi bir bölgede yerleşebilir ⁶¹ . Ektopik yerleşimli endometriyal stroma ve bezler östrojen artışına cevap olarak endometrioid benzeri hiperplazi ve adenokarsinom geliştirebilir ⁶² .

Patogenezinde en önemli faktör progesteron tarafından karşılanmamış aşırı östrojen maruziyeti olarak kabul edilir. Endometriyal bezler ve stroma üzerinde mitotik etkiye sahip östrojenin uzun süreli progesteronsuz etkisi glandüler aşırı büyümeye, sonrasında adenokarsinoma neden olabilir ⁶¹ .

Makroskopik incelemede tümör endometriyum yüzeyi boyunca fokal veya diffüz şekilde yayılım gösteren, bazı durumlarda kaviteye doğru ekzofitik şekilde büyüyen, epizodik kanama ve nekroz alanları içeren lezyon olarak görülmektedir. Myometriyal invazyonun

mevcut olduğu olgularda myometriyum içinde görülen demarkasyon hattı invazyon derinliğini göstermede yardımcı olabilir ⁶³.

Mikroskopik olarak bakıldığında endometrioid karsinomların morfolojisindeki en temel özellik aralarında stromanın bulunmadığı, kribriform veya mikroasiner yapılar oluşturan, bir-birine yapışmış veya arka-arkaya dizilmiş, keskin sınırlı glandların olmasıdır. Sitolojik olarak hücresel veya nükleer irileşme, nükleol belirginliği, polarite kaybı ve sitoplazmik eozinofili gösteren değişik derecede atipiye sahip hücrelere rastlanır ¹.

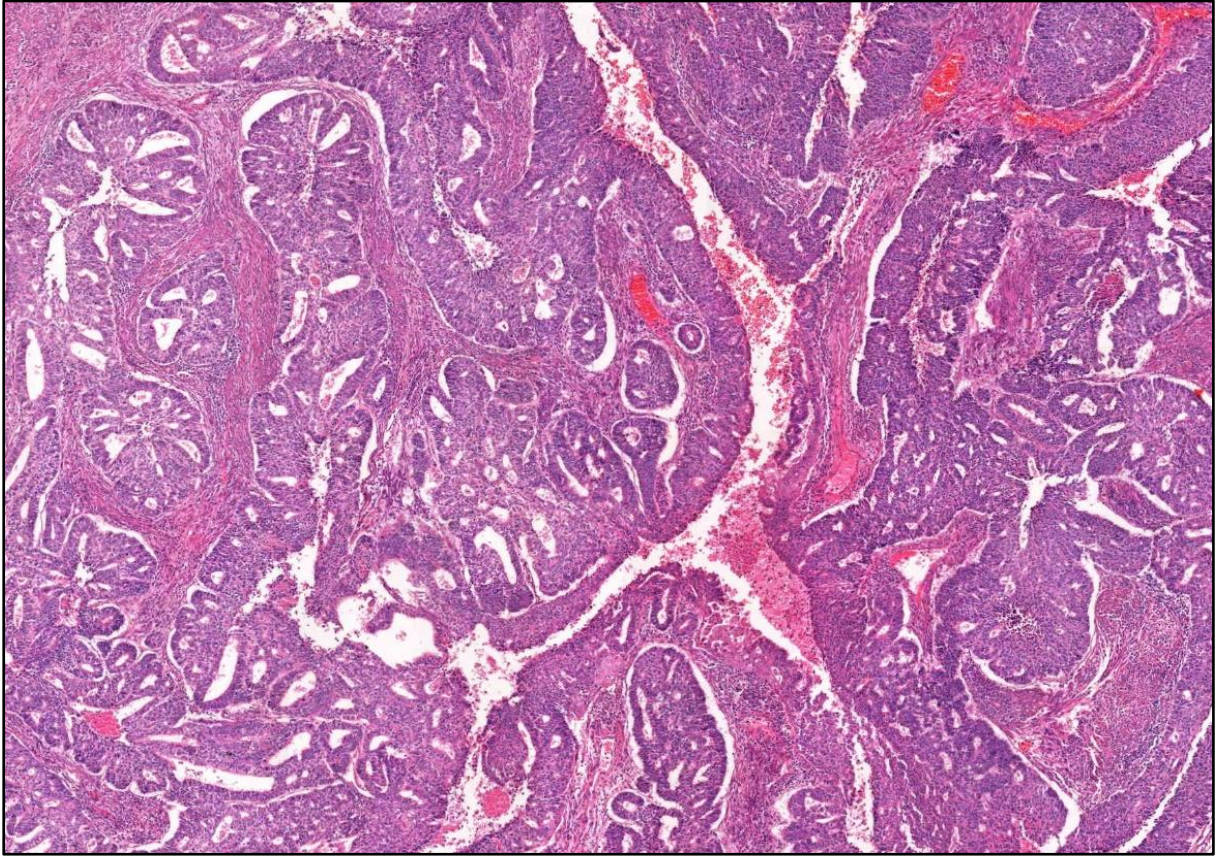
2.6.1.1.1. Tümör Derecelendirilmesi

Tümör derecelendirilmesi endometriyal kanserlerde önemli prognostik role sahiptir. Tümör derecelendirilmesi aralıklı olarak revize edilen Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonun raporlarına göre yapılmaktadır. Uzun süre değişiklik yapılmayan derecelendirme sisteminde en son 2023 yılında revizyon yapılmış ve değişikliğe gidilmiştir. FIGO derecelendirme sistemine göre endometriyal kanserlerde derecelendirme yapısal ve nükleer karakteristiklere göre yapılmaktadır ⁶⁴. Son revizyon sonrası yapısal derecelendirme için eskiden kullanılan üçlü (1., 2. ve 3. derece) sistemin yerine ikili (düşük ve yüksek derece) derecelendirme sistemi önerilmiştir. Düşük derece tümörlerde solid stromal büyüme %5'e kadar (1. derece) ve %5-50 arası (2. derece) görülmektedir ⁶⁵. Yüksek derece tümörlerdeyse solid stromal büyüme %50 ve üzeri (3. derece) olarak saptanmaktadır (Tablo 2.3.). Yeni önerilen ikili sistem klinik karar verme aşamasında faydalı olsa da, gebelik planlanmasında üçlü derecelendirme sistemi hala kendi değerini korumaktadır ⁶⁶. Yapılan çalışmalar derece 1 ve 2 tümörler arasında prognostik fark olmadığını, ikili sistemde tekrarlanabilirliğin üçlü sisteme göre daha yüksek olduğunu göstermiştir ⁶⁴. Barlin ve ark. ise sınıflama ve regresyon ağacı (CART) analizi üzerine yaptıkları çalışmada, yüksek ve düşük derece şeklinde ayrımının genel sağkalım için prediktif olduğunu göstermişler ⁶⁵.

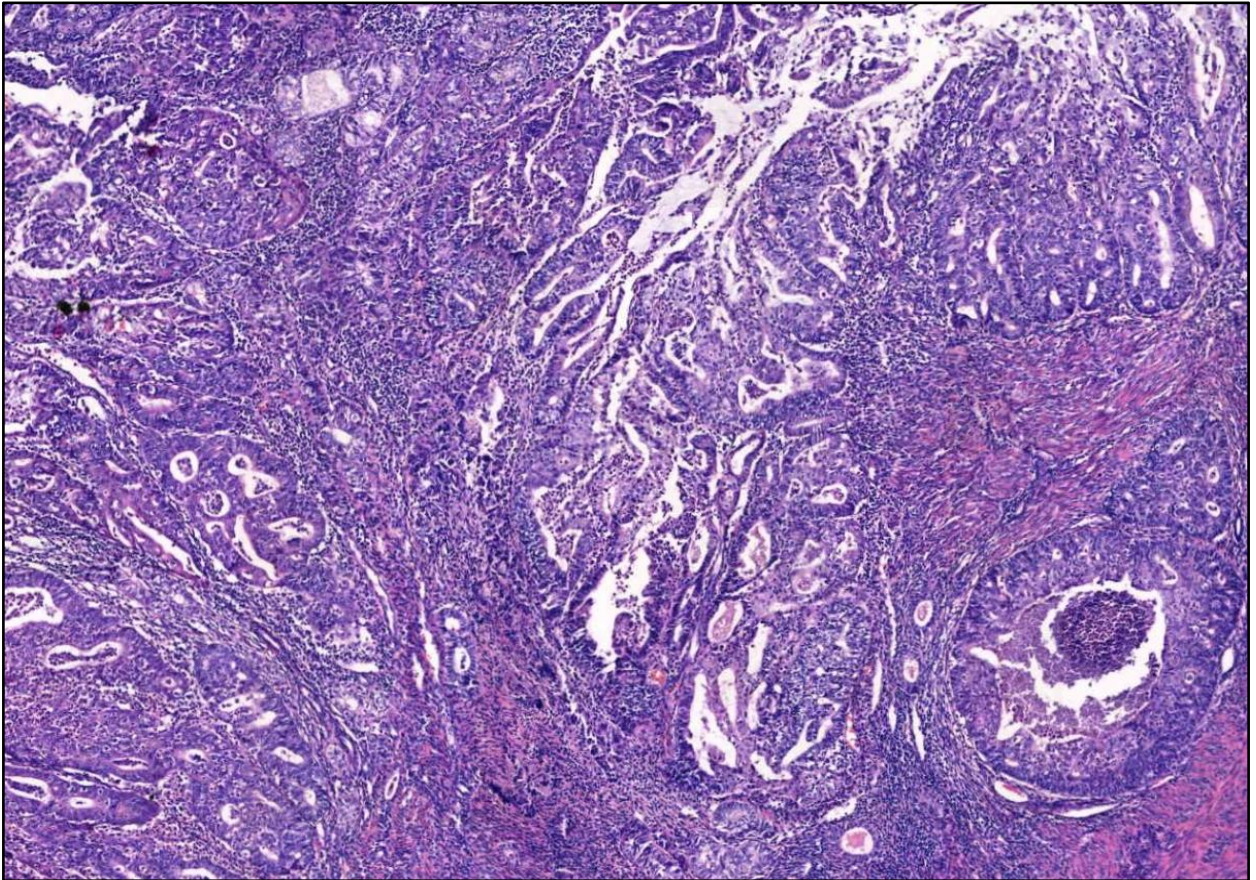
Tablo 2.3. FIGO derecelendirme sistemi

FIGO Grade	Histolojik özellikler	Nükleer özellikler
I	<%5 solid büyüme paterni içeren tümör	Nukleuslar oval, hafif irileşmiş, nükleer kromatin dağılımı eşit
II	%6-50 solid büyüme paterni içeren tümör	Nukleus iri ve hafif yuvarlak, kromatin hafif kabalaşmış
III	>%50 solid büyüme paterni içeren tümör	Belirgin eozinofilik nükleol içeren iri pleomorfik nukleus, kromatin kaba ve irregüler

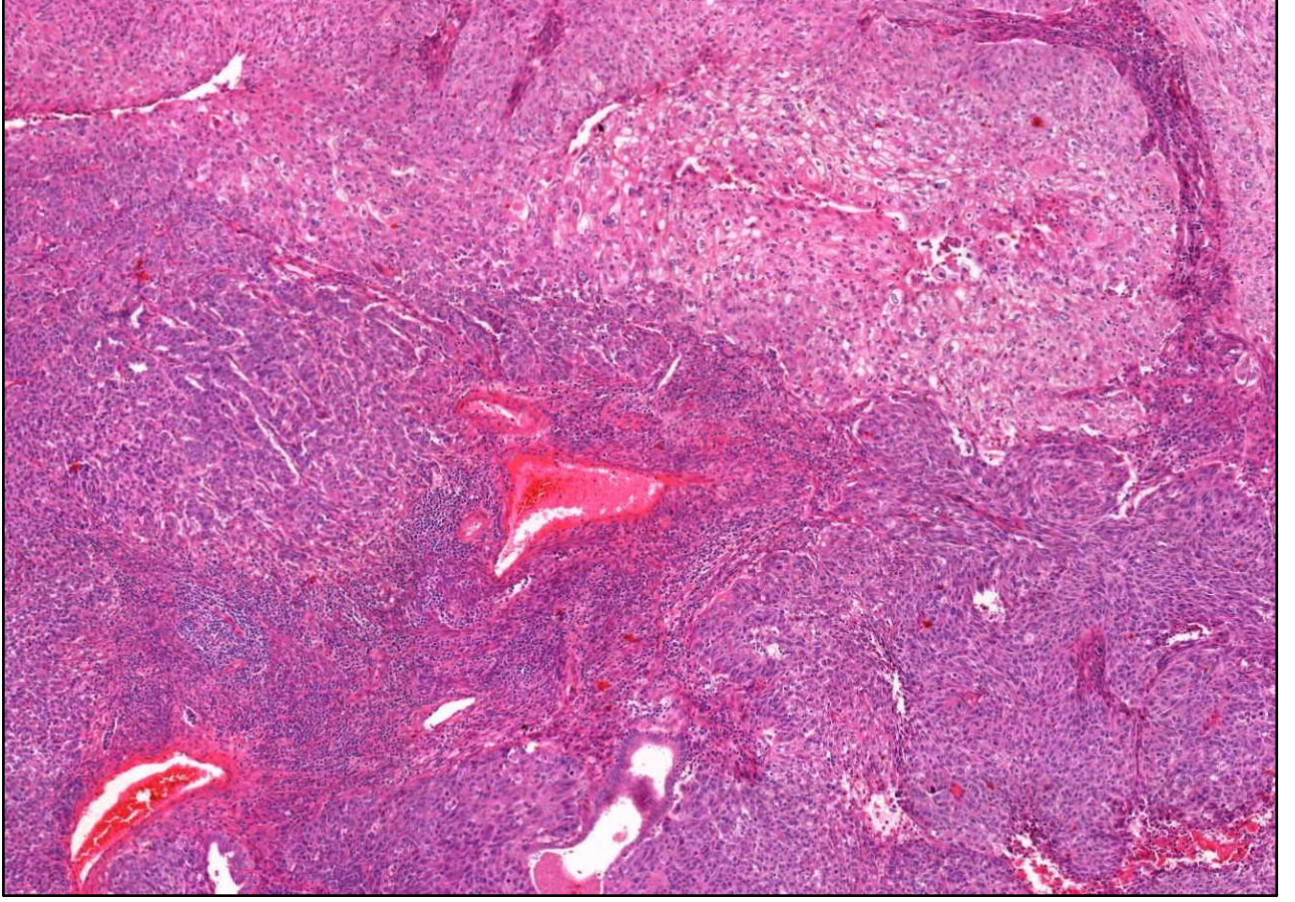
Nükleer derecelendirme sisteminde derece 1 tümörlerde nükleer kromatin dağılımı eşit, nukleuslarsa hafif irileşmiş görülürken, derece 3 tümörlerde kromatinler kaba ve irregüler, belirgin eozinofilik nükleol içeren iri pleomorfik nükleus ile karakterizedir ⁶⁷ (Resim 2.2., Resim 2.3., Resim 2.4.).



Resim 2.2. Endometrioid karsinom FIGO grade 1, H&Ex40.



Resim 2.3. Endometrioid karsinom FIGO grade 2, H&E, x50.



Resim 2.4. Endometrioid karsinom FIGO grade 3 (H&E, x50).

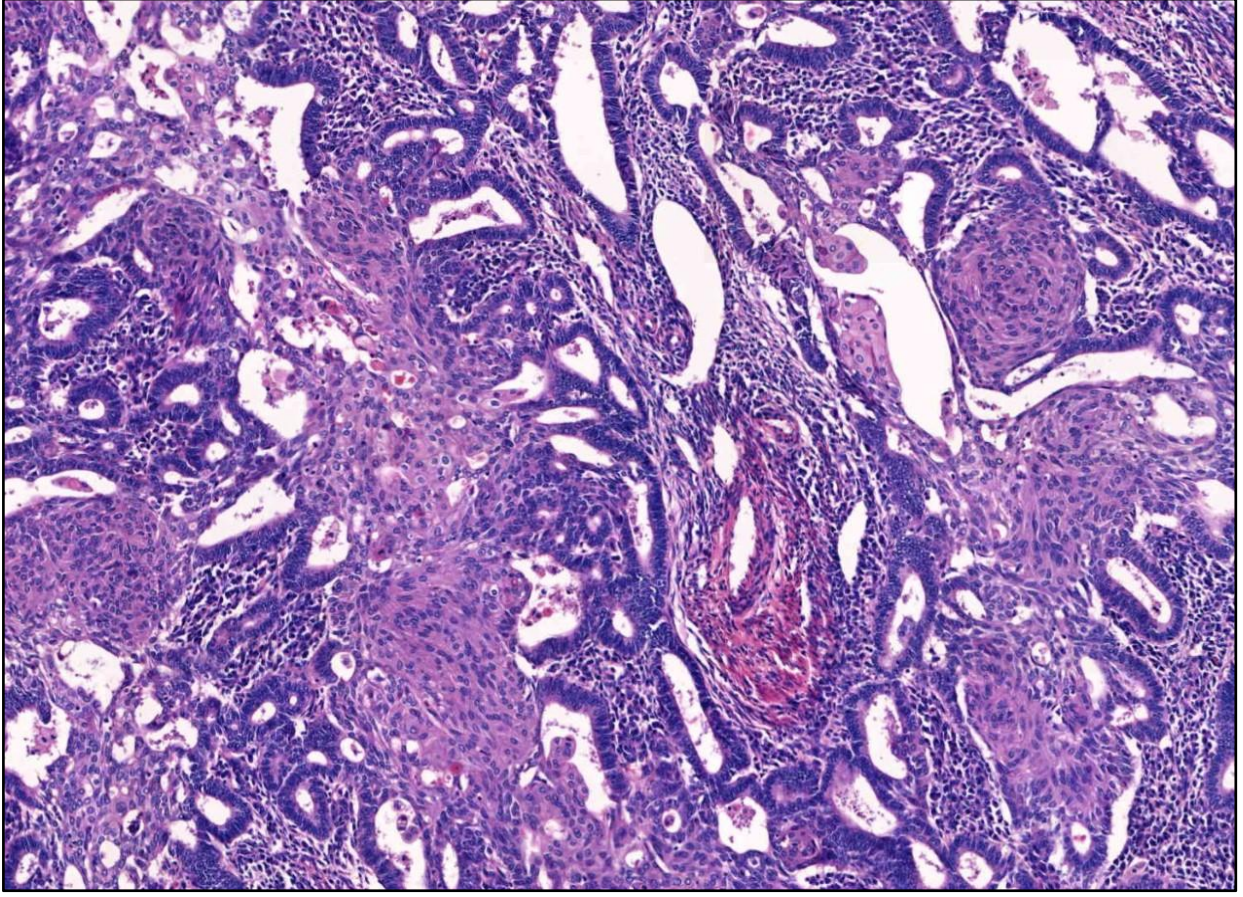
Düşük dereceli tümörlerde aşırı nükleer atipi görülmesi, seröz veya şeffaf hücreli tipler ekarte edildiğinde tümör derecesini bir derece yükseltmektedir ⁶⁸ . Genellikle seröz, şeffaf hücreli, nöroendokrin, dediferansiye/andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar yüksek dereceli kabul edilir ve bu tümörlerde FIGO derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmez ⁶⁹ .

2.6.1.1.2. Morfolojik Varyasyonlar

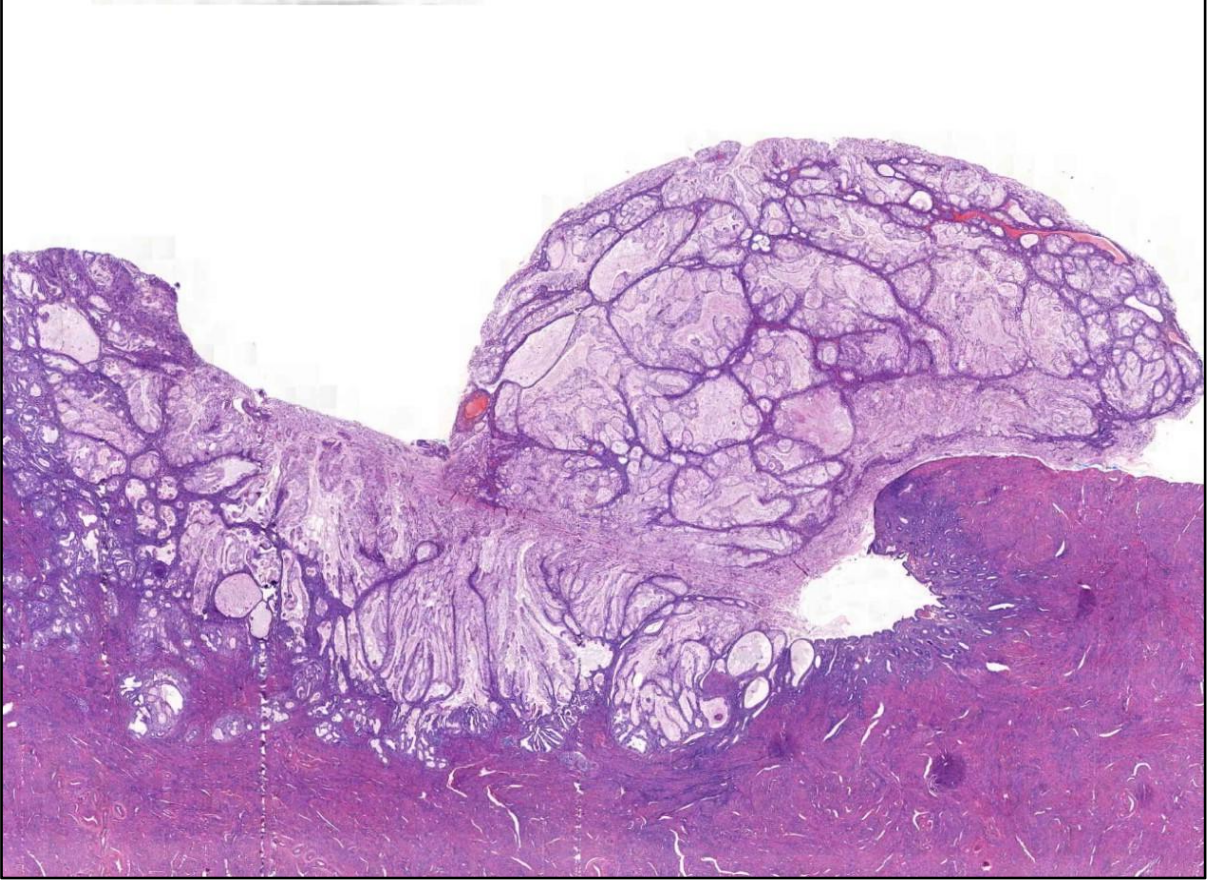
İyi diferansiye endometrioid karsinomlar proliferatif faz endometriyumla benzerlik gösterse de bazı durumlarda mikroskopide farklı histolojik varyantlar da görülebilmektedir. Bu varyantlar prognoza etki etmemekle birlikte, diagnostik güçlükler nedeniyle olabilmektedirler ⁶⁷ .

En sık rastlanan morfolojik varyasyon skuamöz farklılaşmadır. Ortalama %25 oranında görülmektedir. Skuamöz hücreler düşük dereceli tümörlerde gland lümenleriyle sınırlıdır ve uniform nükleusa sahip bu hücreler serviks transformasyon zonunun metaplastik skuamöz hücrelerine benzer ⁷⁰ (Resim 2.6.). Daha yüksek dereceli tümörlerde skuamöz hücrelerdeki atipi derecesi artar ve hücreler gland lümenlerinden dışarı doğru taşmaya başlarlar ⁷⁰. Skuamöz hücrelerin varlığı yüksek dereceli tümörlerde endometrioid tip tanısını destekler, fakat tümör derecesi belirlenirken skuamöz atipi dikkate alınmaz, skuamöz dışı solid alan oranı değerlendirilir. İmmatür skuamöz alan varlığında solid alandan ayrımı zor olduğundan, glandüler benzeri nükleer özellik taşıyan alanların da solid alan olarak kabul edilmesi önerilmektedir ⁶⁷.

Diğer sık görülen morfolojik varyasyon da müsinöz farklılaşmadır ve zaman-zaman baskın olarak görülmektedir. Eskiden tümör içinde %50'den fazla müsinöz hücre görülmesi halinde müsinöz karsinom olarak kabul edilse de, son güncellemeler sonrası bu tümörler endometrioid tip karsinomların bir varyantı olarak sınıflandırılır ⁶⁹. Müsinöz farklılaşması yüksek olan olgularda moleküler olarak PTEN mutasyonu daha az, KRAS mutasyonuysa daha sık görülmektedir ⁷¹. Müsinöz varyantta görülen kolumnar hücreler hafif atipi ve bazal yerleşimli nükleuslara sahipler (Resim 2.7.). Bu hücreler intrasitoplazmik müsin ile glandüler/villoglandüler, kribriform veya papiller konfigürasyonda dizilim gösterebilirler. Goblet hücrelerinin olmaması intestinal farklılaşma gösteren adenokarsinomları ve primer intestinal tip müsinöz adenokarsinomları ekarte ettirir ⁷². Bu varyantta pelvik lenf nodu tutulumu artsa da, genel sağkalım açısından herhangi bir fark oluşmamaktadır ⁷³.



Resim 2.6. Endometrioid endometriyal karsinom, skuamöz farklılaşma gösteren, H&E, x40.



Resim 2.7. Endometrioid endometriyal karsinom, müsinöz farklılaşma gösteren, H&E, x10.

Endometrioid tip endometriyal karsinomlarda bazen sitoplazmik glikojen birikimi, sekretuar değişikliklere bağlı durumlarda sitoplazmik berraklaşma görülebilir. Fakat hobnail nükleus ve hyalinize stromanın yokluğu, tümör hücrelerinde hormon reseptör pozitifliği ve Napsin A negatifliği bu tümörlerin berrak hücreli karsinomlardan ayırımında rol oynamaktadır ⁷⁴.

Bunun dışında endometrioid adenokarsinomlarda hafif-orta derecede atipi gösteren kolumnar hücrelerin elonge, ince parmaksı çıkıntılar oluşturacak şekilde fibrovasküler korlar etrafında dizelenmesi villoglandüler büyüme olarak tarif edilir ⁷⁰. Bu büyüme şekli genellikle glandüler paterne eşlik etmektedir. Villoglandüler büyüme paterni gösteren endometrioid adenokarsinomlarda abberan p53 varlığında tümör kliniği seröz karsinoma kliniğine benzer seyretmektedir ⁷⁵.

Sık görülen morfolojik paternler dışında non-villöz papilla, mikroglandüler patern, iğsi hücreli patern, sertoliform patern, hyalinize seks kord benzeri patern gibi daha nadir görülen farklı büyüme paternleri de bildirilmiştir ⁷⁰.

2.6.1.1.3 İmmünohistokimya ve Moleküler Testler

Östrojen ve progesteron reseptörleri

Endometriyumun fonksiyonel iç tabakası menstrüel siklus ve kişinin tüm yaşamı boyu çeşitli değişikliklere maruz kalmaktadır. Bu değişikliklerin gerçekleşmesindeki ana rolü östrojen ve progesteron üstlenmektedir. Östrojen ve progesteron bu işlevleri endometriyumun fonksiyonel ve bazal tabakasında eksprese olan reseptörler yardımıyla yapmaktadır. Endometriyumun her menstrüel siklus zamanı değişikliğe uğrayarak dökülen fonksiyonel tabakası bazal tabakaya nazaran hormonlara daha duyarlıdır ve bu tabakada daha fazla östrojen ve progesteron reseptörü eksprese olmaktadır ⁷⁶.

Östrojen etkisini uterus endometriyumunda eksprese olan ER α , ER β , GPER reseptörleri aracılığıyla gösterir. Bunlar içinde en fazla eksprese olanı ve bilimsel çalışmalara en sık konu olanı ER α reseptörüdür. ER α reseptörü proliferasyon fazında östrojene bağlanarak çeşitli yollarla yardımıyla büyüme faktörlerinin sentezini artırarak hücre çoğalması ve büyümesine neden olur ⁷⁷. Bu yollardaki disregülasyon endometrial lezyonların oluşmasındaki ana sebep olarak görülürler ⁷⁸. ER β reseptörlerinin ER α reseptörlerine antagonist etki ettiği bilirse de patogenezdaki rolüyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ⁷⁹.

Progesteron hormonu endometriyumdaki etkisini PRA ve PRB reseptörleri yardımıyla gösterir. Bu reseptörler hem epitelyal hem de stromal hücrelerde eksprese edilir. Progesteron bu reseptörler yardımıyla endometriyumdaki östrojen reseptörlerini azaltarak östrojenin proliferatif etkisini inhibe etmektedir ⁸⁰. Aynı zamanda stromal hücrelerdeki PR parakrin etkiyle de proliferasyonu engellemektedir. Progesteron sekreter fazda transkripsiyon faktörlerinin sentezini artırarak östrojen tarafından ekspresyonu artırılan büyüme faktörlerinin etkisini antogonize ederek de etki gösterir⁸⁰.

ER ve PR ekspresyon derecesi endometriyal kanserlerde histoloji, tümör derecesi, invazyon derinliği ile ilişkilidir ve hastanın prognozunu etkilemektedir ^{81,82}. Endometrioid tip kanserlerde ve diğer düşük dereceli endometriyal kanserlerde ER ve PR pozitifliği daha sıktır. Bu sıklık yüksek dereceli tümörlerde ve endometrioid dışı endometriyal tümörlerde azalmaktadır. Tüm endometriyal tümör metastazlarında primer tümöre nazaran ER ve PR pozitifliği daha az görülmektedir ⁸³. Endometrioid endometriyal karsinomlarda ER ve PR ekspresyonunun azalması veya kaybı daha kötü prognoz, derin myometrial invazyon ve tümör çap ve evresinin artması ile ilişkilidir. ER ve PR ekspresyonu, endometriyal kanser tanısında ve tedavi aşamalarında rutin olarak kullanılmaktadırlar ⁸⁴.

p53

TP53 geninin ürünü olan tümör baskılayıcı protein p53 pratikte sıkça kullanılmaktadır. p53 hücre döngüsünün duraklaması, anjiyogenez inhibisyonu ve apoptozdan sorumlu olan transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır. p53 geninin mutasyonu yüksek grade ve agresif seyir ile bağlantılıdır ve tümörün altta yatan TP53 mutasyon durumunu yansıtan direk göstergisi haline gelmiştir.⁸⁵.

p53 bazı stres durumları ve DNA hasarı esnasında aktiflenerek hücre siklusu, DNA tamiri, apoptoz ve hücre yaşlanmasının kontrolünde rol alır. DNA hasarı zamanı p53 hücre siklusunu G1-S fazında durdurur ve DNA tamiri gerçekleşir. Eğer ki bu tamir gerçekleşmezse p53 hücre yaşlanması ve apoptozise giden yolları indükleyerek hasarlı DNA'ya sahip hücrelerin ölümüne neden olur ⁸⁶. TP53 gen mutasyonu kolon, meme, over ve endometriyal tümörlerde sık görülür ve kötü prognoz belirtisi olarak kabul edilir ⁸⁷.

p53 ekspresyonu FIGO derece 1 ve 2 tümörlerde genelde “wild” tip boyanma paterni gösterirken, derece 3 tümörlerde mutant tip boyanma paterni izlenmektedir.

Mikrosatellit instabilite

DNA yanlış eşleşme onarım sistemi, yanlış eşleşme onarım (MMR) proteinleri olan MLH-1 ve MSH-2 ve bunların düzenleyicisi olarak çalışan PMS-2, MSH-6 ve MSH-3'ten oluşmaktadır. Bu proteinler kendi aralarında birleşerek yanlış eşleşen DNA sekanslarını

diziden çıkartır ve yeni DNA dizilerinin bu bölgeye yerleştirilmesini sağlar. Bu proteinlerden her hangi birinin yanlış sentezlenmesi durumunda yanlış eşleşme hatası düzeltilemez⁸⁸.

Mikrosatellit instabilite (MSI) ilk olarak 1993 yılında, Lynch sendromlu bireylerin tümörlü dokularının genetik analizlerinde “basit tekrarlayan sekanslarda sık görülen somatik mutasyonlar” veya “replikasyon hata fenotipi” olarak tanımlanmıştır⁸⁹.

Moleküler yöntemler maliyetli ve uzun süren işlemler olduğundan mikrosatellit instabiliteyi saptamada immünohistokimyasal yöntemler geliştirilmiştir. İmmünohistokimyasal yöntemlerin endometriyal karsinomlarda mikrosatellit instabiliteyi saptamadaki geçerliliği %90-94 oranında bildirilmiştir⁹⁰.

İmmünohistokimyasal analizlerde nükleer boyanmanın korunduğu MMR belirteçlerinin sayısına göre mikrosatellit instabilite MSI-high (iki belirteçte boyanma), MSI-low (bir belirteçte boyanma), MSS-mikrosatellit stabil (her dört belirteçte boyanma) olarak tanımlanmaktadır⁹¹.

MSI, Lynch sendromu ile ilişkili olsa da daha çok sporadik tip 1 tümörlerde rastlanır. Sporadik gelişen endometriyal karsinomların % 30’unda MSI görülmektedir. Mikrosatellit instabilitede en sık görülen histolojik tip endometrioid karsinomdur⁹².

Yapılan bir çalışmada, adjuvan radyoterapi alan MSI-high hastaların hastalıksız yaşam sürelerinin, MSI-high olmayıp adjuvan terapi alan hastalardan daha uzun olduğu gösterilmiştir⁹³. Diğer bir çalışmada evre III endometriyal karsinomlu hastaların MSI-high tümörü olanların adjuvan radyoterapi sonrasında hastalıksız yaşam sürelerinin uzadığı görülmüştür⁹⁴.

Moleküler testlerdeki zorluklar nedeniyle 2015 yılında TCGA sınıflamasını MSI ve TP53 immünohistokimyasal çalışması ve POLE mutasyon sekanslaması ile gerçekleştirebilen Endometriyal Kanseri için Proaktif Moleküler Risk Sınıflaması (ProMise) geliştirilmiştir (88). Burada olgularda önce immünohistokimyasal olarak MSI araştırılarak MSI-high tümör grubu belirlenir. Daha sonra MSI-high olmayanlarda moleküler yöntemle POLE mutasyonları araştırılarak POLE mutant tümörler belirlenir. Geriye kalan MSI-high ve POLE mutant olmayan olgularda p53 aberan tümör grubu immünohistokimyasal yöntemle saptanır. Bu çalışmada mümkün olduğunca moleküler testlerin daha az kullanılması hedeflenmiştir⁹⁵.

Bu sınıflanmadaki alt gruplar incelendiğinde POLE mutasyonlu tümörlerin en iyi, p53 mutant tümörlerin en kötü hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerine sahip olduğu saptanmıştır⁹⁵.

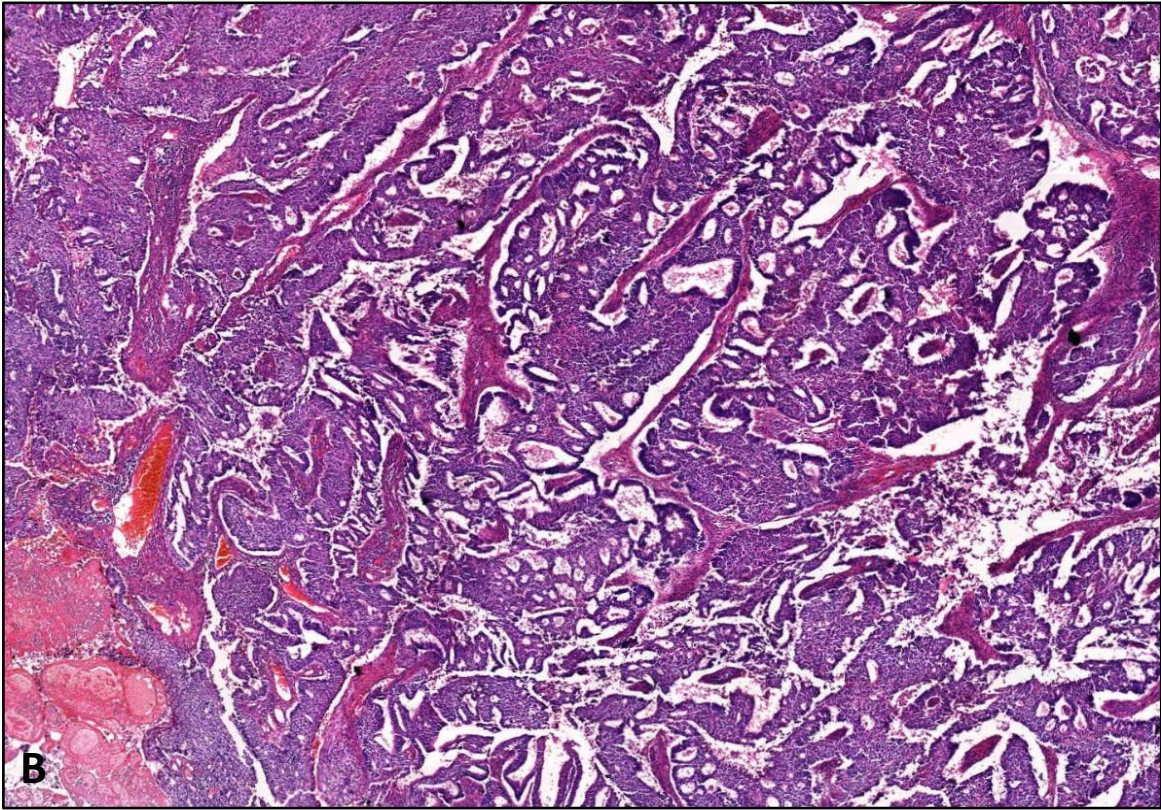
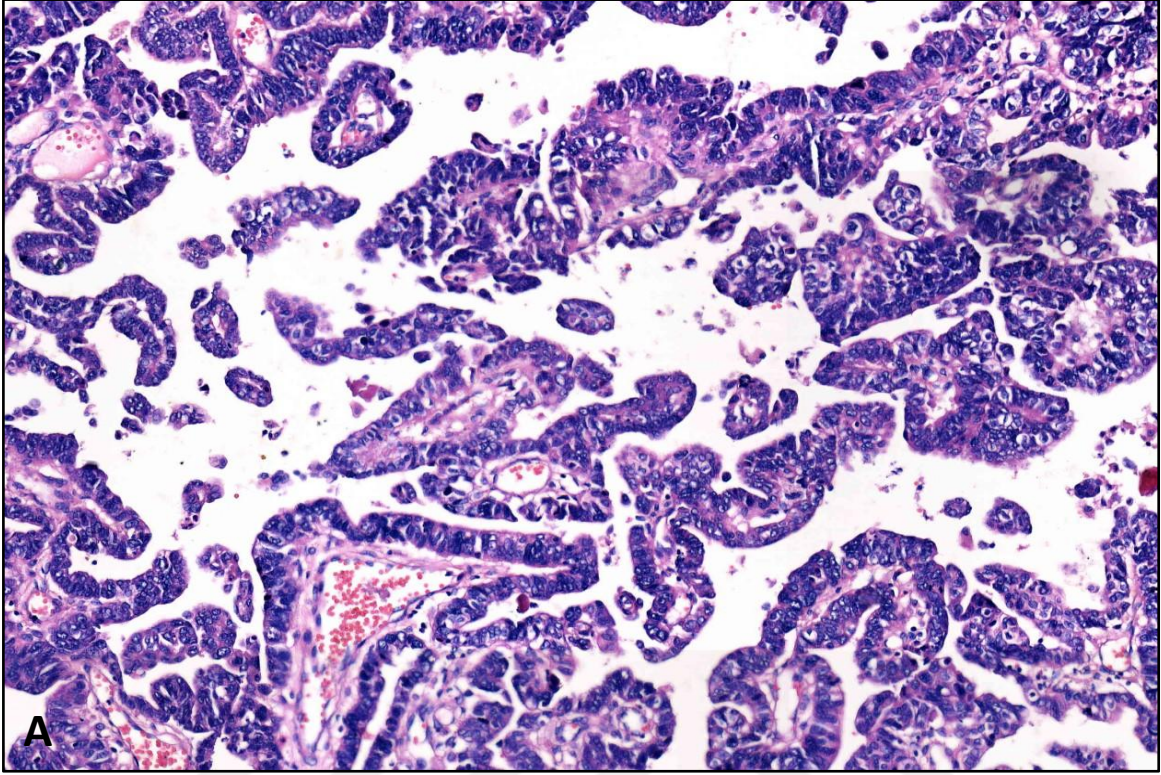
2.6.1.2. Seröz Endometriyal Karsinom

Seröz endometriyal kanserler tüm endometriyal kanserlerin yaklaşık %10'luk kısmını oluşturan nispeten nadir histolojik antiteyi temsil etse de, endometriyal kansere bağlı ölümlerin %40'ından sorumludur. Seröz endometriyal kanserli hastalara sıklıkla erken evrede tanı konur, ancak endometrioid alt tip endometriyal kanserle evre bazında karşılaştırıldığında daha yüksek nüks riski ve daha kötü prognozla ilişkilendirilir ⁹⁶.

Seröz endometriyal kanserler, belirgin nükleer atipi ve immünohistokimyasal olarak anormal p53 boyanma özelliklerine sahiptir ve Kanser Genom Atlası (TCGA) Araştırma Ağının önerdiği moleküler sınıflamada çoğunlukla “kopya sayısı yüksek” grupta yer alır. Bu grup, artan hücre döngüsü düzensizliği (örn. CCNE1, MYC, PPP2R1A, PIKCA, ERBB2 ve CDKN2A) ve TP53 mutasyonları (%90) ile karakterize edilir ^{96,97}.

Uterin seröz karsinomlar, tip 2 endometriyal kanserlerin prototipi olup sıklıkla atrofik endometriyum zemininde endometriyal poliplerin yüzeyinde ortaya çıkar. Mikroskopik olarak fibrovasküler kor içeren veya içermeyen papillalar, belirgin nükleer atipi, yarık benzeri boşluklar, solid büyüme paterni, düşük sitoplazma oranı (ancak az bir olguda eozinofili veya berraklaşma ile bol miktarda olabilir) ve olguların çoğunda çok sayıda mitotik figürle karakterize edilir. Ek olarak olguların %30-40'ında gland benzeri boşluklar, silyalar ve psammom cisimcikleri gözlenebilmektedir ⁹⁶.

Tüm seröz karsinomlar yüksek dereceli (FIGO derece 3) tümörler olarak nitelendirilir. Seröz karsinomlar genellikle derece 3 endometrioid karsinoma göre daha yüksek derecede nükleer atipi ve pleomorfizm gösterse de, her ikisi de yüksek dereceli atipi ve solid büyüme paternleri sergileyebilir ve seröz karsinomlar ağırlıklı olarak glandüler bir büyüme paterni gösterebilir ⁹⁸ (Resim 2.8.).



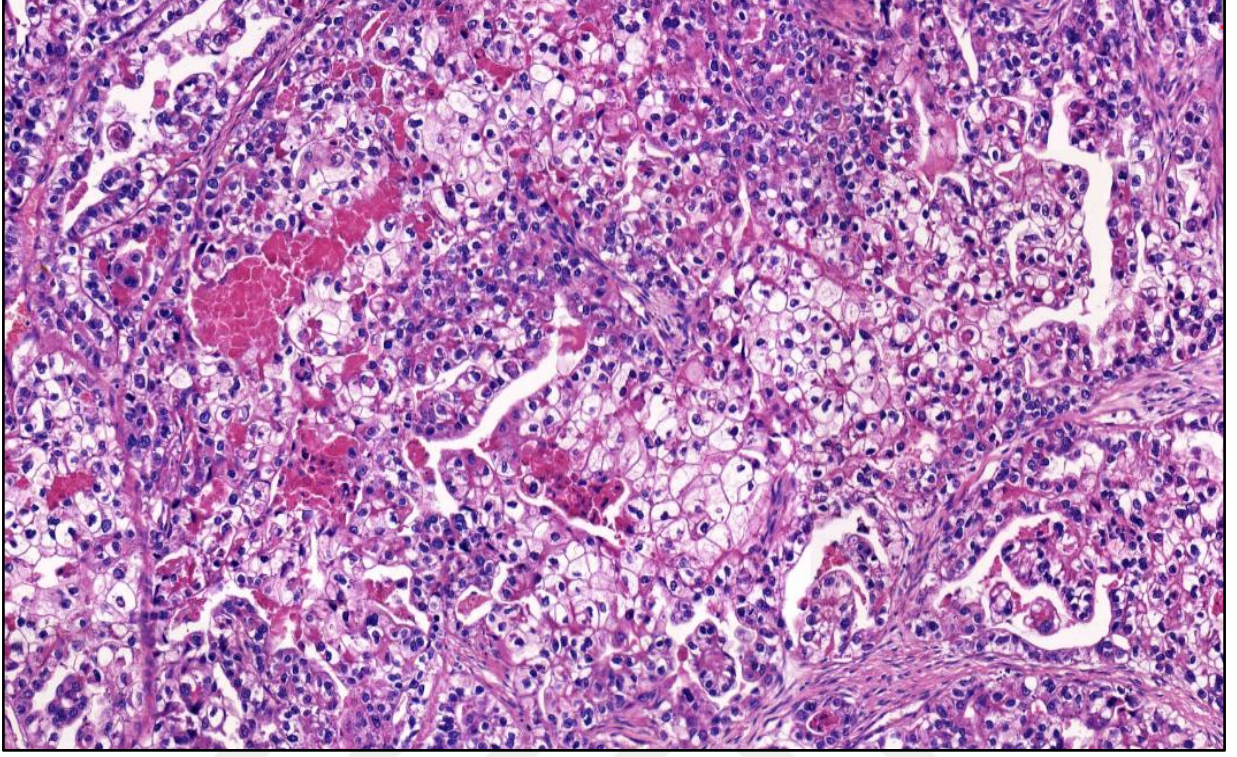
Resim 2.8. Endometriyal seröz karsinom ve FIGO grade 3 endometrioid karsinom (A: H&E, x60, B: H&E, x25).

Prekürsör lezyonu seröz endometriyal intraepitelyal karsinom (SEİK) olarak bilinir ve seröz karsinom için yukarıda bahsi geçen mikroskopik özelliklere sahip epitel içerse de, endometriyal mukozaya sınırlı olup invazyon görülmez ⁹⁹. SEİK endometriyal mukoza ile sınırlı olsa bile nüks ve mortalite sık meydana gelebilir. Seröz endometriyal intraepitelyal karsinom, yardımcı immünohistokimya olmadan zor bir histopatolojik tanıdır ¹⁰⁰. Moleküler çalışmalar SEİK'in potansiyel bir uzak metastatik hastalık kaynağı olduğunu gün ışığına çıkarmış ve SEİK'in neden agresif bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini açıklamıştır ^{101,102}.

2.6.1.3. Şeffaf Hücreli Endometriyal Karsinom

Endometriyumun şeffaf hücreli karsinomu (ŞHK), genellikle agresif klinik davranışla ilişkilendirilen nadir bir endometriyal kanser türüdür. Tüm endometriyal kanserlerin %5'inden azını oluşturur ¹⁰³. Serviks ve vajende görülenlerin aksine dietilstilbestrol (DEB) ile ilişkilendirilen bir durum bildirilmemiştir; ancak bir kısmında radyasyon ve tamoksifenin etken rol oynadığı görülmüştür ¹⁰⁴.

Endometriyal ŞHK'ların tanısı için prototipik yapısal ve sitolojik özellikler sergilemesi gerekir. ŞHK'lar, 3 yapısal paternden en az birini göstermelidir: solid, papiller ve/veya tübülokistik. Olguların %80'inden fazlası 2 veya daha fazla patern içermektedir. En yaygın olanı kistik dilatasyon ve bol miktarda interglandüler stroma içeren tübül ve glandlara sahip tübülokistik patern olup çoğu olguda en az fokal olarak mevcuttur, ancak papiller patern en sık tanımlanan baskın paterndir ve küçük yuvarlak papillalar, hyalinize stroma ve hyalin cisimcikler ile karakterizedir. Solid patern, iyi tanımlanmış hücre sınırları, ince fibröz septa ve hemen hemen her zaman diğer paternlerle iç içe geçmiş poligonal hücrelerden ibaret bir tabaka oluşturan şeffaf ve oksifilik hücrelerden oluşur. Sitolojik özelliklere baktığımızda, dağınık veya kümeler halinde iri pleomorfik nükleuslu hücreler sıklıkla izlenirken, yüksek mitotik aktivite tipik özelliklerden değildir. ŞHK'lar genellikle yüksek derece tümörler olarak kabul görülür (Resim 2.9.).



Resim 2.9. Şeffaf hücreli endometriyal karsinom (H&E, x60).

Tanı temel olarak morfolojik özelliklere dayanır, ancak immünohistokimya onu seröz ve endometrioid karsinomlardan ayırmaya yardımcı olabilir. Şeffaf hücreli endometriyal karsinom genellikle HNF1B pozitif, WT1 negatif, Napsin A ve/veya p504S pozitif ve östrojen reseptörü (ER)/progesteron reseptörü (PR) negatiftir ^{98,104}.

Moleküler/genomik profilemeden elde edilen veriler, dört risk sınıfına (POLE mutasyonlu, MMRd, NSMP ve p53 anormal) göre endometriyal kanserin prognozunu değerlendirilmesinde çeşitli özelliklerin önemini vurgulamıştır. Ne yazık ki, şeffaf hücreli histolojik alt tip endometriyal kansere özgü veriler eksiktir. Daha yakın zamanlarda, şeffaf hücreli endometriyal karsinomlu hastaların çoğunun (%80'den fazla) p53 anormalliği veya spesifiye edilemeyen moleküler tip (NSMP) ile karakterize olduğunu öne süren veriler ortaya çıkmıştır. Nadir görülen bir durum olmasına rağmen, POLE mutasyonuna sahip şeffaf hücreli endometriyal kanser hastaları iyi bir prognoza sahiptir¹⁰³.

2.6.1.4. Andiferansiye/Dediferansiye endometriyal karsinomlar

Andiferansiye ve dediferansiye endometriyal karsinomlar nadir ve klinik olarak agresif varyantlardır; yüksek dereceli endometriyal karsinomların yaklaşık %10'unu ve tüm endometriyal karsinomların ise %2'sini oluşturur ¹⁰⁵.

Andiferansiye karsinomlar solid bir büyüme paterni sergiler ve monomorfik, diskoheziv, küçük ila orta büyüklükteki yuvarlak hücrelerden oluşur. Bazen alveoler, iç içe geçmiş veya trabeküler bir büyüme paterni görülebilir, ancak glandüler yapı olmamalıdır. Tümör hücreleri rabdoid/plazmasitoid morfoloji, fokal hücresel içsileşme, nükleer pleomorfizm ve multinükleasyon sergileyebilir; ancak yaygın nükleer pleomorfizm veya multinükleasyon andiferansiye karsinomların tipik bir özelliği değildir. Bazı tümörlerde, tümör infiltre edici (TIL) lenfositler ve coğrafik nekroz belirgin olabilir. Bu karsinomlar, belirgin bir epitel farklılaşmasına sahip değildir ve epitelyal köken yalnızca IHK yardımıyla, EMA, Cam5.2 ve AE1/AE3 gibi epitelyal belirteçlerin fokal pozitiflik göstermesiyle tanımlanabilir ¹⁰⁶.

Yakın zamana kadar yeterince bilinmeyen bu tümör grubu morfolojik ve immünohistokimyasal/moleküler açıdan tam olarak tanımlanmamıştır. SWI/SNF proteininin kaybı tanıyı doğrulamada yardımcıdır ancak tanı koymak için gerekli değildir. Kötü prognozları nedeniyle tanısal olarak tanınmaları çok önemlidir; bu alt tiplere sahip hastaların yaklaşık %40'ı tanıdan sonraki 0,5-20 ay içinde kaybedilir, bu nedenle etkili bir tedavi için ek tedavi stratejileri önemlidir. Nadir olmaları nedeniyle, immünoterapi gibi geleneksel tedavilerin dışındaki tedaviye yanıt henüz yeterince araştırılmamıştır ¹⁰⁵.

2.6.1.5. Mikst Endometriyal Karsinomlar

Mikst endometriyal karsinomlar, en az biri tip II endometriyal karsinom olacak şekilde endometriyal karsinomun iki veya daha fazla farklı histotipini içermektedir. Agresif bir histotipin %5'lik küçük bir kısmı bile kötü klinik seyirle ilişkilendirildiği için, her iki histotip tanım gereği, tümörün %5'inden fazlasını temsil etmelidir. Mikst karsinom tanısının sıklığı, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak kurumlar arasında farklılık gösterse de, mikst

karsinomlar endometriyal kanser tiplerinin %5 veya daha fazlasını oluşturabilir. Mikst endometrioid ve andiferansiye/dediferansiye karsinom hariç tutulduğunda, literatürde mikst endometriyal karsinom için en sık görülen senaryo mikst endometrioid ve seröz karsinomdur ve bunu mikst endometrioid ve şeffaf hücreli karsinom takip etmektedir. Bu tümörlerin prognozunu en yüksek dereceli tümör komponenti belirler ¹⁰⁷.

İmmünohistokimyasal özelliklere baktığımızda endometrioid karsinom içeren alanlarda PTEN ile ekspresyon kaybı görülürken, seröz karsinom alanlarında TP53 ile aberran, p16 ile diffüz boyanma izlenir. Mikst karsinomlarda p53 mutasyonları %22, PTEN mutasyonları %13 oranında görülmekle beraber, bu tümörlerde CDKN2A, H19 ve TNNT1 genlerinde ekspresyon artışı bildirilmiştir. Mikst karsinomların TCGA moleküler sınıflamasında bir dağılımı henüz bulunmamaktadır ^{108,109}.

2.6.1.7. Karsinosarkomlar

Önceden Malign Mikst Müllerian Tümör olarak bilinen karsinosarkomlar (KS), nadir görülen, agresif, bifazik bir karsinomdur ve EK'ların %5'ini oluşturur. Histopatolojik olarak KS'lar, yüksek dereceli bir karsinom ile yan yana gelen yüksek dereceli bir sarkom bileşeninden oluşur. Sarkomatöz bileşen, endometriyal stromal sarkom veya leiomyosarkom gibi uterusu özgü (intrinsik) hücre tiplerinden (homolog tümörler) veya kondrosarkom veya rabdomyosarkom gibi uterusu özgü olmayan (ekstrinsik) hücre tiplerinden (heterolog tümörler) oluşur. Karsinomatöz bileşen genellikle yüksek derecelidir, spesifik bir histolojik tipe atanması sıklıkla zordur ve yüksek dereceli endometrioid karsinom, seröz karsinom, şeffaf hücreli karsinom veya andiferansiye karsinomun özelliklerini gösterebilir ¹¹⁰.

Karsinosarkomların çoğunluğu p53 anormal (p53abn) moleküler alt tipine aittir. Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından karakterize edilen karsinosarkomların %90'ında TP53 mutasyonları görülmüştür. Ancak, karsinosarkomlar eş zamanda endometriyal kanserlerin diğer üç moleküler alt tipine de ait olabilir ¹¹¹.

2.6.1.8. Nadir Endometriyal Kanser Alt tipleri

Uterin korpusun mezonefrik ve mezonefrik benzeri adenokarsinomu morfolojik olarak uterus serviksinde daha iyi tanımlanmış muadili ile benzer özellikler göstermektedir. Bu grup tümörler karakteristik bir immünfenotipe sahiptirler; GATA bağlayıcı protein 3 (GATA3) ve tiroid transkripsiyon faktörü-1 (TTF1) ile pozitif boyanma gösterirken, ER antikoru ile pozitif boyanma beklenmez. Agresif klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir.

Endometriumun skuamöz hücreli karsinomları, pür formlarında nadirdir ve çoğunlukla skuamöz olabilen, skuamöz farklılaşma gösteren çok daha yaygın endometrioid adenokarsinomlardan ayırt edilmelidir. Kronik inflamasyon ve skuamöz metaplazi ile birlikte görülebilirler ¹¹².

İntestinal tip müsinöz adenokarsinom oldukça nadir olup literatürde sınırlı sayıda veri mevcuttur. İntestinal diferansiasyon, goblet hücreleri ve taşlı yüzük hücreleri gibi diğer gastrointestinal tip hücreler de dahil olmak üzere geniş bir morfoloji yelpazesiyle ortaya çıkabilir ¹¹³.

2.6.1.9. Nöroendokrin Tümörler

Endometriyumun nöroendokrin karsinomları, endometriyal karsinomların sadece %0,8'ini oluşturan nadir tümörlerdir. Tamamı nöroendokrin hücre sisteminden kaynaklanan ve prognozu histoloji ve kaynaklandığı bölgeye göre belirlenen tümörlerin bir spektrumunu temsil eden nöroendokrin tümörler (NET'ler) kapsamına girmektedir. NET'ler, karsinoid ve atipik karsinoid dahil olmak üzere iyi diferansiye düşük dereceli tümörlere ve birlikte nöroendokrin karsinomlar (NEK'ler) olarak adlandırılan küçük hücreli karsinom (KKK) ve büyük hücreli karsinom (BKK) dahil olmak üzere az diferansiye yüksek dereceli tümörlere bölünmüştür. Histolojik olarak, az diferansiye NEK'ler (KKK ve BKK) yüksek mitotik aktiviteye, nükleer atipiye, sık lenfovasküler alan invazyonuna ve nekroza sahiptir. Jinekolojik sistemde, bu tümörler en sık servikste ortaya çıkar ve agresif bir klinik seyir izler ^{114,115}.

2.6.2. Moleküler Sınıflama

Kanser Genom Atlası (TCGA) araştırma ağı, 2013 yılında, 373 endometriyum karsinomunun büyük ölçekli, kapsamlı ve entegre bir genomik analizini rapor etti ve endometriyal karsinomların yeni moleküler sınıflandırmasını geliştirdi. Özgül histolojik özelliklere sahip endometriyum karsinomlarının çeşitli risk grupları tanımlanmış olmasına rağmen, moleküler sınıflandırma bu anlamda yeni bir bakış açısı oluşturarak klinik uygulamaya entegre edilmektedir ¹¹⁶. Bu sınıflandırmaya göre, 4 moleküler grup belirlendi:

1. POLE ultramutasyonlu grup (POLE_{mut})
2. Mikrosatellit instabil hipermutasyonlu veya MMR defekti içeren grup (MSI-H veya MMRd)
3. Kopya sayısı düşük veya spesifik moleküler özellik içermeyen grup (CNL, MMRp veya NSMP)
4. Kopya sayısı yüksek veya p53 anormal grup (CNH veya p53_{abn})

2.6.2.1. POLE ultramutasyonlu endometriyal karsinomlar

Moleküler sınıflandırmaya dahil edilen en önemli prognostik öneme sahip POLE ultramutasyonlu alt grup, endometriyal karsinomların %7-12'sini oluşturur ve polimeraz epsilon DNA polimerazının (POLE) ekzonükleaz alanında somatik mutasyonlarla karakterizedir. Ekzonükleaz alanındaki mutasyonlar “proofreading” fonksiyonunda kayıp sonucu replikasyonda DNA tamir mekanizmasının bozulmasına neden olur ve dolayısıyla insan kanserleri arasında çok yüksek mutasyon oranına sahip "ultramutator" fenotipi olarak da adlandırılan tümör grubunu oluşturur. Nispeten genç yaşta ortaya çıkar ve genellikle yüksek dereceli tümörlerdir. Ancak, agresif görünümüne rağmen, çok sayıda bağımsız çalışma, POLE-mutant EK'li hastaların %98-100'lük 5 yıllık hastalığa özgü sağkalım oranıyla mükemmel bir prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Bu prognostik faydanın adjuvan tedaviden bağımsız olduğu ileri sürüldüğünden, erken evre POLE-mutant EK'lar için daha az yoğun adjuvan tedavi yeterli olabilir ^{116,117}.

POLE mutasyonlarının aşırı tedaviyi azaltma potansiyeli, nispeten genç hasta grubunu adjuvan tedavinin toksisitelerinden koruyabilir. Prognostik önemine ek olarak, son çalışmalar

POLE-mutant EK'ların güçlü bir anti-tümör immün yanıtı gösterdiğini, ancak aynı zamanda programlanmış ölüm 1 (PD-1) ve programlanmış ölüm ligandı 1 (PDL-1) dahil olmak üzere immün baskılamada yer alan belirteçleri artırdığı gösterilmiştir. Burdan yol çıkarak, nadir de olsa tekrarlayan veya metastatik POLE-mutant EK'lı olan hastalar, son olgu raporlarında gösterildiği gibi immün kontrol noktası inhibisyonu için iyi adaylar olabilir. Bu prognostik ve potansiyel olarak öngörücü çıkarımlar, EK'daki POLE ekzonükleaz alanı mutasyonlarının tanımlanmasını gerekli kılar ¹¹⁸.

POLE mutasyonlarının taranması, ekzonükleaz alanının (ekzonlar 9-14) dizilenmesiyle gerçekleştirilir. Bu teknik, rutin patoloji laboratuvarlarında yaygın olarak mevcut değildir ve nispeten pahalıdır, bu da bu önemli biyobelirtecin klinik kullanımını engellemektedir. Örneğin Hussein ve arkadaşları, POLE-mutant EK'learda 'tuhaf/dev tümör hücre çekirdeklerinin' ve ciddi nükleer atipi odaklarının varlığına dikkat çekerek bunun seröz karsinomlarla ilgili endişelere yol açabileceğini öne sürdüler ¹¹⁹. Bununla birlikte, her iki çalışmada da patologlar yalnızca POLE-mutant EK'ları değerlendirmiştir ve morfolojik özelliklere yönelik puanlama körü körüne yapılmamıştır ^{116,118,119}.

2.6.2.2. Mikrosatellit instabil hipermutasyonlu veya MMR defekti içeren grup

Endometriyal karsinomların yaklaşık %30'u DNA “mismatch” onarımı (MMR) yolunda bir defekt sergiler ¹²⁰. MMR eksikliği, yüksek düzeyde gen mutasyonları ile karakterize edilen mikrosatellit instabilitesine (MSI) katkıda bulunur. MMR eksikliği olan endometriyal karsinomlar çoğunlukla sporadiktir ve MLH1 promoterinin hipermetilasyonundan veya daha az sıklıkla diğer MMR genleri MSH2, MSH6 veya PMS2'nin kaybından kaynaklanır. Hastaların yaklaşık %3'ünde bir veya daha fazla MMR geninde kalıtsal mutasyon vardır (Lynch sendromu) ¹²¹.

MMR proteinleri, endometriyal karsinomun prediktif ve prognostik biyobelirteçleri olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. MMR eksikliğinin, yaşlılık, ileri evre ve uterin risk faktörleri dahil olmak üzere hastalığın yüksek riskli özelliklerinin varlığını öngördüğü bildirilmektedir ¹²¹.

MSI hipermutasyona uğramış kanserler, yüksek mutasyon oranına ve artan neoantijen yüküne sahiptir; bu, immünoterapinin uygulanması için olumlu bir özelliği temsil eder ^{122,123} .

2.6.2.3. Kopya sayısı düşük veya spesifik moleküler özellik içermeyen grup

POLE mutasyonları, MMRd ve TP53 mutasyonları olmayan endometrial kanserler, spesifik moleküler özellik içermeyen (NSMP) alt tip olarak sınıflandırılır ve endometrial kanserlerin yaklaşık %50'sini oluşturur. Moleküler özellikleri arasında düşük hücre mutasyonu ve düşük kopya sayısı değişimi yer alır ve histolojik alt tipi çoğunlukla düşük dereceli endometrial karsinomdur ¹²⁴ . NSMP, yeni nesil dizileme teknolojisi kullanılarak değerlendirildi ve PI3K/AKT ve Wnt/ β -katenin sinyal yollarındaki değişikliklerle karakterize olduğu anlaşıldı. Toplamın %52'sini oluşturan β -katenin geninin (CTNNB1) üçüncü ekzon mutasyonu, prognostik öneme sahip moleküler bir değişikliktir. PORTEC-4a çalışması, CTNNB1 değişikliğinin düşük kopya numaralı endometrial kanserle ilişkili olduğunu, PIK3CA değişikliğinin ise yüksek kopya numaralı endometrial kanserle ilişkili olduğunu ortaya koydu ⁹⁷ .

2.6.2.4. Kopya sayısı yüksek veya p53 anormal grup (CNH veya p53 abn)

p53 abn endometrial kanser en agresif ve letal alt tiptir. p53 abn endometrial kanser, tüm endometrial kanser olgularının yalnızca %15'ini oluştursa da, endometrial kanser mortalitesinin %50-70'inden sorumludur ^{125,126} . Bu alt tipteki tümörler, yüksek sayıda somatik kopya numarası değişikliği, düşük mutasyon oranları ve yaygın TP53 mutasyonları ile karakterize edilir. TCGA çalışmasında, TP53 gen mutasyonları, yüksek kopya sayısı sınıflandırması yerine alternatif olarak kullanılabilir ve TP53 gen mutasyonları ile p53 protein İHK arasındaki uyumluluk %92.1 olarak saptanmıştır ^{124,127} . p53 anormalliği gösteren tümörlerin oranı histotipe göre değişiklik gösterir; seröz karsinom en yüksek orana sahiptir (%93), onu karsinosarkom (%85), berrak hücreli karsinom (%38), derece 3 EEK (%22) ve derece 1-2 EEK (%5) izler. p53 mutasyonlarının en yaygın türü, en kötü prognoza sahip olan seröz ve yüksek dereceli endometrial kanserlerde bulunur ve tüm endometrial

kanserlerin %12'sini oluşturur. Bu durum, moleküler özelliklerin patoloji ve tedavi sınıflandırmasına entegre edilmesinin neden önemli olduğunu vurgular ⁹⁷ .

2.6.2.5. “Multiple-classifier” endometriyum karsinomları

Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından belirlenen dört moleküler alt sınıfa dayalı olarak yapılan endometriyal karsinomun moleküler sınıflandırılması, prognostik değeri ve adjuvan tedaviden elde edilecek faydayı tahmin etme potansiyeli nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmıştır. Bu sınıflandırmaya göre çoğu EK, tek bir alt tipte incelenir (POLE ekzonükleaz alan mutasyonları - POLEmut, MMR eksikliği - MMRd, p53 anormal - p53abn), ancak küçük, klinik olarak ise önemli bir grup (3-5%) tümör, bir moleküler sınıflandırma özelliğinden daha fazlasına sahiptir ve “multiple-classifier” EK'lar olarak adlandırılır. Bunlar POLE ekzonükleaz domain mutasyonu (EDM) ve anormal p53 (POLEmut–p53abn), kombin MMR eksikliği ve anormal p53 (MMRd–p53abn), kombin MMR eksikliği ve POLE EDM (MMRd–POLEmut) ve üç defektin tümünü içerenlerdir (MMRd–POLEmut–p53abn) ¹²⁸ . Bu tümörlerin nasıl sınıflandırılması veya tedavi edilmesi gerektiği konusunda şu anda bir uzlaşma yoktur; bazı çalışmalar bunları daha fazla analizden dışlamıştır, diğerleri ise klinikopatolojik veya moleküler özelliklerini detaylandırmadan dört alt tipten birine dahil etmiştir ^{90,129} . Bu nedenle, “multiple-classifier” EK'ların biyolojisi ve prognostik önemi belirsizdir; nasıl yönetileceği sorusu daha yanıtlanmamıştır. Bu, zıt özelliklere (biri tedaviyi azaltırken (POLEmut), diğeri yoğunlaştırır (p53abn)) sahip tümörler için önemli bir problem yaratır ¹²⁸ .

2.7. Endometriyal karsinomlarla ilgili ailevi kanser sendromları

Genetik mutasyonlar sonrası gelişen bazı sendromlarda endometriyal karsinom gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür.

2.7.1. Lynch sendromu

Hereditör kanser sendromları arasında en sık rastalanan Lynch sendromu aynı zamanda ailesel EK'ların da en sık nedeni olarak görülmektedir ¹³⁰. Bu sendromda DNA hatalı eşleşme tamir (MMR) gen defektleri otozomal dominant tipte kalıtım sağlamaktadırlar. Endometriyal karsinomlu kadınlar arasında Lynch sendromu görülme sıklığı %3'tür ¹³¹. Lynch sendromuna sahip kadınlarda en sık görülen kanser tipi %40-60'la endometriyal karsinomlardır ve bu nedenle yeni tanı EK olgularında immünohistokimyasal olarak DNA MMR kaybının araştırılmasını öneren çalışmalar mevcuttur ¹³².

2.7.2. Cowden sendromu

PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlarla karakterize olan bu sendrom otozomal dominant kalıtmıdır. Bu sendromda meme, tiroid, endometrium kanserleri için artmış risk söz konusudur ⁴⁶. Cowden sendromuna sahip kadınlarda yaşam boyu endometriyal kanser gelişimi riski %5-%30 arasındadır ¹³³.

2.8. Prognostik faktörler

Cerrahi evre, hasta yaşı, histolojik tip, histolojik grade, myometriyal invazyon, lenfovasküler alan invazyonu, endoservikal stromal yayılım, lenf nodu metastazı, tümör çapı, periton sitolojisi, hormon reseptör özellikleri, DNA ploidi, genetik / moleküler değişiklikler endometriyal karsinomlarda prognostik değeri olan faktörler olarak sıralanmıştır. Bunların arasında en önemlileri hastalığın evresi, tümör derecesi ve myometriyal invazyon derinliğidir ¹³⁴.

Genç yaşlarda daha iyi prognoza sahip olan endometriyal karsinomların yaş arttıkça daha yüksek dereceli ve kötü prognozlu tiplerde görülme sıklığının arttığı bilinmektedir ¹³⁵. Elli yaş altı kadınlarda beş yıllık sağ kalım oranı %95'in üzerinde olsa da, yaş arttıkça sağ kalım oranlarında düşüş olduğu ve 80 yaş üzeri kadınlarda sağkalım oranlarının %50'lere kadar gerilediği gösterilmiştir ¹³⁶. Fakat hasta yaşının bu hastalıkta bağımsız prognostik faktör olarak kabul edilmektedir ¹³⁵.

Farklı tümör tiplerinde farklı rekürrens ve uzak metastaz risk oranları bildirilmiştir ve endometrioid tip karsinomlarda bu oran en düşüktür¹³⁷. Tümörün histolojik derecesi arttıkça sağkalım oranlarında düşüş olduğu gözlemlenmiştir. Bunun dışında tümör çapı 2 cm üzerinde olan olguların lenf nodu metastaz riski artmakta ve sağkalım oranları düşmektedir¹³⁸.

Endometriyal tümör hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği iyi prognozla ilişkili olup, progesteron reseptör pozitifliğinin yaşam süresini ön görmede önemli bir belirteç olabileceği düşünülmektedir¹³⁹. Histerektomi sonrası histomorfolojik olarak lenfovasküler invazyonun varlığı endometriyal kanserlerde yineleme ve sağkalım açısından önemli olduğu gösterilmiştir¹⁴⁰. Hasta bakımını geliştirmek ve kişiselleştirmek amacıyla, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP), 2020 yılında endometriyal kanserde risk grubu ve değerlendirme için moleküler belirteçleri ve klinikopatolojik parametreleri de içeren güncellenmiş kılavuzlar yayınladı¹⁴¹ (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4.: ESGO/ESTRO/ESP Endometriyal Kanser Prognostik Risk Grupları

Risk Grubu	Moleküler Sınıflaması Bilinmeyen	Moleküler Sınıflaması Bilinen
Düşük	• Evre IA endometrioid + düşük dereceli + LVAİ yok veya fokal	• Evre I–II POLEmut endometriyal karsinom, rezidüel hastalık yok • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli + LVAİ yok veya fokal
Orta	• Evre IB endometrioid + düşük dereceli + LVAİ yok veya fokal • Evre IA endometrioid + yüksek dereceli + LVAİ yok veya fokal • Evre IA non-endometrioid*, myometriyal invazyon yok	• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli + LVAİ yok veya fokal • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yüksek dereceli + LVAİ yok veya fokal • Evre IA p53abn ve/veya nonendometrioid*, myometriyal invazyon yok
Yüksek-orta	• Evre I endometrioid + yaygın LVAİ (derece ve invazyon derinliğinden bağımsız) • Evre IB endometrioid yüksek dereceli (LVAİ durumundan bağımsız olarak) • Evre II	• Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yaygın LVAİ (derece ve invazyon derinliğinden bağımsız) • Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom yüksek dereceli (LVAİ durumundan bağımsız) • Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA non-endometrioid*, myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok	• Evre III–IVA MMRd/NSMP endometrioid karsinom, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA p53abn endometriyal karsinom, myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA NSMP/MMRd seröz, andiferansiye karsinom, karsinosarkom; myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok
İleri metastatik	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık var • Evre IVB	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık var, herhangi moleküler tip • Evre IVB, herhangi moleküler tip

* non-endometrioid: seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst

2.9. Endometriyum kanserlerinde tanı

2.9.1. Endometriyum biyopsisi

Endometriyal kanserlerin tanısında en sık kullanılan ve ilk sırada olan yöntem endometriyum biyopsisidir. Postmenopozal dönemde vajinal kanaması olan kadınlarda, şiddetli menstürel siklusa sahip olan veya siklus arası dönemde lekelenmesi olanlarda endometriyal kanser akla gelmeli ve biyopsi yapılmalıdır. İleri yaş hastalarda ve genç obez hastalardaki anormal genital kanama endometriyal kanserleri düşündürmelidir. Poliklinik şartlarında alınan endometriyum biyopsilerinin tanısallık değeri histerektomi veya küretaj materyali ile karşılaştırıldığında %90-95 civarında olduğu görülmüştür ¹⁴².

2.9.2. Histeroskopi

Biyopsi sonucu negatif gelen veya daha ileri araştırmaya ihtiyaç duyulan hastalarda histeroskopi önerilmektedir. Aynı zamanda histeroskopi endometriyum poliplerinin ve submukozal myomların tanısında daha yararlı kabul edilmektedir. Fakat histeroskopi sırasında uterin kaviteye enjekte edilen sıvının kanser hücrelerinin tubal yolla intraperitoneal yayılımına neden olabileceğine dair tartışmalar mevcuttur. Aynı zamanda işlem süresinin kısa tutulması ve intrauterin sıvı basıncının daha düşük olmasının bu yayılımın önüne geçebileceğine inanılmaktadır ¹⁴³.

2.9.3. Vajinal ultrasonografi

Anormal düzensiz vajinal kanaması olan, özellikle postmenopozal yaştaki kadınlarda tanısallık amaçlı vajinal ultrasonografi önerilmektedir. Vajinal ultrasonografi endometriyum kalınlığının ölçülmesinde sıkça kullanılmaktadır. Ölçümler sırasında endometriyum kalınlığı 5 mm. altında olan olgular atrofi olarak kabul edildiğinden çoğu zaman örnekleme önerilmemektedir. Literatürde endometriyum kalınlığı 5 mm. altında olan hastalarda da

endometriyal karsinom geliştiği gösterildiğinden, semptomatik kadınlarda sadece ultrasonografi sonuçlarına göre karar verilmemesi gerekmektedir¹⁴⁴.

2.9.4. Endometriyal karsinomlarda Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

Endometriyal kanserlerde BT'nin duyarlılığı MRG'ye göre düşük olduğundan ve radyasyon maruziyeti yüksek olduğundan daha az kullanılmaktadır. BT ileri evre endometriyal kanserlerde lenf nodu tutulumu ve uzak organ metastazlarını göstermek amacıyla kullanılmaktadır¹⁴⁵.

MRG yumuşak dokuları daha iyi gösterdiğinden ve radyasyon yükü taşımadığından hastalık yaygınlığını değerlendirmek, risk sınıfını belirlemek ve uygulanacak cerrahi yöntemi seçmek için ameliyat öncesi dönemde MRG yapılması önerilmektedir¹⁴⁶. EK'lı hastalarda MRG myometriyal invazyon derinliğinin ölçümü, servikal stromal invazyon ve şüpheli lenf nodlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır¹⁴⁷.

2.10. Tedavi

Cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi endometriyal kanserlerin tedavisindeki üç temel yapı taşını oluşturmaktadır. Evre I kanserlerin tedavisinde standart yaklaşım total histerektomi ve bilateral salpingooferektomidir (TAH+BSO)¹⁴⁸. Hastalık evresi ilerledikçe TAH+BSO'ya lenf nodu diseksiyonu da eklenmektedir. Evre II kanserlerde radikal histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve pelvik taban lenfadenektomi uygulanmaktadır. Daha ileri evre III ve IV endometriyal kanserlerde mümkün olan en geniş “debulking” cerrahi ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu dahil lenfadenektomi önerilmektedir. Uzak organ metastazı olan olgularda ise palyatif cerrahi tedavi düşünülebilir^{149,150}.

Seçilmiş, bazı genç kadınlarda riskler anlatılarak cerrahi sırasında overler korunabilir. Çocuk sahibi olmak isteyen kadınlar için progestajenik ajanlar bir seçenek olabilir, fakat her iki grupta olan kadınlarda metastaz riski yüksek olduğu akılda bulundurulmalı ve hastalar çok yakın takip edilmeliler¹⁵¹.

Cerrahi sonrası uygulanan adjuvan radyoterapi daha çok evre 3-4 hastalarda uygulanır. Evre 1-2 hastalarda hastalık uterusu sınırlı olduğundan bu kadınlar daha düşük riskli hastalar olarak kabul edilir ve genellikle adjuvan radyoterapi uygulanmaz. Günümüzde yineleme riskini düşürmeye yönelik vajinal brakiyoterapi şeklinde radyoterapi uygulanmaktadır¹⁵².

İleri evre hastalarda adjuvan kemoterapi, tek başına veya radyoterapi ile kombine şekilde hastalığın tedavisinde esas rolü üstlenmektedir¹⁵³.

2.11. Myometriyal invazyon

Endometriyal kanserde intrauterin ve ekstrauterin ilerleme FIGO evrelemesi ile değerlendirilir. Olguların yaklaşık %75'inde endometriyal kanser uterusu sınırlıdır ve bu olgularda en önemli prognostik faktörlerden biri myometrial invazyonun derinliğidir. Düşük dereceli ve erken evre endometrioid endometriyal adenokarsinomlarda myometriyal invazyon derecesi tümör yayılımı için potansiyel prognostik faktör olarak değerlendirilmektedir. Myometrial invazyonun derecesi tümörün virulansı ve rekürrensi ile uyumlu bir göstergedir. Derin myometriyal invazyon; ekstrauterin tutulum, rekürrens ve kötü prognoz ile ilişkilidir¹⁵⁴.

Myometrial invazyon değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler önerilmiştir. Myometriyal invazyon yüzdesi güncel olarak, tümörün myometriyum içerisindeki en derin noktasından endometriyal-myometriyal bileşkeye olan uzaklığının tam kat myometriyum kalınlığına yüzdelik oranı olarak hesaplanır¹⁵⁵.

Günümüzde farklı yazarlar tarafından çeşitli invazyon paternleri tanımlanmıştır. Aynı tümör içerisinde birden fazla invazyon paterni görülebilir.

Aşağıdaki myometriyal invazyon paternleri sık görülmektedir:

Ekspansil İnvazyon Paterni

İnfiltratif İrregüler Gland Paterni

Adenomyozis Benzeri İnvazyon Paterni

Adenoma Malignum Benzeri İnvazyon Paterni

Nodüler Fasiit Benzeri Stroma ile İlişkili Geniş Kistik Büyüme

Mikrokistik, Elongé, Fragmente (MELF) İnvazyon Paterni

2.11.1. Ekspansil İnvazyon Paterni

Geniş tabanlı büyüme paterni olarak da bilinen ekspansil, itici invazyon paterni neoplastik glandların keskin sınırlı, geniş grup halinde myometriyumu sıkıştırarak itmesi şeklinde büyümesi olarak tarif edilir. Genellikle iyi prognozla ilişkilendirilse de, bazen yaygın şekilde görülmesi rekürrens riskinde artışa neden olabilmektedir ¹⁵⁶.

2.11.2. İnfiltratif İrregüler Gland Paterni

Tek gland paterni, irregüler glandların az sayılı gruplar (iki-üç) veya tekli olacak şekilde myometriyuma infiltre olması şeklinde tariflenir, genellikle desmoplastik stromal yanıt eşlik eder. En sık görülen invazyon paterni olarak kabul edilir. Lenfovasküler alan invazyonu, ileri evre ve nüksle ilişkilidir ¹⁵⁷.

2.11.3. Adenomyozis Benzeri İnvazyon Paterni

Bir öncekinin aksine üçten fazla neoplastik gland kümelerinin myometriyum içine düzensiz adalar şeklinde invaze olması şeklinde tarif edilir. Adenomyozis benzeri invazyon paterni için en önemli ayırıcı tanı adenomyozis odağında tümör tutulumudur ¹⁵⁸. Tümör yuvalarının etrafında rezidüel endometriyal stroma veya bez olmaması, düzensiz sınırlar, ödem ve inflamasyonla birlikte desmoplastik stroma ve komşu miyometriyumda benzer invazyon odaklarının tanımlanması adenomyozis benzeri invazyon paternini düşündüren kriterlerdir. Bu invazyon genelde iyi bir prognoz ile ilişkilendirilmiştir ¹⁵⁹.

2.11.4. Adenoma Malignum Benzeri İnvazyon Paterni

Düzgün ve yuvarlak şekilli glandların myometrium içerisinde desmoplazi veya inflamasyon olmadan infiltrasyonu ile karakterizedir ve nadirdir. İsmini eski ismi ‘adenoma malignum’ olan, günümüzde ‘gastrik tip adenokarsinom’ şeklinde isimlendirilen serviks tümöründen alır. Daha kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir ¹⁶⁰.

2.11.5. Nodüler Fasiit Benzeri Stroma ile İlişkili Geniş Kistik Büyüme

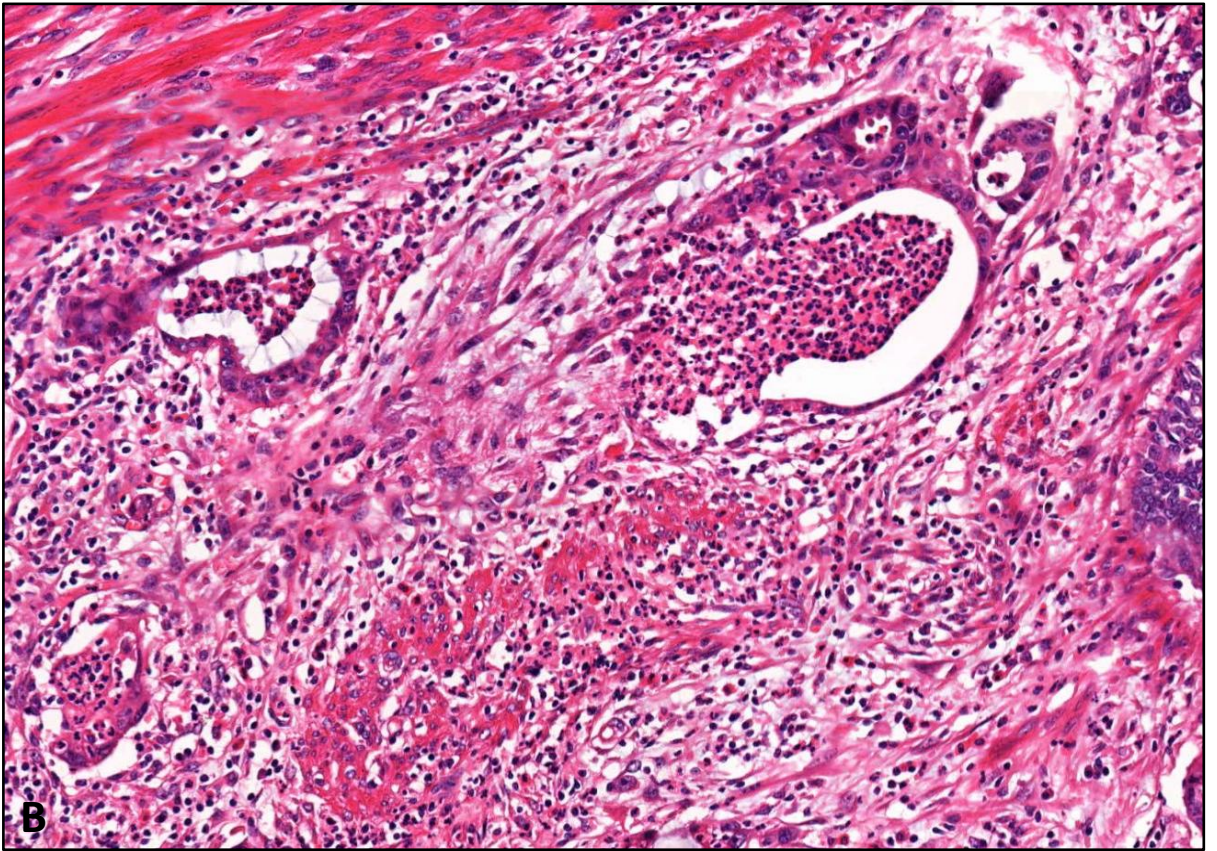
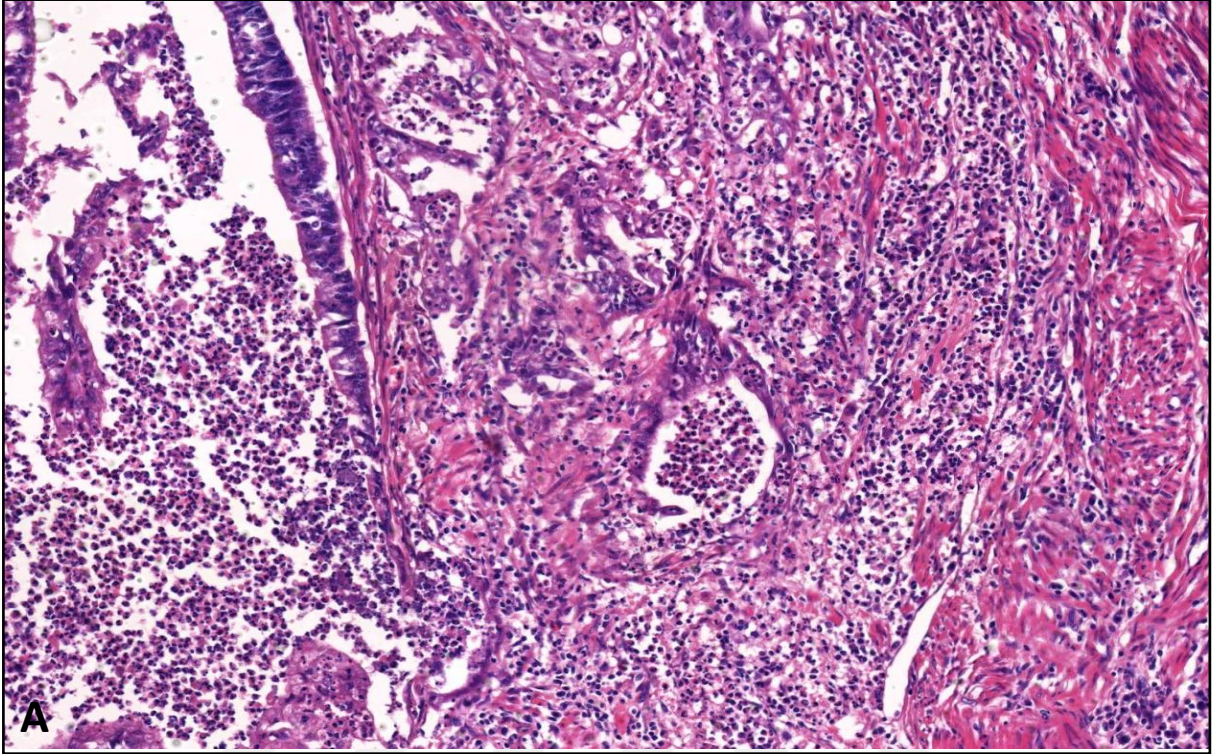
Tek olgu olarak bildirilmiştir. Ekspansil büyüme gösteren iyi diferansiye klasik endometrioid endometriyal karsinom alanları içeren tümörde, nodüler fasiit benzeri fibromiksoid, geniş stromal nodüller arasında neoplastik glandların büyük kistik lezyonlar oluşturması şeklinde tarif edilmiştir. Prognozu belirsizdir ¹⁶¹.

2.11.6. Mikrokistik, Elonge, Fragmente (MELF) İnvazyon Paterni

Bu paternde dışı doğru keseleşen neoplastik glandların fibromiksoid stromal reaksiyona bağlı yassılaştırmış epitelle döşeli, mikrokist görünümünde oldukları dikkat çekmektedir. Kistik glandların lümenleri yoğun nötrofilik infiltrat içerir ve etrafında eşlik eden fibromiksoid stroma izlenir ¹⁶².

İlk kez Murray tarafından tanımlanan ve ‘MELF’ olarak isimlendirilen invazyon paterni üç majör histolojik yapı olan ‘mikrokistler’, ‘elonge yapılar’, ‘kümeler halinde ayrıştırmış hücreler veya tekli hücreler’den oluşmaktadır ⁴.

Buna göre, mikrokistleri ve elonge ‘yarık benzeri’ yapıları döşeyen hücreler belirgin eozinofilik, skuamoid veya ‘endotel benzeri’ yassılaştırmış görünümde olabilir; bu yapıların lümenlerinde ve çevresinde en sık fibromiksoid olmak üzere bir stromal reaksiyon ile ilişkili nötrofiller ve eozinofiller görülebilir ⁴ (Resim 2.10.). Literatürde MELF invazyon paterni oldukça farklı sıklıkta bildirilmektedir ^{6,158}. Birçok çalışmada MELF, düşük dereceli EEK ile ilişkilendirilmiştir ^{6,163,164}.



Resim 2.10. MELF invazyon paterni (A: H&E, x60, B: H&E, x80).

Literatürde MELF invazyon paterninin prognostik değeri tartışmalıdır. Daha çok düşük dereceli endometrioid karsinomlarla ilişkili olan MELF paterninin sağkalım ve kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülse de bazı çalışmalar sağkalım üzerinde istatistiksel anlamlı bir etki göstermediğini bildirmiştir ^{165,166} . Düşünülenin aksine MELF içeren grupta sağkalım süresinin daha uzun olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur ¹⁶⁷ . Joehein-Price ve ark. vajina dışı rekürrens gelişimi açısından MELF patern içeren grup ile içermeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmiştir ¹⁶⁵ .

2.12. Endometriyum kanserlerinde evreleme

Evreleme, endometriyum kanserli hastaların yönetimi ve prognozunun belirlenmesinde önemli rol üstlenmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan FIGO evreleme sistemi en son 2009 yılında revize edildikten sonra uzun bir süre değiştirilmeden kullanılmıştır. Bu sistem 2023 yılında daha fazla moleküler ve genetik bilginin elde edilmesi, farklı histopatolojik tiplere yönelik yeni prognostik ve davranış verilerinin elde edilmesiyle tekrardan revize edilerek son halini almıştır. Yeni evreleme sisteminin asıl amacı prognostik grupları daha iyi tanımlamak ve daha uygun cerrahi, radyasyon ve sistemik tedavileri gösteren alt aşamalar oluşturmaktır¹⁶⁸ (Tablo 2.5. ve Tablo 2.6.).

Tablo 2.5. : Endometrium kanserlerinin moleküler sınıflandırma ile FIGO evrelemesi

Evre tanımı	Erken endometrium kanserli hastalarda moleküler bulgular (cerrahi evreleme sonrası Evre I ve II)
Evre IAmpOLEmut	LVAİ derecesine veya histolojik tipe bakılmaksızın uterus korpusuyla sınırlı veya servikal uzanımlı POLEmut endometriyal karsinom
Evre IICmp53abn	Uterus korpusuyla sınırlı herhangi bir miyometriyal invazyonla birlikte servikal invazyon olsun ya da olmasın, LVAİ derecesine veya histolojik tipine bakılmaksızın p53abn endometriyal karsinom

Tablo 2.6. : Endometrium kanserlerinin 2023 FIGO evrelemesi

Evre	Tanımlama
Evre I	Hastalık uterin korpus ve overlerle sınırlıdır
IA	Endometriyumla sınırlı veya agresif olmayan tip: Düşük dereceli endometrioid, myometriyumun yarısından azını invaze eden, fokal LVAİ olan veya LVAİ olmayan veya iyi prognozlu hastalık IA1 Agresif olmayan histolojik tip, endometriyal poliple veya endometriyumla sınırlı IA2 Miyometriyumun yarısından azını kapsayan, LVAİ fokal veya olmayan non-agresif tipler IA3 Uterus ve overlerle sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar
IB	Miyometriyumun yarısını veya fazlasına invaze ve LVAİ'si fokal veya olmayan non-agresif tipler
IC	Polip veya endometriyum ile sınırlı agresif histolojik tipler
Evre II	Ekstrauterin yayılım olmadan servikal stroma invazyonu veya yaygın LVAİ veya myometriyal invazyonun olduğu agresif histolojik tipler
IIA	Servikal stromayı istila eden non-agresif histolojik tipler
IIB	Yaygın LVAİ'si olan non-agresif histolojik tipler
IIC	Herhangi bir myometriyal tutulumu olan agresif histolojik tipler
Evre III	Herhangi bir histolojik alt tipteki tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA	Uterus seroza, adneks veya her ikisinin de doğrudan yayılım veya metastaz yoluyla invazyonu IIIA1 Over veya fallop tüpüne yayılma (evre IA3 kriterlerini karşılayan durumlar hariç) IIIA2 Uterin subserozanın tutulumu veya uterin serozaya yayılması
IIIB	Vajene ve/veya parametriuma veya pelvik peritona metastaz veya doğrudan yayılma IIIB1 Vajina ve/veya parametriaya metastaz veya doğrudan yayılma IIIB2 Pelvik peritona metastaz
IIIC	Pelvik veya paraaortik lenf düğümlerine veya her ikisine metastaz IIIC1 Pelvik lenf düğümlerine metastaz IIIC1i Mikrometastaz IIIC1ii Makrometastaz IIIC2 Pelvik lenf düğümlerine metastaz olsun ya da olmasın, renal damarlara kadar para-aortik lenf düğümlerine metastaz IIIC2i Mikrometastaz IIIC2ii Makrometastaz
Evre IV	Mesane mukozasına ve/veya bağırsak mukozasına yayılma ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane mukozasının ve/veya ince/kalın bağırsak mukozasının invazyonu
IVB	Pelvisin ötesinde karın peritoneal metastazı
IVC	Böbrek damarları, akciğerler, karaciğer, beyin veya kemik üzerindeki ekstra veya intraabdominal lenf düğümlerine metastaz dahil uzak metastaz

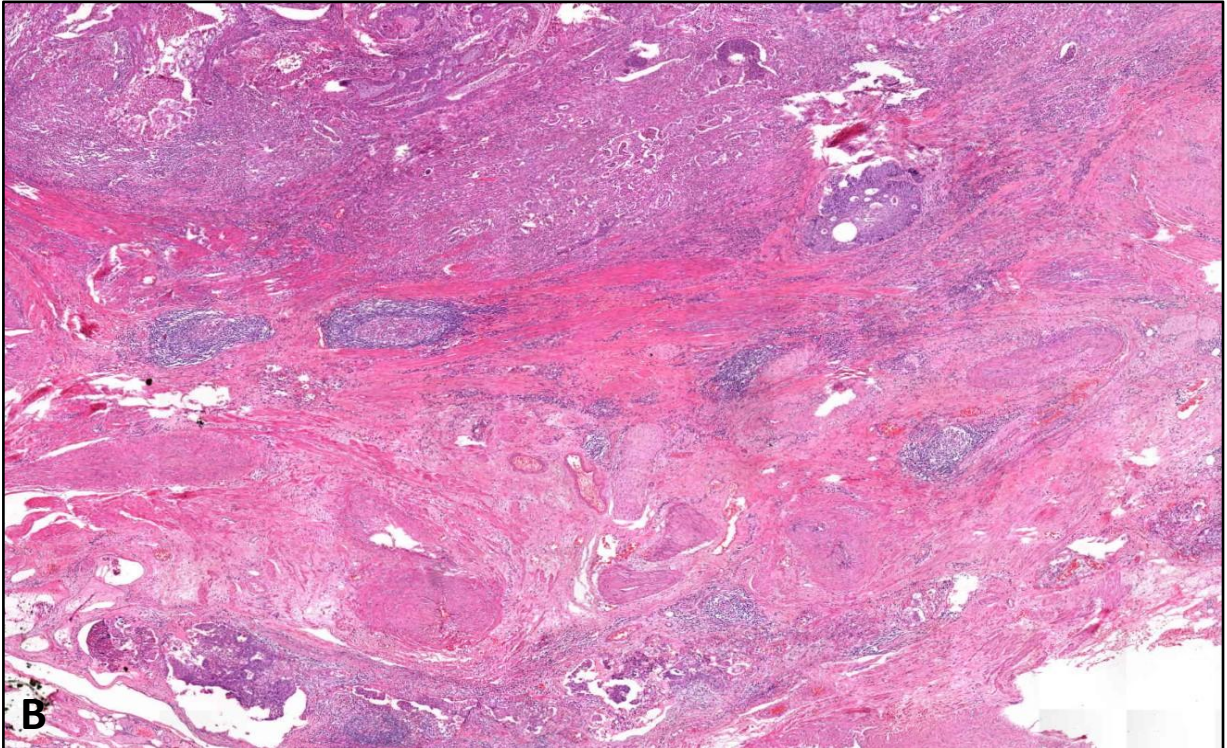
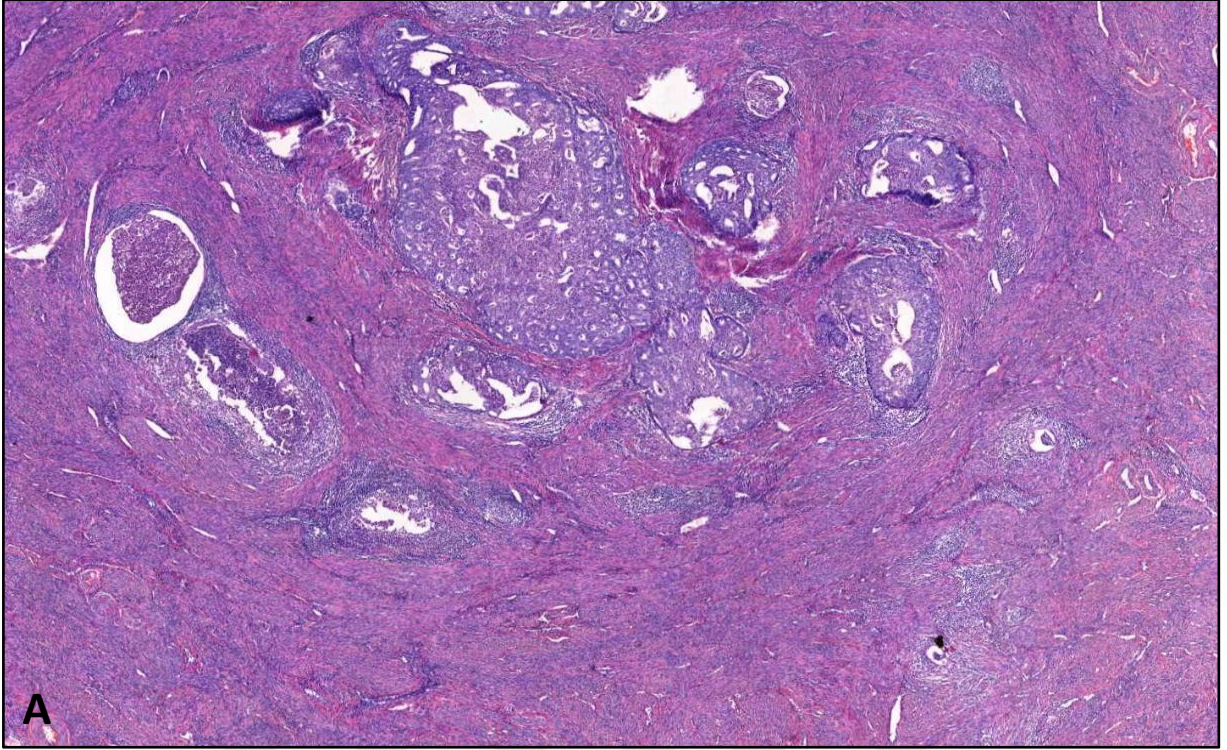
3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olguların Genel Özellikleri

Bu tez çalışması için, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında tanı alan ve Aralık 2011-Ocak 2023 tarihleri arasında total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, omentektomi ile pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu uygulanan endometrioid tip adenokarsinom tanılı 560 kadın hastanın dosyaları incelendi. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı lamalar arşivden çıkarıldı. Tümör içeren kesitler MELF invazyon paterni açısından tekrar değerlendirildi ve MELF invazyon paterni gösteren 136 olgu çalışmaya dahil edildi. Her olgunun Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Nucleus dijital dosya arşiv sisteminde bulunan klinik öyküleri araştırılarak; hastaların yaşı, takip süresi, rekürrens ve uzak metastaz varlığı, ölüm-sağkalım durumları kaydedildi. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

3.2. Hematoksilen-Eozin Boyalı Kesitlerin Değerlendirilmesi

Olgulara ait H&E boyalı kesitlerinin hepsi, iki patolog (LH, ÖÖ) tarafından Olympus BX-45 markalı mikroskopta incelendi. MELF tipi invazyon yaygınlığı “fokal/yaygın”, lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı “yok, fokal (<5 damar), yaygın (≥ 5 damar)”, lenf nodu metastazı “yok, izole tümör hücreleri (≤ 2 mm veya ≤ 200 hücre), mikrometastaz (0,2-2 mm veya > 200 hücre) ve makrometastaz (> 2 mm)”, lenf nodu metastaz lokalizasyonu “paraaortik, pelvik, paraaortik+pelvik”, myometriyal invazyon durumu “iç (<%50 invazyon), dış ($\geq$ %50 invazyon)” şeklinde incelendi. Endometriyal kanserlerde MELF tipi invazyon yaygınlığı için mevcut bir değerlendirme standardizasyonu bulunmadığından bu parametrenin değerlendirilmesi son senelerin çalışmalarına dayanarak yapıldı ^{6,9} ve histerektomi materyallerinde, invaziv tümör sınırlarında en az 10 büyük büyütme alanı taranarak 1 ve 2 MELF tipi invazyon odağı bulunan olgular “fokal”, 3 ve 3 üzeri MELF tipi invazyon odağı bulunan olgular “yaygın” olacak şekilde iki gruba ayrıldı (Resim 3.1.).



Resim 3.1. Mikrokistik, elonge ve fragmente invazyon paterni (A: Fokal MELF invazyon paterni gösteren olgu örneği, H&E, x25, B: Yaygın MELF invazyon paterni gösteren olgu örneği, H&E, x80).

Histolojik tip değerlendirilmesi için uterin korpus epitelyal tümörleri için Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020'de önerdiği sınıflama baz alındı ¹. Tümörün histolojik derecelendirilmesi ve evrelemesi endometriyal kanserlerin 2023 FIGO evreleme sistemi doğrultusunda değerlendirildi ¹⁶⁹. Buna göre tümör derecelendirilmesi;

- %5 ve altında non-glandüler solid büyüme gösterenler derece 1 (G1),
- %6-50 oranında non-glandüler solid büyüme gösterenler derece 2 (G2),
- %50'den fazla solid büyüme gösterenler derece 3 (G3) olarak belirlendi.

G1 ve G2 tümörler düşük dereceli, G3 tümörler yüksek dereceli şeklinde gruplandırıldı. Tümör evrelemesi, FIGO 2023 Endometriyal Kanser Evreleme sistemine göre Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IIIc1, IIIc2, IVa ve IVb olarak ayrıldı. Ayrıca evre Ia, Ib, IIa, IIb olgular erken evre, evre IIIa, IIIb, IIIc1, IIIc2, IVa ve IVb olgular ileri evre diye kaydedildi.

ESGO/ESTRO/ESP rehberine göre tüm olgulara risk grubu sınıflandırılması yapıldı (Düşük risk, Orta risk, Orta-Yüksek risk, Yüksek risk, İleri-Metastatik hastalık). Tümör boyutu bilgisine patoloji raporlarından ulaşıldı ve olgular '2 cm altı' ve '2 cm ve üzeri' şeklinde gruplandırıldı.

3.3. Doku Mikrodizin Yöntemi İçin Blokların Hazırlanması

Çalışmaya dahil edilen, daha önceden immünohistokimyasal olarak değerlendirilmeyen, olgulara ait Hemotoksilen&Eozin (H&E) boyalı preparatlar morfolojik açıdan tekrar değerlendirilmiş ve her olgu için tümör heterojenitesi nedeni ile tümörü en iyi temsil eden ikişer alan işaretlenmiştir. H&E boyalı preparatlara ait parafin bloklar üzerinde, aynı alanlara karşılık gelen kısımlar işaretlenmiş ve bu alanlardan manuel olarak "punch" yardımı ile 1 mm'lik 2 örnek alınmıştır. Alınan örnekler mikrodizin kalıbında hazırlanan parafin bloklara, her blokta 2 kontrol dokusu ve 58 tümör dokusu (29 olgu) olacak şekilde yine manuel olarak gömülmüş ve 2 adet yeni parafin blok oluşturulmuştur (Resim 3.2).



Resim 3.2. Doku mikrodizin yöntemi için manuel olarak hazırlanan parafin bloklar.

Olgular, biyopsi protokol numaraları kodlanarak sıralanmıştır. Bloklama sonrası parafin bloklar 55°C’de 22 dakikada etüvde bekletilmiş sonra 1 saat yavaş soğutma aşamasına maruz bırakılmış ve daha sonra immünohistokimyasal boyama için kesitler alınmıştır.

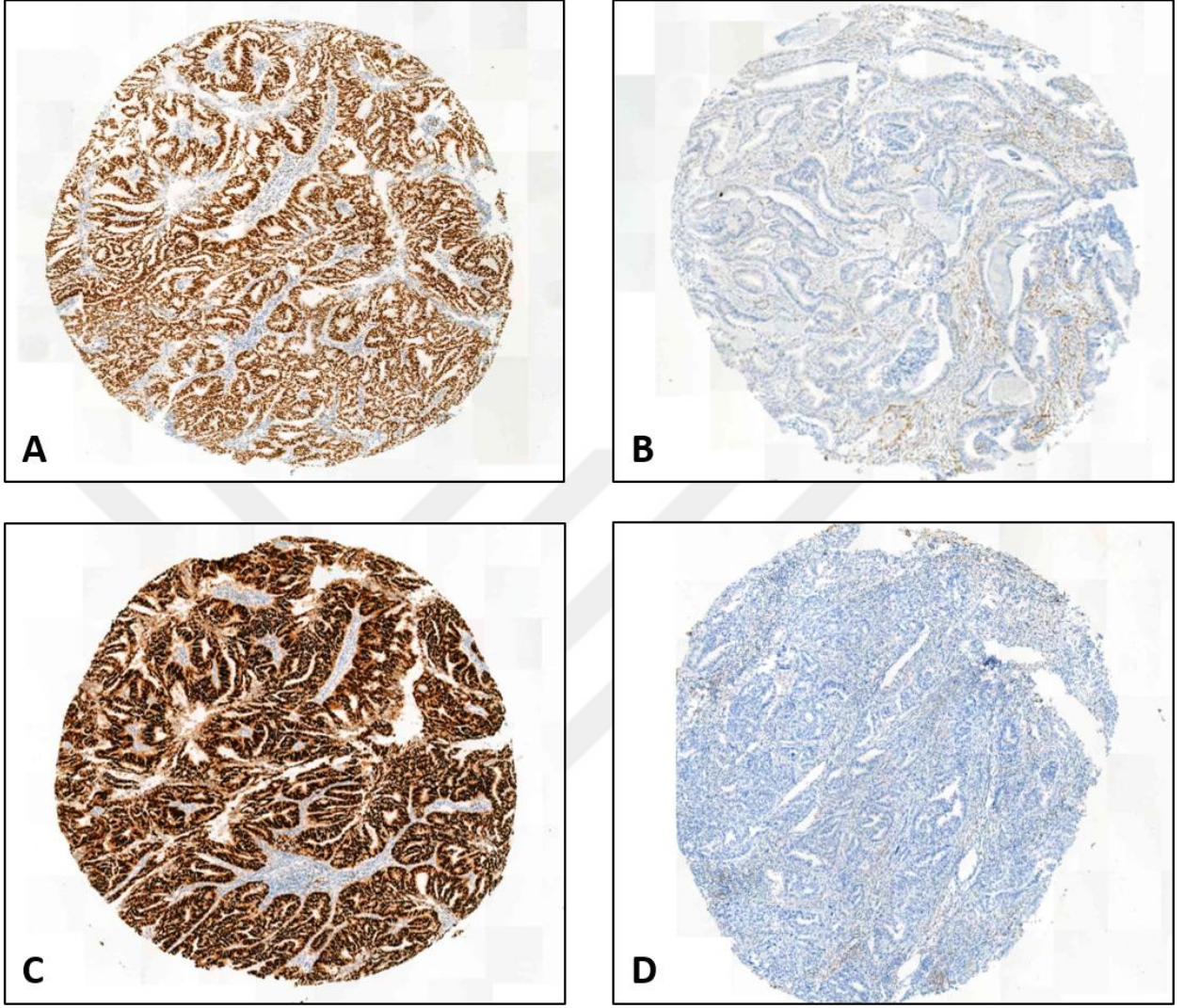
3.4. İmmünohistokimyasal boyama yöntemi

Daha önce ER, PR ve p53 immünohistokimyası uygulanmış olan olguların İHK boyalı camları tekrar değerlendirildi. Bu boyaların yapılmadığı olguların ise tümörlü preparatları seçilerek manuel olarak doku mikrodizin blokları oluşturuldu ve immün boyama için parafin kesitler alındı. İmmünohistokimyasal boyama uygulanması “Dako Omnis” cihazında EnVision Flex İHK boyama kitleri kullanılarak otomatik yapıldı. p53 antikoru için yüksek dereceli seröz karsinomlu over dokusu dış kontrol olarak kullanıldı, ER ve PR antikorları ise iç kontrol içerdiğinden ayrıca dış kontrole gerek duyulmadı.

Ayrıca, MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 immünohistokimyası yapılmış olguların İHK boyalı preparatları tekrar değerlendirilmiş olup bu incelemelerin tamamının veya daha azının uygulanmadığı olgular için de doku mikrodizin blokları manuel olarak hazırlandı. Hazırlanan parafin kesitler, 60°C’lik etüvde 60 dakika bekletildikten sonra 25°C’de 1 dakika “Clearify (Dako)” solüsyonu uygulanarak deparafinizasyon yapıldı ve sonrasında alkolde rehidrate, distile suda ise hidrate edildi. Kesitler primer antikorla inkübe edilmeden önce “antijen retrieval” işlemi uygulandı. Yıkama işleminin ardından kesitler; anti-human PMS2 antikor (monoklonal rabbit, clone EP51, RTU, Dako), anti-human MLH1 antikor (monoklonal mouse, clone ES05, RTU, Dako), anti-human MSH2 antikor (monoklonal mouse, clone FE11, RTU, Dako) ve anti-human MSH6 antikor (monoklonal rabbit, clone EP49, RTU, Dako) ile 30 dakika inkübe edildi. Daha sonra primer antikorla muamele edilmiş kesitlere zemin boyanmanın engellenmesi için peroksidaz solüsyonu (EnV FLEX Peroxidase-Blocking Reagent, Dako) uygulanarak 3 dakika boyunca inkübe edildi. Yıkamadan sonra kesitlerin tamamına EnV Flex/HRP solüsyonu damlatılarak 20 dakika inkübe edildi. Kesitlere kromojen ve enzim substratı içeren çalışma solüsyonu (EnV Flex Substrate Working Solution, Dako) damlatılıp oda ısısında 5 dakika bekletildikten sonra distile su ile yıkandı. Hematoksilen ile 5 dakika zıt boyama işlemi yapıp alkol ve ksilen aşamalarından geçirilerek kapama işlemi gerçekleştirildi.

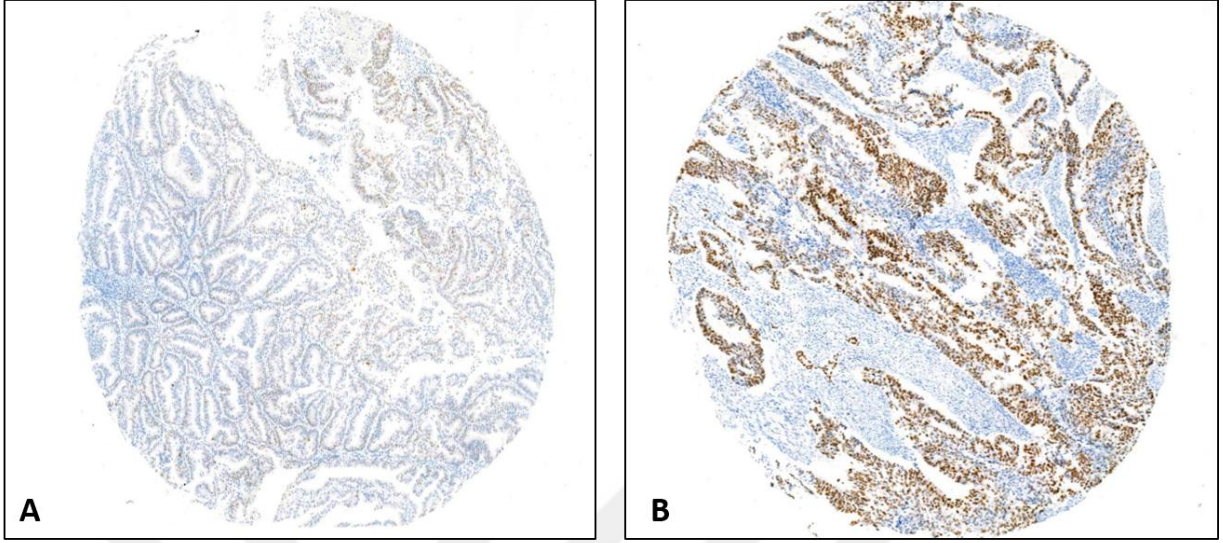
3.5. İmmünohistokimyasal Kesitlerin Değerlendirilmesi

ER ve PR antikorlarının immünohistokimyasal değerlendirilmesi için tümör alanındaki hücrelerin nükleer boyanma yüzdesi belirlendi ve %10 üzeri nükleer boyanan olgular ER ve PR antikor ile pozitif kabul edildi (Resim 3.3).



Resim 3.3. Tümör hücrelerinde ER ve PR antikorlarının immünohistokimyasal değerlendirilmesi (A: ER pozitif, B: ER negatif, C: PR pozitif, D: PR negatif, x40).

p53 için ise diffüz kuvvetli nükleer boyanma ile “null” boyanma paterni (anormal/mutant tip) ve dağınık nükleer boyanma (“wild” tip) şeklinde değerlendirme yapıldı (Resim 3.4).



Resim 3.4. Tümör hücrelerinde p53 antikorunun immünohistokimyasal değerlendirilmesi (A: “wild” tip pozitif, B: diffüz kuvvetli nükleer pozitif immünreaksiyon (mutant tip boyanma paterni), x40).

MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 antikorları ile immünohistokimyasal değerlendirme için her bir olguda pozitif boyanan tümör hücre yüzdesi araştırılmıştır. Antikorların tümör hücrelerinde nükleer ekspresyonu baz alınmıştır. MMR protein ekspresyon kaybı belirlenirken cut-off değer %10 olarak belirlenmiştir. Tümör hücrelerinin boyanma yüzdesi literatüre göre aşağıdaki gibi kategorize edilmiştir;

Stabil:

- Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi $< \%10$.

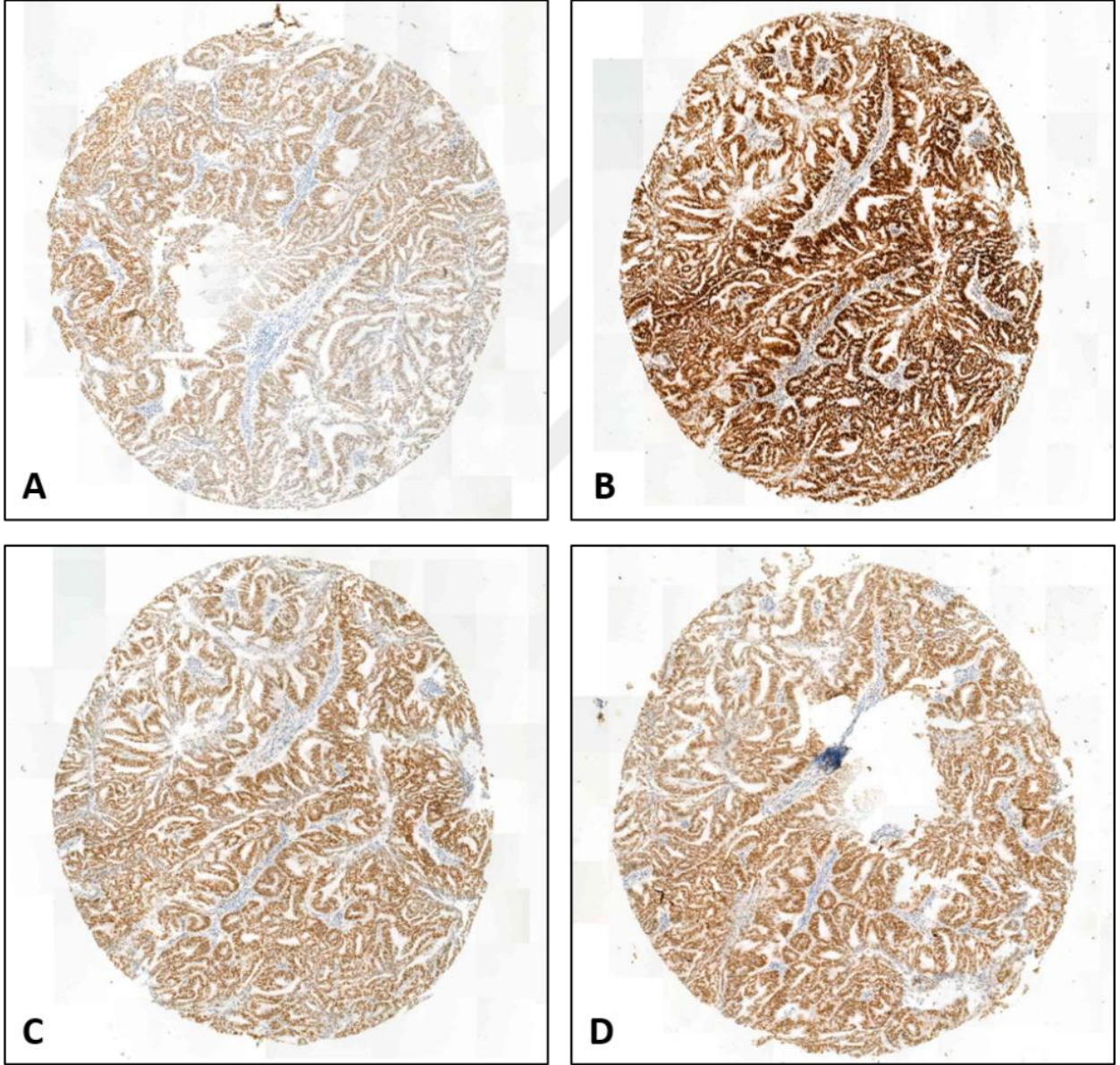
İnstabil:

- Subklonal-Düşük Kayıp: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi $\%10$ - $\%49$.
- Subklonal-Yüksek Kayıp: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi $\%50$ - $\%89$.
- Klonal Kayıp: Nükleer ekspresyon kaybı gösteren tümör hücre yüzdesi $\geq \%90$.

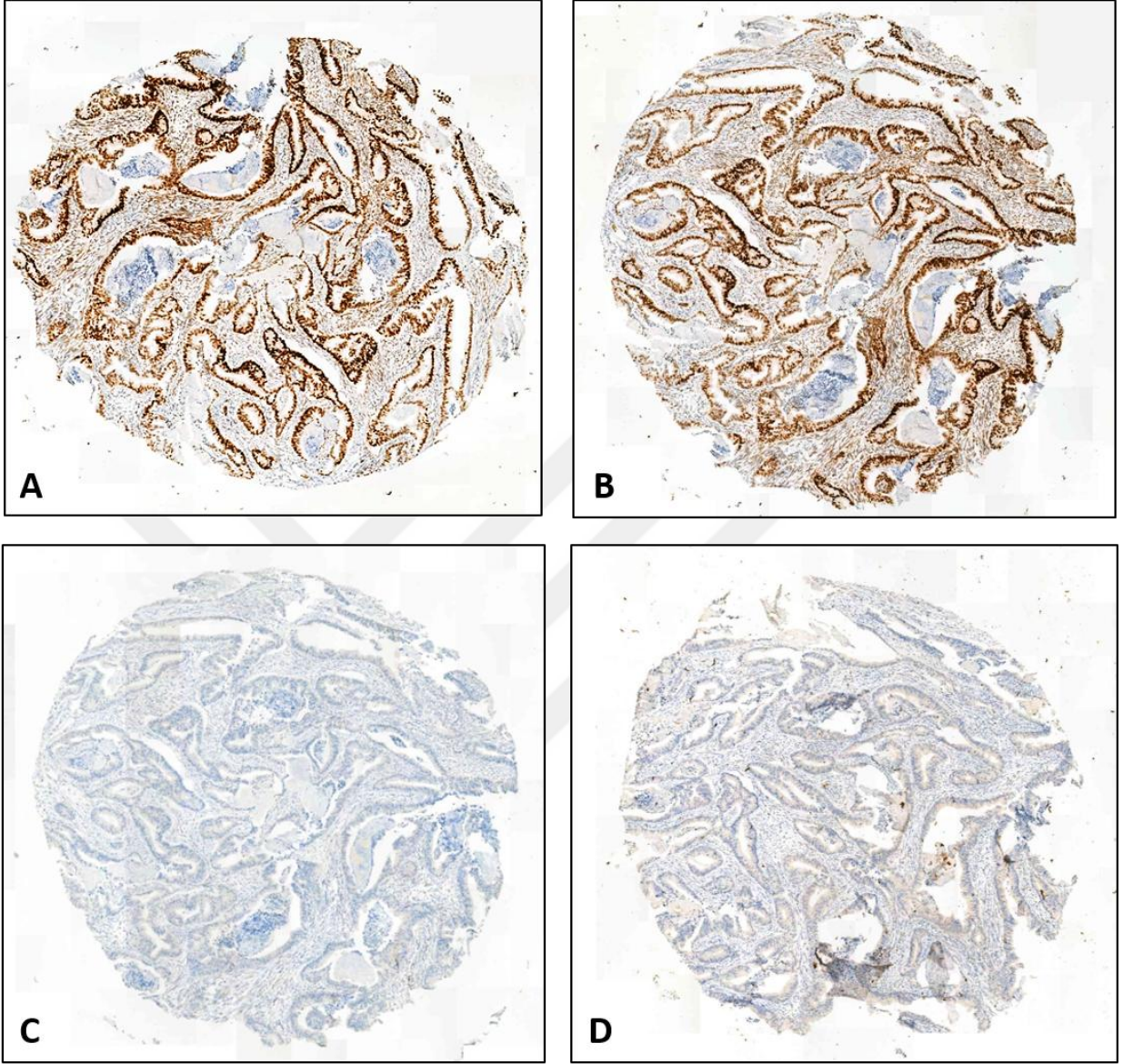
MSH2, MSH6, MLH1, PMS2 antikorları ile yapılan immünohistokimya çalışmalarının sonucu beraber değerlendirilerek “global dörtlü değerlendirme ile MMR protein kaybı” şu şekilde belirlenmiştir:

- MMR proteinlerinin tamamı stabil ise: Global değerlendirme ile stabil (Resim 3.5.).

- MMR proteinlerinden en az birinde klonal veya herhangi bir düzeyde subklonal kayıp varsa: Global değerlendirme ile instabil (Resim 3.6.).



Resim 3.5. İmmünohistokimyasal olarak mikrosatellit stabil (MSS) tümör olgu örneği (A: MSH2 korunmuş, B: MSH6 korunmuş, C: MLH1 korunmuş, D: PMS2 korunmuş, x40).



Resim 3.6. İmmünohistokimyasal olarak mikrosatellit instabil (MSI) tümör olgu örneği (A: MSH2 korunmuş, B: MSH6 korunmuş, C: MLH1 kayıp, D: PMS2 kayıp, x40).

3.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışma kapsamında toplanan verilerin istatistiksel analizleri “Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)” for Windows yazılımı, version 25.0, SPSS INC, Chicago, IL, USA ile yapıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Kantitatif sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi. İki bağımsız grup arasında, normal dağılım gösteren numerik verileri analiz etmek için “Bağımsız Örneklem T testi”, normal dağılım göstermeyen numerik verileri analiz etmek için “Mann-Whitney U” testi kullanıldı. Çalışmada yer alan kategorik değişkenlerin analizi için ise Ki-kare testi uygulandı.

Hastaliksız sağkalım ile genel sağkalım süreleri Kaplan-Meier analizi kullanılarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Patoloji Anabilim Dalında Aralık 2011-Ocak 2023 Tarihleri Arasında MELF İnvazyon Paterni Gösteren Endometrioid Adenokarsinom Tanısı Alan Tüm Olguların İnvazyon Yaygınlığına Göre Dağılımı ve Sosyodemografik verilerle ilişkisi

Çalışmaya 136 hasta dahil edildi. Hastalar MELF invazyon paterninin yaygınlığına göre iki gruba ayrıldılar. Grup I'de MELF invazyon paterni fokal olarak kabul edilen 53 hasta, Grup II'de MELF invazyon paterni yaygın olarak kabul edilen 83 hasta vardı. Hastaların ameliyat sırasında ortalama yaşı 60,3 (30-86) olarak saptandı. Hastaların 20'si (%14,7) premenopozal yaş olarak kabul edilen 50 yaşın altında, 116'sı (%85,3) postmenopozal yaş olarak kabul edilen 50 yaşın üzerindiydi. Fokal MELF grubunda ortalama hasta yaşı yaygın gruptan daha düşük olsa da, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,34$). Toplam iki olguda nüks izlendi ve her iki hasta yaygın MELF grubundaydı ($p=0,25$). Takip süresince 14 hastada hastalığa bağlı ölüm gerçekleşti. İlk grupta 5 (%9,4), ikinci grupta 9 (%10,8) ölüm olduğu saptandı. Takip süresi ortalama 64,8 ay (11-144) idi ve her iki grupta da benzerdi ($p=0,54$). Hastalarla ilgili sosyodemografik veriler Tablo 4.1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Parametre	Toplam	Fokal MELF tutulumu	Yaygın MELF tutulumu	p değeri
Hasta sayısı (n)	136	53 (%39)	83 (%61)	
Hasta yaşı (yıl)	60,3 (30-86)	59,3 (42-83)	61 (30-86)	0,34
≤50 yaş (premenopozal) (n)	20 (%14,7)	8	12	
>50 yaş (postmenopozal) (n)	116 (%85,3)	45	71	
Nüks	Yok 134	53	81	0,25
	Var 2 (%1,5)	0	2 (%2,4)	
Hastalıktan ölüm	14 (%10,2)	5 (%9,4)	9 (%10,8)	
Takip süresi (ay)	64,8 (11-144)	62,6 (12-144)	66,2 (11-133)	0,54

Tablo 4.1: Sosyodemografik veriler

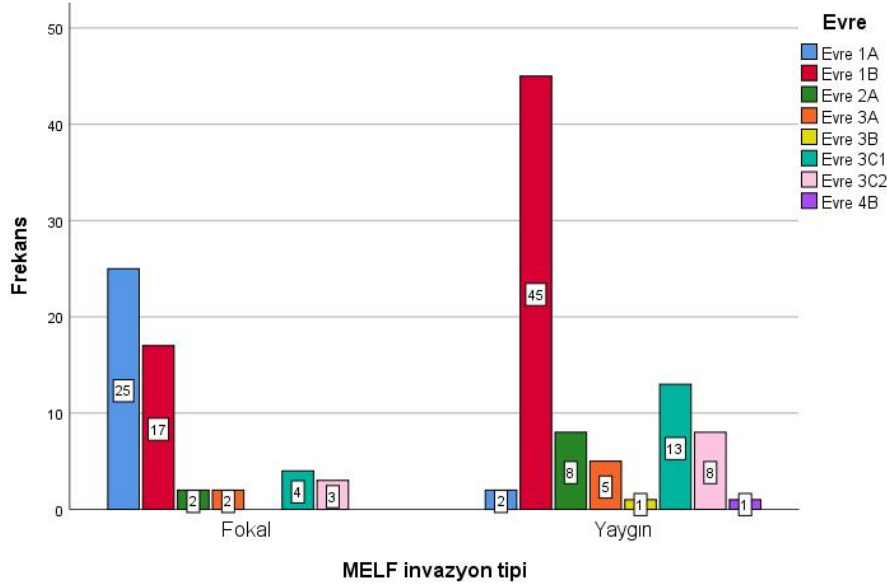
4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Fokal MELF İnvazyon Paterni ve Yaygın MELF İnvazyon Paterni Gösteren Tüm Olguların Tümör Evresi ile İlişkisi

Olguların tümör evreleri incelendiğinde, erken evre adenokarsinomu olan hasta sayısı, fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta 44, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta 55 iken, ileri evre tümörü olan hasta sayısı, fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta 9, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta ise 28 idi. İstatistiksel olarak incelendiğinde MELF invazyon paterni yaygın olan grupta ileri evre kanser hastası sayısı, MELF invazyon paterni fokal olan gruba göre daha çoktu ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı

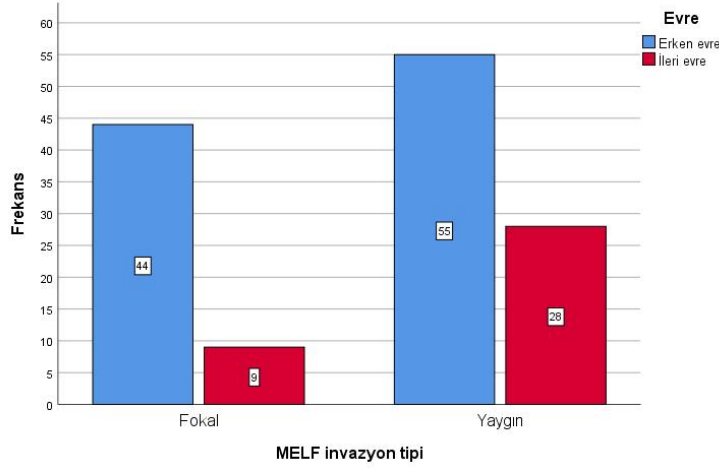
($p=0,032$). Aynı zamanda FIGO evreleme sistemine göre de yaygın MELF grubunda ileri evre hasta sayısı, fokal gruba göre anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$). Evrelere göre hasta dağılımı Tablo 4.2’de, Grafik 4.1 ve 4.2’de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

MELF invazyon tipi	Evre									p değeri
	Evre 1A	Evre 1B	Evre 2A	Evre 2B	Evre 3A	Evre 3B	Evre 3C1	Evre 3C2	Evre 4B	
Fokal	25	17	2	0	2	0	4	3	0	p<0,001
Yaygın	2	45	8	0	5	1	13	8	1	
	Erken Evre				İleri Evre					
Fokal	44				9					p=0,032
Yaygın	55				28					

Tablo 4.2: Evrelere göre hasta dağılımı



Grafik 4.1: FIGO evreleme sistemine göre hasta dağılımı



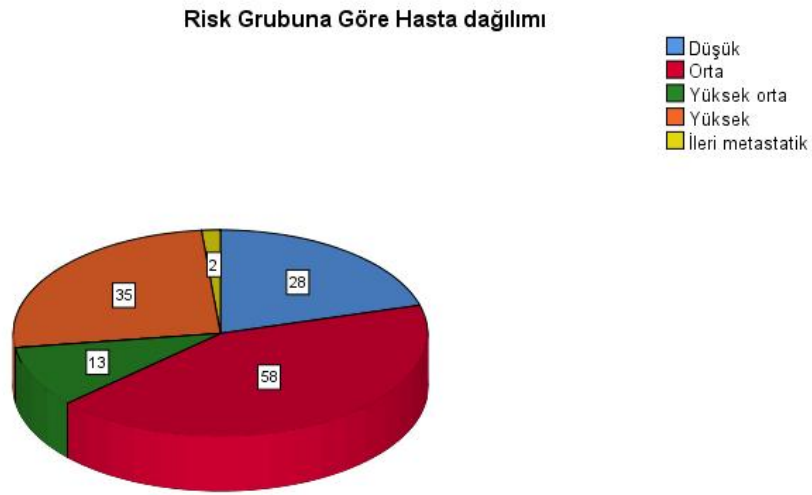
Grafik 4.2: Erken ve ileri evre hasta dağılımı

4.3. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Risk Gruplarına Göre Dağılımı ve Fokal MELF İnvazyon Paterni ve Yaygın MELF İnvazyon Paterni Gösteren Gruplar ile İlişkisi

Hastalar risk gruplarına göre düşük, orta, yüksek orta, yüksek ve ileri metastatik risk gruplarına ayrıldı. Genel hasta dağılımına bakıldığında en yaygın görülen gruplar orta (%42,6) ve yüksek (%25,7) risk gruplarıydı. MELF yaygınlığına göre ayrı ayrı gruplar incelendiğinde fokal grupta düşük riskli, yaygın grupta orta riskli hastalar daha sıkı. İstatistiksel olarak da yaygın MELF grubunda daha yüksek risk gruptaki hasta sayısı fokal gruptakine göre daha fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Risk grupları ayrıntılı olarak Tablo 4.3'te ve Grafik 4.3'te verilmiştir.

Risk grubu	Toplam	Fokal MELF	Yaygın MELF	p değeri
Düşük	28(%20,6)	25(%47,2)	3(%3,6)	<0,001
Orta	58(%42,6)	17(%32)	41(%49,4)	
Yüksek orta	13(%9,6)	2(%3,8)	11(%13,2)	
Yüksek	35(%25,7)	9(%17)	26(%31,4)	
İleri metastatik	2(%1,5)	0	2(%2,4)	
Toplam	136(%100)	53(%100)	83(%100)	

Tablo 4.3: Risk gruplarına göre hasta dağılımı



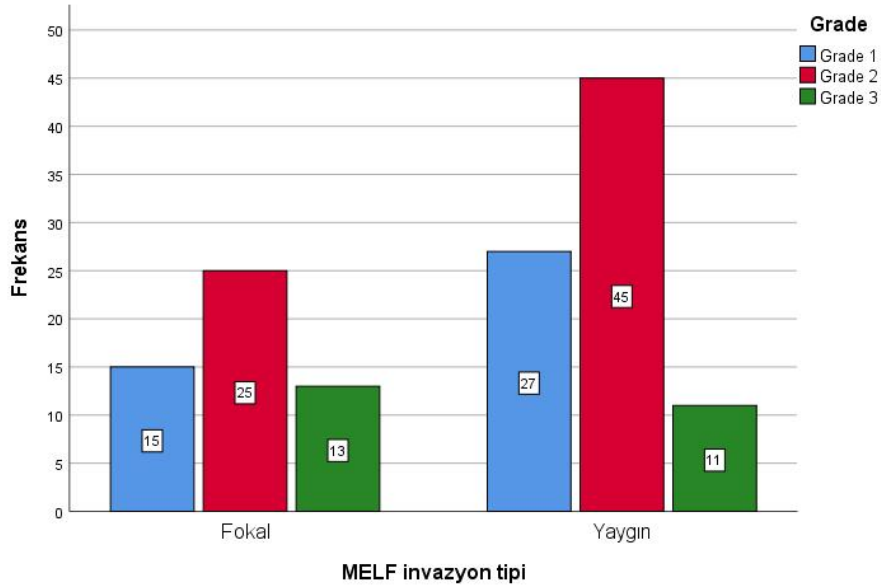
Grafik 4.3: Risk gruplarına göre hasta dağılımı

4.4. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Tümör Derecelendirmesine Göre Dağılımı ve Fokal MELF İnvazyon Paterni ve Yaygın MELF İnvazyon Paterni Gösteren Gruplar ile İlişkisi

Kırk iki (%30,9) hastada Grade 1, 70 (%51,5) hastada Grade 2, 24 (%17,6) hastada Grade 3 tümör olduğu saptandı. İki grup verileri karşılaştırıldığında tümör derecesi açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,24$). Gruplara göre tümör derece dağılımı Tablo 4.4 ve Grafik 4.4'te ayrıntılı verilmiştir.

Parametre		Toplam	Fokal MELF tutulumu	Yaygın MELF tutulumu	p değeri
Tümör derecesi	Grade 1	42 (%30,9)	15 (%28,3)	27 (%32,5)	0,24
	Grade 2	70 (%51,5)	25 (%47,2)	45 (%54,2)	
	Grade 3	24 (%17,6)	13 (%24,5)	11 (%13,3)	

Tablo 4.4: Tümör derecesine göre hasta dağılımı



Grafik 4.4: Tümör derecesine göre hasta dağılımı

4.5. Çalışmaya Dahil Edilen Fokal MELF İnvazyon Paterni ve Yaygın MELF İnvazyon Paterni Gösteren Tüm Olguların Histopatolojik ve İmmünohistokimyasal Özellikleri ile İnvazyon Durumunun İlişkisi

Makroskopik olarak cerrahi spesmende tümör çapı, lenf nodu metastazı ve metastatik odağın çapı, ekstrakapsüler yayılım, metastatik lenf nodu lokalizasyonu, endoservikal stromal tutulum, uterin seroza tutulumu, adneksiyel tutulum, vajen tutulumu, uzak organ metastazı verileri incelendi. Histerektomi materyallerindeki makroskopik olarak ölçülen tümör çapları

en küçüğü 1,1 cm, en büyüğü 10,5 cm idi. Ortalama tümör çapı 4,03 cm idi. Fokal MELF invazyon paterni olan grupta ortalama tümör çapı 3,8 cm (1,1-10,5), yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta 4,1 cm (1,2-9,5) idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark yoktu ($p=0,150$). Olgular, tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük ve >2 cm'den büyük olacak şekilde 2 gruba ayrıldı. Hastaların 10'unda (%7,35) tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük, 126'sında >2 cm'nin üzerindeydi. Tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük hasta grubunda LNM izlenmedi, tümör çapı >2 cm üzerinde olan 126 hastadan 40'ında LNM görüldü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu ($p=0,037$). Tümör çapı, fokal ve yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruplarda değişkenlik göstermekte olup karşılaştırdığımızda yaygın grupta tümör çapı çoğunlukla >2 cm üzerinde saptandı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$). Çalışmamızda iki olguda yineleme izlendi ve her iki olguda tümör çapı 2 cm'den büyüktü, ancak yineleme gösteren olgu sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Toplam 40 (%29,4) hastada lenf nodu metastazı saptandı. Yaygın MELF grubunda 32 (%37,2) hastada lenf nodu metastazı mevcuttu ve bu fokal gruba ($n=8$ (%15)) göre anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p=0,005$). Lenf nodu metastaz çapları mikrometastaz ve makrometastaz olacak şekilde ikiye ayrıldı. Sekiz hastada mikrometastaz, 32 hastada makrometastaz mevcuttu. Yaygın MELF grubunda makrometastaz sıklığı diğer gruba göre anlamlı şekilde fazlaydı ($p=0,015$). Metastatik lenf nodunda ekstrakapsüler yayılım incelendiğinde sadece altı hastada yayılım saptandı. Her iki grupta ekstrakapsüler yayılım oranları benzerdi ($p=0,732$). Metastatik lenf nodu lokalizasyonlarına bakıldığında 23 (%16,9) hastada sadece pelvik lenf nodu metastazı, üç (%2,2) hastada sadece paraaortik lenf nodu metastazı, 14 (%10,3) hastadaysa hem pelvik, hem paraaortik lenf nodu metastazı olduğu görüldü. İstatistiksel olarak iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında MELF tipi invazyon paterninin yaygınlığıyla tümör evresini daha çok arttıran paraaortik lenf nodu metastazının varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,032$).

Endometrioid tip endometriyal karsinomun direkt yayılımının incelenmesi amaçlı endoservikal stromal tutulum, uterin seroza tutulumu, vajinal tutulum ve adneksiyel tutulum incelendi. 22 (%16,2) hastada endoservikal stromal tutulum, yedi (%5,1) hastada uterin seroza tutulumu, beş (%3,7) hastada adneksiyel tutulum saptandı. Hiçbir hastada vajinal tutulum izlenmedi. İki grup verileri analiz edildiğinde yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta endoservikal tutulum ($p=0,032$) ve uterin seroza tutulumu ($p=0,029$) diğer gruba nazaran daha

fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı. Adneksiyel tutulum açısından gruplar arasında fark yoktu (p=0,375).

Bunun dışında MELF tipi invazyon paterninin yaygın olduğu gruptaki iki hastada peritoneal metastaz saptandı. Uzak organ metastazı yoktu. Makroskopik bulgularla ilgili ayrıntılı bilgiler Tablo 4.5'te verilmiştir.

Parametre		Toplam	Fokal MELF tutulumu	Yaygın MELF tutulumu	p
Tümör çapı (cm)		4,03 (1,1-10,5)	3,8 (1,1-10,5)	4,1 (1,2-9,5)	0,037
	≤2cm	10 (%7,35)	7	3	
	>2cm	126 (%92,65)	46	80	
LN metastazı	Yok	96 (%70,6)	45	51	0,005
	Var	40(%29,4)	8	32	
Metastaz çapı	Mikro	8 (%20)	1	7	0,015
	Makro	32(%80)	7	25	
Ekstrakapsüler yayılım (lenf nodu)	Yok	34 (%85)	7	27	0,732
	Var	6 (%15)	1	5	
Metastatik lenf nodu lokalizasyonu	Pelvik	23 (%57,5)	4	19	0,032
	Paraaortik	3 (%7,5)	0	3	
	Her ikisi	14 (%35)	4	10	
Endoserviks tutulumu	Yok	114 (%83,8)	49	65	0,029
	Var	22 (%16,2)	4	18	
Uterin seroza tutulumu	Yok	129 (%94,8)	53	76	0,030
	Var	7 (%5,2)	0	7	
Adneksiyel tutulum	Yok	131 (%96,3)	52	79	0,375
	Var	5 (%3,7)	1	4	

Tablo 4.5: Makroskopik özellikler

Mikroskopik olarak endometrioid tip endometriyal tümör hücrelerinin gösterdiği morfolojik varyantlar, lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı, miyoinvazyon derinliği ve endometrioid intraepitelyal neoplazi varlığı incelendi.

Hastaların 66'sında (%48,6) tümör hücrelerinde mikroskopik olarak skuamöz farklılaşma izlendi. Dokuz (%6,6) hastada müsinöz farklılaşma mevcuttu. Altmış bir (%44,8) hastadaysa tümör hücreleri her hangi bir farklılaşma göstermemektedir. Fokal MELF grubunda 23 (%41) hastada skuamöz, yedi (%12,5) hastada müsinöz farklılaşma, yaygın gruptaysa 43 (%50) hastada skuamöz farklılaşma, iki (%2,3) hastadaysa müsinöz farklılaşma mevcuttu. Müsinöz farklılaşma fokal MELF grubunda daha fazla görülmektedir (Grafik 4.5).

Lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı üç grup halinde; yok, fokal ve yaygın olacak şekilde analiz edildi. Yüz iki hastada lenfovasküler invazyon mevcuttu. Fokal LVİ 83 (%61) hastada, yaygın LVİ 19 (%14) hastada mevcuttu. Hastaların 34'ünde (%25) LVİ yoktu. Lenfovasküler invazyon varlığı ve yayılım şekline göre iki grup verileri karşılaştırıldığında yaygın MELF grubunda LVİ varlığı ve LVİ'nin yaygın olarak görülmesi fokal MELF grubuna göre daha fazlaydı, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi (Grafik 4.6).

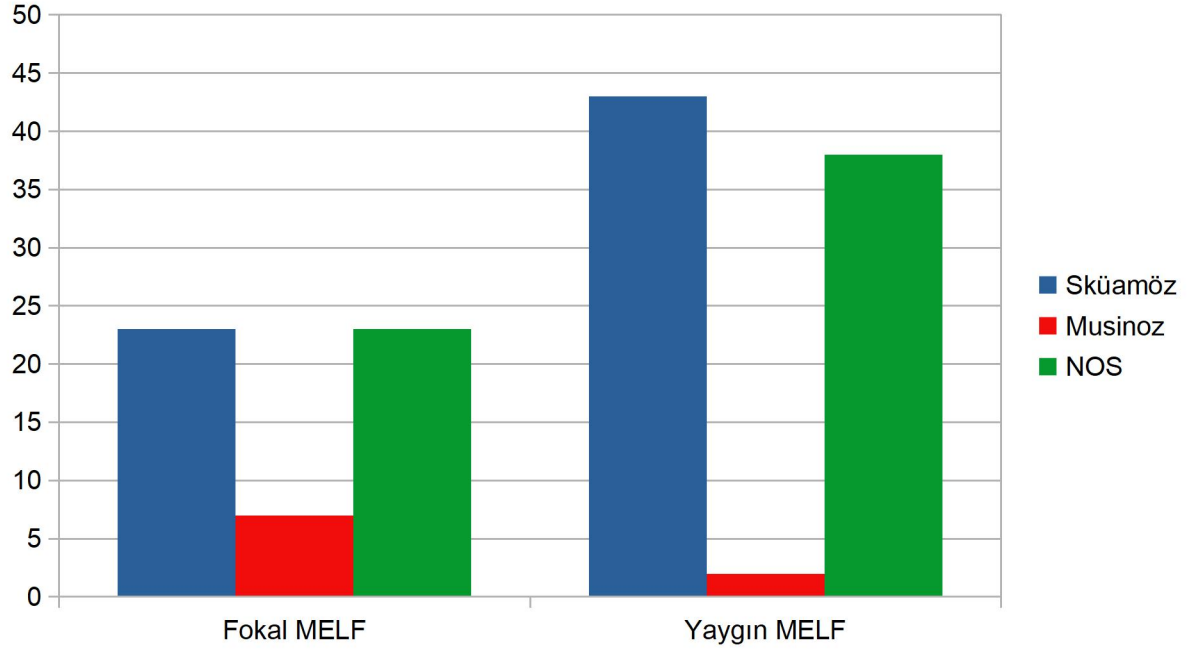
Miyoinvazyon derinliği, tümörün endometriyumdan serozaya doğru invazyon derinliğinin miyometriyumun iç yarısına kadar (iç ½) ve iç yarısından dışa doğru (dış ½) uzanım göstermesi esas alınarak iki gruba ayrıldı. Toplam 32 (%23,5) hastada miyometriyal invazyon iç ½'ye kadar, 104 (%76,5) hastada dış ½'de idi. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta iç ½ ve dış ½ yayılım gösteren tümör sayısı yaklaşık olarak aynı olsa da (%51 - %49), yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta dış ½ yayılım iç ½ yayılımdan daha yüksekti (%94 - %6) ve MELF yaygınlığıyla miyometriyal invazyon derinliğinin artması arasında istatistiksel olarak ciddi anlamlı bağlantı mevcuttu (**p<0,001**) (Grafik 4.7).

Histerektomi materyallerinde endometrioid intraepitelyal neoplazi (EİN) varlığı araştırıldı. Hastaların 48'inde (%35) EİN mevcuttu. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta 22 hastada (%41,5), yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta 26 (%30) hastada EİN saptandı (p=0,226).

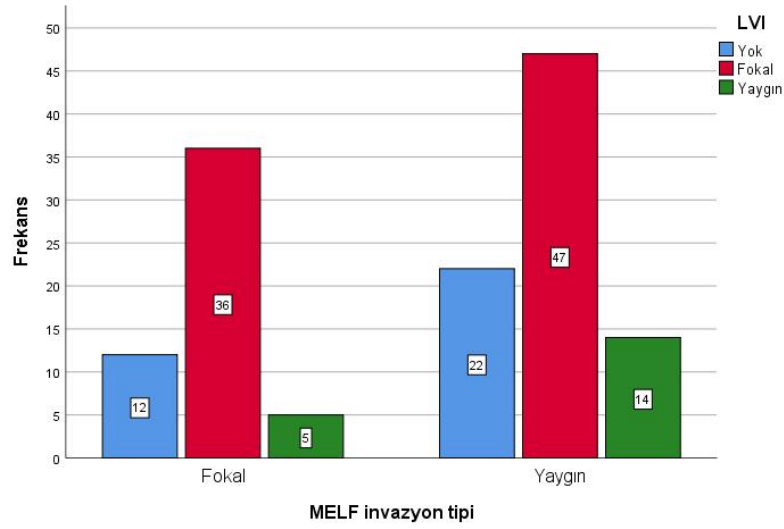
Mikroskopik özelliklerle ilgili ayrıntılı veriler, MELF gruplarının dağılımı Tablo 4.6'da ve Grafik 4.5, 4.6 ve 4.7'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Parametre		Toplam	Fokal MELF tutulumu	Yaygın MELF tutulumu	p değeri
Morfolojik varyasyonlar	Skuamöz	66 (%48,5)	23	43	
	Müsinoz	9 (%6,6)	7	2	
	NOS	61 (%44,9)	23	38	
LVİ	Yok	34 (%25)	12	22	0,34
	Fokal	83 (%61)	36	47	
	Yaygın	19 (%14)	5	14	
Mİ derinliği	İç ½	32 (%23,5)	27	5	<0,001
	Dış ½	104 (%76,5)	26	78	
Endometrioid intraepitelyal neoplazi	Yok	88 (%64,7)	31	57	0,226
	Var	48 (%35,3)	22	26	

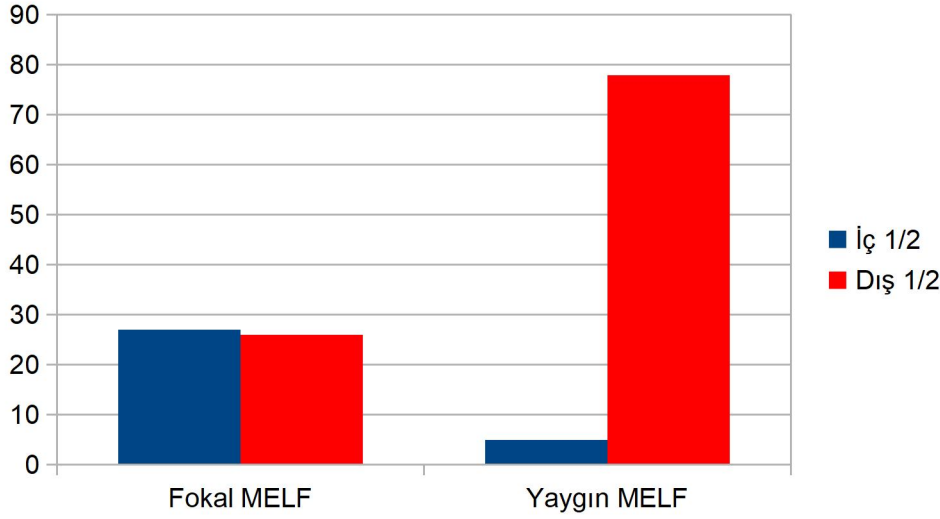
Tablo 4.6: Mikroskopik özellikler



Grafik 4.5: Morfolojik varyasyonların görülme sıklığı



Grafik 4.6: Lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı



Grafik 4.7: Miyometriyal invazyon derinliği

Elde edilen veriler doğrultusunda daha önceden yapılmış ve kaydedilmiş immunohistokimyasal test sonuçları incelendi. Tümör alanlarında p53 antikoruna ile boyanma paternine, östrojen reseptörü (ER) antikoruna ve progesteron reseptör (PR) antikorlarıyla nükleer boyanma yüzdelerine, DNA yanlış eşleşme onarım proteinlerindeki (MSH6, PMS 2, MLH1 ve MSH2) ekspresyon kaybına ve mikrosatellit instabilite durumuna bakıldı.

Hastaların 130'unda (%95,6) p53 antikoruna ile "wild" tip, altısında (%4,4) mutant tip boyanma paterni görüldü. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta p53 antikoruna ile mutant tip boyanma paterni hiç görülmezken, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta altı hastada p53 antikoruna ile mutant tip boyanma paterni saptandı. p53 antikoruna ile mutant tip boyanma paterni gösteren altı hastanın hepsinde güçlü nükleer pozitif boyanma görüldü. İstatistiksel analiz sonrası MELF yaygınlığıyla p53 antikoruna ile mutant tip boyanma paterninin görülmesi arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,045$). Ayrıca, p53 antikoruna ile boyama paterni verileri hastaların tümörleri düşük ve yüksek tip tümör grupları olarak iki gruba ayrılarak da analiz edildi. Düşük dereceli grupta 111 hastada (%99,1) p53 antikorunun "wild" tip, bir hastadaysa (%0,9) mutant tip olarak boyandığı görüldü. Yüksek dereceli tümör grubundaysa 19 hastada (%79,2) "wild" tip, beş hastadaysa (%20,8) mutant tip boyama görüldü. Yüksek dereceli tümör grubunda mutant tip boyama görülme sıklığı daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak daha anlamlıydı ($p<0,001$).

Hormon reseptör pozitifliğinin belirlenmesi amaçlı eksizyon materyallerinde östrojen ve progesteron reseptör antikorlarıyla boyanma özellikleri incelendi. Hastaların %95,6'sında ER antikoru ile pozitiflik görüldü. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta bu pozitiflik %92,4; yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruptaysa %97,6'ydı. Her iki grup arasında ER pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,155$).

Hastaların %94,1'inde PR pozitifliği görüldü. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta %88,7 hastada, yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruptaysa %97,6 hastada PR pozitifliği görüldü. İstatistiksel olarak MELF yaygınlığıyla PR pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,031$).

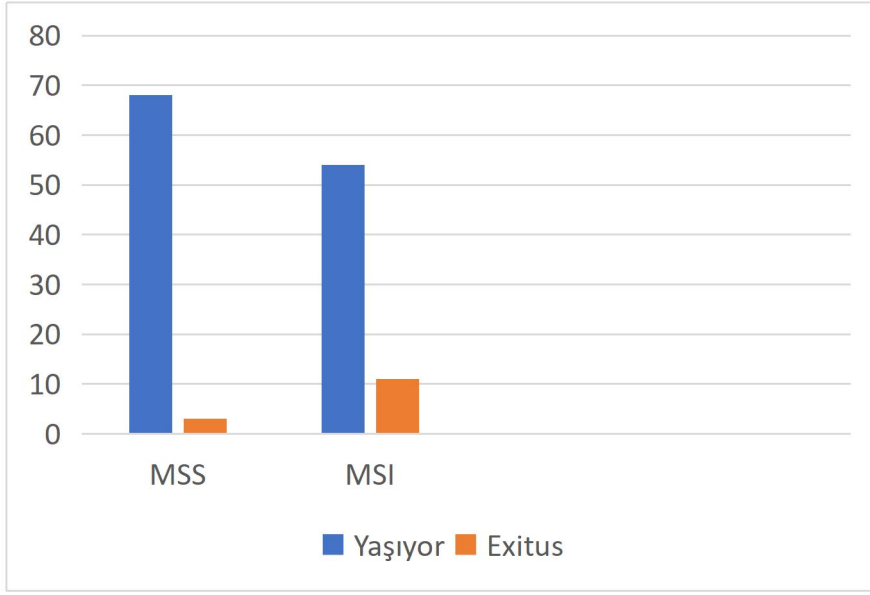
DNA yanlış eşleşme onarım proteinleri olan MSH6, PMS2, MLH1 ve MSH2 ekspresyon kaybı incelendi. Dört (%3) hastada MSH6 protein ile ekspresyon kaybı görüldü. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta ve yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta bu kayıp sırasıyla %5,6 ve %1,2 idi ve iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,134$).

Toplam 49 (%36) hastada PMS2 protein kaybı mevcuttu. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta %37,7; yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta %34,9 hastada PMS2 protein kaybı mevcuttu ve iki grup sonuçları benzerdi ($p=0,740$).

MLH1 protein kayıpları incelendiğinde 48 (%35,3) hastada kayıp mevcuttu. Bu kayıp fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta %37,7; yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta %33,7 idi ($p=0,634$).

MSH2 proteini %9,5 hastada kayıptı. Gruplar arasında fark yoktu ($p=0,574$).

Mikrosatellit instabilite (MSİ) durumuna bakıldığında 71 (%52,2) hastada MSS, 65 (%47,8) hastada MSİ saptandı. İki grup arasında MSİ statusu açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,347$). MSS hasta grubunda 3 (%4,61) hastada, instabil grupta ise 11 (%15,4) hastada ölüm gözlemlendi (Grafik 4.8.). Mikrosatellit instabilite durumuna göre ölüm oranlarına bakıldığında MSI grupta ölüm oranı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı izlendi ($p=0,015$).



Grafik 4.8: Mikrosatellit instabilite durumuna göre exitus oranları

Parametre		Toplam	Fokal MELF tutulumu	Yaygın MELF tutulumu	p
p53	Wild tip	130 (%95,5)	53	77	0,045
	Mutant tip	6 (%4,5)	0	6	
ER	Negatif	6 (%4,5)	4	2	0,155
	Pozitif	130 (%95,5)	49	81	
PR	Negatif	8 (%5,9)	6	2	0,031
	Pozitif	128 (%94,1)	47	81	
MSH6	Kayıp var	4 (%2,9)	3	1	0,134
	Kayıp yok	132 (%97,1)	50	82	
PMS2	Kayıp var	49 (%36)	20	29	0,740
	Kayıp yok	87 (%64)	33	54	
MLH1	Kayıp var	48 (%35)	20	28	0,634
	Kayıp yok	88 (%65)	33	55	
MSH2	Kayıp var	13 (% 9,6)	4	9	0,574
	Kayıp yok	123 (%90,4)	49	74	
MSI statüsü	Stabil	71 (%52)	25	46	0,347
	İnstabil	65 (%48)	28	37	

Tablo 4.7: İmmünohistokimyasal özellikler

4.6. Çalışmaya Dahil Edilen Tüm Olguların Sağkalım Verileri

Takip edilen 136 hasta farklı parametrelere göre iki gruba ayrıldıktan sonra gruplara göre genel medyan yaşam süresi, beş yıllık ve on yıllık genel sağkalım oranları, medyan hastalıksız sağkalım süresi, beş ve on yıllık hastalıksız sağkalım oranları incelendi. Sağkalım oranlarının belirlenmesinde Kaplan-Meier testi, gruplar arasında medyan yaşam süreleri açısından fark olup olmadığını belirlemek amaçlı Log Rank testi yapıldı.

MELF tipi invazyon paterninin yaygınlığına göre iki gruba ayrılan hastaların genel medyan yaşam sürelerine bakıldığında, birinci grupta bu süre 131,02 ay, ikinci grupta 121,78 ay idi. Yaygın MELF grubunda genel medyan yaşam süresi fokal gruba göre daha kısa olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,893$).

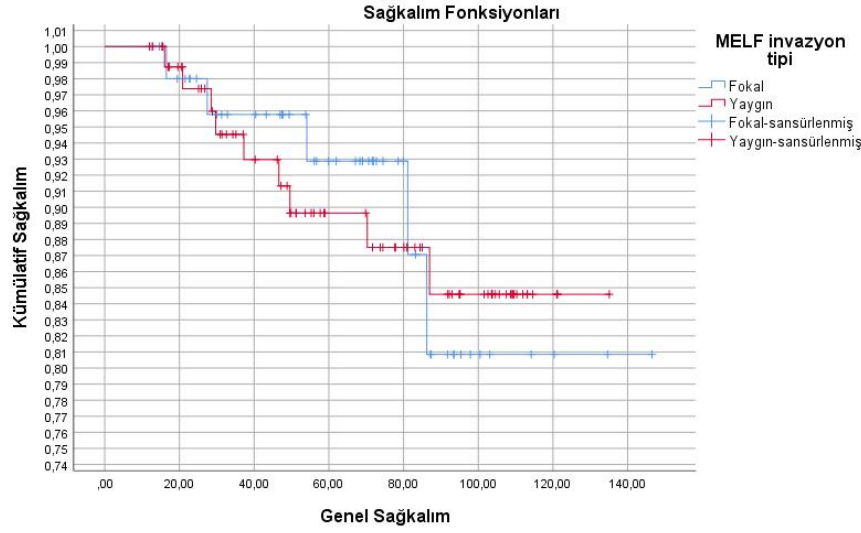
İlk 30 ayda fokal ve yaygın gruptaki hastaların sağkalım süreleri bir birine oldukça yakındı. Beş yıllık sağkalım süreleri fokal ve yaygın grupta sırasıyla %93 ve %89,7 idi. On yıllık sağkalım süreleri ise sırasıyla %81 ve %84,8'di. MELF yaygınlığının genel sağkalıma etki etmediği görüldü (Grafik 4.9).

Hastalıksız yaşam süresi verilerine bakıldığında fokal MELF grubunda medyan hastalıksız sağkalım süresi 129,66 ay, yaygın MELF grubundaysa 120,36 ay idi. Hastalıksız sağkalım süresi de yaygın grupta göreceli olarak daha kısaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,491$).

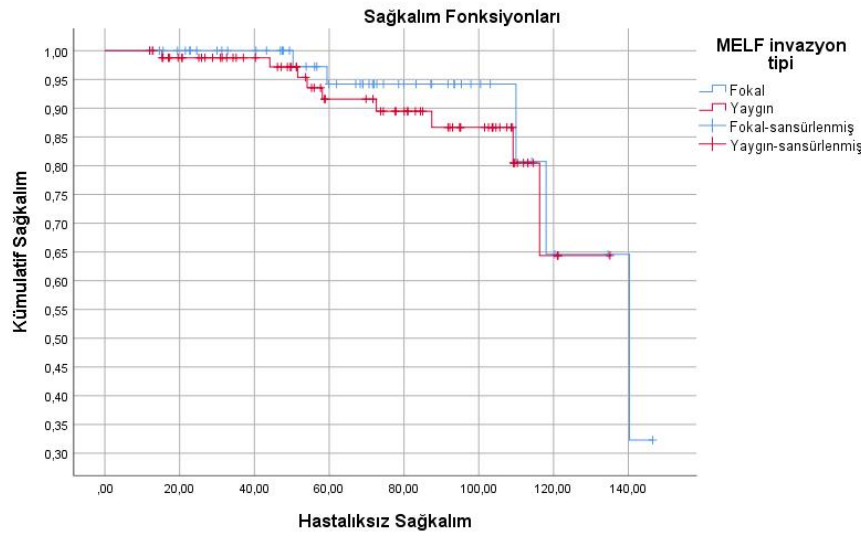
İlk 40 ayda fokal ve yaygın gruptaki hastaların hastalıksız sağkalım süreleri benzerdi. Beş yıllık hastalıksız sağkalım süresi fokal ve yaygın grupta sırasıyla %94,7 ve %91,5, on yıllık hastalıksız sağkalım süresi her iki grupta %65 olarak saptandı (Grafik 4.10). MELF yaygınlığının hastalıksız sağkalım sürelerine istatistiksel olarak etki etmediği görüldü. MELF yaygınlığına göre ayrılan gruplardaki sağkalım verileri Tablo 4.8'de ayrıntılı verilmiştir.

Parametre	Fokal MELF	Yaygın MELF	Log Rank p değeri
Genel medyan yaşam süresi (ay)	131,02	121,78	0,893
5 yıllık genel sağkalım	%93	%89,7	
10 yıllık genel sağkalım	%81	%84,8	
Medyan hastalıksız yaşam süresi (ay)	129,66	120,36	0,491
5 yıllık hastalıksız sağkalım	%94,7	%91,5	
10 yıllık hastalıksız sağkalım	%65	%65	

Tablo 4.8: MELF yaygınlığına göre yaşam süreleri ve sağkalım oranları



Grafik 4.9: MELF yaygınlık tiplerine göre genel sağkalım süresi



Grafik 4.10: MELF yaygınlık tiplerine göre hastalısız sağkalım süresi

Sağkalım verileri incelenirken hastalar MELF yaygınlığı dışında tümör çapının 2 cm ve 2 cm'den küçük veya büyük olmasına ve lenfovasküler invazyon varlığına göre de gruplandırılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Tümör çapına göre iki gruba ayrılan hastaların genel medyan yaşam sürelerine bakıldığında, 2 cm ve 2 cm'den küçük grupta bu süre 125,28 ay, 2 cm'den büyük grupta 131,39 ay idi. İki grup arasında genel medyan yaşam süresi açısından istatistiksel olarak fark

saptanmadı ($p=0,857$).

İlk 17 ayda her iki gruptaki hastaların sağkalım süreleri bir birine oldukça yakın olup %100'dü. Beş yıllık sağkalım süresi 2 cm ve 2 cm'den küçük ve 2 cm'den büyük grupta da %91 idi. On yıllık sağkalım oranları sırasıyla %91 ve %83'tü. Tümör çapının genel sağkalıma etki etmediği görüldü (Grafik 4.11).

Hastalıksız yaşam süresi verilerine bakıldığında 2 cm ve 2 cm'den küçük grupta medyan hastalıksız sağkalım süresi 140,3 ay, 2 cm'den büyük gruptaysa 126,57 ay idi. Hastalıksız sağkalım süresi 2 cm'den büyük grupta göreceli daha kısaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,427$).

İlk 40 ayda her iki gruptaki hastaların hastalıksız sağkalım süreleri benzerdi. Beş yıllık hastalıksız sağkalım oranları 2 cm ve 2 cm'den küçük ve 2 cm'den büyük gruplarda sırasıyla %98,5 ve %92,7, on yıllık hastalıksız sağkalım oranı ise birinci grupta %98,4 ve %58 olarak saptandı (Grafik 4.12).

Lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığına göre üç gruba ayrılan hastaların genel medyan yaşam sürelerine bakıldığında, LVİ olmayan grupta bu süre 115,03 ay, fokal LVİ grubunda 131,4 ay, yaygın LVİ grubunda 95,15 ay idi. Üç grup arasında genel medyan yaşam süresi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,348$).

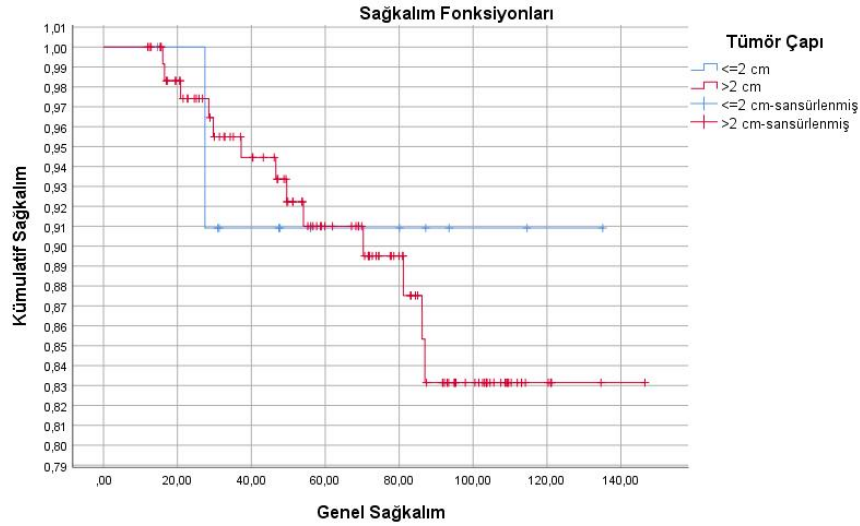
İlk 17 ayda her üç gruptaki hastaların sağkalım süreleri bir birine oldukça yakındı. Beş yıllık sağkalım olasılıkları LVİ olmayan grupta %100, fokal LVİ olan grupta %88, yaygın LVİ olan grupta %87 idi. On yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %84, %86 ve %72,5 olarak saptandı (Grafik 4.13).

Hastalıksız yaşam süresi verilerine bakıldığında LVİ olmayan grupta medyan hastalıksız sağkalım süresi 116,33 ay, fokal LVİ grubunda 130,29 ay, yaygın LVİ grubundaysa 105,1 ay idi. Hastalıksız sağkalım süresi yaygın LVİ grubunda göreceli daha kısaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,295$).

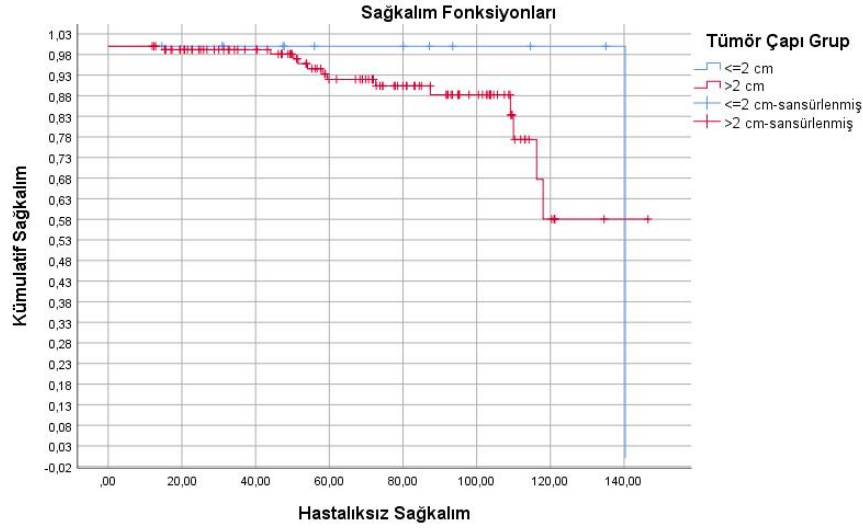
İlk 40 ayda LVİ olmayan, fokal LVİ ve yaygın LVİ gruplarındaki hastaların hastalıksız sağkalım süreleri benzerdi. Beş yıllık hastalıksız sağkalım süresi LVİ olmayan, fokal LVİ ve yaygın LVİ gruplarında sırasıyla %100, %90 ve %82, on yıllık hastalıksız sağkalım oranı ise sırasıyla %66, %80,5 ve %80,5 olarak saptandı (Grafik 4.14). Yukarıdaki veriler Tablo 4.9'da ayrıntılı verilmiştir.

Parametre	≤2 cm	>2 cm	p	LVİ yok	LVİ fokal	LVİ yaygın	p
Medyan genel yaşam süresi (ay)	125,28	131,39	0,857	115,03	131,4	95,15	0,348
5 yıllık genel sağkalım	%91	%91		%100	%88	%87	
10 yıllık genel sağkalım	%91	%83		%84	%86	%72,5	
Medyan hastalıksız sağkalım süresi (ay)	140,3	126,57	0,427	116,33	130,29	105,1	0,295
5 yıllık hastalıksız sağkalım	%98,5	%92,7		%100	%90	%88	
10 yıllık hastalıksız sağkalım	%98,4	%58		%34?	%80,5	%80,5	

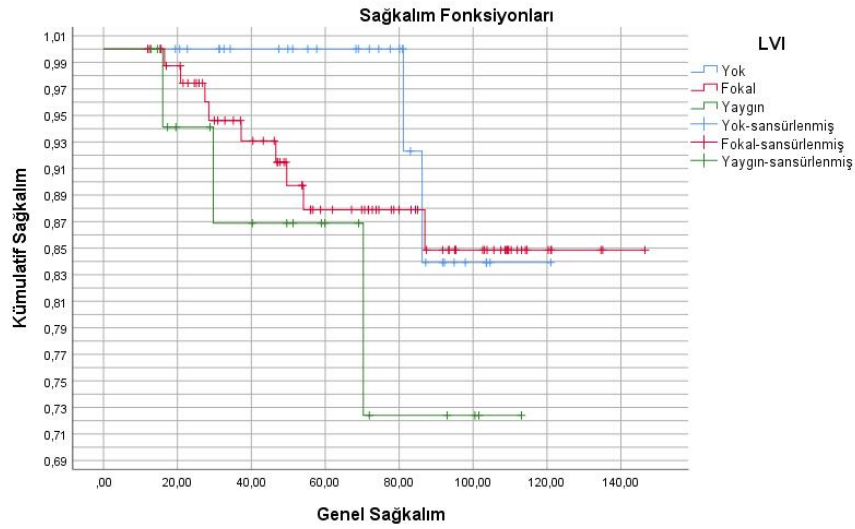
Tablo 4.9: Tümör çapına ve LVİ sıklığına göre yaşam süreleri ve sağkalım oranları



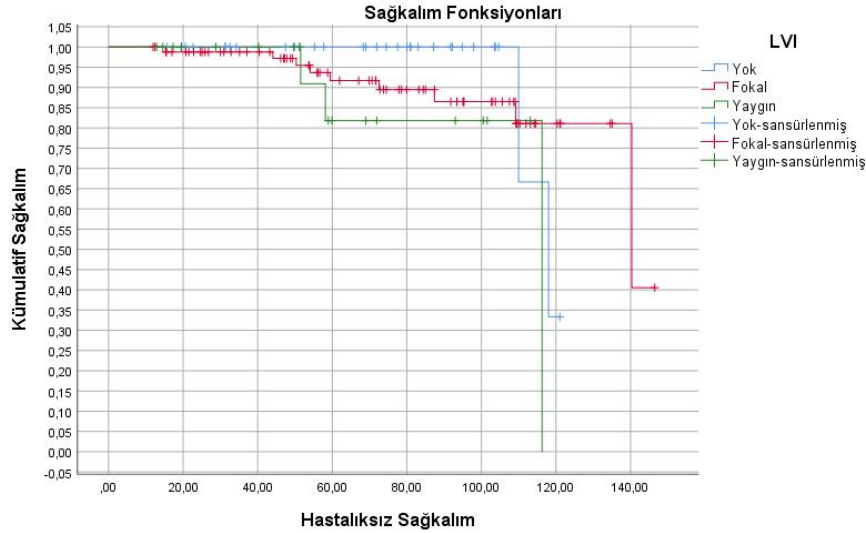
Grafik 4.11: Tümör çapına göre genel sağkalım süresi



Grafik 4.12: Tümör çapına göre hastalıksız sağkalım süresi



Grafik 4.13: LVI gruplarına göre genel sağkalım



süresi

Grafik 4.14: LVI gruplarına göre hastalıksız sağkalım süresi

MELF yaygınlığı dışında tümör çapına göre de veriler iki gruba bölünerek farklı parametreler ile karşılaştırma yapıldı. Tümör çapına göre 2 cm ve 2 cm'e kadar ve 2 cm'den büyük çaplı tümörler iki ayrı gruba ayrıldı. İlk grupta 10 (%7,35), ikinci gruptaysa 126 (%92,65) hasta vardı.

Fokal MELF grubunda toplam 53, yaygın MELF grubunda 83 hasta vardı. Tümör çapına göre 2 ve 2 cm'e kadar olan grupta 3 (%30) hastada MELF tipi invazyon paterni yaygın olarak saptandı. Tümör çapı 2 cm'den büyük olan hasta grubundaysa bu oran %63,5 idi. İkinci grupta yaygın MELF içeren olgu sayısı yüksek saptandı ve bu değer istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,037$).

İki hastada cerrahi sonrası nüks mevcuttu (sırasıyla 33. ve 43. aylarda) ve her iki hastada tümör çapı 2cm'in üzerindeydi ($p=0,658$).

Lenfovasküler invazyon yayılım verilerine bakıldığında 2 cm ve 2 cm'in altındaki grupta dört (%40) hastada LVI izlenmedi. Beş (%50) hastada fokal LVI, bir (%10) hastada yaygın LVI görüldü. Tümör çapı 2 cm'in üstünde olan grupta 30 (%23,80) hastada LVI izlenmedi. Yetmiş sekiz (%61,9) hastada fokal LVI, 18 (%14,28) hastada yaygın LVI mevcuttu. Tümör çapı büyük olan grupta LVI varlığı ve LVI yaygınlığı daha yüksek olsa da, istatistiksel olarak tümör çapıyla LVI varlığı ve yaygınlığı arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,520$).

İki cm'nin altındaki grupta hastaların hiçbirinde lenf nodu metastazı izlenmezken,

diğer grupta 39 (%30,95) hastada lenf nodu metastazı mevcuttu ve iki grup arasında veriler karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (**p=0,037**).

Tümör çapına göre iki gruba ayrılmış hastaların MELF yaygınlığı, nüks varlığı, LVİ varlığı ve yaygınlığı, lenf nodu metastazlarıyla ilgili ayrıntılı veriler Tablo 4.10 verilmiştir.

Parametre		Toplam	Tümör çapı ≤2cm	Tümör çapı >2cm	p
		136	10 (%7,35)	126 (%92,65)	
MELF invazyon tipi	Fokal	53 (%39)	7	46	0,037
	Yaygın	83 (%61)	3	80	
Nüks varlığı	Yok	134 (%98,59)	12	122	0,658
	Var	2 (%1,5)	0	2	
LVİ yayılımı	Yok	34 (%25)	4	30	0,712
	Fokal	83 (%61)	7	76	
	Yaygın	19 (%14)	1	18	
Lenf nodu metastazı	Yok	97 (%71,32)	10	87	0,037
	Var	39 (%26,47)	0	39	

Tablo 4.10: Tümör çapına göre hasta verileri

5. Tartışma

Endometriyal kanserler, kadınlarda görülen 6. en sık ve genel olarak görülen 15. en sık kanser türüdür ^{33,170}. Son 10 yılda endometriyal kanser olgularının insidansı ve mortalitesi diğer kanser türlerine kıyasla orantısız olarak artmış ve GLOBOCAN 2020 verilerine göre 2020’de 417.000’den fazla yeni endometriyal kanser olgusu bildirilmiştir ^{170,171}. Bazı topluluklarda, endometriyal kanserler hala meme kanserlerine göre daha sık görülmekte ve akciğer kanserlerine göre daha çok mortaliteye neden olmaktadır ¹⁷². Gelişmiş ülkelerde daha fazla olmak üzere dünyada artan sanayileşme, uzun yaşam beklentisi, toplumda hızlı artış gösteren obezite oranlarıyla birlikte insidansı endişe verici boyutta artarak, gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmemiş ülkelerde ise 2. en sık görülen jinekolojik malignitedir ¹⁷³.

Endometriyal kanser tanıli hastaların yönetimi için çeşitli histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklere dayanan çalışmalar yapılmış, ancak Kanser Genom Atlası (TCGA) araştırma ağının rapor ettiği 373 endometriyal karsinom olgusunun büyük ölçekli, kapsamlı ve entegre genomik analizine dayanan çalışma, bu kanserlere yaklaşımımızda devrim yaratmayı başarmıştır. Mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı varyasyonlarına dayalı olan bu çalışmada, endometriyal karsinomlar, prognostik değeri açısından da önemi olan dört gruba bölünmüş ve bu gruplar artık EK’ların yönetimine ilişkin Avrupa (ESGO-ESTRO-ESP) kılavuzlarında yer almaktadır ⁸. Bununla birlikte, dört grubun farklı histolojik tip ve tümör evresi açısından önemi; ayrıca prognostik açıdan değerli morfolojik özelliklerin, yeni immünohistokimyasal ve moleküler prognostik belirteçlerin nasıl entegre edileceği gibi bazı konuların halen netleşmediği görülmektedir. Bu anlamda, evrelemede yer alan miyometriyal invazyon derinliği, lenfovasküler alan invazyonu ve yaygınlığı, metastatik lenf nodlarının özellikleri ve diğer prognostik açıdan önemli parametreler yanı sıra hala klinik önemi net olarak açıklığa kavuşmamış miyometriyal invazyon paternlerinden biri olan mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) invazyon paterni ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. MELF myoinvazyon paterni ilk kez Lee, Vacek ve Belinson tarafından tarif edilmiş ¹⁷⁴, ancak terim olarak ilk kez 2003’te Murray ve ark. tarafından literatüre dahil edilmiştir ⁴. Genellikle, düşük dereceli endometrioid endometriyal karsinomlar ile ilişkilendirilse de ⁵, LVİ ve lenf nodu metastazları ile ilişkisi, sağkalım ve hastalığın gidişatına olumsuz etkileri bildirilmiş, bu da,

düşük dereceli endometrioid karsinomlarda agresif klinik seyir gösteren olguları belirlemek ve yönetmek açısından ne kadar önemli olduğunu bir daha ortaya koymuştur. Ayrıca, MELF invazyon paterni endometriyal karsinomun yeni moleküler sınıflandırmasına da entegre edilmektedir ve dört moleküler alt tipten MMRd (mismatch repair deficient) grubunun histopatolojik özellikleri arasında yer almaktadır ¹.

Biz de çalışmamızda, MELF miyoinvazyon paterninin yaygınlığının diğer histopatolojik faktörlerle, yeni entegre histomoleküler sınıflamaya göre immünohistokimyasal belirteçler ile ilişkisini, yineleme riski ve sağkalım dahil diğer klinik sonuçlar üzerindeki etkisini incelemeyi amaçladık ve bu konuda literatüre katkı sağlanmasını hedefledik.

Çalışma için seçilen 560 endometrioid tip endometrium karsinom tanılı olguların 136'sında (%24,3) MELF invazyon paterni izlenmiştir ve çalışmaya dahil edilmiştir. ¹⁷⁵ Bizim çalışmamızdaki MELF insidansı (%24,3) literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen 136 olgunun yaş ortalaması 60,3 (30-86) yıl olup bu değer DSÖ'nün verdiği yaş ortalamasına (63 yaş) yakındır. Bununla birlikte, olguların büyük kısmı (%85,3) 50 yaşın üzerinde postmenopozal yaş grubundadır. Bu sonuçlar yine DSÖ verileri (%90 >50 yaş) ile benzerdir ¹.

Endometrioid tip endometriyal karsinomlar genellikle postmenopozal kanama ile belirti veren düşük dereceli ve düşük evreli tümörlerdir. Son çalışmalar, düşük dereceli EEK'li hastalarda MELF invazyon paterninin görülme oranını %10-34 olarak bildirmiştir ^{167,182}. Naki ve ark. MELF invazyon paterni ile yüksek dereceli tümörler arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir ¹⁸⁰. Kihara ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük dereceli EKK'lı 427 olgunun 45 (%11)'inde MELF invazyon paterni bildirilirken, yüksek dereceli EKK'lı 52 olgunun hiçbirinde bu patern görülmemiştir. Yine bu çalışmada, MELF invazyon paterni ile müsinöz farklılaşmanın istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği vurgulanmıştır ¹⁶³. Stewart ve arkadaşlarının daha önce yaptığı çalışmada da bu ilişki bildirilmiş ¹⁷⁶, Ruz Caracuel ve ark. ise MELF invazyon paterninin müsinöz farklılaşma dışında skuamöz farklılaşma ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda ise diğer çalışmalardan farklı olarak 136 olgudan 24'nün (%17,6) grade 3 tümör olduğu saptandı. Fokal MELF invazyon paterni ve yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupların verileri karşılaştırıldığında tümör derecesi açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,24$). Ayrıca, fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta müsinöz farklılaşma daha fazla izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yukarıda da belirtildiği gibi, endometriyum kanserlerinde ve özellikle EEK'larda yer alan tüm prognostik patolojik faktörler arasında, Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonunun (FIGO) önerdiği cerrahi-patolojik evre en güçlü tek parametredir ¹⁸³ . Endometriyum kanserlerinde erken evre hastalık, olguların yaklaşık %70-80'lik büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu çalışmada olguların yarısından fazlası (%52,9) evre 1B iken ikinci sırada (%19,8) evre 1A olan olgular yer almaktaydı. Tüm erken evre (1 ve 2) olan olguların oranı ise %72,8 olup bu değer literatür ile uyumlu bulundu. Choi ve ark. yaptıkları çalışmada, 5 yıllık sağkalım evre 1'de %81,8; evre 2'de %62,9 ve evre 3'de %37 oranındadır ¹⁸⁴ , 2016 yılında Jeppesen ve ark.'larının rapor ettiği kohort çalışmada ise 5 yıllık sağkalım evre 1A için %87,5, evre 1B için %77,5 ve evre 2 için %69 olarak saptanmıştır ¹⁸⁵ . Yine Buldanlı ve arkadaşlarının yaptıkları 174 serilik çalışmada 5 yıllık yaşam beklentisi evre 1'de %91,2; evre 2'de %75,2 ve evre 3 ve 4'de %36,4 olarak bildirilmiştir ¹⁸⁶ . Çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında fokal MELF invazyon sıklığı erken evrede %32,3; ileri evrede %6,6 iken, yaygın MELF invazyon sıklığı erken evrede %40,4, ileri evrede %20,6 olarak tespit edildi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0,032**). Aynı zamanda FIGO sistemi evrelerine göre baktığımızda da bu ilişki anlamlı derecede yüksek bulundu (**p<0,001**) ve bu sonuçlara dayanarak evre arttıkça yaygın MELF invazyon patern sıklığının arttığı söylenebilir. Kihara ve ark.'larının yaptıkları çalışmada MELF pozitif grupta, evre 3 ve üzeri (yüksek evre) hasta oranı %29 iken, bu sayı MELF negatif grupta %9 saptanmış ve MELF pozitifliği ile ileri evre hastalık arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir ¹⁶³ . Yine Altunpulluk ve arkadaşlarının 28 MELF pozitif hasta ile 93 MELF negatif hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında, MELF pozitif grupta, evre 3 ve üzeri 10 hasta bulunurken; MELF negatif grupta bu rakam 4'tür. Bu çalışmada MELF invazyon paterni ileri evre ile ilişkilendirilmiştir ¹⁸¹ . Bizim çalışmamız ise MELF invazyon patern yaygınlığına göre bu anlamda ilişkilendirilme yapılan ilk çalışma olabilir.

Hasta bakımını geliştirmek ve kişiselleştirmek amacıyla, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP), 2020 yılında endometriyal kanserde risk grubu ve değerlendirme için moleküler belirteçleri ve klinikopatolojik parametreleri de içeren güncellenmiş kılavuzlar yayınladı ¹⁴¹ . Çalışmamızda güncel kılavuzları göz önünde bulundurarak, hastaları risk gruplarına göre düşük, orta, yüksek orta, yüksek ve ileri metastatik risk gruplarına ayırdık.

Genel hasta dağılımına bakıldığında en yaygın görülen gruplar orta (%42,6) ve yüksek (%25,7) risk gruplarıydı. MELF yaygınlığına göre ayrı ayrı gruplar incelendiğinde fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta düşük riskli, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta orta riskli hastalar daha sıklıkla. İstatistiksel olarak yaygın MELF olgularında, yüksek risk grubunda olan hasta sayısı, fokal MELF grubuna göre fazlaydı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tümör çapının, endometriyal kanser tanılı hastalarda, lenf nodu metastazı (LNM) ve yineleme açısından önemli prediktif değere sahip olması birçok çalışmada rapor edilmiştir. Lenf nodu diseksiyonunun (LND) yol açabileceği komplikasyonlar nedeni ile diseksiyon yapıp yapılmaması veya uygulama kapsamı bu hastaların tedavisinde önemli karardır ve bu durum göz önüne alındığında, bazı bilim insanları EK hastalarında LNM riskini değerlendirmek için farklı standartlar formüle etmişlerdir. Bunlardan biri de pratikte daha sık kullanılan, EK tanılı hastaların tedavisi için Mayo kliniğinin önerdiği algoritmadır. "Mayo standardı" olarak bilinen algoritma, FIGO derece 1 veya 2 EEK, miyometriyal infiltrasyonu (MI) $<50\%$ ve tümör çapı (TD) ≤ 2 cm olan hastaları LNM düşük riskli grup olarak tanımlarken, diğer EK hastaları yüksek riskli olarak kabul edilmiştir. Bu algoritmaya göre düşük riskli EK hastalarında LND önerilmezken, yüksek riskli hastalarda renal ven seviyesine kadar sistematik LND yapılması gerektiği söylenmektedir. Ruifang Fu ve arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı derleme ve meta-analiz çalışmasına toplam 69 çalışmadan 123,383 EK hastası dahil edilmiştir. Meta-analiz, tümör çapı >2 cm olan EK hastalarında LNM riskinin, ≤ 2 cm olanlara göre 2,88 kat daha yüksek olduğunu göstermiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Ayrıca tümör çapı >2 cm olan EK hastalarında yineleme riski, ≤ 2 cm olanlara göre 2,45 kat daha yüksek olduğu rapor edilmiştir ($p<0,001$)¹⁸⁷. Biz de çalışmamıza dahil edilen olguları, tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük ve >2 cm'den büyük olacak şekilde 2 gruba ayırdık. Hastalardan 10'unda (%7,35) tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük, 126'sında >2 cm'in üzerindiydi. Tümör çapı ≤ 2 cm'den küçük hasta grubunda LNM izlenmezken, tümör çapı >2 cm üzerinde olan 126 hastadan 40'ında LNM görüldü ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,037$). Tümör çapı, fokal ve yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruplarda değişkenlik göstermekte olup karşılaştırdığımızda yaygın grupta tümör çapı çoğunlukla >2 cm üzerinde saptandı ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,037$).

Çalışmamızda iki olguda yineleme izlendi ve her iki olguda tümör çapı 2 cm'den büyüktü, ancak yineleme gösteren olgu sayısı az olduğundan istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

MELF invazyon paterni ile LNM arasındaki ilişki birçok araştırmacı tarafından ele alınmış ve çoğunlukla benzer sonuçlar ortaya çıkmıştır; Bu çalışmalarda, MELF invazyon paterni gösteren EK'lı hastalarda LNM görülme sıklığı, MELF invazyon paterni göstermeyen olgulara göre daha fazla olduğu saptanmıştır ^{5,163,165,178}. Pelletier ve ark., Han ve ark. yalnızca grade 1 EEK olgularında LNM ile MELF paterni arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir ^{165,175,188}, Sanci ve ark. ve Euscher ve ark. ise bunu grade 1 ve 2 EEK olgularında rapor etmiştir ^{167,179}. Pavlakis ve ark. lenf nodu örnekleme yapıp yapılmamasına göre olgularını 2 gruba ayırdılar ve lenfadenektomi yapılan grupta MELF paterninin lojistik regresyon analizi ile lenf nodu metastazı olasılığını anlamlı derecede artırdığını belirttiler ¹⁷⁸. Hertel ve ark. yaptıkları çalışmada, MELF invazyon patern sıklığına göre olguları derecelendirerek (konvansiyonel, mikst konvansiyonel ve pür MELF invazyon paterni gösteren) LVİ ve LNM ile ilişkisini araştırmışlar ve MELF invazyon paterninin lenf nodu metastazının önemli istatistiksel göstergesi olduğunu söylemişler ⁵. Joehlin-Price ve arkadaşlarının çalışmasında pozitif lenf nodu olan MELF pozitif olguların oranı, MELF saptanmayan olguların oranından önemli ölçüde daha yüksek bulunmuş, ancak lenf nodu metastazı olan olgularda lam başına MELF gland sayısı, LN metastazı olmayan olgulara göre daha yüksek olmasına rağmen, fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ¹⁶⁵. Çalışmamızda MELF invazyon patern yaygınlığının lenf nodu metastazı ile ilişkisini araştırdık ve çalışmaya dahil edilen olguların 40'ında (%29,4) lenf nodu metastazı saptandı. Yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta 32 (%37,2) hastada lenf nodu metastazı mevcuttu ve fokal MELF grubuna (n=8(%15)) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fazla olduğu görüldü (**p=0,005**).

MELF tip invazyon varlığında LNM paterni de araştırmacılar arasında farklılık göstermektedir. Yine Hertel ve ark., MELF pozitif olgularda LNM paternini genellikle izole tümör hücreleri (H) veya 2 mm. den küçük gruplar halinde tarif ederken ⁵; Joehlin-Price ve ark. solid-glandüler ve solid-kistik paternde metastazların sinüs histiyosit benzeri paternden daha fazla izlendiğini, ayrıca mikrometastaz ve İTH formundaki metastazların yalnızca MELF pozitif hasta grubunda izlendiğini bildirmiştir ¹⁶⁵. Pelletier ve ark. ise MELF patern varlığının İTH halinde izlenen LNM için istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, İTH dışı LNM ile MELF varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığını rapor etmiştir ¹⁷⁵. Literatürde endometriyal

karsinomlarda izole tümör hücrelerinin prognostik etkisi tartışmalıdır; bazı araştırmalarda yinleme riskini artırdığı söylenirken, diğerlerinde yinleme riskinin N0 olgulardan farklı olmadığı görüşü vardır ^{189,190}. LNM varlığının izole tümör hücreleri şeklinde olması güncel TNM evreleme sisteminde N0(i+) olarak kabul edilmekte ve FIGO evresini değiştirmemektedir ^{189,191}. Çalışmamızdaki olguların hiç birinde izole tümör hücreleri saptanmadı. Lenf nodu tutulumu mikrometastaz (0,2 mm. - 2 mm arasında) veya makrometastaz (≥ 2 mm) olarak kategorize edildi. Sekiz hastada mikrometastaz, 32 hastada makrometastaz mevcuttu. Yaygın MELF grubunda makrometastaz sıklığı diğer gruba göre anlamlı şekilde fazlaydı (**p=0,015**). Pelvik lenf nodu ve paraaortik lenf nodunu (PALN) içeren kapsamlı lenfadenektomi, endometriyal karsinomun prognozunu iyileştirmeyi amaçlayan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) cerrahi evreleme sisteminin önemli bir parçası olmaya devam etmektedir ¹⁹². Çalışmamızda, 23 (%16,9) hastada sadece pelvik lenf nodu metastazı, üç (%2,2) hastada sadece paraaortik lenf nodu metastazı, 14 (%10,3) hastada ise hem pelvik, hem paraaortik lenf nodu metastazı olduğu görüldü ve iki grup arasında karşılaştırma yapıldığında MELF tipi invazyon paterninin yaygınlığıyla tümör evresini daha çok arttıran paraaortik lenf nodu metastazının varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü (**p=0,032**).

Lenfovasküler invazyon (LVİ), EEK'li hastalarda uzun süredir prognostik bir gösterge olarak kabul edilmektedir ve MELF miyoinvazyon paternine sahip tümörlerde, LVİ ve vasküler yayılımın daha fazla oranda görüldüğü yönünde kanıtlar vardır ^{176,178}. Ancak vasküler tutulumu, MELF paternde miyometrial invazyon ve retraksiyon artefaktından ayırt etmek önemlidir. Ayrıca yaygın LVİ ve fokal LVİ veya hiç vasküler tutulum olmamasını, birbirinden ayırmak çok önemlidir. “Fokal” ve “yaygın” arasında ayırım yapmak için tutulumun olduğu damarların kesin sayısının belirlenmesi ek bilimsel kanıtlar gerektirse de, evreleme amacıyla DSÖ 2020 sınıflamasının (yok, fokal (<5 damar), yaygın (≥ 5 damar)) önerisi benimsenmiştir ¹⁶⁹. Biz de çalışmamızda lenfovasküler invazyon varlığını ve yaygınlığını üç grup halinde; yok, fokal ve yaygın olarak ayırdık. Çalışmaya dahil edilen 136 olgunun 102'sinde (%75) lenfovasküler invazyon mevcuttu. Altunpulluk ve arkadaşlarının çalışmasında bu oran %78,5 olarak bildirilmiştir ¹⁸¹. Fokal LVİ 83 (%61) hastada, yaygın LVİ 19 (%14) hastada görüldü. Hastaların 34'ünde (%25) LVİ izlenmedi. Lenfovasküler invazyon varlığı ve yayılım şekline göre iki grup verileri karşılaştırıldığında yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta LVİ

varlığı ve LVI'nin yaygın olarak görülmesi fokal MELF invazyon paterni gösteren gruba göre daha fazlaydı, fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,34$).

Endometriyal karsinomlarda düşük sağkalımın önemli prediktif faktörleri arasında lenf nodu tutulumu, lenfovasküler invazyon (LVAİ), derin miyometrial invazyon (≥ 50) ve servikal stromal invazyon yer almaktadır ^{193,194}. Birçok çalışmada, MELF invazyon paterni ile derin miyometriyal invazyon arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar elde edilmiştir ^{163,180,181,195}, iki çalışmada ise fark bulunmamıştır ^{166,167}. Prodromidou ve arkadaşları, 2013'ten Mayıs 2018'e kadar yayımlanan makaleleri araştırarak, 14 çalışmanın ve 588 hastanın dahil edildiği sistematik derleme yayınladılar. Bu derlemede tüm hastalar MELF miyometriyal invazyon patern varlığı açısından değerlendirilmiştir ve MELF pozitif hastalarda, daha büyük boyutta ve yüksek dereceli tümör, lenf nodu metastazı, lenfovasküler invazyon ve ≥ 50 miyometriyal invazyon gibi özelliklerin daha yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir ve bu bulgular ile MELF invazyon paterninin; miyometriyal ve servikal stromal invazyonun, lenfovasküler invazyonun ve lenf nodu metastazının önemli bir göstergesi olduğunu savunmaktadırlar ¹⁹⁶. Bizim çalışmamızda toplam 32 (%23,5) hastada miyometriyal invazyon iç $\frac{1}{2}$ 'ye kadar, 104 (%76,5) hastada dış $\frac{1}{2}$ 'de idi. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta iç $\frac{1}{2}$ ve dış $\frac{1}{2}$ yayılım gösteren tümör sayısı yaklaşık olarak aynı olsa da (%51 - %49), yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta dış $\frac{1}{2}$ yayılım, iç $\frac{1}{2}$ yayılımdan daha yüksek oranda izlendi (%94 - %6) ve MELF yaygınlığıyla miyometriyal invazyon derinliğinin artması arasında istatistiksel olarak ciddi anlamlı bağlantı bulundu ($p<0,001$). Han ve ark.'nın yaptığı çalışmada MELF invazyon paterni ile servikal stromal tutulum arasında anlamlı ilişki gösterilirken ¹⁸⁸, Song ve ark. tarafından yapılan çalışmada fark bulunmamıştır ¹⁹⁷. Bizim çalışmamızda, 22 (%16,2) hastada endoservikal stromal tutulum izlenmiş olup yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta endoservikal tutulum daha fazla izlenmekteydi ($p=0,032$). FIGO evrelemesinde yer alan parametrelerden biri de uterin seroza tutulumu olup bizim olgularda uterin seroza tutulumu 7 hastada (%5,1) tespit edildi ve hepsi yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta izlendi ($p=0,029$).

Vajinal kaf ve pelvis, endometriyal karsinomların en sık yinleme gösterdikleri bölgelerdir ¹⁶⁷. Joehlin-Price ve ark., 464 serilik çalışmalarında 20 hastada (%4,3) tekrarlayan hastalık geliştiğini (9 izole vajinal ve 11 uzak metastaz) bildirmişlerdir. İlginçtir ki, MELF invazyon paterni olan hastaların hiçbirinde izole vajinal nüks görülmedi ve MELF pozitif

olgularda ekstrasvajinal uzak yayılım eğilimi olsa da, fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ¹⁶⁵. Özgül ve ark. benzer şekilde MELF invazyon paterni olan hastalarda uzak nükslerin (%71,4) MELF invazyon paterni olmayan hastalara (%42,9) göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır, ancak izole vajinal kaf nüksü olan 7 hastadan 2'sinde (%28,6) MELF invazyon paterni izlenmiştir ². Öte yandan Moschiano ve ark. uzak yayılım gösteren hastaların %53'ünde, vajinal kaf nüksü hastaların ise yalnızca %30'unda MELF invazyon paterninin tanımlandığını ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulmuşlardır ¹⁹⁸. Bizim çalışmamızda 2 (%1,47) olguda nükse rastlanmış olmakla birlikte hiçbir hastada vajinal tutulum izlenmedi.

Endometriyal karsinom patogenezinde ER ve PR hormon reseptörlerinin önemi kabul edilmiş ve pozitifliği iyi klinik seyir ile ilişkilendirilmiştir ⁸⁴. Aynı zamanda hormon reseptörlerinin yokluğunun agresif tümör davranışına ve kötü prognoza işaret ettiği düşünülmektedir ^{199,200}. Wang ve ark.'nın yaptığı ER ve PR immünohistokimyasal boyamalarının değerlendirilmelerine yönelik farklı skorlama yöntemlerinin karşılaştırıldığı çalışmada CAP'e göre uygulanan değerlendirmede olguların %88'inde pozitif ER boyanması görüldü ve ER pozitiflik oranının tümör derecesi ve miyometriyal invazyon derinliği ile istatistiksel olarak ilişkili olmadığı, ancak evre, LVİ ve LNM ile anlamlı ilişki olduğu saptandı ²⁰¹. Bir başka çalışmada ise ER ve PR ile miyometriyal invazyon derinliği arasında ilişki olduğuna dair sonuçlar yayınlanmıştır ²⁰². Ayrıca, MELF paterninde ER ve PR pozitifliğinde azalma gözlenen çalışmalar da mevcuttur ¹⁹⁶. Bizim çalışmamızda, hastaların %95,6'sında ER antikoru ile, %94,1'inde PR antikoru ile pozitiflik saptandı. ER ve PR pozitiflik oranları ile miyometriyal invazyon arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0,563$, $p=0,919$). ER durumu ile tümör derecesi arasında anlamlı istatistiksel fark görülmezken ($p=0,303$), PR durumu ile fark anlamlı saptandı (**$p=0,013$**). ER ve PR pozitiflik oranlarını LVİ ile karşılaştırdığımızda her iki antikor ile anlamlı istatistiksel sonuç tespit edilmese de ($p=0,148$, $p=0,092$), ER ve PR negatif olguların hepsinde LVİ izlendi. Ayrıca 6 ER negatif olgudan dördünde LNM izlendi ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**$p=0,035$**). PR ile benzer ilişki saptanmadı ($p=0,569$). Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta bu pozitiflik %92,4; yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruptaysa %97,6 idi. Her iki grup arasında ER pozitifliği açısından anlamlı fark yoktu ($p=0,155$). Hastaların %94,1'inde PR pozitifliği görüldü. Fokal MELF invazyon paterni gösteren grupta %88,7 hastada, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta %97,6 hastada

PR pozitifliği görüldü. İstatistiksel olarak MELF yaygınlığıyla PR pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,031$).

DSÖ, 2020 yılında tanısallı belirteçler yardımıyla aşamalı bir tanı algoritmasını izleyerek, endometrial karsinomların tedavi ve prognozunu belirleyen 4 subtipi içeren moleküler sınıflandırmayı onayladı ¹. Bu algoritmayı takiben, DNA polimeraz epsilon'un (POLE) ekzonükleaz alanında patojenik bir mutasyon bulunan tüm EK, yanlış eşleşme onarımı (MMR) veya p53 statüsüne bakılmaksızın POLE-ultramutasyonlu (POLEmut) EK olarak sınıflandırıldı. İkinci aşamada, POLE “wild” tip ve yine p53 statüsünden bağımsız olarak MMR proteinlerinden birinde ekspresyon kaybı olan olgular, MMR eksikliği (MMRd) grubunda yer aldı. Teşhis algoritmasındaki son adım ise spesifik edilemeyen moleküler profile sahip (NSMP) ve p53 anormal (p53abn) EK'ları ayırmak için p53 immünohistokimyası kullanılmasıdır ²⁰³. Tanı algoritmasındaki p53 İHK kullanımı, daha yaygın ve ucuz olması ve bir patoloğ tarafından yorumlanabilmesi sebebiyle uygun bulunmuştur. Ancak bazı merkezler EK'larını p53abn olarak sınıflandırmak için TP53 sekanslama yöntemlerini kullanmaktadır. Son çalışmalar, anormal p53 İHK'nın over karsinomlarında (%100 spesifite ve %96 sensitivite) ve EK biyopsilerinde (%94 spesifite ve %91 sensitivite) TP53 mutasyonu olan olguları güvenilir bir şekilde belirlediğini göstermiştir ^{204,205}. Bu yüksek uygunluğa, 3 farklı anormal p53 İHK paternleri izlenirse ulaşılır. Bunlardan en yaygın olanı, tümör hücrelerinin büyük kısmının (%80-100) p53 antikoru ile güçlü nükleer pozitiflik gösterdiği mutant overekspresyondur ²⁰⁶. Bizim çalışmamızda, olguların 130'unda (%95,6) “wild” tip, altısında (%4,4) mutant tip p53 boyanması görüldü. Mutant tip p53 saptanan olguların tamamında anormal boyanma paterni mutant overekspresyon şeklinde idi. Fokal MELF tip invazyon gösteren grupta hiç mutant tip görülmezken, yaygın MELF tip invazyon gösteren grupta 6 hastada p53 antikoru ile mutant tip boyanma saptandı. İstatistiksel analiz sonrası MELF yaygınlığıyla mutant tip p53 antikoru görülmesi arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü ($p=0,045$). TP53'ün mutasyon durumu, endometrial karsinomlarda prognozu öngören tek ve en önemli moleküler faktördür ve p53 anormal (p53abn) EK'ları, en kötü prognoza sahip ve adjuvan kemo(radyo)terapiden yararlanma olasılığı en yüksek olan alt grup olarak tanımlanmaktadır ²⁰³. Yano ve ark. çalışmalarında p53 aberan ekspresyonunun tümörün yüksek derecesi ile ilişkili olduğunu göstermiş ve geleneksel derecelendirme sisteminin p53

ile birlikte kullanılmasını önermişlerdir ⁸⁵ . Bizim çalışmamızda benzer şekilde histolojik derece ile p53 boyanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (**p<0,001**).

Endometrium karsinomlarda hastalığın prognozu ile ilişkili olduğu bilinen klinikopatolojik parametreler ile MSI durumu arasındaki ilişki henüz netlik kazanmamıştır. Farklı çalışmalarda sporadik endometriyal karsinomda MSI görülme sıklığı %9 ila %45 aralığında tespit edilmiştir ²⁰⁷ . Bizim çalışmamızda, 65 hastada (%47,8) MSI saptandı. MELF invazyon patern yaygınlığına göre iki grup arasında anlamlı fark görülmedi (p=0,347). Yeni moleküler sınıflamada MSI olgular ayrı bir sınıfta yer almaktadır ve yüksek risk kategorisinde olan bu hastaların over ve kolorektal malignite gelişimi açısından klinik olarak takip edilmesi önerilmektedir. Parc ve ark. MSI ile yüksek grade, kribriform yapılanma, müsinöz farklılaşma, nekroz varlığı ve ileri evre arasında ilişki saptamışlar ve müsinöz farklılaşmanın MSI'yi öngörmeye bağımsız tek prediktif faktör olduğunu söylemişlerdir ²⁰⁸ . Literatürde bazı çalışmalar, MMR eksikliği gösteren olguların daha iyi prognoza sahip olduğunu rapor ederken, diğerleri olumsuz veya hiç fark olmadığını bulmuşlardır ^{209,210} . Çalışmamızda, mikrosatellite durumu ile diğer klinikopatolojik parametreler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır, ancak instabil olgular arasında ölüm daha fazla izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (**p=0,015**). Genel popülasyon düzeyinde, MMR eksikliği olan EK olgularının %13-25'inin MLH1, MSH2, MSH6 veya PMS2 genlerindeki (Lynch sendromu) germ-line mutasyonlarından, %62-73'ünün ise MLH1 gen promoter bölgesinin somatik hipermetilasyonundan kaynaklandığı gösterilmiştir ²¹¹ . Bizim çalışmamızda, en fazla kayıp (49 olgu) MLH1-PMS2'de görüldü. Santoro ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada, MELF negatif grupta daha yüksek sıklıkta MLH1-PMS2 kaybı görülmesine karşın, MELF pozitif grupta MSH2-MSH6 kaybının daha yüksek oranda saptandığı görüldü ²¹² . Biz çalışmamızda, ayrıca MELF invazyon patern yaygınlığı ile yanlış eşleşme onarım proteinlerinin immünohistokimyasal kaybını karşılaştırdık. Hem MSH2 kaybı, hem de MLH1-PMS2 kaybı yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta daha fazla izlenmesine rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Prodromidou ve arkadaşlarının 14 çalışma ve 588 hastanın dahil edildiği çalışmalarında sağkalım açısından, derlenen çalışmalarda hastalığa özgü sağkalım ve hastalıksız sağkalım arasında bir fark bildirilmemesine rağmen ¹⁹⁶ , Sanci ve ark. ¹⁶⁷ ve Zinovkin ve ark. ²¹³ tarafından yapılan araştırmalarda MELF (+) hastalarda genel sağkalım

üzerinde anlamlı bir etki olduğu rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda, takip edilen 136 hastada MELF tipi invazyon paterninin yaygınlığına göre iki gruba ayrılan hastaların genel medyan yaşam sürelerine bakıldığında, birinci grupta bu süre 131,02 ay, ikinci grupta 121,78 ay idi. Yaygın MELF grubunda genel medyan yaşam süresi fokal gruba göre daha kısa olsa da iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,893$). Beş yıllık sağkalım olasılıkları fokal ve yaygın grupta sırasıyla %93 ve %89,7 idi. On yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81 ve %84,8 idi. MELF yaygınlığının genel sağkalıma etki etmediği görüldü. Hastalıksız yaşam süresi verilerine bakıldığında fokal MELF grubunda medyan hastalıksız sağkalım süresi 129,66 ay, yaygın MELF grubundaysa 120,36 ay idi. Hastalıksız sağkalım süresi de yaygın grupta göreceli daha kısaydı, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,491$).

EK için mevcut risk değerlendirme stratejilerinde, yüksek derece, lenf nodu tutulumu, lenfovasküler alan invazyonu (LVAİ) ve derin miyometriyal invazyonu (%50) içeren patolojik özellikler, geleneksel kötü prognostik göstergelerdir. EK için risk değerlendirme stratejilerinde moleküler tiplendirmenin histolojik özelliklerle birlikte değerlendirilmesi gerektiğinden, EK hastalarının klinik risk tahminini geliştirmek ve daha özel tedavi önerileri sağlamak için entegre bir patolojik ve moleküler göstergelere ihtiyaç duyulabilir. Bu anlamda geleneksel prognostik göstergelere ek olarak MELF invazyon paterninin prognostik öneminin araştırılması güncel çalışma konusu olmaktadır. Biz de çalışmamızda, şimdiye kadar çok az çalışmaya konu olmuş ve primer olarak tartışılmamış MELF invazyon patern yaygınlığının diğer prognostik klinikopatolojik parametrelerle ilişkisini, ayrıca yeni entegre histomoleküler sınıflandırmaya göre özelliklerini araştırdık. Çalışmamızın esas kısıtlayıcı özelliği olguların hiç birinde POLE mutasyonu bakılmamış olmasıdır. Son çalışmalarda bildirildiği gibi POLE ultramutasyonuna sahip olguların yaklaşık 1/3'ne eşlik eden TP53 mutasyonları görülmektedir. Çalışmadaki tüm olgulara LND yapılmış olması çalışmaya destek katarak, LNM ve MELF yaygınlığı arasındaki önemli ilişkiyi ortaya koymuştur. MELF invazyon paterninin, değişen tümör-stromal etkileşimlerin bir sonucu olarak tümör biyolojisindeki bir değişikliği temsil edebileceği ve MELF tipi miyoinvazyonda görülen histolojik değişikliklerin, tümör hücrelerinin lenfovasküler alanlara ve lenf nodlarına girme eğiliminin artmasından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, MELF paternli olgularda malign hücrelerin adezyon kaybının altında yatan moleküler mekanizmalar hala bilinmemektedir. Benzer şekilde, MELF paternli olgulara özgü tek başına dağılmış veya küçük hücre kümeleri şeklinde lenf

nodu metastazı paterninin, geleneksel endometrioid adenokarsinom için tipik olan daha büyük metastatik birikimlerle aynı prognostik sonuçları taşıyıp taşımadığı bilinmemektedir. Bu sorular aynı zamanda gelecekteki çalışmalar için de konu alanları oluşturmaktadır. Özetle, iyi diferansiye endometrioid adenokarsinom olgularında MELF patern invazyonu, lenf nodu metastazının istatistiksel olarak anlamlı bir belirleyicisi olarak görülmektedir ve bu sonuç, MELF paternli endometrioid adenokarsinomun önceki gözlemlerini desteklemekle beraber özellikle düşük dereceli (grade 1 ve 2) endometriyoid endometriyal adenokarsinomlarda izlendiğinde daha agresif bir varyantı temsil edebilir.



6. Sonuç

Endometrioid endometriyal karsinomlarda MELF invazyon paterni, ilk defa 2003 yılında, Murray ve arkadaşları tarafından tanımlandıktan sonra klinikopatolojik özelliklerle ilişkisi ve prognostik önemi hala tartışılmakta olup bununla ilgili net sonuca varılmamıştır. Ancak, çok fazla sayıda olmamakla birlikte, yapılan çalışmalar MELF invazyon paternini lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı gibi hastalığın seyrini etkileyen prognostik faktörlerle ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Birkaç çalışmada, MELF invazyon paterni yaygınlık derecesi farklı kriterlere göre değerlendirilse de, primer çalışma konusu olarak tartışılmamıştır. Bu anlamda, çalışmamız MELF invazyon patern yaygınlığını histopatolojik ve histomoleküler özelliklerle ilişkisini araştıran ilk çalışmalardan olabilir.

Çalışmamızın sonucunda:

- Yaygın MELF invazyon paterni gösteren hasta grubunun ileri evre, tümör çapı, lenf nodu metastazı, endoservikal tutulum gibi hastalığın gidişatını etkileyen prognostik parametrelerle ilişkisini gözlemledik. Bu sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, MELF invazyon paternini serbest prognostik faktör olarak patoloji raporlarında yaygınlığı da belirtilerek yer alması gerektiğini önermekteyiz.
- LVİ varlığı ve yaygın LVİ, yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta daha fazla izlense de, LVİ durumu ile fokal ve yaygın MELF invazyon paterni gösteren gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Bu durum, LVİ'nin değerlendirilmesinde makroskopik örnekleme sayısı, kesit sayısı, gözlemciler arası ve gözlemciler içi uyumluluk gibi parametrelerin farklılığından kaynaklanıyor olabilir.
- Moleküler sınıflamada MMRd alt grubu ve p53 alt grubu için geçerli olan immünohistokimyasal çalışmalar tüm olgulara uygulandı. Bunun sonucunda, mutant tip p53 boyanma paterni gösteren olguların tümü (total 6 adet) yaygın MELF invazyon paterni gösteren grupta izlendi. Ancak, POLE mutasyonu rutin laboratuvar

koşullarında bakılamadığından olguların hiç birine uygulanamadı. Bu nedenle MELF invazyon patern yaygınlığının moleküler sınıflamada yerinin belirlenmesi için moleküler yöntemlerle desteklenmiş çalışmalar gereklidir.

- MELF invazyon paterninin, değişen tümör-stromal etkileşimlerinin bir sonucu olarak tümör biyolojisindeki bir değişikliği temsil edebileceği öne sürülmüştür. Dolayısı ile MELF invazyon paterni içeren olgularda, hem tümör-stromal etkileşimin, hem de malign hücrelerin adezyon kaybının altında yatan moleküler mekanizmaları araştıran çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.
- MELF invazyon patern yaygınlığının hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi saptanmadı. Bununla ilgili daha fazla olgu içeren ve daha uzun takip süreli çalışmaların gerektiği düşünülmüştür.

Mevcut çalışma ve bu konuda yapılacak detaylı moleküler çalışmaların MELF invazyon paterni gösteren endometrioid endometriyal karsinomların tedavi ve prognozundaki gelişmelere ışık tutacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, Schmoeckel E, Horn LC. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145-1153. doi:10.1055/a-1545-4279
2. AKGOR U. Clinical Significance of the MELF Pattern Myometrial Invasion in Low Grade Endometrioid Type Endometrial Carcinoma. *International Journal of Hematology and Oncology.* 2020;30(3):139-147. doi:10.4999/uhod.203994
3. Solmaz U, Ekin A, Mat E, et al. *ENDOMETRİYUM KANSERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR CURRENT MANAGEMENT FOR ENDOMETRIAL CANCER.*; 2016.
4. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual Epithelial and Stromal Changes in Myoinvasive Endometrioid Adenocarcinoma: A Study of Their Frequency, Associated Diagnostic Problems, and Prognostic Significance. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2003;22(4):324-333. doi:10.1097/01.pgp.0000092161.33490.a9
5. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular Space Invasion in Microcystic Elongated and Fragmented (MELF)-Pattern Well-differentiated Endometrioid Adenocarcinoma is Associated With a Higher Rate of Lymph Node Metastasis. *International Journal of Gynecological Pathology.* 2014;33(2):127-134. doi:10.1097/PGP.0b013e318285657b
6. van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecol Oncol.* 2022;166(3):530-537. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.027
7. Altındağ SD, Yiğit S, Şen S. Is microcystic, elongated, and fragmented pattern of myometrial invasion in endometrioid endometrial carcinoma associated with survival? *Turk J Med Sci.* 2022;52(5):1569-1579. doi:10.55730/1300-0144.5497
8. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022;23(19):11684. doi:10.3390/ijms231911684
9. Stewart CJR, Amanuel B, Grieu F, Carrello A, Iacopetta B. KRAS mutation and microsatellite instability in endometrial adenocarcinomas showing MELF-type myometrial invasion. *J Clin Pathol.* 2010;63(7):604-608. doi:10.1136/jcp.2009.069500

10. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA. *Robbins Basic Pathology*.
11. Moncada-Madrado M, Rodríguez Valero C. *Embryology, Uterus*.; 2023.
12. Kurman RJ, Hedrick L, Brigitte E, Ronnett M. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*.; 2019.
13. Robboy SJ. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. 3rd ed.; 2014.
14. *Histology for Pathologists* 4th.
15. Sheikhzadi A, Sadr SS, Ghadyani MH, et al. Study of the normal internal organ weights in Tehran's population. *J Forensic Leg Med*. 2010;17(2):78-83. doi:10.1016/j.jflm.2009.07.012
16. *Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics. 25th Ed. 2018. p. 66–73.*
17. Zemlyn S. The length of the uterine cervix and its significance. *Journal of Clinical Ultrasound*. 1981;9(6):267-269. doi:10.1002/jcu.1870090603
18. Kurz KH, Tadesse E, Haspels AA. In vivo measurements of uterine cavities in 795 women of fertile age. *Contraception*. 1984;29(6):495-510. doi:10.1016/S0010-7824(84)80011-6
19. *Morton DA. GRAY'S Dissection Guide for Human Anatomy*.; 2007.
20. Seyisoğlu H, Gezer A. Klimakterum ve Menopoz. Temel Kadın Hast ve Doğum Bilgisi [Internet]. 2014;(January):1–30. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/267813914>.
21. *Langman's Medical Embryology 14th International Edition*. 14th ed.; 2019.
22. Luis Carlos Junqueira MH. *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*.; 2002.
23. Lamps L. *Diagnostic Pathology: Normal Histology*. 1st edition.; 2013.
24. Thiyagarajan DK, Basit H, Jeanmonod R. Physiology, Menstrual Cycle. [Updated 2022 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500020/>.
25. Monard M, Marsh C, Schumacher K, Nothnick W. Secretory phase of menstruation and implantation. *Front Womens Health*. 2018;3(4). doi:10.15761/FWH.1000156
26. *Mazur M, Kurman RJ. Diagnosis of Endometrial Biopsies and Curettings: A Practical Approach*. Springer Science & Business Media; 2005.
27. FERENCZY A, BERGERON C. Histology of the Human Endometrium: From Birth to Senescence. *Ann N Y Acad Sci*. 1991;622(1):6-27. doi:10.1111/j.1749-6632.1991.tb37847.x
28. Abraham L.Kierszenbaum. *Histoloji ve Hücre Biyolojisi*. (Prof. Dr. Ramazan Demir, ed.). Palme Yayıncılık; 2020.
29. Singh G, Puckett Y. *Endometrial Hyperplasia*.; 2023.
30. Pandey J, Yonder S. *Premalignant Lesions of the Endometrium*.; 2023.

31. Ring KL, Mills AM, Modesitt SC. Endometrial Hyperplasia. *Obstetrics & Gynecology*. 2022;140(6):1061-1075. doi:10.1097/AOG.0000000000004989
32. *Female Genital Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 4.*; 2020.
33. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708
34. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978–2013. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(4):354-361. doi:10.1093/jnci/djx214
35. Gultekin M, Kucukyildiz I, Karaca MZ, et al. Trends of Gynecological Cancers in Turkey: Toward Europe or Asia? *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2017;27(7):1525-1533. doi:10.1097/IGC.0000000000001026
36. Pennant M, Mehta R, Moody P, et al. Premenopausal abnormal uterine bleeding and risk of endometrial cancer. *BJOG*. 2017;124(3):404-411. doi:10.1111/1471-0528.14385
37. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7
38. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: Pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem*. 2008;114(1):71-83. doi:10.1080/13813450801954303
39. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih IM. Bokhman's dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. *Gynecol Oncol*. 2013;129(2):271-272. doi:10.1016/j.ygyno.2013.03.029
40. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi:10.3322/caac.21442
41. Zaino R CSELECKHKI et al. *Epithelial Tumours and Precursors. In: WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Eds. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, 4th Ed., Lyon.*; 2014.
42. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::AID-CNCR2820560233>3.0.CO;2-X
43. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(35):4225-4230. doi:10.1200/JCO.2016.69.4638
44. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
45. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE. Physical Activity and Endometrial Cancer Risk, a Systematic Review of Current Evidence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2007;16(4):639-648. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0742

46. Ellenson LH RBSRLRKR. *Endometrial Carcinoma*. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, Editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7th Ed. New York: Springer-Verlag.; 2019.
47. Ali AT. Reproductive Factors and the Risk of Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2014;24(3):384-393. doi:10.1097/IGC.0000000000000075
48. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989;298(6667):147-151. doi:10.1136/bmj.298.6667.147
49. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case--Control Study of Endogenous Steroid Hormones and Endometrial Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(16):1127-1135. doi:10.1093/jnci/88.16.1127
50. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Cancer Causes and Control*. 1999;10(4):277-284. doi:10.1023/A:1008945721786
51. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for Endometrial Cancer in Women Receiving Tamoxifen. *Ann Intern Med*. 1999;131(2):127. doi:10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00009
52. Colombo N, Preti E, Landoni F, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2011;22:vi35-vi39. doi:10.1093/annonc/mdr374
53. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part I. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):385-392. doi:10.1016/j.ygyno.2014.05.018
54. Burke WM, Orr J, Leitao M, et al. Endometrial cancer: A review and current management strategies: Part II. *Gynecol Oncol*. 2014;134(2):393-402. doi:10.1016/j.ygyno.2014.06.003
55. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-e278. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6
56. Masood M, Singh N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020). *Diagn Histopathol*. 2021;27(12):493-499. doi:10.1016/j.mpdhp.2021.09.003
57. Gordon MD, Ireland K. Pathology of Endometrial Carcinoma. *The Global Library of Women's Medicine*. Published online 2009. doi:10.3843/GLOWM.10238
58. Bell DW, Ellenson LH. Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2019;14(1):339-367. doi:10.1146/annurev-pathol-020117-043609
59. Ouldamer L, Rossard L, Arbion F, Marret H, Body G. Risk of Incidental Finding of Endometrial Cancer at the Time of Hysterectomy for Benign Condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):131-135. doi:10.1016/j.jmig.2013.08.002
60. Epplein M, Reed SD, Voigt LF, Newton KM, Holt VL, Weiss NS. Risk of Complex and Atypical Endometrial Hyperplasia in Relation to Anthropometric Measures and Reproductive History. *Am J Epidemiol*. 2008;168(6):563-570. doi:10.1093/aje/kwn168

61. Seidman JD. Prognostic Importance of Hyperplasia and Atypia in Endometriosis. *International Journal of Gynecological Pathology*. 1996;15(1):1-9. doi:10.1097/00004347-199601000-00001
62. Sainz de la Cuesta R, Eichhorn JH, Rice LW, Fuller JAF, Nikrui N, Goff BA. Histologic Transformation of Benign Endometriosis to Early Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol*. 1996;60(2):238-244. doi:10.1006/gyno.1996.0032
63. Malpica A, Euscher ED, Hecht JL, et al. Endometrial Carcinoma, Grossing and Processing Issues: Recommendations of the International Society of Gynecologic Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S9-S24. doi:10.1097/PGP.0000000000000552
64. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923
65. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(1):43-47. doi:10.1002/ijgo.13880
66. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, 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(Supplement 1):S64-S74. doi:10.1097/PGP.0000000000000518
67. Ellenson LH RBSRLRKR. Endometrial Carcinoma. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 7th ed. ; 2019:474-524.
68. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Paul Morrow C. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1995;75(1):81-86. doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1<81::AID-CNCR2820750114>3.0.CO;2-F
69. Kim K-R LSLALTMAM guľı İ. Tumors of Uterine Corpus. In: *Female Genital Tumors, WHO Classification of Tumours*. 5th ed. İARC; 2020:245-308.
70. Lucas E, Carrick KS. Low grade endometrial endometrioid adenocarcinoma: A review and update with emphasis on morphologic variants, mimics, immunohistochemical and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39(3):159-175. doi:10.1053/j.semdp.2022.02.002
71. Yoo SH, Park BH, Choi J, et al. Papillary mucinous metaplasia of the endometrium as a possible precursor of endometrial mucinous adenocarcinoma. *Modern Pathology*. 2012;25(11):1496-1507. doi:10.1038/modpathol.2012.113
72. Ardighieri L, Palicelli A, Ferrari F, et al. Endometrial Carcinomas with Intestinal-Type Metaplasia/Differentiation: Does Mismatch Repair System Defects Matter? Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(8):2552. doi:10.3390/jcm9082552
73. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):43-48. doi:10.1097/COC.000000000000015

74. Silva EG, Young RH. Endometrioid Neoplasms With Clear Cells. *American Journal of Surgical Pathology*. 2007;31(8):1203-1208. doi:10.1097/PAS.0b013e3180339ed7
75. Garg K, Leitao MM, Wynveen CA, et al. p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. *Modern Pathology*. 2010;23(1):80-92. doi:10.1038/modpathol.2009.153
76. Walker VR, Korach KS. Estrogen Receptor Knockout Mice as a Model for Endocrine Research. *ILAR J*. 2004;45(4):455-461. doi:10.1093/ilar.45.4.455
77. Walker VR, Korach KS. Estrogen Receptor Knockout Mice as a Model for Endocrine Research. *ILAR J*. 2004;45(4):455-461. doi:10.1093/ilar.45.4.455
78. Thomas C, Gustafsson JÅ. The different roles of ER subtypes in cancer biology and therapy. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(8):597-608. doi:10.1038/nrc3093
79. Hapangama DK, Kamal AM, Bulmer JN. Estrogen receptor β : the guardian of the endometrium. *Hum Reprod Update*. 2015;21(2):174-193. doi:10.1093/humupd/dmu053
80. Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol*. 2015;54(2):R31-R53. doi:10.1530/JME-14-0252
81. Singh M, Zaino RJ, Filiaci VJ, Leslie KK. Relationship of estrogen and progesterone receptors to clinical outcome in metastatic endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 2007;106(2):325-333. doi:10.1016/j.ygyno.2007.03.042
82. Tangen IL, Werner HMJ, Berg A, et al. Loss of progesterone receptor links to high proliferation and increases from primary to metastatic endometrial cancer lesions. *Eur J Cancer*. 2014;50(17):3003-3010. doi:10.1016/j.ejca.2014.09.003
83. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone Action in Endometrial Cancer, Endometriosis, Uterine Fibroids, and Breast Cancer. *Endocr Rev*. 2013;34(1):130-162. doi:10.1210/er.2012-1043
84. Zhang Y, Zhao D, Gong C, et al. Prognostic role of hormone receptors in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2015;13(1). doi:10.1186/s12957-015-0619-1
85. Yano M, Ito K, Yabuno A, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Modern Pathology*. 2019;32(7):1023-1031. doi:10.1038/s41379-019-0220-1
86. Nakamura M, Obata T, Daikoku T, Fujiwara H. The Association and Significance of p53 in Gynecologic Cancers: The Potential of Targeted Therapy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(21):5482. doi:10.3390/ijms20215482
87. Levine AJ, Momand J, Finlay CA. The p53 tumour suppressor gene. *Nature*. 1991;351(6326):453-456. doi:10.1038/351453a0
88. Jiricny J. The multifaceted mismatch-repair system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7(5):335-346. doi:10.1038/nrm1907

89. Lynch H, Lynch P, Lanspa S, Snyder C, Lynch J, Boland C. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet*. 2009;76(1):1-18. doi:10.1111/j.1399-0004.2009.01230.x
90. McConechy MK, Talhouk A, Li-Chang HH, et al. Detection of DNA mismatch repair (MMR) deficiencies by immunohistochemistry can effectively diagnose the microsatellite instability (MSI) phenotype in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2015;137(2):306-310. doi:10.1016/j.ygyno.2015.01.541
91. Shia J. Evolving approach and clinical significance of detecting DNA mismatch repair deficiency in colorectal carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32(5):352-361. doi:10.1053/j.semdp.2015.02.018
92. Garg K, Soslow RA. Lynch syndrome (hereditary non-polyposis colorectal cancer) and endometrial carcinoma. *J Clin Pathol*. 2009;62(8):679-684. doi:10.1136/jcp.2009.064949
93. Reijnen C, Küsters-Vandeveldel HVN, Prinsen CF, et al. Mismatch repair deficiency as a predictive marker for response to adjuvant radiotherapy in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2019;154(1):124-130. doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.097
94. Chao X, Li L, Wu M, et al. Comparison of screening strategies for Lynch syndrome in patients with newly diagnosed endometrial cancer: a prospective cohort study in China. *Cancer Commun*. 2019;39(1):1-12. doi:10.1186/s40880-019-0388-2
95. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer*. 2015;113(2):299-310. doi:10.1038/bjc.2015.190
96. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, et al. Uterine serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2021;162(1):226-234. doi:10.1016/j.ygyno.2021.04.029
97. Yang Y, Wu SF, Bao W. Molecular subtypes of endometrial cancer: Implications for adjuvant treatment strategies. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. Published online July 31, 2023. doi:10.1002/ijgo.14969
98. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S40-S63. doi:10.1097/PGP.0000000000000491
99. Sherman ME, Bur ME, Kurman RJ. p53 in endometrial cancer and its putative precursors: Evidence for diverse pathways of tumorigenesis. *Hum Pathol*. 1995;26(11):1268-1274. doi:10.1016/0046-8177(95)90204-X
100. Najjoui Y, Karich N, Haloui A, Miry A, Bennani A. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case report. *Pan Afr Med J*. 2023;44:122. doi:10.11604/pamj.2023.44.122.37712
101. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Modern Pathology*. 2005;18(1):75-82. doi:10.1038/modpathol.3800271
102. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal Uterine Serous Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(6):797-806. doi:10.1097/00000478-200006000-00004

103. DeLair DF, Burke KA, Selenica P, et al. The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas. *J Pathol*. 2017;243(2):230-241. doi:10.1002/path.4947
104. Bogani G, Ray-Coquard I, Concin N, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium. *Gynecol Oncol*. 2022;164(3):658-666. doi:10.1016/j.ygyno.2022.01.012
105. Mourtzoukou D, Thomakos N, Lazaris AC, et al. Undifferentiated–dedifferentiated endometrial carcinoma; the reappearance of an old friend with insights into the new data. *APMIS*. 2023;131(6):229-236. doi:10.1111/apm.13313
106. Zhang C, Zheng W. High-grade endometrial carcinomas: Morphologic spectrum and molecular classification. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39(3):176-186. doi:10.1053/j.semdp.2021.11.002
107. Köbel M, Meng B, Hoang LN, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrial Carcinomas Shows Clonality in Most Cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(2):166-180. doi:10.1097/PAS.0000000000000536
108. Lawrenson K, Pakzmir E, Liu B, et al. Molecular Analysis of Mixed Endometrioid and Serous Adenocarcinoma of the Endometrium. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130909. doi:10.1371/journal.pone.0130909
109. Coenegrachts L, Garcia-Dios DA, Depreeuw J, et al. Mutation profile and clinical outcome of mixed endometrioid-serous endometrial carcinomas are different from that of pure endometrioid or serous carcinomas. *Virchows Archiv*. 2015;466(4):415-422. doi:10.1007/s00428-015-1728-5
110. Gotoh O, Sugiyama Y, Takazawa Y, et al. Clinically relevant molecular subtypes and genomic alteration-independent differentiation in gynecologic carcinosarcoma. *Nat Commun*. 2019;10(1):4965. doi:10.1038/s41467-019-12985-x
111. Cherniack AD, Shen H, Walter V, et al. Integrated Molecular Characterization of Uterine Carcinosarcoma. *Cancer Cell*. 2017;31(3):411-423. doi:10.1016/j.ccell.2017.02.010
112. Jutta Huvila M, PhD Jessica N McAlpine MFF. <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification#H3399148505>. Accessed January 11, 2024. <https://www.uptodate.com/contents/endometrial-cancer-pathology-and-classification#H3399148505>
113. Seay K, Bustamante B, Truskinovsky A, Menzin A, Goldberg GL. Intestinal type adenocarcinoma of the endometrium with signet ring cells, a rare aggressive variant. *Gynecol Oncol Rep*. 2022;42:101046. doi:10.1016/j.gore.2022.101046
114. Zhang J, Pang L. Primary Neuroendocrine Tumors of the Endometrium: Management and Outcomes. *Front Oncol*. 2022;12:921615. doi:10.3389/fonc.2022.921615
115. Gardner GJ, Reidy-Lagunes D, Gehrig PA. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol*. 2011;122(1):190-198. doi:10.1016/j.ygyno.2011.04.011
116. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2020;39(1):26-35. doi:10.1097/PGP.0000000000000585

117. He D, Wang H, Dong Y, et al. POLE mutation combined with microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern invasion in endometrial carcinomas might be associated with poor survival in Chinese women. *Gynecol Oncol*. 2020;159(1):36-42. doi:10.1016/j.ygyno.2020.07.102
118. Van Gool IC, Ubachs JEH, Stelloo E, et al. Blinded histopathological characterisation of <sc>POLE</sc> exonuclease domain - mutant endometrial cancers: sheep in wolf's clothing. *Histopathology*. 2018;72(2):248-258. doi:10.1111/his.13338
119. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern Pathology*. 2015;28(4):505-514. doi:10.1038/modpathol.2014.143
120. Helland A, Børresen-Dale AL, Peltomäki P, et al. Microsatellite instability in cervical and endometrial carcinomas. *Int J Cancer*. 1997;70(5):499-501. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19970304)70:5<499::aid-ijc1>3.0.co;2-t
121. Loukovaara M, Pasanen A, Bützow R. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive and Prognostic Biomarker in Molecularly Classified Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3124. doi:10.3390/cancers13133124
122. Timmerman S, Van Rompuy AS, Van Gorp T, et al. Analysis of 108 patients with endometrial carcinoma using the PROMISE classification and additional genetic analyses for MMR-D. *Gynecol Oncol*. 2020;157(1):245-251. doi:10.1016/j.ygyno.2020.01.019
123. Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Modern Pathology*. 2020;33(7):1443-1452. doi:10.1038/s41379-020-0501-8
124. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. doi:10.1002/cncr.30496
125. Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent Survival of p53 Mutated Endometrial Endometrioid Carcinoma Grade 3 and Endometrial Serous Carcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2021;40(2):116-123. doi:10.1097/PGP.0000000000000674
126. Kim SR, Cloutier BT, Leung S, et al. Molecular subtypes of clear cell carcinoma of the endometrium: Opportunities for prognostic and predictive stratification. *Gynecol Oncol*. 2020;158(1):3-11. doi:10.1016/j.ygyno.2020.04.043
127. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *American Journal of Surgical Pathology*. 2018;42(5):561-568. doi:10.1097/PAS.0000000000001020
128. León-Castillo A, Gilvazquez E, Nout R, et al. Clinicopathological and molecular characterisation of 'multiple-classifier' endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2020;250(3):312-322. doi:10.1002/path.5373
129. Stelloo E, Nout RA, Osse EM, et al. Improved Risk Assessment by Integrating Molecular and Clinicopathological Factors in Early-stage Endometrial Cancer—Combined Analysis of the PORTEC Cohorts. *Clinical Cancer Research*. 2016;22(16):4215-4224. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2878

130. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome. *Surg Pathol Clin*. 2016;9(2):201-214. doi:10.1016/j.path.2016.01.004
131. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genetics in Medicine*. 2019;21(10):2167-2180. doi:10.1038/s41436-019-0536-8
132. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2022;150(1):7-17. doi:10.1002/ijc.33763
133. Manning-Geist BL, Gatus S, Liu Y, et al. Diagnosis and management of an endometrial cancer patient with Cowden syndrome. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):14-21. doi:10.1016/j.ygyno.2021.08.008
134. Le Gallo M, Bell DW. The Emerging Genomic Landscape of Endometrial Cancer. *Clin Chem*. 2014;60(1):98-110. doi:10.1373/clinchem.2013.205740
135. Nilsen PA, Koller O. Carcinoma of the endometrium in Norway 1957–1960 with special reference to treatment results. *Am J Obstet Gynecol*. 1969;105(7):1099-1109. doi:10.1016/0002-9378(69)90133-1
136. Zaino RJ, KRD KM. Pathologic models to predict outcome for women with endometrial adenocarcinoma: the importance of the distinction between surgical stage and clinical stage--a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1997;79(2):422-422.
137. Gottwald L, Pluta P, Piekarski J, et al. Long-term survival of endometrioid endometrial cancer patients. *Archives of Medical Science*. 2010;6:937-944. doi:10.5114/aoms.2010.19305
138. Pessini SA, ZCWM et al. Survival and prognostic factors of patients treated for Stage I to Stage III endometrial carcinoma in a reference cancer center in Southern Brazil. *Eur J Gynaecol Oncol*. Published online 2007:48-50.
139. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Lesnick TG, Podratz KC. Surgical Stage I Endometrial Cancer: Predictors of Distant Failure and Death. *Gynecol Oncol*. 2002;87(3):274-280. doi:10.1006/gy.2002.6836
140. Guntupalli SR, Zigelboim I, Kizer NT, et al. Lymphovascular space invasion is an independent risk factor for nodal disease and poor outcomes in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012;124(1):31-35. doi:10.1016/j.ygyno.2011.09.017
141. de Biase D, Maloberti T, Corradini AG, et al. Integrated clinicopathologic and molecular analysis of endometrial carcinoma: Prognostic impact of the new ESGO-ESTRO-ESP endometrial cancer risk classification and proposal of histopathologic algorithm for its implementation in clinical practice. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. doi:10.3389/fmed.2023.1146499
142. Koss LG, Schreiber K, Moussouris H, Oberlander SG. Endometrial Carcinoma and Its Precursors: Detection and Screening. *Clin Obstet Gynecol*. 1982;25(1):49-61. doi:10.1097/00003081-198203000-00007
143. Wolfman W, Leyland N, Wolfman W, et al. Asymptomatic Endometrial Thickening. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2010;32(10):990-999. doi:10.1016/S1701-2163(16)34690-4

144. Lev-Sagie A, Hamani Y, Imbar T, Hurwitz A, Lavy Y. The significance of intrauterine lesions detected by ultrasound in asymptomatic postmenopausal patients. *BJOG*. 2005;112(3):379-381. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00444.x
145. Hardesty LA, Sumkin JH, Hakim C, Johns C, Nath M. The Ability of Helical CT to Preoperatively Stage Endometrial Carcinoma. *American Journal of Roentgenology*. 2001;176(3):603-606. doi:10.2214/ajr.176.3.1760603
146. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484
147. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging*. 2019;10(1):19. doi:10.1186/s13244-019-0696-8
148. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2000;355(9213):1404-1411. doi:10.1016/S0140-6736(00)02139-5
149. Fotopoulou C, Savvatis K, Kraetschell R, Schefold JC, Lichtenegger W, Sehouli J. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in intermediate and high-risk endometrial cancer: Lymph-node mapping and identification of predictive factors for lymph-node status. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(2):199-203. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.12.021
150. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet*. 2009;373(9658):125-136. doi:10.1016/S0140-6736(08)61766-3
151. Richter CE, Qian B, Martel M, et al. Ovarian preservation and staging in reproductive-age endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):99-104. doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.032
152. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2007;114(11):1313-1320. doi:10.1111/j.1471-0528.2007.01332.x
153. ALVAREZSECORD A, HAVRILESKY L, BAEJUMP V, et al. The role of multi-modality adjuvant chemotherapy and radiation in women with advanced stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2):285-291. doi:10.1016/j.ygyno.2007.06.014
154. Phelippeau J, Canlorbe G, Bendifallah S, et al. Preoperative diagnosis of tumor grade and type in endometrial cancer by pipelle sampling and hysteroscopy: Results of a French study. *Surg Oncol*. 2016;25(4):370-377. doi:10.1016/j.suronc.2016.08.004
155. Song J, Li H, Guo H, Cai Y. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial carcinoma: clinicopathologic analysis and prognostic implications. *Medicine*. 2022;101(43):e31369. doi:10.1097/MD.00000000000031369
156. Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, López-Janeiro Á, et al. Myoinvasive Pattern as a Prognostic Marker in Low-Grade, Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1845. doi:10.3390/cancers11121845

157. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, Low-stage Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2012;31(4):337-343. doi:10.1097/PGP.0b013e31823ff422
158. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathology & Oncology Research*. 2019;25(1):123-130. doi:10.1007/s12253-017-0320-5
159. Mateva S, Nikolova M, Yordanov A. Patterns of Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma with Emphasizing on Microcystic, Elongated and Fragmented (MELF) Glands Pattern: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics*. 2021;11(9):1707. doi:10.3390/diagnostics11091707
160. CORNELIA AMĂLINEI AMARABSEGLLERAIDC. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryo*. 2018;59(1):13-22.
161. Švajdler M, Michal M, Dubinský P, Švajdler P, Ondič O, Michal M. Endometrial Endometrioid Carcinoma With Large Cystic Growth Configuration and Deceptive Pattern of Invasion Associated With Abundant Nodular Fasciitis-like Stroma: A Unique Hitherto Unreported Histology in Endometrioid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(6):381-384. doi:10.1097/PAP.000000000000130
162. ALTINDAĞ SD, YiĞİT S, ŞEN S. Is microcystic, elongated, and fragmented pattern of myometrial invasion in endometrioid endometrial carcinoma associated with survival? *Turk J Med Sci*. 2022;52(5):1569-1579. doi:10.55730/1300-0144.5497
163. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(7):896-905. doi:10.1097/PAS.0000000000000856
164. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2015;35(4):397-402. doi:10.3109/01443615.2014.960827
165. Joehlin-Price AS, Mchugh KE, Stephens JA, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) pattern of invasion. *American Journal of Surgical Pathology*. 2017;41(1):49-55. doi:10.1097/PAS.0000000000000754
166. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF, Rovira R, D'Angelo E, Prat J. Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Hum Pathol*. 2017;70:6-13. doi:10.1016/j.humpath.2017.05.026
167. Sancı M, Güngördük K, Gülseren V, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2018;37(1):17-21. doi:10.1097/PGP.0000000000000370
168. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923

169. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2023;162(2):383-394. doi:10.1002/ijgo.14923
170. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
171. Giaquinto AN, Broaddus RR, Jemal A, Siegel RL. The Changing Landscape of Gynecologic Cancer Mortality in the United States. *Obstetrics and gynecology*. 2022;139(3):440-442. doi:10.1097/AOG.0000000000004676
172. Timoteo-Liaina I, Khozaim K, Chen YA, et al. The rising relative and absolute incidence of uterine cancer in specific populations. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;153(2):330-334. doi:10.1002/ijgo.13130
173. Ruan X, Wong W, Yeong H, Lim Y. Comparison of outcomes following laparoscopic and open hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early stage endometrial carcinoma. *Singapore Med J*. 2018;59(7):366-369. doi:10.11622/smedj.2018088
174. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and Nontraditional Histopathologic Predictors of Recurrence in Uterine Endometrioid Adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;54(1):10-18. doi:10.1006/gyno.1994.1158
175. Stewart CJR, Brennan BA, Leung YC, Little L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology*. 2009;41(5):454-459. doi:10.1080/00313020903041135
176. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2015;35(4):397-402. doi:10.3109/01443615.2014.960827
177. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology*. 2011;58(6):966-973. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03802.x
178. Euscher E, Fox P, Bassett R, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1728-1736. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f2ab
179. Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer. *Hum Pathol*. 2017;62:33-39. doi:10.1016/j.humpath.2016.10.023
180. Naki MM, Oran G, Tetikkurt SÜ, Sönmez CF, Türkmen İ, Köse F. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion in relation to histopathological and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Journal of the Turkish-German Gynecological Association*. Published online August 1, 2017. doi:10.4274/jtgga.2017.0016

181. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2015;35(4):397-402. doi:10.3109/01443615.2014.960827
182. Stewart CJR, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin. *Histopathology*. 2011;59(1):73-80. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03893.x
183. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. *J Epidemiol Biostat*. 2001;6(1):47-86.
184. Choi EC, Kim JH, Kim OB, Byun SJ, Park SG, Kwon SH. Postoperative radiotherapy for endometrial cancer. *Radiat Oncol J*. 2012;30(3):108-116. doi:10.3857/roj.2012.30.3.108
185. Jeppesen MM, Jensen PT, Gilså Hansen D, Iachina M, Mogensen O. The nature of early-stage endometrial cancer recurrence—A national cohort study. *Eur J Cancer*. 2016;69:51-60. doi:10.1016/j.ejca.2016.09.033
186. BULDANLI, N., Uslu, T., Saygılı, U., Çağlıyan, E., vd. (2006). JİNEKOLOJİK TÜMÖRLERDE SAĞKALIM VE BUNA ETKİ EDEN FAKTÖRLER: DEJOG SERİSİ. *Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi*, 9(3), 67-74.
187. Fu R, Zhang D, Yu X, Zhang H. The association of tumor diameter with lymph node metastasis and recurrence in patients with endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Cancer Res*. 2022;11(11):4159-4177. doi:10.21037/tcr-22-2595
188. Han G, Lim D, Leitao MM, Abu-Rustum NR, Soslow RA. Histological features associated with occult lymph node metastasis in <sc>FIGO</sc> clinical stage <sc>I</sc>, grade <sc>I</sc> endometrioid carcinoma. *Histopathology*. 2014;64(3):389-398. doi:10.1111/his.12254
189. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S93-S113. doi:10.1097/PGP.0000000000000524
190. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic Ultrastaging Improves Micrometastasis Detection in Sentinel Lymph Nodes During Endometrial Cancer Staging. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2013;23(5):964-970. doi:10.1097/IGC.0b013e3182954da8
191. College of AmerXcan PathologXsts. Protocol for ExamXnatXon of SpecXmens From PatXents WXth CarcXnoma and CarcXnosarcoma of the EndometrXum. VersXon: 4.3.0.0. CAP; 2022. . Published online 2022.
192. Koskas M, Rouzier R, Amant F. Staging for endometrial cancer: The controversy around lymphadenectomy – Can this be resolved? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(6):845-857. doi:10.1016/j.bpobgyn.2015.02.007
193. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-1750. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.015

194. Chi DS, Barakat RR, Palayekar MJ, et al. The incidence of pelvic lymph node metastasis by FIGO staging for patients with adequately surgically staged endometrial adenocarcinoma of endometrioid histology. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2008;18(2):269-273. doi:10.1111/j.1525-1438.2007.00996.x
195. Eriksson LSE, Nastic D, Frühauf F, et al. Clinical and ultrasound characteristics of the microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial cancer according to the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) criteria. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2019;29(1):119-125. doi:10.1136/ijgc-2018-000045
196. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018;230:147-152. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.09.036
197. Song J, Li H, Guo H, Cai Y. Microcystic, elongated and fragmented (MELF) pattern in endometrial carcinoma: clinicopathologic analysis and prognostic implications. *Medicine (United States)*. 2022;101(43):E31369. doi:10.1097/MD.00000000000031369
198. Moschiano EJ, Barbuto DA, Walsh C, et al. Risk Factors for Recurrence and Prognosis of Low-grade Endometrial Adenocarcinoma; Vaginal Versus Other Sites. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2014;33(3):268-273. doi:10.1097/PGP.0b013e31829c6757
199. Salama A, Arafa M, ElZahaf E, et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. *J Pathol Transl Med*. 2019;53(3):164-172. doi:10.4132/jptm.2019.02.12
200. Shabani N, Kuhn C, Kunze S, et al. Prognostic significance of oestrogen receptor alpha (ER α) and beta (ER β), progesterone receptor A (PR-A) and B (PR-B) in endometrial carcinomas. *Eur J Cancer*. 2007;43(16):2434-2444. doi:10.1016/j.ejca.2007.08.014
201. Wang Y, Ma X, Wang Y, Liu Y, Liu C. Comparison of Different Scoring Systems in the Assessment of Estrogen Receptor Status for Predicting Prognosis in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(2):111-118. doi:10.1097/PGP.0000000000000490
202. Jeon YT, Park IA, Kim YB, et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: Clinical significance and epidemiological implication. *Cancer Lett*. 2006;239(2):198-204. doi:10.1016/j.canlet.2005.08.001
203. Vermij L, León-Castillo A, Singh N, et al. p53 immunohistochemistry in endometrial cancer: clinical and molecular correlates in the PORTEC-3 trial. *Modern Pathology*. 2022;35(10):1475-1483. doi:10.1038/s41379-022-01102-x
204. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol*. 2020;250(3):336-345. doi:10.1002/path.5375
205. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of TP53 mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res*. 2016;2(4):247-258. doi:10.1002/cjp2.53

206. Köbel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(Supplement 1):S123-S131. doi:10.1097/PGP.0000000000000488
207. Kanapiene D, Vidugiriene J, Povilas Valuckas K, Smailyte G, Uleckiene S, Bacher J. Endometrial cancer and microsatellite instability status. *Open Medicine*. 2014;10(1). doi:10.1515/med-2015-0005
208. Parc YR, Halling KC, Burgart LJ, et al. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *Int J Cancer*. 2000;86(1):60-66. doi:10.1002/(sici)1097-0215(20000401)86:1<60::aid-ijc9>3.0.co;2-3
209. Nagle CM, O'Mara TA, Tan Y, et al. Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(3). doi:10.3802/jgo.2018.29.e39
210. Black D, Soslow RA, Levine DA, et al. Clinicopathologic Significance of Defective DNA Mismatch Repair in Endometrial Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(11):1745-1753. doi:10.1200/JCO.2005.04.1574
211. Kurpiel B, Thomas MS, Mubeen M, et al. MLH1/PMS2-deficient Endometrial Carcinomas in a Universally Screened Population: MLH1 Hypermethylation and Germline Mutation Status. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2022;41(1):1-11. doi:10.1097/PGP.0000000000000767
212. Santoro A, Angelico G, Inzani F, et al. Pathological features, immunoprofile and mismatch repair protein expression status in uterine endometrioid carcinoma: focus on MELF pattern of myoinvasion. *European Journal of Surgical Oncology*. 2021;47(2):338-345. doi:10.1016/j.ejso.2020.06.041
213. Zinovkin DA, Pranjol MZI, Petrenyov DR, Nadyrov EA, Savchenko OG. The Potential Roles of MELF-Pattern, Microvessel Density, and VEGF Expression in Survival of Patients with Endometrioid Endometrial Carcinoma: A Morphometrical and Immunohistochemical Analysis of 100 Cases. *J Pathol Transl Med*. 2017;51(5):456-462. doi:10.4132/jptm.2017.07.19