

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTENİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞİŞKENLER İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Barkın MALKOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN

ZONGULDAK

2022

T.C.
ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MİKROSATELLİT
İNSTABİLİTENİN İMMUNOHİSTOKİMYASAL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ VE KLİNİKOPATOLOJİK DEĞİŞKENLER İLE
İLİŞKİSİ

Dr. Barkın MALKOÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN

Bu çalışma Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Projeleri Fonu tarafından 2020-65051751-01 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

ZONGULDAK

2022

ÖNSÖZ

Patolojiyi bana sevdiren, tezimin kusursuz olmasında, kaliteli bir iş ortaya çıkarmış olmamızda en büyük pay sahibi başta sayın hocam Prof. Dr. Banu DOĞAN GÜN olmak üzere, eğitimimin temellerini atan, bende her biri ayrı ayrı izler bırakmış sayın hocalarım Prof. Dr. Figen BARUT, Prof. Dr. Burak BAHADIR, Prof. Dr. Gamze YURDAKAN, Dr. Öğr. Üyesi Filiz KUTLU, Dr. Öğr. Üyesi Esin KAYMAZ ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Can ÖNAL'a,

Beni bugünlere getiren ve hiçbir şeyi esirgemeyen, doğruluğun önemini, öncelikle insan olmanın, insanlığa faydalı olmanın erdemini aşılayan canım aileme,

Asistan hekimlik dönemimi kıştan bahara çeviren, biricik yol arkadaşım, sevgili eşim Neslihan DİNÇER'e,

Tezimin istatistiksel değerlendirmesini gerçekleştiren ve dört sene boyunca dostluğuyla, desteğiyle yanımda olan abim Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Zonguldak'a geliş sebebim, her zaman yanımda, yakınımda olan dostum Op. Dr. Doruk BİLGİLİ'ye,

22 senelik eğitim hayatımda katkıları olan Hisar Okulları'ndan, Rotary 100. Yıl Anadolu Lisesi'nden, İstanbul Bilim Üniversitesi'nden sayın hocalarıma,

Dört sene boyunca omuz omuza çalıştığımız hastanemizin tüm bölümlerinden asistan hekim dostlarıma,

Bu tezin gerçekleşmesinde büyük emekleri olan ve 4 senelik asistanlık dönemim boyunca hakları ödenmeyecek sevgili patoloji teknikerlerimize, sekreterimize, makrokopi teknikerlerimize, rapor ve arşiv bölümleri çalışanlarımıza,

ZBEÜ Hastanesi Başhekimliği'nin ve ZBEÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı'nın eğitimimde emeği geçen tüm çalışanlarına,

Hekimliğin yanında sosyalliği ve sporu ihmal etmememiz gerektiğinin en büyük kanıtı ZBEÜ Tenis Ailesi'nin her bir üyesine,

Son olarak bu tezin bir fikirden gerçeğe dönmesi için gerekli malzemeleri sağlayan, 2020-65051751-01 no.lu projemize destek veren Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne,

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum, iyi ki varsınız!

ÖZET

Barkın MALKOÇ, Endometrium Kansерlerinde Mikrosatellit İnstabilitenin İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi ve Klinikopatolojik Değişkenler ile İlişkisi, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakóltesi, Tıbbi Patoloji Tezi, Zonguldak, 2022.

Amaç: Endometrium kanserleri kadın genital sistemin en sık invaziv kanseridir, kadınlarda deri kanserleri dışlandığında tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturmaktadır. Bu çalışmada histerektomi materyallerinde endometrium karsinomu tanısı almış olgularda DNA tamirinden sorumlu Yanlış Eşleşme Onarım Mekanizması (MMR) genleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikörlerini tümör dokularına immunohistokimyasal olarak uygulayarak mikrosatellit stabilite durumlarını değerlendirmeyi ve bunların klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2016 ile 2021 yılları arasında total abdominal histerektomi materyallerinde endometrium kanseri tanısı almış 140 olguya ait tümör materyali dahil edilmiştir. Endometrium kanserlerinde hastaları MMR genleri açısından taramak için daha az maliyetli olan immunohistokimyasal değerlendirmeyi tercih ettik.

Bulgular: Endometrium kanseri tanısı almış 140 olgunun 103'ü (%73,6) mikrosatellit stabil (MSS) olarak, 37'si (%26,4) ise mikrosatellit instabil (MSI) olarak değerlendirildi. Tümörün FIGO derecesi ile MSI ve MSS grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$). Myometrial invazyon ile MSI ve MSS grupları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı; ancak myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği olgularda MSI grupta yer alanların oranının %48,6 ve MSS gruptakilerin oranının ise %29,1 gibi belirgin farklılık göstermesi, klinik olarak MSI durumu ile ilişkili anlamlı bir fark olabileceğini düşündürdü. Tümörü infiltre eden lenfositlerin (TILs) skoru ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı; ancak TILs için skor 1 ve üstü olarak değerlendirilen grupta MSI grubun oranının daha fazla olmasının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik ilişkisinin kuvvetli olabileceği düşünüldü.

Sonuçlar: Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre klinikopatolojik özelliklerden sadece FIGO derecesi ile MSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki elde edildi ($p=0,03$). Myometrial invazyon ve TILs yoğunluğu ile MSI ilişkisinde klinik olarak sonuçların anlamlı olabileceğini saptadık. Endometrium kanseri tanısı alan olgularda kolay erişilebilir ve uygulanabilir bir yöntem olan immunohistokimyal yöntem ile MMR gen ekspresyonlarını değerlendirerek, jinekolojik onkoloji pratiğinde bu hastaların tanı, tedavi ve ameliyat sonrası yönetimi açısından yol gösterecek güncel bir yaklaşım sağlayacağına inanıyoruz.

Anahtar Kelimeler: Endometrium, Mikrosatellit instabilite, MMR genleri, TILs



ABSTRACT

Barkın MALKOÇ, Immunohistochemical Evaluation of Microsatellite Instability in Endometrial Cancers and Its Relationship with Clinicopathological Variables, Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine, Medical Pathology Thesis, Zonguldak, 2022.

Objective: Endometrial cancer is the most common invasive cancer of the female genital tract, accounting for 7% of all invasive cancers when we exclude skin cancers in women. In this study, we aimed to analyze the microsatellite instability of the hysterectomy materials, among those patient with endometrial cancer, by applying MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2 antibodies which are MMR genes responsible for repairing DNA to tumour tissues via immunohistochemical method and their relationship with clinicopathologic features are investigated.

Materials and Methods: Tumour materials of 140 patients who were diagnosed with endometrial cancer were included in the study of which were all total abdominal hysterectomy materials extracted between 2016 and 2021 in the Department of Medical Pathology of Zonguldak Bulent Ecevit University Faculty of Medicine. We chose to use the immunohistochemical evaluation of MMR genes in endometrial cancers, which is also the most cost-effective method for this study.

Findings: After evaluating the tumour materials of 140 patients diagnosed with endometrial cancer, 103 (73,6%) were found to be microsatellite stable (MSS) and 37 (%26,4%) were found to be microsatellite instable (MSI). A significant statistical relationship was found between FIGO grade and the comparison between the MSI and MSS groups ($p=0,03$). A significant difference in the ratio of those were in the MSI group (48.6%), and the ratio of those were in the MSS group (29,1%), among the instances where myometrial invasion exceeds $\frac{1}{2}$, suggested that this clinically significant difference was related to the MSI condition although there was no significant statistical relationship. Also we didn't find any statistical relationship between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) score and MSI and MSS status, however, in the group of where TILs score was 1 or more, the rate of MSI was greater.

Conclusion: According to the findings in our study, there is a significant statistical relationship between the FIGO grade and MSI status ($p=0,03$). We found that results

most likely are clinically significant, because of the association that we noticed between MSI with myometrial invasion and TILs score. In conclusion, we believe that using the most practical and easily accessible immunohistochemistry method to analyze the MMR gene expressions in those patients who were diagnosed with endometrial cancer, could become one of the current protocols for the diagnosis and treatment of the cancer and the post-operative management of the patients in gynecological oncology daily practice.

Keywords: Endometrium, Microsatellite instability, MMR genes, TILs



İÇİNDEKİLER

İçindekiler	Sayfa No
TEŞEKKÜR	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji	3
2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.2.1. Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti	6
2.2.2. Obezite ve Diyabetes Mellitus	6
2.2.3. Diyet	8
2.2.4. Doğum Sıklığı ve Emzirme	8
2.2.5. Moleküler-Genetik Faktörler	9
2.2.5.1. Güncel Moleküler Çalışmalar ve Genomik Sınıflandırma	9
2.2.5.2. Genetik Mutasyonlar	12
2.2.5.3. Mikrosatellit İnstabilite ve Lynch Sendromu/Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (LS/HNPCC)	14
2.2.6. Endometrial Hiperplazi	18
2.3. Endometrium Kanseri	21
2.3.1. Patogenezi	21
2.3.1.1. POLE Ultramutasyonlu Grup	22
2.3.1.2. MSI Hipermutasyonlu Grup	23

2.3.1.3. Spesifik Moleküler Profili Olmayan (NSMP), Kopya Sayısı Düşük Grup	24
2.3.1.4. p53 Mutant, Kopya Sayısı Yüksek Grup	24
2.3.2. Histolojik Tiplendirme	24
2.3.2.1. Endometrioid Karsinom	24
2.3.2.2. Seröz Karsinom	28
2.3.2.3. Berrak Hücreli Karsinom	29
2.3.2.4. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom	30
2.3.2.5. Mikst Karsinom	32
2.3.2.6. Karsinosarkom	32
2.3.2.7. Diğer Nadir Histolojik Tipler	34
2.3.3. Makroskopi ve Örneklem	34
2.3.4. Patolojik Evreleme	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışılacak Hasta Grubunun Belirlenmesi	39
3.2. Klinikopatolojik ve Histopatolojik Değerlendirme	39
3.4. İmmunohistokimyasal Yöntem	41
3.5. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	41
3.6. İstatistiksel Yöntem	43
4. BULGULAR	44
4.1. Klinikopatolojik ve Histopatolojik Bulgular	44
4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular	49
4.3. İstatistiksel Bulgular	54
5. TARTIŞMA	66
5.1. Lynch Sendromu/HNPCC Taraması İçin MSI ve MSS Gruplarının Belirlenmesi	66
5.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme	67
5.3. Mikrosatellit İnstabilite ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi	68
5.4. Mikrosatellit İnstabilite ile Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi	70
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	81

7. KAYNAKLAR	87
8. EKLER	99
EK 1. Etik Kurul Kararı	99
EK 2. Çalışmaya Alınan Olguların İmmunohistokimyasal Değerlendirmeleri	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

Simge/Kısaltma	Açıklamalar
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BBA	Büyük Büyütme Alanı
BHK	Berrak Hücreli Karsinom
CEA	Carcinoembryonic Antigen, “Karsinoembriyonik Antijen”
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DM	Diabetes Mellitus
dMMR	Mismatch Repair Deficiency, “Mismatch Onarım Eksikliği”
dMMR-H	Mismatch Repair Deficiency Probability High, “Mismatch Onarım Eksikliği Olma İhtimali Yüksek”
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EİN	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EEK	Endometrioid Endometrial Karsinom
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics, “Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu”
HNPCC	Hereditier Non-Polipozis Kolorektal Kanser
IARC	International Agency for Research on Cancer, “Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı”
LS	Lynch Sendromu
LVBİ	Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu
MB	Megabaz
MELF	Mikrokistik Elonge ve Fragmante
MMR	Mismatch Repair, “Yanlış Eşleşme Onarım Mekanizması”
MSI	Mikrosatellit İnstabilite

MSS	Mikrosatellit Stabilit�
NGS	Next Generation Sequencing, “Yeni Nesil Dizileme”
NSMP	No Specific Molecular Profile, “Spesifik Moleküler Profili Olmayan”
PN�	Perinöral invazyon
POLE	Polimeraz Epsilon
RNA	Ribonükleik Asit
SEK	Seröz Endometrial Karsinom
SD	Standart Deviation, “Standart Sapma”
TCGA	The Cancer Genome Atlas, “Kanser Genom Atlası”
TILs	Tümörü İnfiltre Eden Lenfositler
TSGO	The Society of Gynecologic Oncology, “Jinekolojik Onkoloji Derneği”
UICC	Union for International Cancer Control, “Uluslararası Kanser Kontrol Birliği”
VK�	Vücut Kitle İndeksi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo Numarası	Tablo Başlığı	Sayfa No
1	2014 Kanser Genom Atlası Projesi'nde Endometrium Kanserlerinde Mutasyon, Kopya Sayı Değişiklikleri ve Mikrosatellit İstabilite (MSI) Değerlendirilmesiyle Saptanan Dört Genomik Sınıflandırma	10
2	Entegre moleküler endometrial kanser sınıflandırması. Moleküler alt tip ve klinikopatolojik verilerin entegrasyonunda önerilen bir model	11
3	Endometrioid ve Müsinöz Karsinomların FIGO Derecelendirmesi	26
4	UICC/FIGO Sistemi ve AJCC TNM Sistemi Evrelemesi	38
5	İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan antikorlar	41
6	MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorlarının immünohistokimyasal değerlendirmesi	42
7	p53 antikorunun immünohistokimyasal değerlendirmesi	43
8	Tümör Lokalizasyonları Dağılımı	45
9	Tümör Evresi Dağılımı	46
10	Tümör Derecesi Dağılımı	46
11	Lenf Nodu Tutulumu Dağılımı	46

12	Myometrial İnvazyon Dağılımı	47
13	Tümör Çapı Dağılımı	47
14	TILs Skoru Dağılımı	47
15	Diğer Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı	49
16	MMR proteinleri antikorlarıyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirme sonuçları, olgu sayıları ve oranları	50
17	p53 antikoruyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirme	53
18	Yaş Grupları, MSI ve MSS Dağılımı	54
19	Histolojik Alt Tiplerin MSI ve MSS Dağılımı	55
20	EEK ve EEK Dışı Alt Tiplerin MSI ve MSS Dağılımı	56
21	Tümör Çapları, MSI ve MSS Dağılımı	56
22	Tümör Lokalizasyonları, MSI ve MSS Dağılımı	57
23	Tümör Evreleri, MSI ve MSS Dağılımı	57
24	Tümör Dereceleri, MSI ve MSS Dağılımı	58
25	Myometrial İnvazyon Durumu, MSI ve MSS Dağılımı	58
26	Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu (LVBİ) Durumu, MSI ve MSS Dağılımı	59
27	Perinöral İnvazyon (PNI) Durumu, MSI ve MSS Dağılımı	59
28	Skvamöz Diferansiasyon, MSI ve MSS Dağılımı	59
29	Müsinöz Diferansiasyon, MSI ve MSS Dağılımı	60
30	Serviks Tutulumu, MSI ve MSS Dağılımı	60
31	Lenf Nodu Tutulumu, MSI ve MSS Dağılımı	61
32	Serozal Tutulum, MSI ve MSS Dağılımı	61
33	Parametrial Tutulum, MSI ve MSS Dağılımı	62

34	Nekroz Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı	62
35	TILs Skoru, MSI ve MSS Dağılımı	62
36	Tümöre Komşu Endometriumda Adenomyozis Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı	63
37	Tümöre Komşu Endometriumda Atrofi Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı	63
38	Tümöre Komşu Endometriumda Endometrial Hiperplazi Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı	64
39	p53 Mutasyonu Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı	64
40	p53 Mutasyonu Varlığı, EEK ve EEK Dışı Histolojik Alt Tip Dağılımı	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şeklin Başlığı	Sayfa No
1	Korpus Uteri Kanserlerinin Dünyada İnsidans ve Mortalite Oranları Dağılımı	4
2	Endometrial kanserlerde histolojik alt tipler ile 2014 TCGA moleküler sınıflandırmasının ilişkisi	12
3	DNA-MMR gelişme modeli ve MSI-H olarak saptanan kolorektal karsinomlarda moleküler yollar	14
4	İnsan genomunun DNA alt tiplerine göre dizilere ayrılması	15
5	Atipisiz ve atipili hiperplazilerin histolojik özellikleri	19
6	Tip I endometrial karsinom (A) ve tip II endometrial karsinom (B) gelişiminde en sık saptanan genetik mutasyonlar	21
7	Endometriyal kanserlerin moleküler sınıflandırması için tanısal algoritma	22
8	Histerektomi materyaline önden bakış (A), arkadan bakış (B)	35
9	Histerektomi materyalinin açılması ve örneklenmesi	36
10	Olguların Yaş Grubu Dağılımı	44
11	Olguların Histolojik Alt Tip Dağılımı	45
12	TILs skorlaması yapılan olgulardan örnekler	48
13	İmmunohistokimyasal olarak MLH-1 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı	51
14	İmmunohistokimyasal olarak MSH-2 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı	51
15	İmmunohistokimyasal olarak MSH-6 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı	52
16	İmmunohistokimyasal olarak PMS-2 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı	52

17	İmmunohistokimyasal olarak heterojen ekspresyon	53
18	İmmunohistokimyasal olarak p53 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı	54



1. GİRİŞ

Endometrium kanserleri kadın genital sisteminin en sık invaziv kanseridir. Bu kanserler bir çok histolojik alt tipe sahip olup, kadınlarda deri kanserleri dışlandığında tüm invaziv kanserlerin %7'sini oluşturmaktadır. Dünya genelinde 2018 yılında 380.000 yeni endometrium kanseri olgusu saptanmış olup, 2019 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 61.880 yeni endometrial kanser tanısı konmuş ve 12.610 ölüm gerçekleşmiştir. Endometrium kanseri insidansı dünyada geniş farklılıklar göstermekle birlikte Kuzey Amerika ve Avrupa'da gelişmiş ülkelerde yüksek sıklıkta saptanırken, gelişmekte olan ülkelerde sıklığının dört-beş kat daha az olduğu bildirilmektedir (1,2).

Hastaların çoğunluğu postmenopozal dönemde olup, en sık 50-60 yaş arasında tanı almaktadır. En sık klinik başvuru anormal uterin kanama ile olmaktadır; böylece hastalık ilerlemeden erken evrede saptanabilmektedir (3,4). Özellikle yüksek dereceli tümörlerde serum CA-125 seviyelerinin artmış olması tanıda yardımcı olabilmektedir. Olguların %10'dan azında ise ekstrauterin yayılım mevcut olup, en az evre III olarak tanı alabilmektedir (5).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) endometrial kanser sınıflandırmasını 2020 yılında güncellemiştir. Endometrium kanserleri, korpus uteri kanserlerinin Avrupa'da %80'ini, ABD'de %90'dan fazlasını oluşturmaktadır. Endometrium kanserleri içinde ise endometrioid karsinom %70-75, seröz karsinom %10-15 ve endometrioid ile seröz karsinom birlikte izlenen mikst karsinomlar %5-10 oranlarıyla en sık görülen histolojik alt tipleri oluşturmaktadır (4,6).

1983'te Bokhman farklı metabolik ve endokrin mekanizmaların rol oynadığı Tip 1 ve Tip 2 olarak tanımlanan iki tip endometrium kanseri varlığını ortaya koymuştur. Bokhman'ın çalışması önemli bir kavramsal çatı oluştursa da günümüz pratiğinde yer almamıştır ve Tip 1 ile Tip 2'nin kendi içinde homojen olmadığı ve örtüşme göstermediği ortaya çıkmıştır (7).

Endometrium kanseri patogenezinde %80'den fazla olguda en güçlü risk faktörü olarak endojen ve eksojen östrojen maruziyeti rol oynasa da; çoğu sporadik gelişen endometrium kanseri olgularının %3-5'inde ailesel kanser öyküsü ile birlikte bulunan, otozomal dominant geçiş gösteren, erken yaşta çok sayıda kanserin eşlik ettiği bir

sendrom olan Lynch Sendromu (LS), diğer adıyla Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) ile ilişkili oluşu araştırılmaya değer kazandırmaktadır (4).

LS/HNPCC, Yanlış Eşleşme Onarım Mekanizması (MMR) genleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 ve EPCAM genlerinden birinde veya birden fazlasında mutasyon olması ve bunun sonucunda dMMR (Mismatch Repair Deficiency, “Mismatch onarım eksikliği”) görülmesiyle karakterizedir. MMR DNA replikasyonu sırasında oluşabilecek mikrosatellit mutasyonlarını onaran önemli bir mekanizmadır. Özellikle ailede kanser öyküsü veya LS/HNPCC düşündürülen histopatolojik bulgular saptanması ile birlikte 50 yaş öncesi endometrial kanser gelişimi varsa genetik inceleme yapılarak hasta ve hasta yakınları yeni gelişebilecek kanserlerden korunmaktadır. Bu mutasyona sahip hastaların, kanserin bulunduğu organdan bağımsız olarak son yıllarda bulunan önemli bir immunoterapi ajanı olan, PD-1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumaba yüksek duyarlılıkta olduğu bilinmektedir (3,8,9). LS/HNPCC saptanmış, henüz kanser gelişmemiş olgularda eğer çocuk istemi yoksa total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı profilaktik olarak önerilmektedir (3,8).

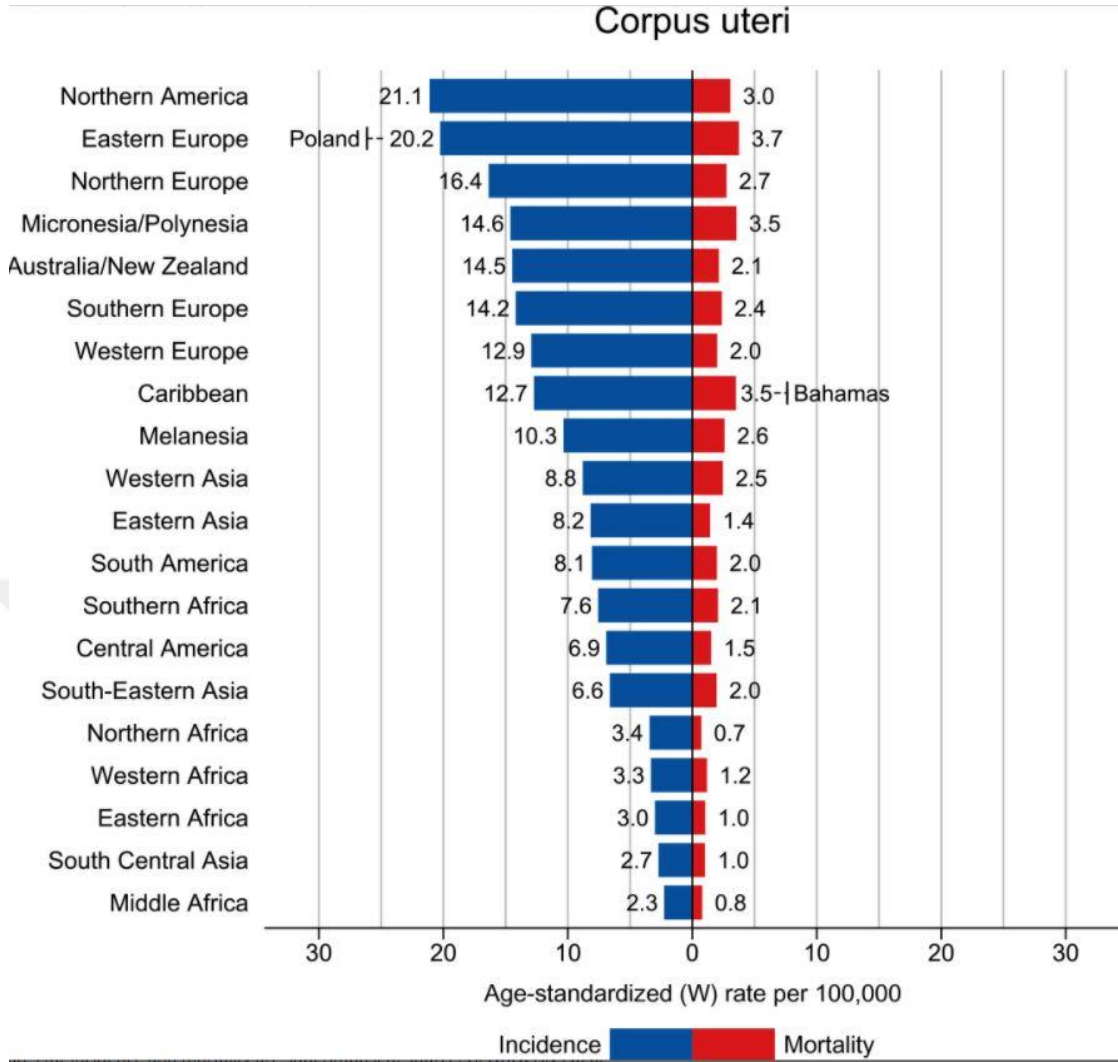
Biz bu çalışmada histerektomi materyallerinde endometrium karsinomu tanısı almış olgularda DNA tamirinden sorumlu MMR genleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorlarını immunohistokimyasal olarak uygulayarak mikrosatellit stabilite durumlarını değerlendirmeyi amaçladık. Bu yöntem ile bir veya birden fazla gene ait antikorla ekspresyon kaybının saptandığı olguları dMMR-H/MSI (Mismatch Repair Deficiency Probability High/Microsatellite Instable, “Yanlış Eşleşme Onarım Eksikliği Olasılığı Yüksek Olan/Mikrosatellit İnstabil”) gruba ve immunohistokimyasal olarak ekspresyon kaybının olmadığı olguları ise MSS (Microsatellite Stable, “Mikrosatellit Stabil”) gruba ayırdık. Bu iki gruptaki olguların yaş, tümör derecesi, tümör evresi, uterin tümör lokalizasyonu, lenf nodu metastazı, lenfovasküler boşluk invazyonu ve perinöral invazyon gibi klinikopatolojik özellikler ile ilişkisini istatistiksel yöntem ile değerlendirdik. Böylece endometrium kanseri tanısı alan olgularda kolay erişilebilir ve uygulanabilir bir yöntem olan immunohistokimyal yöntem ile MMR gen ekspresyonlarını değerlendirerek, jinekolojik onkoloji pratiğinde bu hastaların tanı, tedavi ve ameliyat sonrası yönetimi açısından yol gösterecek güncel bir yaklaşım sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Korpus uteri kanserleri IARC tarafından Mart 2021’de yayınlanan GLOBOCAN 2020 verilerine göre, dünyada tanı alan en sık altıncı kanser tipi olup, kadınlarda tanı almış tüm kanser olguları içerisinde oranı %5,9’dur. Bu verilere göre yılda 417.320 kişi korpus uteri kanseri tanısı almış, 97.370 kişi ise kanserden hayatını kaybetmiştir. Dünyadaki tüm bölgelerde -Doğu Avrupa’da Polonya ve Karayipler’de Bahamalar hariç- korpus uteri kanserlerinin insidansı ve mortalitesi **Şekil 1**’de gösterilmiştir (10).

Türkiye’de ise 2020’de 5.918 adet korpus uteri kanseri saptanmış olup, tüm kanserler içinde %2,5 oranıyla en sık gözlenen kanserler arasında sekizinci sırada yer almaktadır. Türkiye’de tüm kanserler içinde %1,3 mortalite oranıyla 1.589 kişi bu kanser nedeniyle hayatını kaybetmiştir (10,11). 2021 yılında Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü’nün en son yayınlamış olduğu Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre ülkemizde kadınlarda en sık görülen 10 kanserin yaşa göre standardize edilmiş hızlarının hesaplandığı tabloda 100.000’de 10,7 oranıyla meme, tiroid, kolorektal, trakea/bronş/akciğer kanserlerinden sonra uterin korpus kanserleri 5. sırada bulunmaktadır. 50-69 yaş grubunda ise kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 100.000’de 8,1’lik oranıyla uterin korpus kanserleri meme, tiroid ve kolorektal kanserlerden sonra 4. sıraya yükselmektedir (12).



Şekil 1: Korpus Uteri Kanserlerinin Dünyada İnsidans ve Mortalite Oranları Dağılımı

Dünyada gelişmiş ülkelerde nüfusun yaşlanması ve artan obezite oranları nedeniyle endometrium kanseri insidansı özellikle yüksek seyretmektedir ve insidans oranı dünyadaki en yüksek olan ülkelere biri de ABD'dir (10). ABD'de endometrium kanseri yaklaşık olarak tüm kanserlerin %3,5'ini oluşturur ve tüm ölümlerin %2'sinden sorumludur. ABD'deki kadınlarda gözlenen en sık jinekolojik kanserdir ve tüm kanserler içinde dördüncü sırada yer almaktadır. ABD'de yaşa bağlı endometrium kanseri insidansı yıllık 100.000'de 26 olgu olup, ölüm oranı 100.000'de 4,6'ya ulaşmıştır. Uterin kanserler 55 yaş ile 85 yaş arası postmenopozal kadınların tipik kanseridir. Hastaların %5'inden azı 40 yaş altındadır. ABD'de uterin kanser

insidansı 60-74 yaş arası için 100.000’de 90 olup, bu yaş grubu içinde en yüksek sıklıkta olan 65-69 yaş arası için 100.000’de 108,4’e kadar yükselmektedir (13).

Avrupa kıtasına baktığımızda ise endometrium kanser insidansı 2018’de 121.578 olgu olup, 29.638 kişi endometrium kanseri nedeniyle hayatını kaybetmiştir. 2015 yılında yayınlanan EURO CARE-5 çalışmasına göre 2000-2007 yılları arasında Avrupa’da 64.886 korpus uteri kanseri olgusu tanı almış olup, 5 yıllık sağkalım oranı %75,5’dir. Bu hastalarda 5 yıllık sağ kalım oranı Doğu Avrupa’da %72,9 iken, Kuzey Avrupa’da ise %83,2 oranına ulaşmaktadır; bunun nedeni olarak sosyoekonomik farklılıklar, tedavi imkanları ve hastaların tedaviye erişimleri gibi faktörler gösterilmiştir (14).

2.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Endometrial kanser etiyolojisinde genotipik ve fenotipik risk faktörleri bulunmaktadır. Reprodüktif, menstrual ve medikal komorbiditeler hastaların endometrium kanserine yakalanma riskini azaltabilir veya arttırabilirler (15).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ) ≥ 30 kg/m² olan kadınlarda endometrium kanseri gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (16).

Meme kanseri nedeniyle östrojen reseptör blokörü tamoksifen kullanan hastalarda invaziv endometrium kanseri geliştirme riskinin 50 yaş üstünde 2,53 kat arttığı, 49 yaş ve altı grupta ise 1,21 kat arttığı saptanmıştır. Çoğu rehberde 2-3 yıllık tamoksifen kullanımı sonrası özellikle postmenopozal hastalarda aromataz inhibitörü ilaçlara geçilmesi önerildiğinden, ilerleyen yıllarda tamoksifen kullanan kadınlarda endometrium kanseri insidansının düşmesi beklenmektedir (17).

Erken yaşta menarş ve geç yaşta menapoz gibi cinsel aktif dönemde östrojen maruziyetini arttıran durumlar ve siroz gibi östrojen salgılanmasını arttıran hastalıklar da endometrium kanseri etiyolojisinde azımsanmayacak bir yer tutmaktadır. Ayrıca korpus uteri karsinomlarıyla obezite, diyabet, infertilite ve nulliparite gibi spesifik faktörler ilişkili bulunmuş olsa da, kolon karsinomlarıyla birlikte endometrium ve

over karsinomu riskinin de artmış olduğu LS/HNPCC örneğindeki gibi, çok sayıda moleküler ve genetik faktörler de risk faktörleri içinde yer almaktadır (18).

2.2.1. Karşılanmamış Östrojen Maruziyeti

En sık sebeplerden biri anovulasyondur ve buna bağılı gelişen korpus luteum yokluğu sonucu progesteron salgılanmamasına bağılı sürekli karşılanmamış östrojen maruziyeti gelişmektedir. Erken yaşta menarş ve geç yaşta menapoz, granüloza hücreli tümör gibi östrojen salgılayan ovaryan tümörler, siroz gibi endojen östrojen artışına sebep olan hastalıklar kadınlarda endometrium kanseri gelişme riskini arttırmırlar. Menopoz sonrası tek başına oral östrojen kullanan hastalarda endometrium kanseri riskinin 2-12 kat arttığı saptanmıştır. Meme kanserine sahip hastalarda ise tamoksifen kullanımına bağılı endometrium kanseri riski yaşa bağılı değışmekle birlikte, üç kata kadar arttığı bilinmektedir. Tamoksifene bağılı kanserlerin çoğunluğu endometrioid histolojiye sahip, düşük derecede ve erken evrede olsa da, yüksek dereceli tümörler ve sarkomlar da saptanabilmektedir (15,16,19). Menopoz sonrası düzenli oral östrojen veya sentetik progestin kullanan kadınlarda endometrial kanser riskinin azaldığı, dönemler halinde oral östrojen ile birlikte sentetik veya doğal progestin kullanan kadınlarda ise endometrial kanser riskinin arttığı saptanmıştır. Ayrıca düzenli olarak oral östrojenle birlikte sentetik progestin kullanan kadınlarda da endometrium kanseri riskinin arttığı, bunun da progestin dozuna ve kullanma sıklığına bağılı olduğu ortaya konmuştur. Menopoz sonrası eğer uterus intakt ise kesinlikle riski en yüksek tedavi olarak tek başına östrojen verilmesinden kaçınmak gereklidir (19).

2.2.2. Obezite ve Diyabetes Mellitus

Obezite, bazı kaynaklarda ideal kilodan yaklaşık 22-23 kilogram (50 pound) fazla ağırlığa sahip olma, bazı kaynaklarda ise $VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanmaktadır (15,18). Obezite ve diyabetes mellitus (DM) iki önemli etiyolojik

etken olarak, ortak patofizyolojik mekanizmalar ile hiperinsülinemi ve insülin direncine bağlı nedenlerle endometrium kanseri riskini arttırmaktadır. Adölesan dönemde ve gençlikte çok kilolu ($VKİ=25-29,9 \text{ kg/m}^2$) veya obez ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$) olmak, endometrial kanser riskini arttıran en güçlü faktörlerden biridir. İnsülin direncini takiben gelişen hiperinsülinemi durumu sadece endometrial kanser değil, ayrıca bir çok kanserle de ilişkili bulunmuştur. Endometrium hücrelerindeki reseptörlerin de insülin ile yüksek bağlanma afinitesi olduğu saptanmıştır. Ayrıca obezite ve DM hastalıklarıyla gelişen hipergliseminin de endometrium kanseri gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu ve tümör büyümesinde etkili olduğu gösterilmiştir (20).

Obezitede vücuttaki yağ oranı artışının da getirdiği endojen östrojen artışıyla birlikte periferik olarak androstenedionun östrona dönüşümü tetiklenmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalarda endometrium kanserinden ölüm için hesaplanan rölatif risk VKİ ile birlikte yükselmektedir. Yapılan prospektif çalışmaların gösterdiği üzere erken evre endometrium kanserlerinin %70'e yakını obez kadınlarda saptanmıştır. Obez endometrial kanser hastaları medikal komorbiditeler nedeniyle daha yüksek mortalite oranına sahiptir. Endometrium kanseri tanısı başta olmak üzere tüm kanserlerin tanısını almış obez hastaların ameliyat sonrası ölüm için hesaplanan rölatif riski, hayatında hiç kanser tanısı almamış olan obez hastalara göre daha yüksektir (15,16).

Tip 2 DM hastası olan kadınlar toplumun geneliyle kıyaslandığında endometrium kanseri insidansında 1,97 kat artış saptanmıştır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, tip 2 DM hastalığına giden yolların taşlarını döşeyen en önemli etkenlerdir. Her ikisi de direkt mitojenik etkiyle ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerindeki azalışla birlikte endojen östrojen seviyelerindeki artışı tetiklemektedir. Bu değişiklikler endometrium hücrelerindeki reseptörlerin insüline olan affinitesini arttırarak endometrium kanseri gelişimine neden olmaktadır (21). Bu risk artışı hastaların coğrafi bölge değişiklikleri, çalışma dizaynı ve tip 1 veya 2 DM olduğu farketmeksizin, bağımsız bir endometrial kanser risk faktörü olarak diyabetin kabul edilmesini beraberinde getirmiştir. Bu konuda yapılan tedaviye yönelik çalışmalarda glukoz seviyelerini düşüren tedavilerin endometrial kanser riskini azalttığı gösterildiği gibi, tam tersi sonuçlar da elde edilmiştir. Son olarak 2021 yılında

Litvanya’da 77.708 kadınla yapılan bir çalışmada diyabet tanısının üzerinden 10 yıldan fazla geçen kadınlar en yüksek riskli grup olarak belirlenmiş olup, bu kadınların aldığı tedaviler karşılaştırıldığında, sadece insülin kullanan grup haricinde, tüm glukoz düşürücü tedavilerin endometrial kanser riskini anlamlı derecede arttırdığı saptanmıştır (20).

2.2.3. Diyet

Diyetin obeziteden bağımsız bir faktör olarak endometrium kanseri etiyolojisinde rol oynadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konuda daha önce yapılan çalışmalarda sebze, meyve, tahıllı gıdalar, balık, kahve, süt ve süt ürünleri tüketiminin endometrium kanseri gelişimi ile ters orantılı olduğu; bazı çalışmalarda ise balık ve kırmızı et tüketiminin endometrium kanseri gelişimiyle doğru orantılı olduğu gösterilmiştir (22). Günde bir porsiyon kırmızı et tüketiminin endometrium kanseri gelişimi riskini arttırdığı; sebze, tahıllı gıdalar yemenin ve kahve içmenin ise endometrium kanser riskini azalttığı saptanmıştır (22).

Beş farklı beslenme tipinin karşılaştırıldığı ayrı bir çalışmada ise süt, peynir, tatlılar ve ciğerden zengin ‘Batı tipi beslenme’ ve balık, kırmızı et, yumurta ve ayçiçek yağından zengin ‘Hayvansal gıdalar ve poliansatüre yağlardan zengin beslenme’ gruplarında endometrium kanseri riskinin artmış olduğu; bu tip beslenme tiplerinin obez kadınlarda anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptanmıştır. Araştırmaya konu olan diğer beslenme tiplerinden meyve, sebze ve zeytinyağlılardan oluşan ‘Vitaminler ve lifler’, ‘Karbonhidrat zengin’ ve ‘Diğer yağlar’ gruplarında ise endometrium kanseri riski ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (23).

2.2.4. Doğum Sıklığı ve Emzirme

En az bir kez hamile kalmış, yani pariteye sahip kadınlar ile hiç hamile kalmamış, yani nullipar kadınlar karşılaştırıldığında hamilelik dönemindeki hormonal değişikliklere, özellikle de yüksek miktarda progesteron salgılanmasına bağlı olarak,

pariteye sahip kadınlarda nullipar kadınlara kıyasla endometrial kanser riskinin %40 oranında daha az olduğu gösterilmiştir (21).

2013 yılında yapılan bir meta-analizde ise doğum sıklıkları 1,2,3 ve 4 veya 4'ten fazla doğum şeklinde dört ayrı kategori nulliparite ile karşılaştırıldığında, Tip 1 endometrium kanserleri için hesaplanan tahmini rölatif risk doğum sıklığı arttıkça sırasıyla 0,74, 0,67, 0,56 ve 0,40 olarak ciddi azalma göstermektedir. Yine aynı meta-analiz çalışmasında Tip 2 endometrium kanserleri için hesaplanan tahmini rölatif risk sırasıyla 0,84, 0,67, 0,56 ve 0,54 olarak belirtilmiştir (24).

Doğum sonrasında en az bir kez emzirmiş kadınlarda östrojen seviyelerinin ve ovulasyonun baskılanmasına bağlı olarak endometrial kanser riski, doğum sonrasında hiç emzirmemiş kadınlara kıyasla %11 oranında düşüş göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olan ideal emzirme süresi en az 6 ay olarak saptanmış olmakla birlikte, emzirme süresi 36 ay ve daha fazla oldukça endometrial kanser riski %42'ye varan oranlarda düşmektedir (25).

2.2.5. Moleküler-Genetik Faktörler

2.2.5.1. Güncel Moleküler Çalışmalar ve Genomik Sınıflandırma

2014 Kanser Genom Atlası (TCGA) Projesi'nde 373 endometrium kanseriyle yapılan çalışmada bu kanserlerin genomik, transkriptomik ve proteomik özellikleri doku dizilimi ve DNA sequencing (dizileme) teknolojileri ile ortaya konulmuştur. En sık histolojik alt tipler olan endometrioid (n=307), seröz (n=53) ve mikst endometrioid/seröz (n=13) olgular çalışılmıştır (26,27). Böylece bu çalışmayla endometrium kanserlerinde moleküler sınıflandırma ile konvansiyonel patolojik değerlendirmenin entegrasyonuna dair ilk adımlar atılmış olduğu ifade edilmiştir (7). Çalışmanın sonucunda **Tablo 1**'de belirtildiği üzere; POLE (DNA Polimeraz Epsilon)-Ultramutasyonlu, MSI-Hipermutasyonlu, Kopya Sayısı Düşük-MSS-p53 Normal/Wild ve Kopya Sayısı Yüksek-p53 Anormal/Mutant olmak üzere 4 adet

genomik alt grup ve bunlarla ilişkili genetik mutasyonlar ile histolojik özellikler tanımlanmıştır (26,28).

Tablo 1: 2014 Kanser Genom Atlası Projesi’nde Endometrium Kanserlerinde Mutasyon, Kopya Sayı Değişiklikleri ve Mikrosatellit İnstabilite (MSI) Değerlendirilmesiyle Saptanan Dört Genomik Sınıflandırma

	POLE (ultramutated)	MSI (hypermutated)	Copy-number low (endometrioid)	Copy-number high (serous-like)
Copy-number aberrations	Low	Low	Low	High
MSI/MLH1 methylation	Mixed MSI high, low, stable	MSI high	MSI stable	MSI stable
Mutation rate	Very high (232×10^{-4} mutations/Mb)	High (18×10^{-4} mutations/Mb)	Low (2.9×10^{-4} mutations/Mb)	Low (2.3×10^{-4} mutations/Mb)
Genes commonly mutated (prevalence)	POLE (100%) PTEN (94%) PIK3CA (71%) PIK3R1 (65%) FBXW7 (82%) ARID1A (76%) KRAS (53%) ARID5B (47%)	PTEN (88%) RPL22 (37%) KRAS (35%) PIK3CA (54%) PIK3R1 (40%) ARID1A (37%)	PTEN (77%) CTNNB1 (52%) PIK3CA (53%) PIK3R1 (33%) ARID1A (42%)	TP53 (92%) PPP2R1A (22%) PIK3CA (47%)
Histological type	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous, endometrioid, and mixed serous and endometrioid
Tumour grade	Mixed (grades 1-3)	Mixed (grades 1-3)	Grades 1 and 2	Grade 3
Progression-free survival	Good	Intermediate	Intermediate	Poor

The four genomic classes were identified by The Cancer Genome Atlas Network²¹ by combining information on mutations, copy-number aberrations, and microsatellite instability. General characteristics of the genomic classes are shown. Mb=megabase. MSI=microsatellite instability.

POLE mutant grup en iyi prognoza sahip iken, kopya sayısı yüksek-p53 anormal grup en kötü prognostik grubu oluşturmaktadır. Genomik sınıflandırmanın uygulandığı en geniş çalışmalardan biri olan PORTEC-4A klinik çalışmasında POLE mutant grupta lokal nüksler izlenmezken, p53 anormal grup ile Kopya Sayısı Düşük, yani NSMP (No Spesifik Molecular Profile, “Spesifik Moleküler Profili Olmayan”) grup karşılaştırıldığında lokal nüks riski daha yüksek olarak izlenmiştir. Her iki grupta da moleküler sınıflandırmanın bağımsız prognostik anlamlılık gösterdiği saptanmıştır (7,28,29). Lenfovasküler invazyon ve tümör evresi gibi güncel klinikopatolojik prognostik değişkenlerle birlikte değerlendirildiğinde bu çalışmanın önemi daha da yükselmektedir. Elde edilen bulguların özellikle orta ve yüksek riskli endometrial kanser hastalarında daha güçlü olduğu izlenmektedir. Buna göre orta ve yüksek risk grubundaki endometrial kanser hastalarındaki tanı ve tedavi algoritmaları şekillenmektedir (7,30,31). Grade 3 endometrial karsinomlardaki prognostik faktörlerin incelendiği çok merkezli bir çalışmada, grade 3 endometrioid kanserli 381 hastanın ameliyat materyalleri moleküler sınıflama ile incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda bu yüksek riskli tümörlerin homojen bir grup olmadığı ortaya çıkmıştır. Bu çalışmada grade 3 endometrioid kanserlerin moleküler olarak dağılımına

bakıldığında %12,9 POLE mutant, %36,2 MSI gösteren, %30,2 NSMP ve %20,7 p53 anormal tümör olduğu saptanmıştır. Hastaların sağkalımlarına baktığımızda ise 5 yıllık sağkalımın POLE mutant grupta %96, MSI grupta %77, NSMP grupta %64 ve p53 anormal grupta %47 oranlarında olduğu bildirilmiştir (32).

POLE mutant kanserler yaygın immün infiltrasyon, yani tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) ile karakterizedir ve bu immün yanıtın varlığı bu kanserlerin iyi prognozlu oluşuyla ilişkili görünmektedir. Ancak bu gruptaki çok az sayıda olguda ileri evre kanser varlığı ve metastaz bildirilmiştir (33,34). Yine yapılan çalışmalarda MSI saptanan grupta da immün yanıt yaygın şekilde saptanmış olup, bu olgulara uygulanan ilk immunoterapi tedavilerinde umut verici sonuçlar alınmıştır (33–35).

Böylece bu çalışmayla genomik sınıfların birbirleri ve histolojik alt tipler ile ilişkisi net bir şekilde ortaya konmuştur. Bu genomik alt tiplerin tüm uterin kanserlere uyarlanabileceği farklı tanısal algoritmalar üzerinde çalışılmaktadır. Özellikle Vancouver ve PORTEC-4A çalışma grupları, takip verileri de bulunan geniş kohort çalışmaları ile moleküler sınıflamanın prognostik değerini kanıtlamıştır (7,27,36).

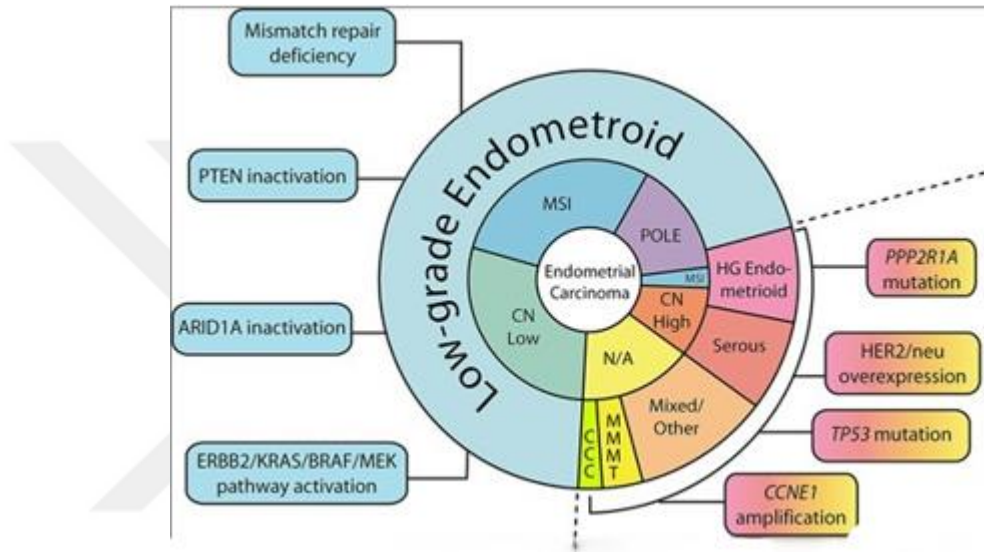
Tablo 2'de moleküler sınıflandırma ile klinikopatolojik verilerin entegrasyonu ile oluşturulan risk gruplarına göre ameliyat ve ameliyat sonrası tedavi yöntemleri ve takip sürelerinin belirlenmesi için önerilen model gösterilmiştir (37).

Tablo 2. Entegre moleküler endometrial kanser sınıflandırması. Moleküler alt tip ve klinikopatolojik verilerin entegrasyonunda önerilen bir model

Clinicopathological features Age, stage, grade, LVSI	Mol Class 1 POLE mutant (i.e. POLE/EDM)	Mol Class 2 MMRd (i.e. MSI)	Mol Class 3 NSMP (i.e. p53 wt)	Mol Class 4 p53 aberrant (i.e. p53 abn, p53-mutant)
Preoperative Low grade High grade	<u>Surgery</u>		Urgency and extent	
Stage I-II Low risk Intermediate risk High risk Stage III-IV	<u>Adjuvant treatment</u>		VBT/ EBT/ chemotherapy/ none	
	<u>Surveillance</u>		3 months/ 6 months/ annual/discharge	
Recurrent disease	<u>Targeted therapy</u>		Checkpoint inhibitors/ small molecules/ PARPi/ hormonal treatment/ mTOR inhibition	

2.2.5.2. Genetik Mutasyonlar

Endometrium kanserleriyle ilişkisi saptanan genetik mutasyonlar arasında en sık saptananlar tümör baskılayıcı genlerden PTEN, TP53, KRAS ve PIK3CA mutasyonları ile ERBB2 (HER2/neu), EGFR ve p16 overekspresyonlarıdır (2). Endometrium karsinomlarında genetik sinyal yolları mutasyonları ve moleküler sınıflandırmanın özeti **Şekil 2**'de gösterilmiştir (38).



CCC: Berrak Hücreli Karsinom, 'Clear Cell Carcinoma'; CN: Kopya Sayısı, 'Copy Number'; HG: Yüksek Derece, 'High Grade'; LG: Düşük Derece, 'Low Grade'; MMT: Karsinosarkom (Malign Mikst Müllerian Tümör), 'Malignant Mixed Mullerian Tumor'; MSI: Microsatellite Instability, 'Microsatellite instability'; NA: Uygulanmamış, 'Not Applicable'.

Şekil 2. Endometrial kanserlerde histolojik alt tipler ile 2014 TCGA moleküler sınıflandırmasının ilişkisi. Dış çemberde endometrium karsinomunun histolojik tipleri bulunuyor. İç çemberde 2014 TCGA moleküler sınıflandırmasında tanımlanan alt gruplar bulunuyor: *POLE* Ultramutasyonlu Grup, MSI Hipermutasyonlu Grup, Kopya Sayısı Düşük ve Kopya Sayısı Yüksek gruplar. 2014 TCGA çalışması berrak hücreli karsinom, mikst karsinom ve karsinosarkom olgularını moleküler sınıflamaya katmamıştır. En dışta ok ile gösterilen kutularda çeşitli genetik sinyal yolları sıralanmıştır.

Özellikle Tip 2 endometrial karsinomlarda TP53 mutasyonlarının %90'dan fazla olguda hem invaziv, hem endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) alanlarında saptanmış olması, TP53'ün karsinogenezin erken evresinde rolü olduğunu

düşündürmektedir. ERBB2 (HER2/neu) overekspresyonu da özellikle tip 2 endometrial karsinomlarda saptanmış olup, seröz karsinomlarda %20-30 oranında overekspresyonu izlenmektedir (2,13,37). İmmunohistokimyasal olarak endometrial küretaj materyallerinde HER2/neu pozitifliğinin endometrioid olmayan histolojik tipleri ve yüksek proliferatif aktiviteyi saptamada faydalı olduğu gösterilmiştir. Histerektomi sonrası platin bazlı adjuvan kemoterapiye dirençli, yüksek dereceli ve evreli veya nüks eden olgularda HER2/neu monoklonal antikoru olan trastuzumab tedavisi uygulandığında daha iyi bir sağkalım ve prognoz elde edildiği birden çok çalışmada rapor edilmiştir (31,39–41).

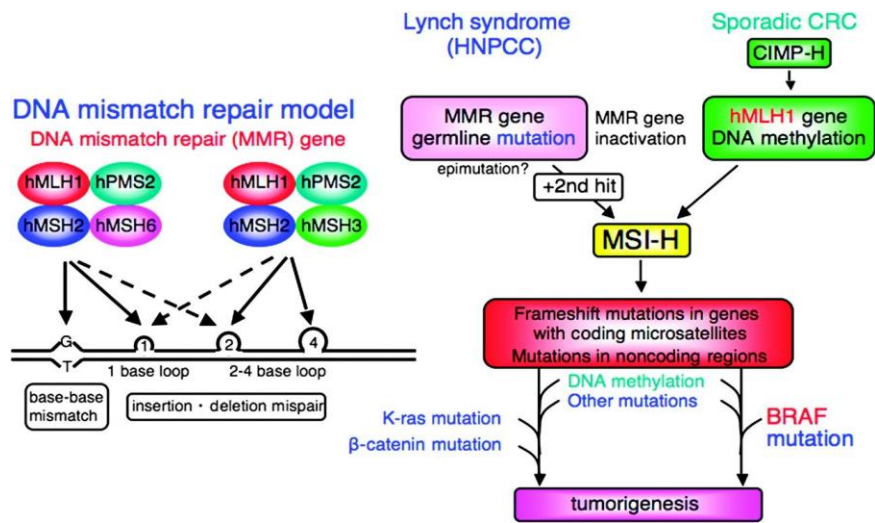
PTEN kanser baskılayıcı genindeki inaktivasyon karsinogenezin erken evresinde rol alan mutasyon olup, bu mutasyon PI3K-AKT-mTOR sinyal yolağında aktivasyona sebep olur ve endometrioid karsinomların %30-80'inden sorumludur. PTEN inaktivasyonu MSI-Hipermutasyonlu grupta ve NSMP grubunda %88 ve %77 gibi yüksek oranlarda sorumlu bulunmuştur (13,37). PTEN tümör baskılayıcı geninde mutasyonu sonucu oluşan Cowden Sendromu'nda endometrial kanser riski hayat boyu %13-20 olup, bu hastalarda genel nüfusa oranla kanser riski 5 kat artmaktadır. KRAS mutasyonları da PI3K/AKT sinyal yolunu stimüle ederek endometrioid tip karsinomların %25'inde bulunmaktadır. PI3K katalitik alt ünitesini kodlayan onkogen olan PIK3CA mutasyonları endometrioid tip karsinomların yaklaşık olarak %40'ından sorumludur. Bu mutasyon atipili endometrial hiperplazilerde nadiren saptandığı halde, maligniteye dönüşümde rol oynadığı düşünülmektedir (2,13,31).

Endometrioid karsinomlar sıklıkla endometriozis hastalığına sahip kadınlarda, endometriozis alanlarında veya komşu alanlarda saptanabilmektedir. Endometriozis ilişkili adenokarsinomların 1/3'ü kromatin yapısını düzenleyen ARID1A (Baf250a) tümör baskılayıcı genindeki mutasyon ile ilişkilidir (1,2). Henüz açıklanamayan mekanizmalar ile ARID1A fonksiyon kaybı PI3K/AKT sinyal yolunu stimüle ederek erken onkojenik değişikliklere yol açmaktadır. Düşük dereceli endometrioid karsinomların %40'ında ARID1A mutasyonu saptanmıştır (42). Skuamöz differansiasyon gösteren endometrioid karsinomların %65'inde Beta-katenin mutasyonu, seröz tip endometrial karsinomların %86 gibi ciddi bir oranında ise p53 mutasyonu saptanmaktadır. Bir başka nadir tanı alan alt tip olan berrak hücreli endometrial karsinomların %30'unda ARID1A (Baf250a) inaktivasyonu

saptanmaktadır ki; bu oran daha önceki çalışmalarda yüksek ilişkisi saptanan p53 mutasyonu oranlarından çok daha fazladır (1,2).

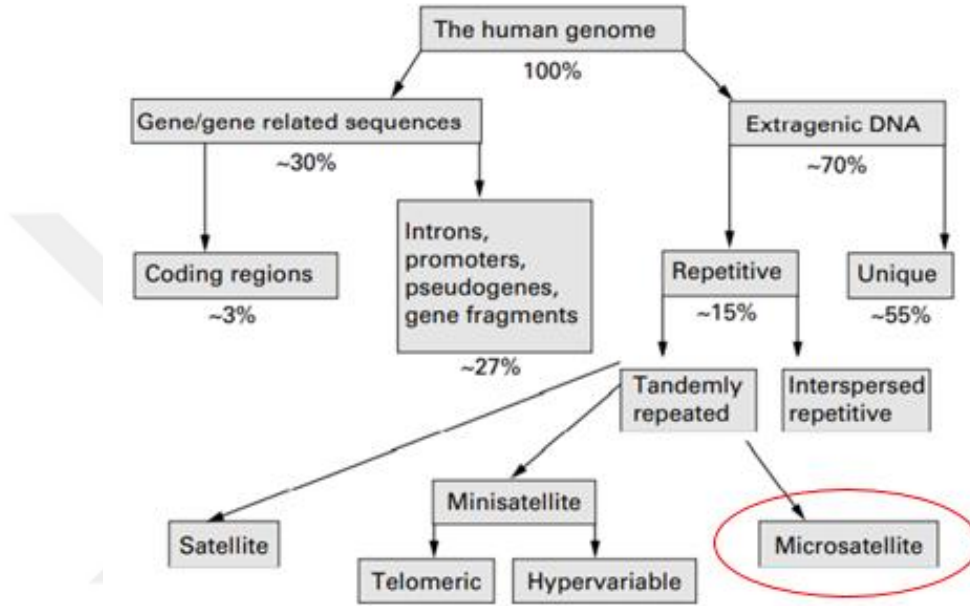
2.2.5.3. Mikrosatellit İnstabilite ve Lynch Sendromu/Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (LS/HNPCC)

Lynch Sendromu, diğer adıyla Hereditör Non-Polipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC), MMR genlerinde mutasyon olması ve sonucunda MSI görülmesiyle karakterizedir. MMR replikasyon sırasında oluşabilecek mikrosatellit mutasyonlarını onaran önemli bir mekanizmadır. Memeli MMR mekanizmasında çalışan genleri kodlayan dokuz protein bulunmaktadır (MLH-1, MLH-3, PMS-1, PMS-2, MSH-2, MSH-3, MSH-4, MSH-5 ve MSH-6) (43). Bu mekanizmada MLH-1 (MutL homolog 1), MSH-2 (MutS homolog 2), MSH-6 (MutS homolog 6) ve PMS-2 (Postmeiotic segregation increased 2) ön plana çıkmaktadır. Hücre büyümesi veya hücre yaşamının sürdürülmesinde rolleri olabilen bu genlerin aktivasyonu/inaktivasyonu sonucu oluşan mutasyonlar ile gerçekleşen MSI çok basamaklı bir karsinogenez mekanizmasıdır (44). MSI olan tümörler tüm kanserlerin %2-4'ünü oluşturmaktadır. Bu tümörler MSS olan tümörlere göre 10-100 kat daha fazla mutasyon eğilimine sahiptir (45). **Şekil 3**'te kolorektal karsinomlarda saptanan bu mutasyonlar gösterilmiştir (44).



Şekil 3. DNA-MMR gelişme modeli ve MSI-H olarak saptanan kolorektal karsinomlarda moleküler yollar

Mikrosatellitler insan genomunun %70'ini oluşturan ekstrasjenik DNA grubunun %15'ini oluşturan 'tekrarlı genler' arasında, 'ardışık tekrarlayanlar' grubunda yer almaktadır (**Şekil 4**) (46). Mikrosatellitler adli tıp araştırmalarında ve babalık testi uygulamalarında da yaygın olarak kullanılabilir; çünkü mikrosatellitler polimorfiktirler ve DNA'nın kodlama yapan ve yapmayan bölgelerinde saptanabilir (47).



Şekil 4. İnsan genomunun DNA alt tiplerine göre dizilere ayrılması

Mikrosatellitler ilk olarak kolon kanserinde 1993 yılında gösterilmeleri ile birlikte kanserlerin erken saptanmasında kullanılabilecek bir biyobelirteç olarak yaygın olarak çalışılmaya başlanmıştır (46,48,49). Bu tekrar dizileri, yani mikrosatellitler mononükleotid, dinükleotid veya daha yüksek sayıda nükleotidden oluşabilmektedir ve bu tekrarlardan oluşan hücre DNA adacıkları, DNA replikasyonu sırasında iplikçik kayması, yeni DNA iplikçğine nükleotid eklenmesi veya nükleotid silinmesi sonucunda biriken mutasyonlara (hipermutasyon) neden olabilmektedir (46,50). LS/HNPCC olan kolon kanserleri incelendiğinde mutasyonların %90'ında Poli-A, Poli-T, CA ve GC gibi genomik tekrar dizileri, yani mikrosatellitler ortaya konmuştur (51). Bu mutasyonlar sonucu dMMR olan olgularda, hücrelerdeki mutasyon sonucu anormal proteinler üretilmektedir ve bunlar immün sistem tarafından yabancı olarak kabul edilmektedir. Bu mutasyona sahip hastaların, kanserin bulunduğu organdan bağımsız olarak son yıllarda bulunan önemli bir immunoterapi ajanı olan,

PD-1 inhibitörü pembrolizumaba yüksek duyarlılıkta olduğu bilinmektedir (3,8,9,47,52). Pembrolizumab insan monoklonal IgG4 kappa antikoru olup T lenfositler üzerinde bulunan programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1)'e bağlanır ve PD-1 ile tümör hücresi üzerinde bulunan PD-L1 ve PD-L2 ligandlarının bağlanmasını engeller. Böylece T hücrelerinin inaktivasyonunu önleyerek immün sistemin tümöre cevabının arttırılması hedeflenmektedir (53). Endometrium kansinimleri gibi solid kanserlerde tedavi sonrası nüks eden ve ileri evre hastalar için umut verici bir tedavi yöntemi olarak PD-1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumab için FDA (Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi, 'U.S. Food and Drug Administration') tarafından 'hızlandırılmış doku tipi agnostik onay' verilmiştir. Bunlarla birlikte antianjiogenik ilaçlardan tirozin kinaz inhibitörü lenvatinib ve anti-VEGF olan bevacizumabın da son yıllarda kombine tedavi şeklinde denendiği bilinmektedir; ancak henüz onay almamıştır (45,54).

dMMR olguları taramak için yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar, hücrelerdeki bu proteinlerin her zaman heterodimer kompleksleri şeklinde olduğunu göstermiştir. MLH-1 ve MSH-2 zorunlu olarak ayrı durmaktadırlar. MLH-1 ile PMS-2, PMS-1 veya MLH-3 heterodimer kompleksi oluşturarak MutL α , MutL β veya MutL γ ortaya çıkmaktadır. MSH-2 ise MSH-6 ve MSH-3 ile heterodimer kompleksi oluşturarak MutS α veya MutS β 'yi ortaya çıkarmaktadır. Eğer MLH-1 ve/veya MSH-2'de bir protein kaybı olursa eşlik eden proteinlerde de kayıp olabilmektedir (55). Bu nedenle bazı çalışmalarda MLH-1 ve MSH-2 antikorlarına bakıldığı ve bu şekilde değerlendirilen olguların dMMR olma olasılığı yüksek (dMMR-H) saptanma sensitivitesi %80-100 olarak bulunmuştur. İmmunohistokimyasal olarak en az bir proteinde ekspresyon kaybı olması, Lynch Sendromu olasılığının yüksek olduğuna işaret etmektedir; ancak immünohistokimyasal uygulama kesin tanı yöntemi değildir. Bu nedenle olguda ekspresyon kaybı saptanan gen için dizileme, delesyon/duplikasyon testi gibi mutasyon analizlerinin yapılması önerilmektedir (56–59).

MSH-2 metilasyonuna ve dolayısıyla MSH-2 ve MSH-6 ekspresyon kaybına da öncülük eden EPCAM geninde delesyon olması da dMMR oluşturan durumlardan biridir; ancak MLPA (çoklu ligasyon bağımlı prob amplifikasyonu, 'multiplex ligation-dependent probe amplification') gibi daha maliyetli, her merkezde bulunamayacak moleküler tanı yöntemleri gerektirmektedir (60).

Endometrium kanserlerine özel bir yöntem olmadığından dolayı endometrium kanserlerini immunohistokimyasal olarak taramak için PMS-2 ve MSH-6 antikorlarında ekspresyon kaybı araştırılmasıyla MSI saptanan çalışmalar da vardır (60,61). Özellikle endometrium kanserlerinde moleküler alt tiplerin ve dMMR'nin saptanmasının klinikopatolojik öneminin araştırıldığı çalışmalarda ABD'deki Ulusal Kanser Enstitüsü'nün önerileri doğrultusunda dört ayrı gene ait antikör (anti MLH-1, anti MSH-2, anti MSH-6 ve anti PMS-2) ile immunohistokimyasal değerlendirilme yapılmaktadır. Bu çalışmalar sonucunda endometrium kanserlerinin yaklaşık %30'unda en az bir MMR proteininde immunohistokimyasal ekspresyon kaybı olduğu ortaya konmuştur. Bu hastalarda platin bazlı kemoterapiye bağlı yanıtın azaldığı, %50 oranında hastalığın nüks etme riskinin olduğu ve nüks olmaksızın sağ kalım oranlarının düştüğü saptanmıştır (62–64).

Endometrium kanserlerinde somatik mutasyonlara bağlı MSI saptanan hasta sayıları gün geçtikçe artmaktadır, bu durum da en sık olarak MLH-1 promoter hipermetilasyonuna bağlı gen sessizleşmesi şeklinde gözlenmektedir. Bu nedenle TSGO (The Society of Gynecologic Oncology, “Jinekolojik Onkoloji Derneği”) 2014 yılından beri endometrium kanseri tanısı alan her hasta için ailesel ve kişisel öykünün gözden geçirilmesiyle birlikte sistematik, klinik bir tarama önermektedir (58,65). LS/HNPCC saptanan kadınlarda hayat boyu endometrium ve kolon kanseri gelişme ihtimali %40-60'dır, bu nedenle de endometrium kanseri için 35 yaşından başlayarak her yıl tekrarlanmak üzere transvajinal ultrason ve endometrial biyopsi takipleri mutlaka yapılmalıdır (55,65). Bunlara ek olarak LS/HNPCC saptanan kadınlarda hayat boyu overlerde karsinom gelişme ihtimali %10-12'dir. Endometrium kanseri saptanan kadınlarda LS/HNPCC tanımlanması ise hastada ikinci bir kanser gelişimini önleme ve aile üyelerinde mevcut olabilecek kanserleri saptama konusunda faydalı olmaktadır (60,65). Henüz kanser gelişmemiş olgularda eğer çocuk istemi yoksa total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı profilaktik olarak önerilmelidir (5,66,67). Profilaktik histerektomi ve bilateral salpingooferektomi spesimenlerinin %12,5'inde endometrioid karsinom, %10-25'inde atipili endometrial hiperplazi, %4'ünde over karsinomu ve çok nadir tuba uterina karsinomu saptanmaktadır. Bu lezyonlar genellikle mikroskopik boyutta olup, erken evre ve derece ile tanılabilmektedir (68).

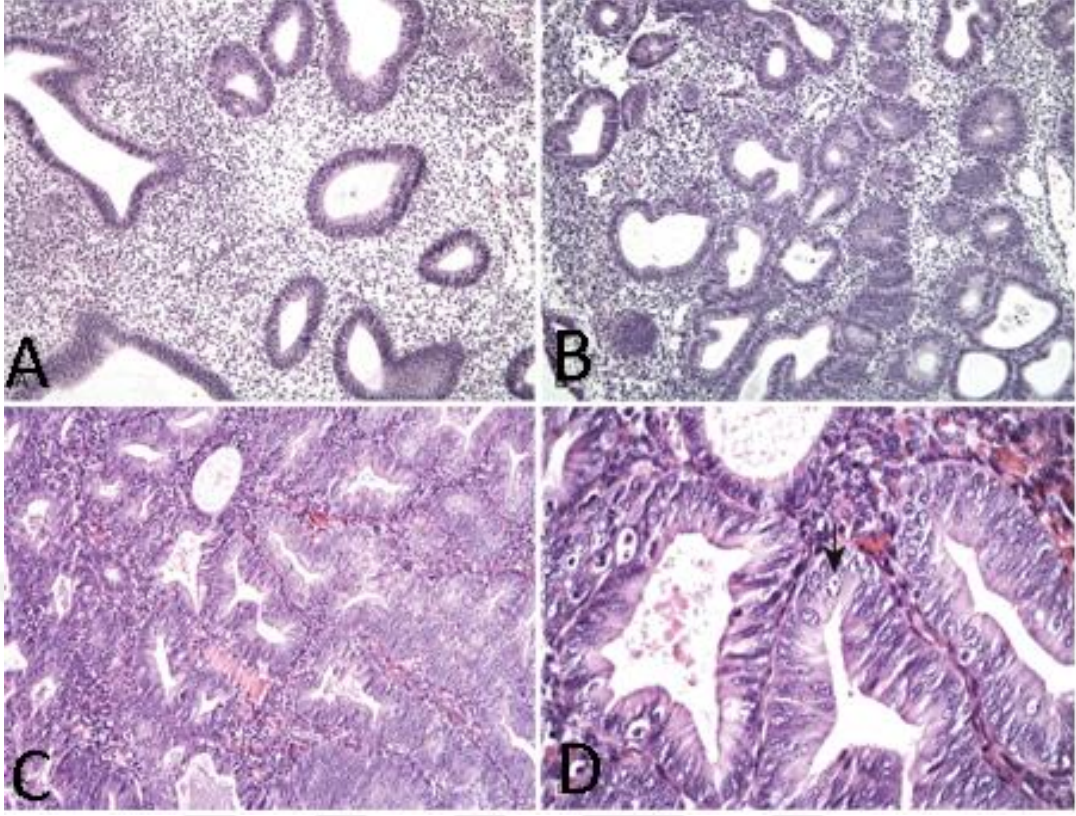
2.2.6. Endometrial Hiperplazi

Endometrial hiperplazi, anormal uterin kanamanın en önemli sebebidir ve moleküler çalışmalarla da kanıtlandığı üzere karsinom ile paylaştığı genetik mutasyonlar sebebiyle malignite potansiyeli doğrulanmış olup, en sık tanı alan endometrial karsinom olan endometrioid tip endometrial karsinomların (EEK) öncülüdür (2).

Endometrial hiperplazide normal proliferatif endometriumla kıyasla endometrial gland-stroma oranı artışı ve anormal proliferasyon gözlenir. Endometrial hiperplazi atipili ve atipisiz olmak üzere ikiye ayrılır; atipili hiperplazi endometrium karsinomu için esas öncül lezyon olarak kabul edilmektedir. Amenore dönemlerini takiben karşılanmamış östrojen ile endometriumun sürekli uyarılması ağır ve düzensiz kanamaya; yani klinik olarak menometroraji veya postmenopozal kanamaya sebep olmaktadır. Bu tanıyı alan hastalar genellikle total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi ile tedavi edilmektedir (13,18).

Karşılanmamış östrojen maruziyeti olan kadınlarda EEK gelişme riski 3-4 kat artmaktadır, 10 yıllık maruziyet sonrası risk 10 kata kadar çıkmaktadır. Atipisiz hiperplazi tanısı alan kadınlarda ise iyi diferansiye endometrioid tip karsinom gelişme olasılığı %1-3 olarak saptanmıştır; bu hastalar genellikle progesteron tedavisiyle konservatif olarak tedavi edilirler (6).

Atipisiz ve atipili hiperplazilerin histolojik özellikleri **Şekil 5**'te özetlenmiştir (2).



Şekil 5. Atipisiz ve atipili hiperplazilerin histolojik özellikleri; (A) Atipisiz hiperplazi. Hafif glandüler kalabalıklaşma ve kistik glandüler dilatasyon içeren arkitektürel anomaliler. (B) Atipisiz hiperplazi. Artmış glandüler kalabalıklaşma ve sırt sırta vermiş, proliferatif endometrium glandlarıyla benzer sitolojik özelliklere sahip glandlar. (C) Glandüler kalabalıklaşmada daha fazla artış ve artmış sitolojik atipi ile karakterize atipili hiperplazi. (D) Büyük büyütme alanında (BBA) yuvarlak, veziküler nükleuslu, belirgin nükleollü (siyah ok ile işaretli) atipili hiperplazi.

1994 DSÖ Kadın Genital Tümörleri Sınıflandırması'nda endometrial hiperplaziler sitolojik atipinin olması veya olmaması ve yapısının basit veya kompleks olmasına göre dört ana gruba ayrılmıştır. Bu gruplar içinde 'atipili kompleks hiperplazi' grubu en yüksek oranda kanser gelişme riskine sahiptir (69).

Endometrial İntraepitelyal Neoplazi (EİN) terimini ilk olarak 2000 yılında Mutter ve arkadaşları kullanmışlardır. Moleküler, genetik, biyolojik ve morfometrik ve histolojik bulguların ışığında anormal östrojenik uyarılarla endometriumda gelişen bu değişiklikler 'Benign Hiperplaziler' ve 'EİN' olarak iki gruba ayrılmıştır. Yaygın

hormonal değişiklikler ile karakterize endometriumun anormal östrojenik uyarıya fizyolojik cevabından oluşan büyük çoğunlukla poliklonal proliferasyonları içeren grubu ‘Benign Hiperplaziler’ oluşturuken, invazyon göstermeyen, neoplazi karakterindeki monoklonal proliferasyonları ise ‘EİN’ grubu oluşturmaktadır (70,71).

Tekrar edilebilirliği ve birbirleriyle ilişkilerinin zayıf olmasından dolayı 2014 DSÖ Sınıflandırması’nda atipili endometrial hiperplaziler için EİN terminolojisinin kullanılması ve benign endometrial hiperplaziler için ise atipisiz hiperplazi terminolojisinin kullanılması önerilmiştir (69).

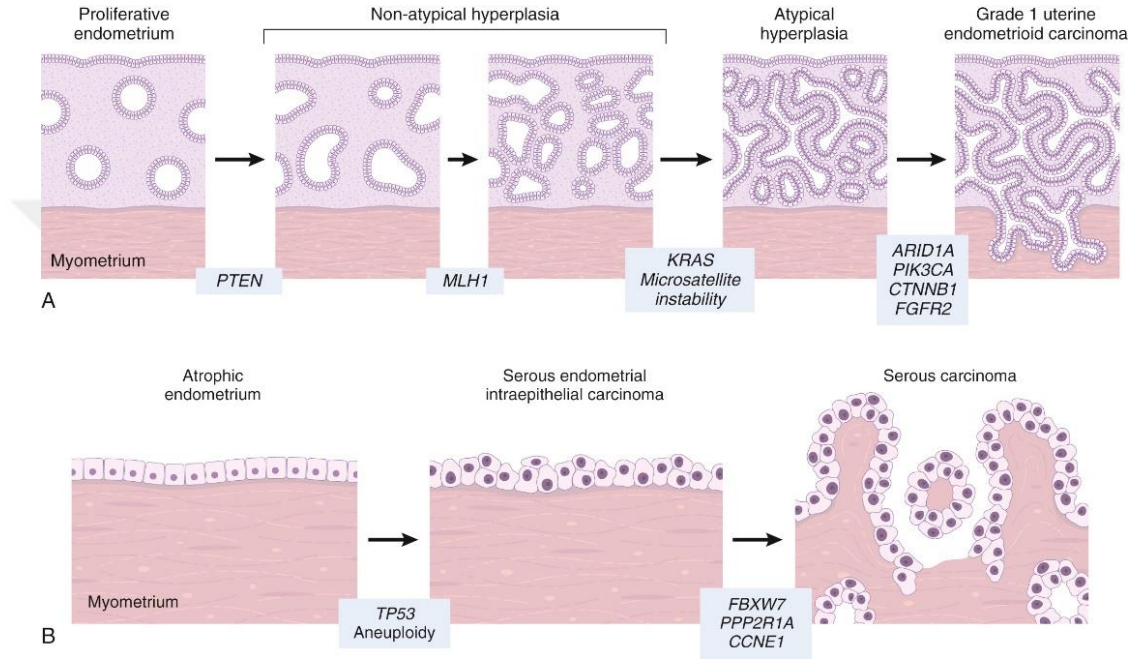
Atipili hiperplazi/EİN, iyi diferansiye endometrioid karsinom ile kolayca karıştırılabilecek bir morfolojiye sahiptir. Bazı olgularda histerektomi materyalini görmeden küretaj ile tanı vermek zor olabilmektedir (2). Küretajda EİN tanısı alan kadınlarda histerektomi sonrası ve/veya ilk yıl takiplerinde %25’den %33’e varan oranlarda endometrium kanseri tanısı konmaktadır (6). Adenokarsinom tanısının esas kriteri stromal invazyonun varlığı ya da yokluğudur. Şüphesiz myometrial invazyonun varlığı en kesin ayırıcı kriterdir; ancak küretaj materyallerinde bu özelliği saptamak çok zordur (70).

2014 yılında DSÖ tarafından kabul edilen iki gruplu sınıflandırma sonrası yapılan çalışmalarda, EİN grubunda endometrial kanser gelişme riskinin genel nüfusa oranla 45 kata kadar arttığı bildirilmektedir (6). Proliferatif endometrium, atipisiz hiperplazi ve atipili hiperplazi/EİN basamaklarını takiben Tip 1 endometrium karsinom gelişiminde genetik olarak MSI, PAX2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve CTNNB1 mutasyonlarının patogenezenen sorumlu olduğu saptanmıştır (**Şekil 6A**) (2).

PTEN mutasyonu endometrial hiperplazilerin yaklaşık %20’sinde saptanmıştır, ancak normal sekretuar ve düzensiz proliferatif endometrium glandlarında da görülebilen bir mutasyon olduğu için PTEN spesifik olarak kabul edilmemektedir. EİN lezyonlarında %71 oranında PAX2, %44 oranında PTEN inaktivasyonu gözlenmekte olup, her ikisinin de aynı hücrede inaktivasyonu EİN’de %31 oranında, endometrioid karsinomlarda %55 oranında izlenmektedir ve normal dokularda inaktivasyon nadiren mevcuttur. Bu nedenle de son zamanlarda PTEN ve PAX2 immunohistokimyasal değerlendirmesinin birlikte uygulanmasının

endometrial hiperplazi tanısı için daha spesifik; ancak daha az sensitif olduğu ileri sürülmüştür (70).

MMR proteinlerinden MLH-1 fonksiyonunun kaybı endometrioid tip karsinomların %20'sinin gelişiminden sorumludur. KRAS mutasyonu ve MSI atipisiz hiperplaziden, atipili hiperplaziye geçişte önemli bir basamaktır (Şekil 6A) (2).



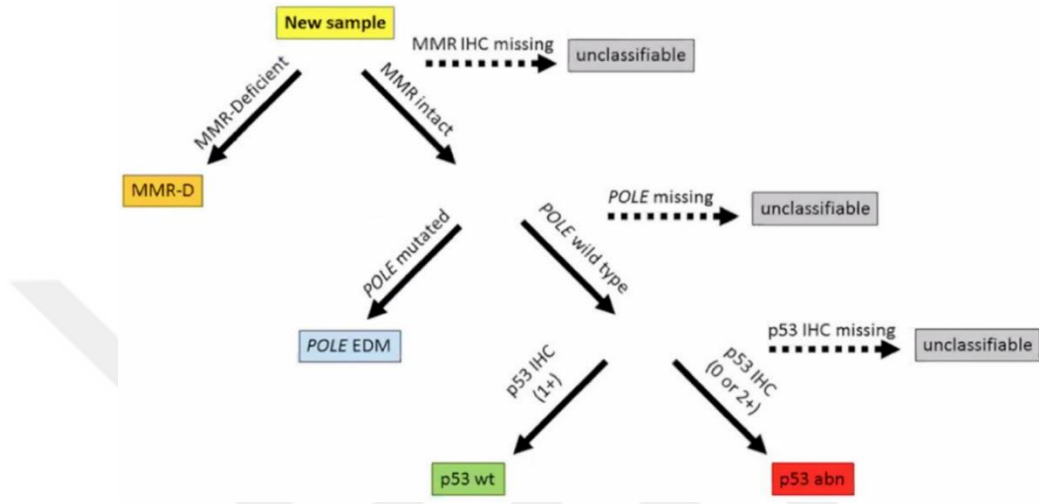
Şekil 6. Tip I endometrial karsinom (A) ve tip II endometrial karsinom (B) gelişiminde en sık saptanan genetik mutasyonlar

2.3. Endometrium Kanseri

2.3.1. Patogenez

Endometrium kanseri risk faktörleri, prekürsör lezyonlar, genetik faktörler ve klinik davranışları bakımından geleneksel olarak tip I ve tip II olarak sınıflandırılan iki ayrı gruba ayrılmaktadır. Tip I ve II karsinomların genel olarak temsilcisi olan endometrioid ve seröz histolojik alt tiplerdeki karsinomlar üzerine yapılan güncel çalışmalar ışığında, endometrial karsinomlar daha önce **Tablo 1**'de bahsedilen dört

moleküler alt grupta incelenmektedir (2,6). Bu dört grup için yapılan en kabul gören çalışmalardan biri olan ProMisE (Endometrium Kanseri İçin Proaktif Risk Sınıflandırması, ‘Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer’) klinik çalışmasında tüm endometrium kansinomlarında uygulanabilecek basit bir tanısal algoritma düzenlenmiştir (Şekil 7) (72).



Şekil 7. Endometrial kanserlerin moleküler sınıflandırması için tanısal algoritma

2.3.1.1. POLE Ultramutasyonlu Grup

Tüm endometrium kanserlerinin %9'unu oluşturmaktadır. Genellikle genç yaş grubunda gözlenmekte olup, metabolik sendromlar ile ilişkili saptanmamıştır. Ultramutasyon gösteren, kopya sayısı stabil olan bu grup endometrial kanserlerde nükleer DNA replikasyonu ve tamirinde görev alan DNA polimeraz epsilon (POLE) geninin egzonükleaz bölgesinde tekrarlayan mutasyonların bulunması, bu grubun karakteristik özelliğidir. Tüm gruplar içerisinde en iyi sağkalıma sahip olan gruptur. POLE mutant grupta PTEN, PIK3CA, PIK3R1, FBXW7, ARID1A, KRAS mutasyonu sık olarak saptanmıştır. İmmunhistokimyasal olarak MMR proteinlerinin bir ve/veya birden fazlasında ekspresyon kaybı gözlenebildiği ve p53 anormal boyanmasının da eşlik edebildiği gösterilmiştir (7,28).

POLE mutasyonu için yapılan Sanger Dizileme veya Next Generation Sequencing ('Yeni Jenerasyon Dizileme', NGS) yöntemleri maliyetli olduğundan

dolayı, bu yöntemlerin bulunmadığı merkezlerde yapılan immunohistokimyasal incelemelerde konulan TP53 mutasyonu tanısı moleküler alt tip belirlemek anlamında yanıltıcı olabilir; çünkü TP53 mutasyonu POLE mutasyonu sonrası sekonder bir değişiklik olarak karşımıza çıkabilmektedir (73). Bu grup tümörlerde mutasyon sıklığı yüksektir [100 MB (Megabaz)'den yüksek]. Yapılan histopatolojik çalışmalarda bu grubun tipik olarak yüksek dereceli endometrioid karsinomlardan oluştuğu, tümör içinde ve çevresinde lenfositik infiltrasyon, tümör dev hücresi içerdiği ve morfolojik olarak sınıflama güçlüğü gösteren seröz kanseri taklit eden endometrioid kanserlerin de POLE mutant grupta kümelendiği gösterilmiştir (7,28).

2.3.1.2. MSI Hipermutasyonlu Grup

Tüm endometrium kanserlerinin %28'ini oluşturmaktadır. Bu grup son yıllarda kolon adenokarsinomları ile popüler hale gelen, endometrium ve over kanserleri ile de ilişkili olduğu kanıtlanmış MMR genleri olan MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 proteinlerinin bir veya birden fazlasının mutasyonlarını içeren, yani mikrosatellit instabilite gösteren endometrium kanserlerinden oluşmaktadır. En sık görülen mutasyon epigenetik olarak MLH-1 sessizleşmesidir. Bu grup geniş bir yaş grubunda gözlenmekte olup, metabolik sendromlar ile ilişkisizdir ve %10'unun otozomal dominant geçişli LS/HNPCC ile ilişkili olduğu saptanmıştır (18). MSI grupta mutasyon sıklığı 10-100 MB arasındadır. Histolojik alt tip olarak çoğunlukla özellikle yüksek dereceli endometrioid karsinomlar bu grupta sık olarak görülmektedir; ancak endometrioid dışı morfolojideki tümörler de tanımlanmıştır. İlk grupta olduğu gibi bu grupta da tümörü infiltre eden lenfositler veya peritümöral lenfositler sıktır. Ayrıca histopatolojik olarak invazyon değerlendirmesi aşamasında patolojları zorlayıcı bir invazyon paterni olan neoplastik glandların mikrokistik değişiklikleri, elongasyonu, fragmantasyonu ve dilatasyonu ile karakterize paternin (MELF) varlığı ve lenfovasküler invazyon bu grupta sık görülmektedir (7,37,74).

2.3.1.3. Spesifik Moleküler Profili Olmayan (NSMP), Kopya Sayısı Düşük Grup

Tüm endometrium kanserleri içinde %50 oran ile en sık karşılaşılan gruptur. Yeni adıyla NSMP (No Specific Molecular Profile, “Spesifik Moleküler Profili Olmayan”) endometrium kanserleri olarak geçmektedir. POLE ve TP53 mutant olmayan, MSI olmayan ve kopya sayısı düşük genetik profilde yer alan diğer grupların dışlanmasıyla tanı almaktadır (6,37). PTEN, CTNNB1, PIK3CA mutasyonu en sık görülen mutasyonlardır. ER ve PR pozitif, skuamöz diferansiasyon gösteren, Grade 1 ve 2 özellikteki düşük dereceli endometrioid kanserler bu grupta yoğunlaşmaktadır (7). Karsinosarkomların %22-38’i bu grupta yer almaktadır (6).

2.3.1.4. p53 Mutant, Kopya Sayısı Yüksek Grup

Tüm endometrium kanserleri içinde %13 oranında saptanmaktadır. Kopya sayısı yüksek, düşük mutasyon hızına sahip (10 MB’dan düşük) bir gruptur; ancak %92 oranında p53 mutasyonu varlığı dikkati çekmektedir ve tüm gruplar içerisinde en kötü prognoza sahiptir. MYC, ERBB2, CCNE1, FGFR3, SOX17 mutasyonlarını, tekrarlayan amplifikasyonlarını ve kromozomal instabiliteyi içerir. Bu grup büyük oranda seröz karsinomlardan oluşmaktadır; ancak az da olsa yüksek dereceli endometrioid karsinomları ve berrak hücreli karsinomları içermektedir. Karsinosarkomların ise %60-78’ini içermektedir (6,7,31).

2.3.2. Histolojik Tiplendirme

2.3.2.1. Endometrioid Karsinom

Morfolojik olarak proliferatif faz endometriuma benzeyen gland yapılarına sahip olduğu için endometrioid endometrial karsinom (EEK) olarak isimlendirilmiştir ve endometrium kanserlerinin %70’ini oluşturmaktadır (4).

EEK olguları ortalama 65 yaşında tanı almakta olup, %75'i menapozdan sonra gözlenir. 40 yaş altında da tanı oranı %1-8 'dir, literatürde en genç olgu 14 yaşında tanı almış Cowden Sendromu hastasıdır (70).

EEK tipik olarak villöz ve glandüler yapıya sahip, psödostratifiye nükleuslu, eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, mitoz sayısı değişken olabilen düzgün sınırlı tümörler olarak gözlenir. Nükleer atipi hafiften ortaya doğru değişebilmekle birlikte, yüksek derece EEK haricinde nükleol belirginliği görülmez (4,70). Lenfovasküler invazyon, MSI Hipermutasyonlu grup içerisinde sık saptanan bir histolojik invazyon paterni olan MELF paterni ile ilişkili bulunmuş olup, olguların %5-15'inde saptanmıştır (6). Endometrioid karsinomlarda seröz, müsinöz veya berrak hücreli alanlar bulunabilir; ancak bu alanlar histopatolojik ve immunhistokimyasal olarak ayrı bir komponent olarak %5'i geçerse 'mikst karsinom' tanısı verilmektedir. Çoğunlukla hiperöstrojenizm varlığında benign hiperplazi ve EİN ile ilişkili olarak yavaş yavaş gelişse de, atrofik endometrium zemininden de kaynaklanabilir (4,70).

Makroskopik olarak polipoid kitle ve endometriumda yaygın kalınlaşma şeklinde izlenebilmektedir. Kötü diferansiye endometrioid karsinomlarda nekroz makroskopik olarak belli olabilmektedir. Myometrial invazyon varlığında, yüzeyde ekzofitik tek bir kitle veya çok sayıda nodüler kitlelerin alt kısmında sıklıkla iyi sınırlı, düzgün, gri-beyaz tümör dokusu makroskopik olarak izlenmektedir. Bu invazyon zaman zaman uterus boyutunu büyütebilmektedir. Aynı zamanda EEKlerde alt uterin segment tutulumu çok sıktır, yaklaşık %20 olguda servikal stromal invazyon izlenmektedir (2,4).

Mevcut derecelendirme sistemi 2009 yılında FIGO (Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu, "International Federation of Gynecology and Obstetrics") tarafından önerilmiştir. Buna göre hem skuamöz diferansiasyon alanları, hem de yuvarlak-iğsi görünümdeki hücre kümeleri şeklinde olabilen morul alanları hesaba katılmamaktadır. FIGO Derecelendirmesi ile endometrioid ve müsinöz tip karsinomlar yapısal özelliklerine göre üç grupta incelenmektedir (**Tablo 3**) (4).

Tablo 3: Endometrioid ve Müsinöz Karsinomların FIGO Derecelendirmesi

FIGO Derecelendirmesi	Histopatolojik Özellikler
G1 (İyi Diferansiye)	%95'ten fazla korunmuş glandüler komponent, %5'ten az morular ve skuamöz olmayan solid komponent varlığı
G2 (Orta Diferansiye)	%5 ile %50 arasında morular ve skuamöz olmayan solid komponent ile karışık glandüler komponent varlığı
G3 (Kötü Diferansiye)	%50'den fazla baskın olarak morular ve skuamöz olmayan solid komponent varlığı

Ağır sitolojik atipili hücrelerin x10 büyütmede %50'den fazla olması durumunda yapısal derece bir derece yükseltilebilmektedir (6,75). Son yıllarda derece 1-2 için 'düşük dereceli', derece 3 için 'yüksek dereceli' olmak üzere ikili derecelendirme sistemi üzerinde görüş birliği sağlanmıştır. Bu şekilde bir ayırım tedaviyi yönlendirici olmakla birlikte, küretajda ilk tanı konduğu durumlarda hasta için planlanacak ameliyat yöntemini de belirleyici olabilmektedir (75).

POLE ve MSI gösteren olgularda yaygın T lenfosit infiltrasyonu (TILs) izlenmektedir, bu immün yanıtın mutasyonlarla oluşan neoantijenlere karşı etkisiz bir konakçı yanıtını gösterdiği düşünülmektedir (2,4). TILs, over ve kolon kanserleri gibi çeşitli kanserlerde olduğu gibi endometrium kanserlerinde de mikrosatellit instabilite durumuyla ilişkili olarak tanımlanmış bir histolojik belirteçtir (76). Over ve kolon kanserlerinde sitotoksik (CD8 +) T lenfosit infiltrasyonunun fazla olmasının daha iyi bir sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı şekilde EEK grubunda da invaziv tümör sınırında intraepitelyal CD8+ T lenfosit yoğunluğunun x200 büyütmede 10 veya daha fazla olmasının anlamlı şekilde genel sağkalımı arttırdığı saptanmıştır (77). Özellikle %5'ten az seröz komponent içeren derece 3 EEK'lerde ve saf EEK'lerde invaziv tümör sınırında lenfosit yoğunluğu artışının genel sağkalım ve hastalıksız sağ kalım üzerinde olumlu etkisi olduğu saptanmıştır (78). Stromal TILs, yüzeysel tümör epitelindeki TILs ve proksimal myometrium dokusundaki perivasküler lenfosit sayısı artışının ise genel sağkalım üzerinde anlamlı bir etkisi saptanmamıştır (77).

EEKlerin %20'sinde skuamöz diferansiasyon saptanmaktadır. Skuamöz diferansiasyonlu endometrioid adenokarsinom tanısı verebilmek için, skuamöz alanların tümörün en az %10'unu oluşturması gerekmektedir (4). Matür skuamöz diferansiasyon varlığı bol eozinofilik sitoplazmalı, poligonal şekilli, hücre sınırları

belirgin, intersellüler köprüleri olan ve keratin oluşturan genellikle gland lümenine sınırlı alanlar şeklinde belirlenmektedir (79). Keratin ve intersellüler köprüler görülmeden de aşağıda belirtilen dört kriterden üçünün bulunması skuamöz diferansiasyon tanısı için yeterlidir; tümörde gland veya palizatlanma olmaksızın tabaka benzeri gelişim varlığı, tümörün belirgin hücre sınırlarının olması, tümörü oluşturan hücrelerde koyu eozinofilik veya camsi sitoplazma olması ve tümörün diğer kısımlarına kıyasla azalmış nükleo-sitoplazmik oran izlenmesi (70).

EEK'lerin %1-2'sinde sekretuar diferansiasyon saptanmaktadır. Hastaların çoğu postmenopozal olup, 55-58 arası bir yaş ortalamasına sahiptir ve anormal uterin kanama şikayeti ile başvurumaktadırlar. Erken veya orta sekretuar endometrial glandlara benzer, iyi diferansiye gland yapılarından oluşmaktadır. En sık görülen değişiklik subnükleer ve/veya supranükleer vakuolizasyonlardır. Genellikle düşük dereceli EEK olgularında progestin ile tedavi başlanırsa sekretuar diferansiasyon izlenebilmektedir (4,70). Sekretuar diferansiasyon fokal veya yaygın saptanabilir, berrak hücreli karsinom ile karışabilmektedir; ancak berrak hücreli karsinomların aksine nükleuslar sadece hafif-orta dereceli atipik olup, kabara çivisi (hobnail) özellikler saptanmamaktadır (70).

EEK'lerin düşük derecelilerinde görülen, çok nadir bir tipi de tubal metaplazi, diğer bir deyişle silyalı değişiklik gösteren EEK'dir. Çok nadiren de olsa silyalı proliferasyonların da endometrioid karsinom olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Silyalı değişiklik gösteren EEK tanısı için tümörün %75'ten fazlası silyalı alan içermelidir (80). Silyalı değişiklik, östrojen kullanımına bağlı geliştiği düşünülmekte olup, 42-79 yaş arası genellikle postmenopozal kadınlarda saptanmaktadır. Sıklıkla iyi diferansiye, belirgin eozinofilik sitoplazmalı ve kribriform paterndeki, silyalı epitelden oluşan glandlardan meydana gelmektedir (4).

EEK ile birlikte FIGO derecelendirmesi yapılan müsinöz karsinomlara tanı koyabilmek için, tümörün %50'sinde fazlası PAS pozitif ve diastaz dirençli intrasitoplazmik müsinde oluşmalıdır (81). Müsinöz karsinomlar tüm endometrial kanserlerin %1-9'unu oluşturmaktadır. 47-89 yaş arası kadınlarda saptanmakta olup, genellikle vajinal kanama ilk klinik başvuru nedeni olmaktadır (4). Müsinöz değişiklikler tümörün %50'sinden az ise müsinöz diferansiasyon gösteren EEK olarak

sınıflandırılmaktadır ve müsinöz diferansiasyonun lenf nodu metastazı riskini arttırdığı; ancak genel sağkalımı değıştirmedığı saptanmıştır (4,82).

EEK'nin diğerk çok nadir paternleri küçük-villöz olmayan patern, mikroglandüler patern, iğsi hücreli patern, Sertoliform patern ve seks-kord formasyonu ve hyalinizasyon gösteren paternler olup, bu farklı histolojik paternlerin klinik gidişatı benzer niteliktedir (4,6).

2.3.2.2. Seröz Karsinom

Seröz endometrial karsinom (SEK), tüm endometrium kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturmalarına rağmen, endometrium kanseri ilişkili ölümlerin %40'tan fazlasından sorumlu, agresif ve kötü prognoza sahip Tip 2 endometrial karsinomdur. Tipik olarak atrofik endometrium zemininde veya endometrial poliplerden gelişir ve sıklıkla TP53 gen mutasyonu içerir (**Şekil 6B**) (2,6).

Hastalar genellikle postmenopozal dönemdedirler ve endometrioid karsinomlu hastalardan yaklaşık 4-10 yıl daha yaşlıdır. Hastaların %90'ı multipardır, siyah ırkta daha fazla izlenir. Hastaların bir kısmında meme kanserine bağlı tamoksifen tedavisi öyküsü, rektum karsinomu veya serviks uteri karsinomu nedeniyle pelvik radyoterapi öyküsü olabilir (70).

SEK'lerde %10'dan az olguda çoğunlukla atipisiz endometrial hiperplazi alanları saptanmıştır. Olguların %90'ında ise karsinoma komşu veya uzak alanlarda endometrium yüzeyinde, birkaç tabaka halinde, normal endometrium gland nükleuslarının 4-5 katı büyüklükte nükleuslara sahip, ciddi anlamda atipi gösteren ve normal glandların içine stromal invazyon olmaksızın uzanabilen seröz endometrial intraepitelyal karsinom alanları saptanmaktadır. Gerek seröz endometrial intraepitelyal karsinom, gerek 1 cm'den küçük seröz karsinom odağı bulunan tümörler 'minimal uterin seröz karsinom' olarak değerlendirilmektedir (4,6). Bu tümörler yüzeysel, invaziv olmayan seröz karsinomlar olarak kabul görmesine rağmen, tümör hücrelerinin batın içine dökülmesi ve implantasyonu sonucu overler, omentum,

tuba uterinaller ve barsak serozasına ekstrauterin yayılım gösterebildikleri saptanmıştır (83,84).

Morfolojik olarak sıklıkla kompleks papiller ve/veya uzamış, düzensiz görünümde yarı benzeri glandüler yapılar bulunduran SEK, nadiren yuvarlak ve düzgün sınırlı glandüler yapılar ile birlikte solid büyüme paterni de gösterebilmektedir. Sitolojik atipisi yüksek derecelidir, belirgin nükleer pleomorfizm, makronükleoller ve belirgin mitotik aktivite göze çarpmaktadır. Bu nedenle FIGO Derece 3 tümörler arasında Kabul edilmektedirler. Yer yer multinükleasyon ve psammomatöz kalsifikasyonlar görülebilmektedir (1,4). Tümörde nükleuslarda p53 proteininin birikmesiyle immunohistokimyasal olarak %80'den fazla alanda yaygın p53 boyanması izlenebilmektedir ve bu da p53 mutasyonu varlığına işaret eden bulgular arasındadır (2).

Makroskopisi büyük ölçüde EEK'ye benzemekle birlikte nekrotik, büyük kitleler oluşturabilmektedir (70). Sıklıkla myometrium ve serviks invazyonu gözle görülebilir olsa da; bazı olgularda, atrofik endometrium zemininde gelişirse mikroskopik olarak izlenmekte ve bazen de polipte sınırlı olabilmektedir (6).

Seröz karsinomlar lenfatik ve transtubal yolları kullanarak ekstrauterin yayılım eğilimi gösterir, bu yayılım nedeniyle Afrika-Amerikan kökenli kadınların, Kafkas kökenli kadınlara oranla iki kat daha fazla mortaliteye sahip olduğu bilinmektedir. 5 yıllık sağkalım oranı %18-27 arasında değişmekle birlikte, uterusu sınırlı olgularda da %80 oranında nüks görülmektedir (2).

2.3.2.3. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom (BHK), tüm endometrial karsinomların %1-6'sını oluşturur. Endometrioid karsinoma oranla daha yaşlılarda, seröz karsinoma oranla daha gençlerde, ortalama 65-69 yaşlarında görülür. Yüksek dereceli tümör grubunda olmalarına rağmen, %70 oranında uterusu sınırlıdır. Vajen, serviks ve overdeki eşdeğerlerine benzer; ancak onlarda olduğu gibi etiyolojisinde dietilstilbesterol maruziyeti bulunmamaktadır. Seröz karsinomlar gibi Tip 2 endometrium kanserleri

grubunda yer almaktadır ve daha çok atrofik endometrium zemininden geliştiği bilinmektedir. Seröz karsinomlar gibi agresif olup, hastalık prognozu kötü seyirlidir (4,18,70).

Morfolojisinde çoğunlukla berrak, bazen eozinofilik ve hobnail şekilli hücreler içeren; papiller, tübülokistik veya solid patern izlenmektedir. Berrak hücreler ve hobnail şekilli hücreler bu tip tümörlerde çok sık olsa da tanı için gerekli değildir. Nükleer sıralanma artışı ve ağır sitolojik atipi içeren papiller yapılar fokal alanlarda görülse de, genellikle monomorfik görünüme sahiptir. Mitotik aktivite tümörden tümöre değişebilmekle birlikte, genellikle düşük oranda gözlenir (27,70).

Makroskopik olarak diğer endometrial karsinomlardan ayırt edici bir özellik içermese de sıklıkla nekrotik, dokunmakla dağılabilen kitleler oluşturur (4).

Son zamanlarda BHK'ların prekürsör lezyonu olarak 'berrak hücreli endometrial glandüler displazi' terimi tanımlanmıştır. Bu lezyonun hücreleri normal endometrium glandüler hücrelerinden 2-4 kat büyük nükleuslu, berrak sitoplazmalı ve belirgin eozinofilik nükleollüdür. Genellikle yüzey epitelinde ve bazı glandüler yapılarla sınırlı alanlardan oluşan bu lezyon, derece 1 ve 2 nükleer özellikler içeriyor ise 'berrak hücreli endometrial glandüler displazi', pleomorfizm, mitoz sayısı artışı ve nükleol belirginliği ile karakterize derece 3 nükleer özellikler içeriyor ise 'berrak hücreli intraepitelyal karsinom' tanısı almaktadır (70,85).

2.3.2.4. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

Andiferansiye karsinomlar herhangi bir hücre farklılaşması olmayan nadir tümörlerdir. Dediferansiye karsinomlar ise andiferansiye karsinom ile genellikle düşük/yüksek dereceli endometrioid karsinom, berrak hücreli ve seröz karsinom gibi farklılaşmış karsinomların beraberliğiyle tanı almaktadır (6). Andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar tüm endometrium kanserlerinin %2'sini, tüm yüksek dereceli endometrium kanserlerinin %10'unu oluşturmaktadırlar (27). Bifazik görünümleri nedeniyle sıklıkla karsinosarkomlar ile karışabilen bu tümörlerde, derece 1-2 EEK alanları ile birlikte koheziv olmayan, monomorfik ve ovoid görünümde,

yüksek dereceli sitolojik atipiyeye sahip, sarkoma pek benzemeyen morfolojide, yer yer rabdoid özellikler gösterebilen, kord benzeri alanlar ve miksoid stromal alanlar şeklinde farklı morfolojilerde andiferansiye tümör hücreleri izlenmektedir. Karsinosarkomlar ise yüksek dereceli karsinom (endometrioid, seröz veya berrak) ve birlikteliğinde keskin sınırlarla ayrılan pleomorfik, atipik nükleuslu, içsi görünümde homolog veya heterolog mezenkimal komponentin bulunduğu tümörlerdir (6,79).

Andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar perimenopozal ve postmenopozal hastalarda görülmekle birlikte, 21-76 yaş aralığında saptanabilmektedir. Yapılan çalışmalarda genç yaş olgularda bile hastalık nedeniyle ölüm oranları %41 seviyesinde saptanmış olup, ortalama yaşam ömrü 6 ay olarak saptanan, agresif ve kötü gidişli tümörler arasındadır (86).

MSI gösteren endometrial karsinomlar %50-66 oranında dediferansiye olmaya meyillidir. Ayrıca andiferansiye karsinomların da %50-60'ında dMMR saptanmıştır (6). 17 dMMR dediferansiye karsinom olgusunun bulunduğu bir çalışmada, andiferansiye karsinom ile seröz karsinomun birlikte izlenmediği belirlenmiştir (87). MLH-1 hipermetilasyonuna bağlı sporadik olgular da olabildiği için bu tümörlerde genel bir tarama öneriliyor olsa da, özellikle LS/HNPCC için yaygın olarak kullanılan Amsterdam kriterlerine uyan seçilmiş olgularda immunohistokimyasal yöntemlerin kullanılması uygun olacaktır (86). Dediferansiye tümörlerde hem diferansiye kısım, hem de andiferansiye kısım aynı anda dMMR yönünde ekspresyon kaybı göstermektedir, bu da ikisinin de aynı mutasyon sonucu geliştiğini göstermektedir (86).

Makroskopik olarak 2-15 cm arasında büyük, polipoid, intraluminal kitleler şeklinde izlenmektedir, nekroz sıktır. Çoğu tümör korpus bölgesinde olmakla birlikte, bunların bir kısmı alt uterin segmenti de tutmaktadır. Dediferansiye karsinomlarda iyi diferansiye komponent varlığında tümör yüzeysel görülebilir, andiferansiye karsinomlarda ise derin myometrial invazyon gözle görülebilmektedir (4).

2.3.2.5. Mikst Karsinom

En az iki veya daha çok birbirinden ayrı histolojik tip içeren, bileşenlerinden bir tanesi SEK veya BHK olan nadir tümörlerdir. En sık rastlanan ikili endometrioid ve seröz komponentli mikst endometrial karsinomlar, tüm endometrium kanserlerinin %10'unu oluşturur. Endometrioid karsinomlarda seröz, müsinöz veya berrak hücreli alanlar bulunabilir; ancak bu alanlar histopatolojik ve immunhistokimyasal olarak ayrı bir bileşen olarak %5'i geçerse 'mikst karsinom' tanısı verilmektedir (4,79).

SEK'lerde de BHK'lara benzer nükleer berraklaşma özellikleri bulunabilmektedir, bunların morfolojisinde tübülökistik paternin olmadığı ve beraberinde seröz intraepitelyal karsinom alanlarının izlendiği saptanmıştır. Ayrıca moleküler ve immunhistokimyasal olarak da seröz karsinomu desteklemesiyle mikst karsinomdan ayrılmaktadır (27).

Mikst karsinomlar tümör komponentlerinin yüzdesine bakılmaksızın tümördeki en yüksek dereceli tümöre göre derece almaktadırlar. Bu derece aynı zamanda klinik seyri ve tedavi yöntemlerini de belirlemektedir. Etiyolojisi henüz bilinmemektedir. Makroskopik olarak mikst karsinomlar olduğu bileşenlere uygun farklı görünümde olabilmektedir (6).

Köbel ve ark.ları tarafından 18 adet mikst karsinom olgusuyla yapılan bir çalışmada, mikst karsinomları oluşturan komponentlerin %90'ının klonal olduğu, yani moleküler profillerinin benzer olduğu saptanmıştır (88). Seröz tip moleküler profile sahip tümörlerin fokal olarak EEK ve BHK'yı taklit edebildiği, bu fenotipik heterojenitenin dMMR olan tümörlere göre daha yaygın olduğu saptanmıştır (5).

2.3.2.6. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar, yüksek dereceli karsinom ve malign mezenkimal elementlerden yani sarkom alanlarından oluşan, agresif klinik seyre sahip nadir tümörlerdir. Tüm uterus malignitelerinin %5'ini oluşturmaktadır. Heterolog ve homolog mezenkimal bileşenin varlığına göre ikiye ayrılmaktadır. Homolog tip

karsinosarkomlarda endometriuma ait dokuların tümörleri olan endometrial stromal sarkom veya leiomyosarkom alanları bulunurken; heterolog tip karsinosarkomlarda endometrium dışı mezenkimal dokuları içeren kondrosarkom, osteosarkom, liposarkom, rabdomyosarkom alanları saptanmaktadır (6). Çalışmaların çoğunda her iki tip karsinosarkomda da klinik seyrin kötü olduğu saptanmış olsa da, son yıllarda yapılan bazı çalışmalar heterolog tip karsinosarkomların özellikle de “rabdomyomatöz morfoloji” varlığında klinik seyrinin daha kötü olduğunu göstermiştir (27,87).

Endometrial karsinosarkom ortalama 70 yaşında, genellikle postmenopozal kadınlarda saptanmakla birlikte, menapoz öncesi dönemde de tanı alan olgular bulunmaktadır. En sık saptanan risk faktörü radyasyona maruziyettir ve pelvik radyoterapi alan kadınlarda 5-20 sene aralığında karsinosarkom gelişebilmektedir. Karsinosarkom tanısı alan kadınların %6’sında tamoksifen kullanımı öyküsü bulunmaktadır (6,89).

Makroskopik olarak endometrium ve myometriumu tutan büyük, yumuşak, polipoid kitleler varlığı ve sıklıkla uterus boyutlarını ciddi anlamda büyüten, hatta serviksten dışarı taşabilen tümöral kitle oluşturmaları dikkati çekmektedir. Kesitlerinde kanama ve nekroz odakları izlenebilmektedir (18,90).

Karsinosarkomlarla ilgili son yıllarda yapılan en kapsamlı çalışma olan McConechy ve ark.larının Vancouver kohortundaki çalışması sonucunda %60-78 oranında Kopya Sayısı Yüksek-p53 Mutant grupta, %22-38 oranında NSMP grubunda, %5’ten az oranda POLE Ultramutasyonlu grupta ve %4-5 oranında ise dMMR Hipermutasyonlu grupta saptanmışlardır (6,84). Farklı çalışmalarda ise %6-33 gibi yüksek oranlarda dMMR Hipermutasyonlu gruba ait oldukları ve karsinosarkomların ortalama yaşı olan 70 yaştan daha genç hastalarda olduğu ve p53 mutasyonu göstermedikleri saptanmıştır (6,27).

Karsinosarkomlar oldukça agresif neoplazmlardır, bu agresiflik derecesi diğer yüksek dereceli karsinomlardan da fazladır. Tanı anında olguların yalnızca %25’inde uterusu sınırlı tümör saptanmıştır; bu nedenle pelvik yayılım, lenfatik ve vasküler permeasyon ile uzak metastazlar sıklıkla karşılaşılmaktadır. Uterus serozasına yayılmış, yani en az evre III hastalarda prognoz çok kötüdür (18,90).

2.3.2.7. Diğer Nadir Histolojik Tipler

Mezonefrik adenokarsinom, mezonefrik kalıntılardan yani Wolf kanalı kalıntılarından oluşurken; mezonefrik benzeri adenokarsinom ise mezonefrik farklılaşmaya benzeyen tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Primer skuamöz karsinom ise skuamöz hücre farklılaşması gösteren tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Primer gastrik tip müsinöz karsinom ise müsinöz özellikler gösteren gastrik tipte tümör hücrelerinden oluşmaktadır (6,90).

Bu dört histolojik tip çok nadir olmakla birlikte, primer skuamöz hücreli endometrium kanserinin sıklığı %0,5'ten de azdır. Bu tümörlerin primer endometrium tümörü olduğunun kararı verilmeden önce serviks kökenli olmadığından veya metastaz ile ilişkisi olmadığından mutlaka emin olunması gerekmektedir (6).

Mezonefrik adenokarsinom, mezonefrik benzeri adenokarsinom ve gastrik tip müsinöz karsinom etiyolojisi henüz netlik kazanmamıştır. Primer skuamöz hücreli karsinom ise kronik inflamasyon, uzun süren pyometra ve iktiyozis uteri hastalıklarıyla ilişkilidir. Radyasyon maruziyeti ve HPV bazı olgularda saptanan nadir rastlanan risk faktörleri arasında yer almaktadır (6,90).

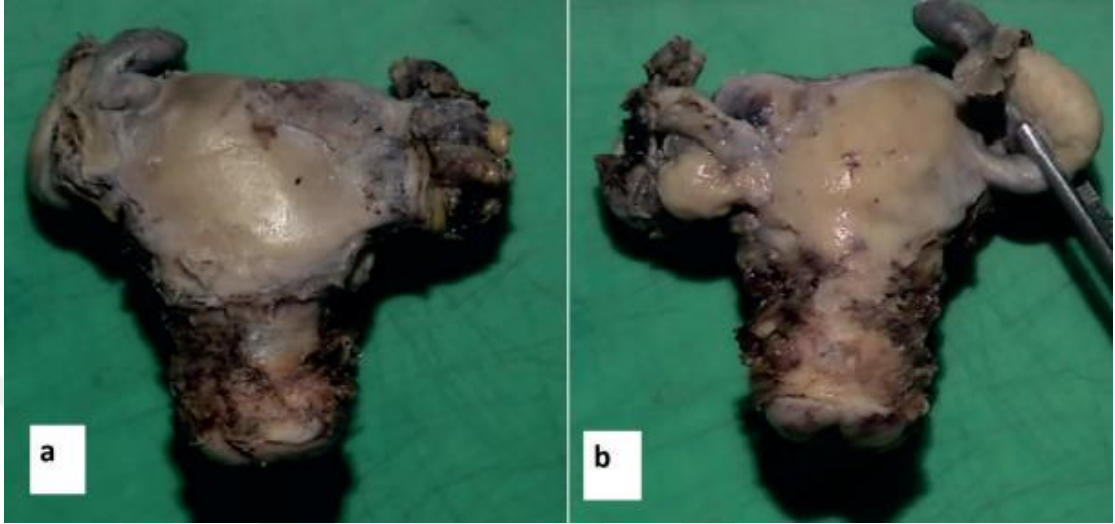
Makroskopik olarak skuamöz hücreli karsinom kondilom benzeri görüntüde olup, kesitinde beyaz renkte keratinizasyon alanı izlenebilmektedir. Diğer tümörler ise spesifik bir makroskopik görüntüye sahip değildir (90). Moleküler olarak ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek bir bulgu saptanmamıştır (4).

Skuamöz hücreli karsinom, mezonefrik adenokarsinom ve müsinöz karsinom klinik seyiri evreye bağlı olarak değişmekle birlikte, mezonefrik benzeri adenokarsinom daha yeni tanımlanan bir tümör olduğundan klinik seyiri konusunda yeterli veri bulunmamaktadır (6).

2.3.3. Makroskopi ve Örneklem

Uterus oryantasyonu round ligamanların anteriorda, ovaryan ligamanların posteriorunda, overlerin tuba uterinaların posteriorunda yerleşimi ve peritonun

posteriorda anteriora göre daha aşağı uzanması gibi püf noktalara dikkat ederek sağlanır (**Şekil 8**) (91).



Şekil 8. Histerektomi materyaline önden bakış (A), arkadan bakış (B)

Uterusun ağırlığı ve üç boyutu verilir (serviks-fundus, kornu-kornu ve ön-arka). Serozal yüzey yapışıklıklar, kanama alanları, tümör implantları ya da tümörün direkt invazyonu yönünden değerlendirilir (91).

Radikal histerektomilerde spesimende vajinal cuff ve parametrium varlığında serozal yüzü mürekkep ile boyamak şarttır. Bunlar spesimen üzerinde yoksa tümör varlığında serozanın mürekkep ile boyanması önerilir. Uterus servikal ostan bir stile veya penset ile kavite içine kılavuz gönderilip, her iki lateral kanadından 3-9 hizası veya 6-12 hizası şeklinde kesilerek iki kanada ayrılır (30). Kavite açılınca ön ve arka duvara fundustan başlayarak endoservikal kanalın başlangıç hizasına kadar 3-5 mm aralıklarla transvers biçimde, paralel kesitler atılır ve her dilimde endometrium, uterusun ön-arka tarafı incelenir (**Şekil 9**) (91).



Şekil 9. Histerektomi materyalinin açılması ve örneklenmesi

Endometrium ve myometrium kalınlığı incelenir, kalınlığı ölçülür. Kavite düzensizlik alanları, polip, adenomyozis odakları, myoma uteri ve tümör varlığı açısından incelenir. Polip ölçülür, sapından itibaren bütünlüğü bozulmadan örneklenir. Kavite içinde makroskopik patoloji izlenen alanlar dışında ön ve arka duvardan endometriumu içeren birer örnek alınır (70,91). Lynch Sendromu hastalarında makroskopik olarak lezyon izlenmese de, alt uterin segmentten ön ve arka duvardan birer örnek alınması ve endometriuma ait anormalliklerin not edilmesi önerilmektedir (30).

Kavite açıldığında tümör makroskopik olarak mevcut ise tümörün lokalizasyonu ve boyutu verilir. Fundustan başlayarak tümörü de içine alacak şekilde horizontal paralel kesitler yapılarak tümörün en uzun çapı, myometrial invazyon derinliği, yani endometrial bileşkeden en derin uzaklığı ve varsa servikse yayılımı belirtilir. Myometrial kalınlık ve invazyon derinliği belirlenemiyorsa serozadan uzaklığı belirtilir (70,91).

Tümörden alınacak parça sayısı ile ilgili belirlenmiş bir kriter yoktur; ancak tümörün myometrial/serozal/servikal invazyonu mevcut ise, adnekslere invazyonu

var ise bu invazyonların ilgili alanlarının gösterilmesi için en az üç örnek yeterli olacaktır. Tümörden özellikle en derin myometrial invazyon alanından ve tümörün sonlandığı en alt sınırı göstermek üzere tam kat kesit alınmalıdır. Myometrium kalınlığının artmış olduğu ve alınan kesitin kasete sığmadığı durumda, örnekler iki kasete bölünebilir. Burada en az bir kesitin tümöre komşu endometriumu içermesine özen gösterilmelidir. Özellikle invazyon alanında endometrial bileşkenin net bir şekilde seçilemediği durumlarda, komşu normal endometrial dokunun varlığı myometrial kalınlık ölçümü açısından çok faydalı olmaktadır (70,91).

Pelvik lenf düğümlerinin incelenmesinde gönderilen tüm lenf düğümleri disseke edilerek mutlaka örneklenmelidir. Makroskopik olarak tümör içeriyorsa, tek örnek yeterlidir. Eğer tümör izlenmemişse tamamı örneklenmelidir. Lenf düğümlerinden alınacak kesit sayısı tümöre göre değişebilir; 0,5 cm ve altı boyutta olanlar direkt örneklenirken, daha büyük lenf nodları ise iki veya üç kesitte örneklenir (91).

Omentum materyalinin boyutları verilir, uzun eksene dik ince kesitler yapılarak hem gözle, hem palpasyonla her tarafı dikkatli bir şekilde incelenmelidir. Makroskopik olarak tümör odağı görülürse bir veya iki örnek almak yeterlidir (91).

2.3.4. Patolojik Evreleme

Obstetri ve Jinekoloji Federasyonu (FIGO) ve Uluslararası Kanseri Kontrol Birliği (UICC) tarafından 2018 yılında önerilen evreleme sistemine göre myometrial invazyonun hiç olmaması veya %50'den az olması evre IA, %50'den fazla olması ise IB olarak değerlendirilmektedir. Eğer tümörün servikal stromal invazyonu varsa ve uterusu aşmıyorsa evre II, korpus uteri serozasına ve/veya adnekslere invazyonu varsa evre IIIA, vajinal ve/veya parametrial invazyonu varsa evre IIIB, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodları tutulumu varsa evre IIIC (C1=Pelvik lenf nodları invazyonu, C2=Paraaortik lenf nodları invazyonu), mesane, barsak mukozası tutulumu varsa evre IVA ve uzak metastaz varlığında (intraabdominal organ metastazlarını ve inguinal lenf nodu metastazlarını içerir, vajen, pelvik seroza ve adneks hariçtir.) evre IVB olarak değerlendirilmektedir (92). FIGO ve UICC tarafından 2018 yılında

önerilen evreleme sistemi ve Amerikan Kanseri Komitesi (AJCC) tarafından 2018 yılında yayımlanan 8. Baskı’da lenf nodu metastazları mikrometastaz ve makrometastaz olarak ikiye ayrılmış ve uzak metastazlar ile beraber oluşturulmuş olan TNM Evrelemesi **Tablo 4**’te detaylı bir şekilde gösterilmiştir (92).

Tablo 4: UICC/FIGO Sistemi ve AJCC TNM Sistemi Evrelemesi

FIGO (2018) ve AJCC 8. Baskı’daki Endometrial Karsinom Evrelemesi		
FIGO (2018)	AJCC(2018)	
I	T1	Tümör uterusu sınırlıdır
IA	T1a	Tümör endometrium sınırlıdır veya myometriumun <%50’sini invaze etmektedir
IB	T1b	Tümör myometriumun > %50’sini invaze etmektedir
II	T2	Tümör servikal stromayı infiltre etmektedir
III	T3, N1	Tümör uterus dışında uzanmaktadır
IIIA	T3a	Tümör seroza ve adnekslere uzanmaktadır (direkt veya metastazla)
IIIB	T3b	Tümör vajen ve parametriumu uzanmaktadır (direkt veya metastazla)
IIIC	N1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	N1 mi	Pelvik lenf nodlarında mikrometastaz (0.2-2 mm boyutunda veya 200 hücreden oluşan metastaz)
	N1a	Pelvik lenf nodlarında makrometastaz (>2mm)
IIIC2	N2 mi	Paraaortik lenf nodlarında mikrometastaz (0.2-2 mm boyutunda veya 200 hücreden oluşan metastaz)
	N2a	Paraaortik lenf nodlarında makrometastaz (>2mm)
IV	T4, M1	Tümör mesaneye veya barsak mukozasına invaze veya uzak organ metastazı mevcuttur
IVA	T4	Tümör mesane veya barsak mukozasını invaze etmektedir
IVB	M1	Uzak metastazlar (intraabdominal metastazlar ve inguinal lenf nodu metastazlarını içermektedir; vajen, pelvik seroza ve adneks metastazlarını içermemektedir)
	N0i+	Bölgesel lenf nodlarında izole tümör hücreleri mevcuttur

T=Evre, N=Lenf nodu, M=Metastaz, *=Bölgesel lenf nodlarında izole tümör hücreleri (N0i+) kategorisi AJCC TNM Sistemi’nde tanımlanmıştır, UICC/FIGO Sistemi’nde yer almamaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışılacak Hasta Grubunun Belirlenmesi

Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Mart 2012 ile Eylül 2021 tarihleri arasında total abdominal histerektomi materyallerinde endometrium kanseri tanısı almış 200 olguya ait tümör materyali dahil edilmiştir. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2020/15 numaralı toplantıda 22/07/2020 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır.

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi MİA-MED üzerinden yapılan tıbbi patoloji laboratuvarı veri arşivi taramasında, ilk aşamada klinikopatolojik ve histopatolojik verileri yeterli olan 168 olgunun değerlendirmeye uygun olduğu saptandı. Daha sonradan bu olgulara ait Hematoksilen&Eozin (H&E) boyalı lamalar patoloji arşivinden çıkarılarak, tümörü en iyi temsil eden lamalar belirlendi ve bunlarla ilgili bloklar arşivden çıkartıldı. Hasta ve/veya hasta yakınları tarafından konsültasyon ve moleküler-genetik çalışmalar için lam ve blokları alınmış veya fiksasyon sorunu nedeniyle değerlendirmeye uygun olmadığı düşünülen 28 adet olgu daha çalışmadan çıkartılarak, 27 Eylül 2016 ile 4 Ağustos 2021 arasında endometrium kanseri tanısı almış 140 adet olgu çalışmaya dahil edildi.

3.2. Klinikopatolojik ve Histopatolojik Değerlendirme

Hastane Bilgi Yönetim Sistemi MİA-MED üzerinden olgulara ait patoloji raporlarına ulaşıldı ve yaş, tümör lokalizasyonu, tümör çapı, servikal tutulum, over, tuba uterina invazyonu, parametrial ve serozal invazyon varlığı açısından değerlendirildi.

Olgulara ait tüm H&E boyalı lamalar Leica DM 2500 mikroskopuyla tekrar gözden geçirildi. Histopatolojik olarak tümör tipi, tümör derecesi, myometrial

invazyon varlığı ve derinliği, lenf nodu metastazı, lenfovasküler boşluk invazyonu, perinöral invazyon, servikal stromal tutulum, over, tuba uterina invazyonu, parametrial ve serozal invazyon, tümör nekrozu, tümöre eşlik eden diferansiasyonlar (skuamöz, müsinöz), tümöre komşu alanlarda endometrial hiperplazi, atrofi ve adenomyozis varlığı ve tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı ve oranı değerlendirildi.

FIGO ve UICC tarafından 2018 yılında önerilen sistem ve TNM evrelemesine göre olgular yeniden değerlendirildi (93).

Histopatolojik olarak TILs yoğunluğu 2014 Uluslararası Çalışma Grubu ve 2017 Uluslararası İmmunoonkoloji Biyobelirteç Çalışma Grubu'nun solid tümörler için oluşturduğu kriterlere göre değerlendirildi (94,95). Tümörü temsil eden H&E lamalarda (1-5 adet) hem tümör merkezinde ve hem de invazyon sınırından en fazla 1 mm uzaklıktaki alanda tümör sınırları içerisinde yer alan tümör içi ve tümör stromasındaki yalnızca mononükleer hücreler (lenfositler ve plazma hücreleri) değerlendirildi. Lenfovasküler boşluk çevresindeki perivasküler immün infiltratlar, tümör sınırları dışındaki immün infiltratlar değerlendirmeye alınmadı. Kötü fiksasyonun izlendiği alanlarda ve nekroz alanlarında değerlendirme yapılmadı. İmmün infiltratın görülmediği olgular skor 0, immün infiltrat %10'dan az ise skor 1, %10-50 arasında ise skor 2 ve %50'den fazla ise skor 3 olarak sınıflandırıldı (96).

Tümörün %50'sinden fazlasını PAS pozitif veya diastaz dirençli intrasitoplazmik müsin içeren alanların oluşturduğu olgular müsinöz karsinom olarak tanı almış ve bu alanlar %50'den az izlenen EEK'lerde müsinöz diferansiasyon olarak kabul edilmiştir (81). Endometrioid ve müsinöz tümörlerde FIGO derecelendirmesi G1,G2,G3 olarak DSÖ 2020 Kılavuzu'na göre yeniden değerlendirilmiştir (4). Mikst karsinomlarda tümör komponentlerinin yüzdesine bakılmaksızın tümördeki en yüksek dereceli tümöre göre derecelendirme yapılmıştır (79).

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem

İmmünohistokimyasal çalışma için her olgu için tümörü en iyi temsil eden ve internal kontrol olarak kullanılabilecek stromal hücreler ve endometrial glandların yer aldığı H&E lamlara ait parafin bloklar seçilmiştir. %10'luk tamponlanmış formalin solüsyonunda fikse edilmiş örneklerle ait parafin bloklardan 3-4 µm kalınlığında kesitler alınmıştır. Adhezivli lamlara (Isotherm, Objektträger, Germany) alınan kesitler 70°C'ye kadar ısıtılmış, etüvde bir saat bekletilip deparafinize edildikten sonra, immünohistokimyasal çalışmada kullanılan MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 antikorları tüm olgulara tek seansta Ventana Benchmark Ultra otomatik boyama cihazı (Ventana Medikal Systems Inc, Tuscon, AZ, USA) ile uygulanmıştır. Kromojen olarak peroksidaz bazlı tanı kiti (UltraView Universal DAB Detection Kit, Ventana, Tuscon, AZ, USA) kullanılmıştır. H&E zıt boyama uygulanan kesitler %70'lik alkolden geçirilmiş ve ksilen bazlı kapatıcı ile kapatılmıştır. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan antikorlar (DAKO, Agilent Technologies Inc., Santa Clara, CA, USA) tüm özellikleriyle **Tablo 5**'te verilmiştir.

Tablo 5. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan antikorlar

Antikor Adı	Açık Adı	Klonu	Dilüsyon	Marka
MLH-1	Monoclonal Mouse Anti-Human MutL Protein Homolog 1	ES05	Kullanıma Hazır	DAKO
MSH-2	Monoclonal Mouse Anti-Human MutS Protein Homolog 2	FE11	Kullanıma Hazır	DAKO
MSH-6	Monoclonal Rabbit Anti-Human MutS Protein Homolog 6	EP49	Kullanıma Hazır	DAKO
PMS-2	Monoclonal Rabbit Anti-Human Postmeiotic Segregation Increased 2	EP51	Kullanıma Hazır	DAKO

3.5. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal değerlendirme, her bir antikor için (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) ayrı lamlarda uygulandı ve kendi içinde stromal hücreler ve varsa

tümör dışı endometrium dokusu internal kontrol olarak kullanıldı. Tümör dokularında nükleer reaksiyon varlığı değerlendirilirken, kontrol dokularında tümörden daha zayıf nükleer boyanma olmamasına dikkat edildi ve bu olgular değerlendirmeye alındı. Internal kontrolün zayıf olduğu veya hiç boyanmadığı olgularda ise tümörü temsil eden farklı bloklara antikorlar tekrar uygulandı. Buna rağmen internal kontrolde ve tümörde hiçbir reaksiyonun saptanmadığı olgular ve parafin blokta tümör dokusu kalmadığı gözlenen olgular çalışmadan çıkartıldı. Buna göre yapılan immunohistokimyasal değerlendirmede, boyanma yaygınlığına bakılmaksızın, her bir antikor ile nükleer reaksiyon varlığında “ekspresyon kaybı yok” ve nükleer reaksiyon izlenmediği durumda “ekspresyon kaybı var” olarak iki gruba ayrıldı (**Tablo 6**) (97).

Tablo 6. MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorlarının immünohistokimyasal değerlendirmesi

MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 Değerlendirme Sonucu	Açıklama
Ekspresyon kaybı yok	İnternal kontrol dokularında ve tümör dokusunda en az bir glandda benzer şiddette reaksiyon izlenmesi
Ekspresyon kaybı var	İnternal kontrol dokularında nükleer reaksiyon izlenirken, tümör dokusunda komplet nükleer reaksiyon kaybı izlenmesi

p53 mutasyonunu saptamak için daha önceden çalışılan 61 olgunun p53 antikoruyla yapılan immünohistokimyasal değerlendirme sonuçları Hastane Bilgi Yönetim Sistemi MİA-MED üzerinden olguların raporlarından elde edildi. İmmunohistokimyasal olarak p53 değerlendirme kriterleri **Tablo 7**'de verilmiştir (98). Bu değerlendirmede internal kontrol olarak lenfositler kullanılmış olup, p53 anormal-mutant ve p53 normal-mutant olmayan/ wild (vahşi) tip olarak iki sınıfa ayrıldı (**Şekil 18**) (98).

Tablo 7. p53 antikorunun immünohistokimyasal değerlendirmesi

p53 Değerlendirme Sonucu	Açıklama
p53 anormal-mutant	İnternal kontrol dokusunda nükleer reaksiyon izlenirken; 1) Tümör dokusunda komplet nükleer reaksiyon kaybı izlenmesi 2) Tümör dokusunda %80'den fazla oranda nükleer reaksiyon izlenmesi 3) Tümör dokusunda sitoplazmik reaksiyon izlenmesi
p53 normal-wild	İnternal kontrol dokusunda nükleer reaksiyon izlenirken, tümör dokusunda %0-80 oranlarında nükleer reaksiyon izlenmesi

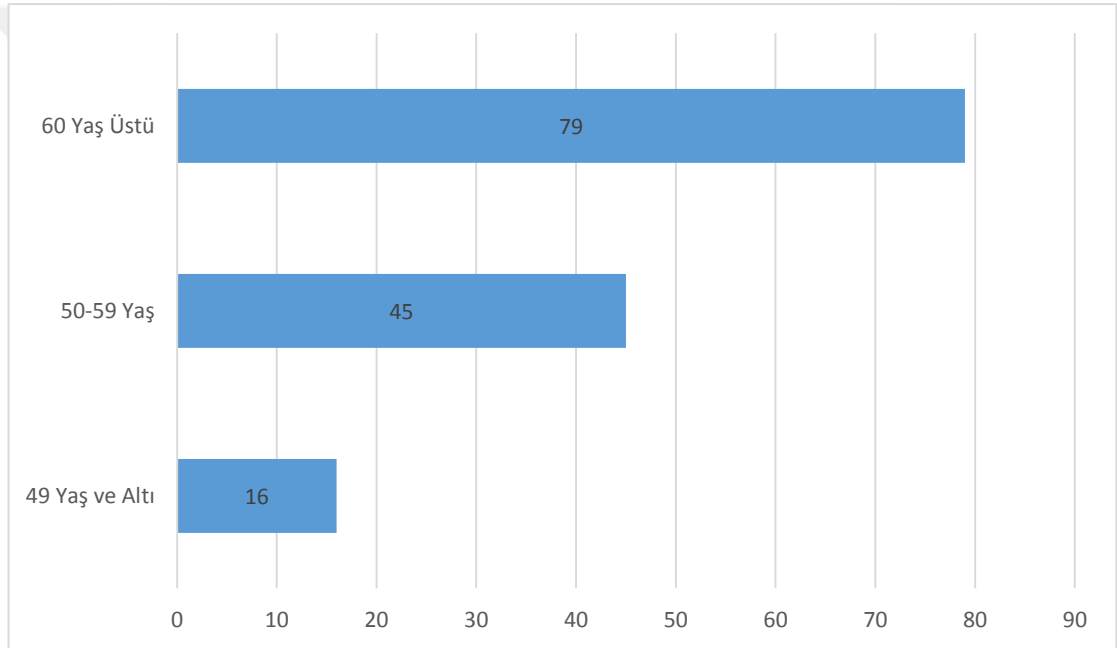
3.6. İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri JASP paket programlarında yapılmıştır. Nitel değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler frekans ve yüzde ile, nicel değişkenler aritmetik ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Nicel değişkenlerin bağımsız 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Nitel değişkenlerin bağımsız grup karşılaştırmalarında Fisher ki-kare, Pearson ki-kare ve Fisher-Freeman-Halton ki-kare testleri kullanılmıştır. Çalışmadaki tüm istatistiksel analizlerde p değeri 0,05'in altındaki sonuçları istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Klinikopatolojik ve Histopatolojik Bulgular

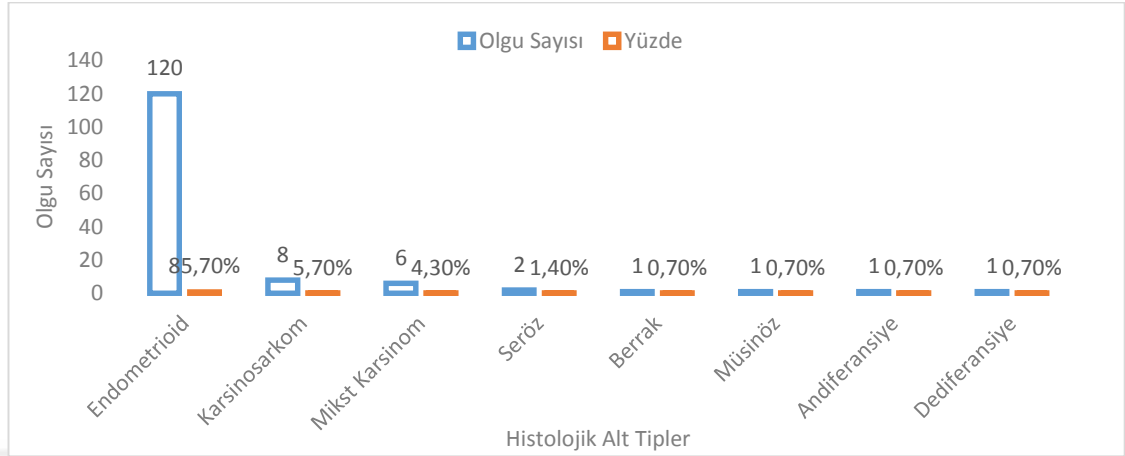
Çalışmamıza Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı Arşivi'nde immunohistokimya uygulanmaya hazır durumdaki parafin bloklara ve daha önceden H&E ile boyalı lamlara sahip, histerektomi materyallerinde endometrium kanseri tanısı alan 140 hasta dahil edildi. Bu hastalar 49 yaş ve altı 16 olgu, 50-59 yaş arası 45 olgu ve 60 yaş üstü 79 olgu olarak 3 ayrı gruba ayrıldı (Şekil 10).



Şekil 10. Olguların Yaş Grubu Dağılımı

Olguların 120'si (%85,71) endometrioid tip endometrium kanseri, 8'i (%5,7) karsinosarkom, 6'sı (%4,3) mikst karsinom, 2'si (%1,4) seröz karsinom, 1'i (%0,7) berrak hücreli karsinom, 1'i (%0,7) müsinöz karsinom, 1'i (%0,7) andiferansiye karsinom ve 1'i (%0,7) dediferansiye karsinom tanısı aldı. Mikst karsinom tanısı alan 6 olgunun 3'ü endometrioid, seröz ve berrak hücreli karsinom komponentlerinden oluşurken, 2'si seröz ve endometrioid karsinom ve 1'i de endometrioid ve berrak

hücreli karsinom komponentlerinden oluşmaktadır. Çalışmaya dahil olan olguların histolojik alt tip dağılımı **Şekil 11**'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Olguların Histolojik Alt Tip Dağılımı

Tümör lokalizasyonlarına göre dağılımında (**Tablo 8**) olguların 37'si (%26,4) fundusta, 33'ü (%23,6) korpusta, 29'u (%20,7) fundus-korpusta, 16'sı (%11,4) alt uterin segmentte lokalize iken, 25'inde (%17,9) tüm kaviteyi dolduran tümör dokusu izlendi.

Tablo 8. Tümör Lokalizasyonları Dağılımı

Lokalizasyon	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Tüm Kavite	25	17,9
Fundus	37	26,4
Fundus-Korpus	29	20,7
Korpus	33	23,6
Alt Uterin Segment	16	11,4
TOPLAM	140	100

Tümörlerin evrelerine göre dağılımda (**Tablo 9**) evre IA 81 (%57,9), evre IB 34 (%24,3), evre II olan 17 (%12,1), evre IIIA 4 (%2,9), evre IIIB 2 (%1,4) ve evre IVA 2 (%1,4) olgu saptandı. Evre IIIC ve IVB olgu izlenmedi.

Tablo 9. Tümör Evresi Dağılımı

Tümör Evresi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Evre IA	81	57,9
Evre IB	34	24,3
Evre II	17	12,1
Evre IIIA	4	2,9
Evre IIIB	2	1,4
Evre IIIC	0	0
Evre IVA	2	1,4
Evre IVB	0	0
TOPLAM	140	100

Tümör histopatolojik derecelerine göre (**Tablo 10**) G1 derecesinde 28 (%20), G2 derecesinde 82 (%58,6) ve G3 derecesinde 30 (%21,4) olgu saptandı.

Tablo 10. Tümör Derecesi Dağılımı

Tümör Derecesi	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
G1	28	20
G2	82	58,6
G3	30	21,4
TOPLAM	140	100

Tümörlerin lenf nodu tutulumu durumlarına baktığımızda (**Tablo 11**) Nx kategorisinde 24 (%17,1), N0 kategorisinde 102 (%72,9), N1 kategorisinde 12 (%8,6) ve N2 kategorisinde 2 (%1,4) olgu saptandı.

Tablo 11. Lenf Nodu Tutulumu Dağılımı

Lenf Nodu	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Nx	24	17,1
N0	102	72,9
N1	12	8,6
N2	2	1,4
TOPLAM	140	100

Olguların myometrial invazyon dağılımına baktığımızda (**Tablo 12**), 140 olgunun 6'sında (%4,3) myometrial invazyon izlenmedi. Geriye kalan olguların 86'sında (%61,4) myometrial invazyon ½'den az, 48'inde (%34,3) ise myometrial invazyon ½'den fazla olarak değerlendirildi.

Tablo 12. Myometrial İnvazyon Dağılımı

Myometrial İnvazyon	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
İnvazyon yok	6	4,3
½'den az	86	61,4
½'den fazla	48	34,3
TOPLAM	140	100

Olguların tümör çapları dağılımına baktığımızda (**Tablo 13**) 108 (%77,14) olgu ≤5 cm ve 32 (%22,86) olgu >5 cm olarak izlendi.

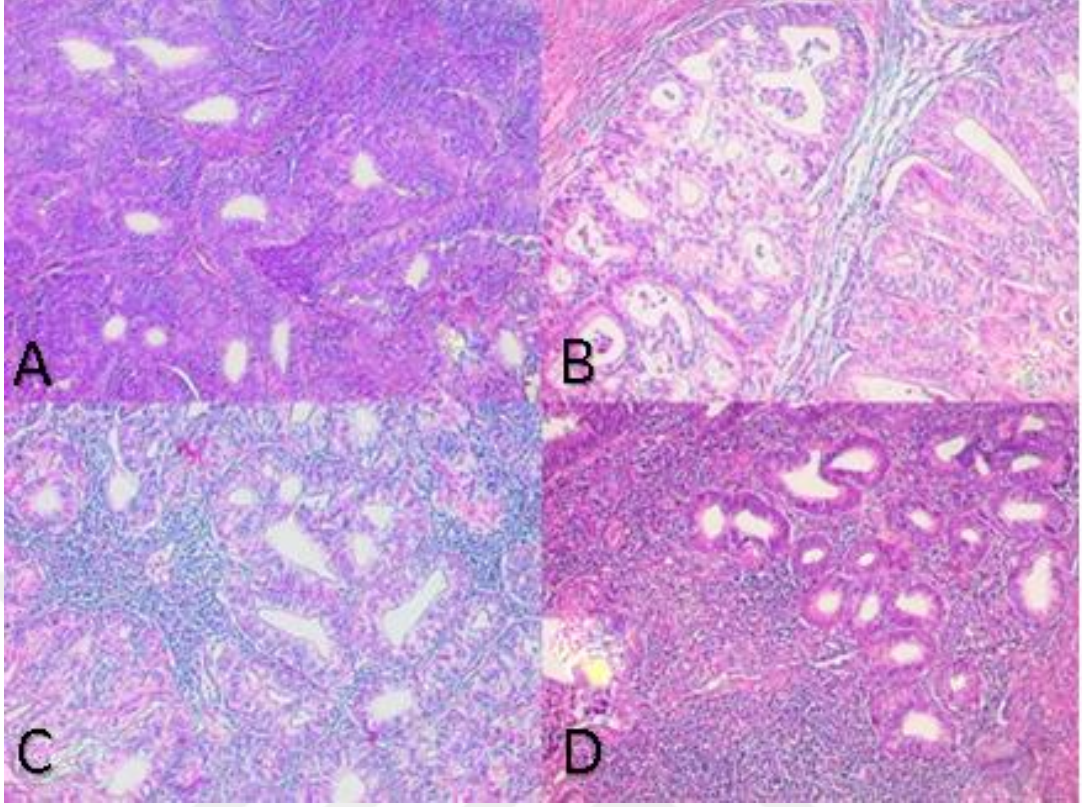
Tablo 13. Tümör Çapı Dağılımı

Tümör Çapı	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
≤ 5 cm	108	77,14
> 5 cm	32	22,86
TOPLAM	140	100

Olgular TILs skorlarına göre sınıflandırıldığında (**Tablo 14**), 3 (%2,1) olgu skor 0, 67 (%47,9) olgu skor 1, 64 (%45,7) olgu skor 2 ve 6 (%4,3) olgu skor 3 olarak değerlendirildi. **Şekil 12**'de TILs skor 0, 1, 2 ve 3 olan olgular yer almaktadır.

Tablo 14. TILs Skoru Dağılımı

TILs Skoru	Olgu Sayısı	Yüzde (%)
Skor 0	3	2,1
Skor 1	67	47,9
Skor 2	64	45,7
Skor 3	6	4,3
TOPLAM	140	100



Şekil 12. TILs skorlaması yapılan olgulardan örnekler. A) TILs skor 0 (H&E, x100), B) TILs skor 1 (H&E, x100), C) TILs skor 2 (H&E, x100) ve D) TILs skor 3 (H&E, x100)

Tümörlerin diğer klinikopatolojik verilerinin dağılımında (**Tablo 15**), lenfovasküler boşluk invazyonu (LVBİ) olan olguların sayısı 22 (%15,7), LVBİ göstermeyen olguların sayısı 118 (%84,3) olarak izlendi. Perinöral invazyonu (PNİ) olan 8 (%5,7), olmayan 132 (%94,3) olgu saptandı. Serozal tutulum olguların 6 (%4,3)'sında mevcut idi, 134 (%95,4) olguda ise serozal tutulum gözlenmedi. Servikal tutulumu 17 (%12,1) olguda izlendi, 123 (%87,9) olguda ise servikal tutulum gözlenmedi. Over tutulumu olan olgu sayısı 6 (%4,3) iken, 134 (%95,7) olguda over tutulumu izlenmedi. Tuba uterina tutulumu olan olgu sayısı 2 (%1,4), olmayan olgu sayısı 138 (%98,6) olarak gözlemlendi. Tümörde parametrial tutulum olan 2 (%1,4), olmayan 138 (%98,6) olgu saptandı. Tümör kesitlerinde nekroz içeren 11 (%7,9), içermeyen 129 (%92,9) olgu gözlemlendi. Tümöre komşu endometriumda atrofi bulunduran 19 (%13,6), bulundurmayan 121 (%86,4) olgu mevcut idi. Tümöre komşu endometriumda adenomyozis alanı içeren 22 (%15,7), içermeyen 118 (%84,3) olgu

gözlendi. Tümöre komşu endometriumda endometrial hiperplazi içeren 7 (%5), içermeyen 133 (%95) olgu mevcut idi. 120 adet EEK olgusunun 16 (%13,3)'sında skuamöz diferansiasyon alanı gözlendi, 104 (%86,7) olguda skuamöz diferansiasyon alanı gözlenmedi; 4 (%3,33) olguda müsinöz diferansiasyon alanı izlendi, 116 (%96,77) olguda müsinöz diferansiasyon alanı izlenmedi.

Tablo 15. Diğer Klinikopatolojik Verilerin Dağılımı

Klinikopatolojik Veriler	Var	Yok
Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu	22 (%15,7)	118 (%84,3)
Perinöral invazyon	8 (%5,7)	132 (%94,3)
Serozal Tutulum	6 (%4,3)	134 (%95,7)
Servikal Tutulum	17 (%12,1)	123 (%87,9)
Over Tutulumu	6 (%4,3)	134 (%95,7)
Tuba Uterina Tutulumu	2 (%1,4)	138 (%98,6)
Parametrial Tutulum	2 (%1,4)	138 (%98,6)
Nekroz	11 (%7,9)	129 (%92,9)
Atrofi	19 (%13,6)	121 (%86,4)
Adenomyozis	22 (%15,7)	118 (%84,3)
Endometrial Hiperplazi	7 (%5)	133 (%95)
Skuamöz diferansiasyon	16 (%13,3)	104 (%86,7)
Müsinöz diferansiasyon	4 (%3,3)	116 (%96,7)

4.2. İmmunohistokimyasal Bulgular

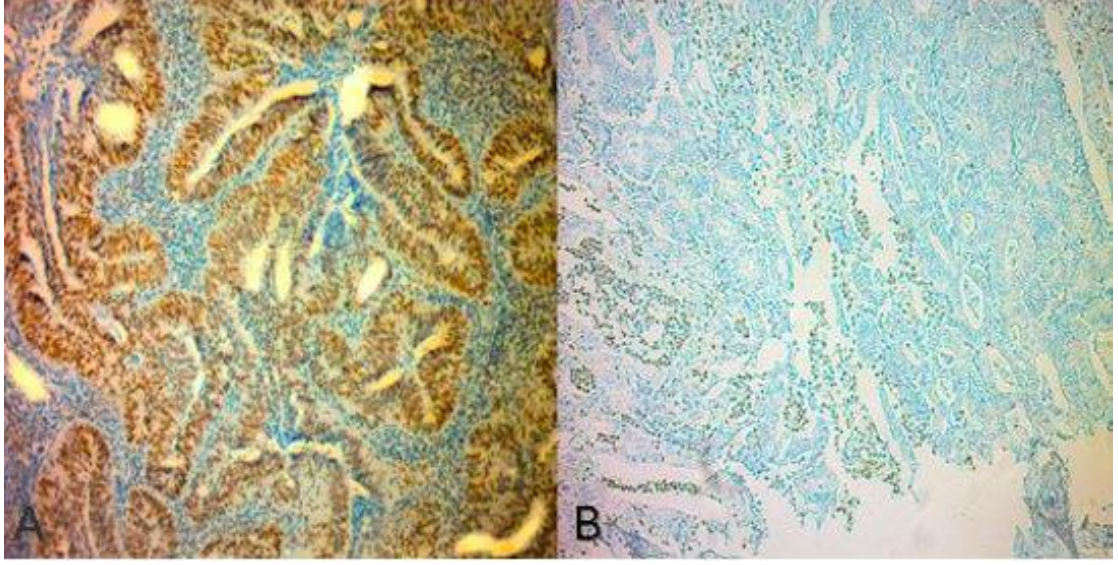
Çalışmamıza dahil edilen 140 olgunun MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorları ile olan immunohistokimyasal incelemesi **Tablo 16'**da verilmiştir. 140 olgunun 103'ünde herhangi bir antikor ile ekspresyon kaybı izlenmedi, bu grup MSS olarak kabul edildi (**Şekil 13A, Şekil 14A, Şekil 15A, Şekil 16A**). dMMR-H, yani MSI olarak değerlendirilen 37 olgu bahsi geçen antikorların ekspresyon kaybı durumlarına göre gruplandırıldı (**Şekil 13B, Şekil 14B, Şekil 15B, Şekil 16B**). Bu gruplar içerisinde en çok olgu sayısına sahip olan grup hem MLH-1, hem PMS-2 antikorlarıyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 21 olgudan oluşmaktaydı. Bunu yalnızca PMS-2 ile ekspresyon kaybı izlediğimiz 5 olgu; yalnızca MSH-6 ile ekspresyon kaybı

izlediğimiz 3 olgu izlemekte idi. Hem MLH-1, hem MSH-2, hem de PMS-2 antikorlarıyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 2 olgu, sadece MLH-1 antikoruyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 2 olgu, hem MSH-2, hem de PMS-2 antikorlarıyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 1 olgu, hem MSH-2, hem de MSH-6 antikorlarıyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 1 olgu, sadece MSH-2 antikoruyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 1 olgu ve hem MLH-1, hem MSH-2 antikorlarıyla ekspresyon kaybı olan 1 olgu saptandı. MSI grup içerisinde yer alan bahsi geçen alt gruplardaki olgu sayısı yeterli olmadığı için klinik ve histolojik değişkenler ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

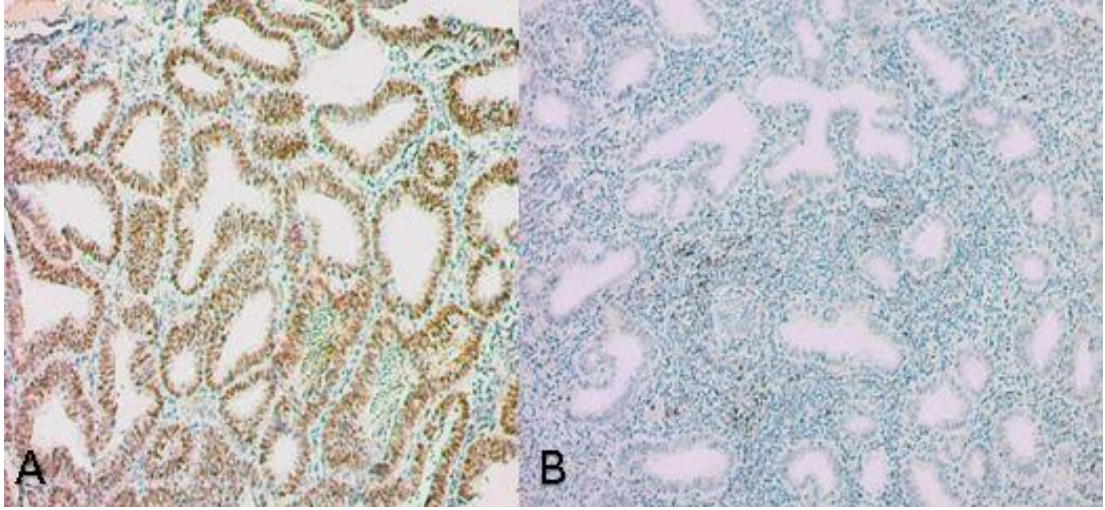
MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorları ile immunohistokimyasal değerlendirmede, boyanma yaygınlığına bakılmaksızın, her bir antikor ile nükleer reaksiyon varlığında “ekspresyon kaybı yok” ve nükleer reaksiyon izlenmediği durumda “ekspresyon kaybı var” olarak iki gruba ayrıldı, değerlendirme zorluğu yaratan heterojen ekspresyonlar gözlemlendi (Şekil 17).

Tablo 16. MMR proteinleri antikorlarıyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirme sonuçları, olgu sayıları ve oranları

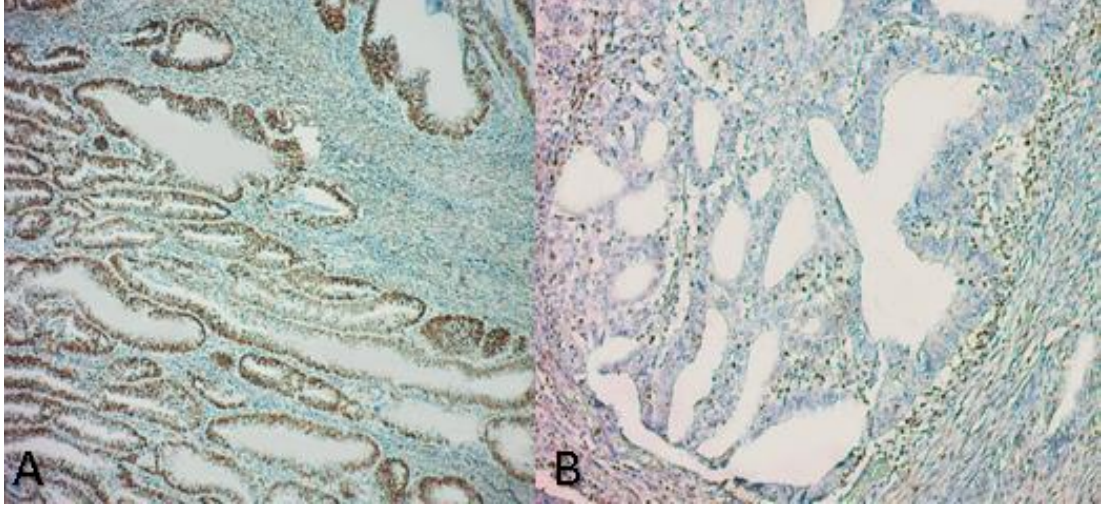
Antikorlar - Sonuç	Sayı	Yüzde (%)	MSS/MSI Durumu
MLH-1, MSH-2, MSH6 ve PMS-2 ekspresyon kaybı yok	103	73,6	MSS
MLH-1, PMS-2 ekspresyon kaybı var	21	15	MSI
PMS-2 ekspresyon kaybı var	5	3,6	MSI
MSH-6 ekspresyon kaybı var	3	2,1	MSI
MLH-1 ekspresyon kaybı var	2	1,4	MSI
MLH-1, MSH-2, PMS-2 ekspresyon kaybı var	2	1,4	MSI
MSH-2, PMS-2 ekspresyon kaybı var	1	0,7	MSI
MSH-2, MSH-6 ekspresyon kaybı var	1	0,7	MSI
MLH-1, MSH-2 ekspresyon kaybı var	1	0,7	MSI
MSH-2 ekspresyon kaybı var	1	0,7	MSI



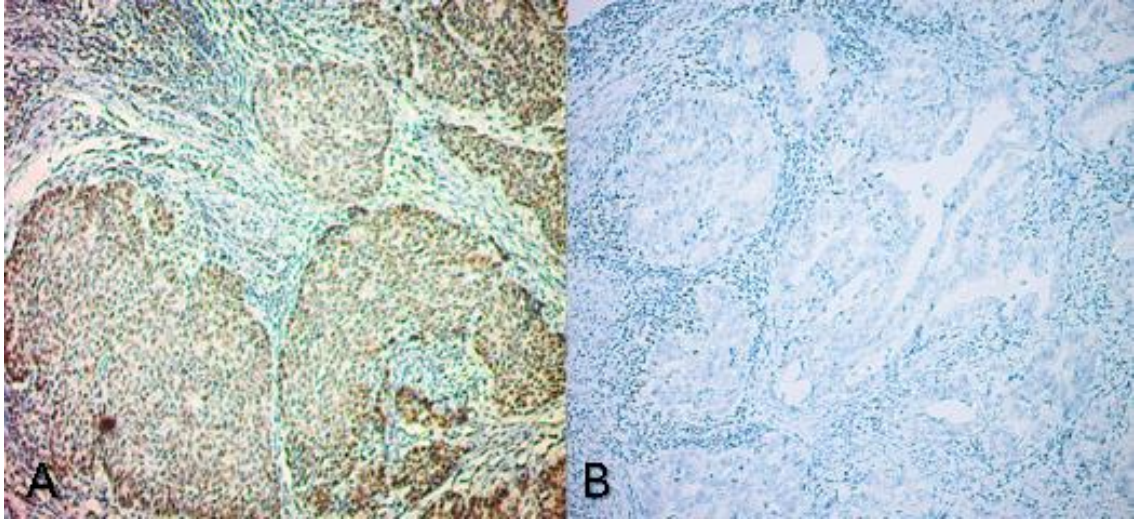
Şekil 13. İmmunohistokimyasal olarak MLH-1 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı. A) MLH-1 ekspresyonu var (Anti MLH-1, x100), B) MLH-1 ekspresyon kaybı var (Anti MLH-1, x50)



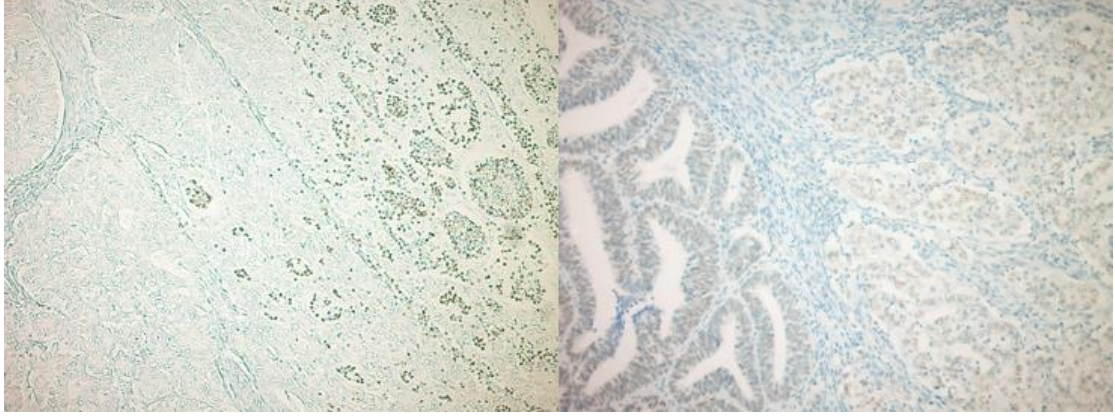
Şekil 14. İmmunohistokimyasal olarak MSH-2 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı. A) MSH-2 ekspresyonu var (Anti MSH-2, x100), B) MSH-2 ekspresyon kaybı var (Anti MSH-2, x100)



Şekil 15. İmmunohistokimyasal olarak MSH-6 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı. A) MSH-6 ekspresyonu var (Anti MSH-6, x50), B) MSH-6 ekspresyon kaybı var (Anti MSH-6, x100)



Şekil 16. İmmunohistokimyasal olarak PMS-2 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı. A) PMS-2 ekspresyonu var (Anti PMS-2, x100), B) PMS-2 ekspresyon kaybı var (Anti PMS-2, x100)

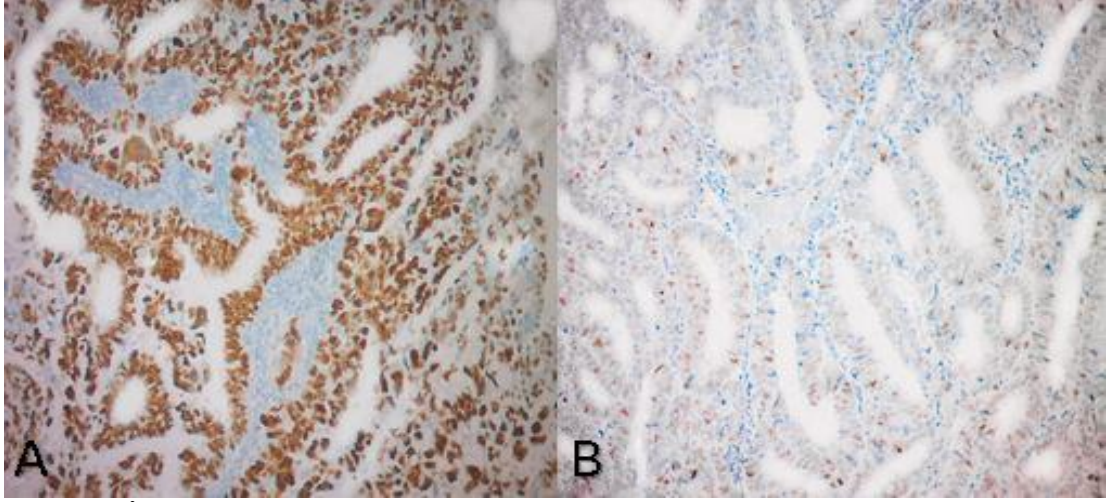


Şekil 17. İmmunohistokimyasal olarak heterojen ekspresyon. A) Tümörün çoğunluğunda ve internal kontrol dokularında nükleer ekspresyon izlenmezken, bir uçta %10'luk bir alanda her ikisinde de nükleer ekspresyon izlenmektedir (Anti PMS-2, x50). B) Tümörün farklı diferansiasyondaki alanlarında heterojen görünümde nükleer ekspresyonlar izlenmektedir (Anti MLH-1, x100).

140 olgunun 61'i immunohistokimyasal olarak p53 antikoru ile değerlendirildi, bunların histolojik alt tiplere göre dağılımı Tablo 17'de verilmiştir. 61 olgunun 31'i (%50,8) p53 anormal-mutant olarak değerlendirildi (Şekil 18A). p53 anormal-mutant olguların 20'si endometrioid, 4'ü karsinosarkom, 3'ü mikst karsinom, 2'si seröz karsinom, 1'i berrak hücreli karsinom ve 1'i andiferansiye karsinom olarak gözlendi. Diğer 30 olgu (%49,2) ise p53 normal-wild tip olarak değerlendirildi (Şekil 18B). Bunların da 24'ü endometrioid, 3'ü mikst karsinom, 1'i dediferansiye karsinom, 1'i müsinöz karsinom ve 1'i karsinosarkom olarak gözlendi.

Tablo 17. p53 antikoruyla yapılan immunohistokimyasal değerlendirme

	p53 anormal-mutant	p53 normal-wild	Olgu (%)
Endometrioid	20	24	44 (%72,1)
Karsinosarkom	4	1	5 (%8,1)
Mikst Karsinom	3	3	6 (%9,8)
Seröz Karsinom	2	-	2 (%3,2)
Berrak Hücreli Karsinom	1	-	1 (%1,7)
Müsinöz Karsinom	-	1	1 (%1,7)
Dediferansiye Karsinom	-	1	1 (%1,7)
Andiferansiye Karsinom	1	-	1 (%1,7)
TOPLAM (%)	31 (%50,8)	30 (%49,2)	61 (%100)



Şekil 18. İmmunohistokimyasal olarak p53 ekspresyonu ve ekspresyon kaybı. A) p53 aşırı ekspresyonu (%80'den fazla nükleer boyanma), p53 mutant olarak değerlendirildi (Anti-p53, x100), B) p53 %0-80 arası nükleer boyanıyor p53 mutant değil, wild tip olarak değerlendirildi (Anti-p53, x100).

4.3. İstatistiksel Bulgular

Çalışmamızdaki 140 olgu 35-92 yaş arasında olup; yaş ortalaması 62,15 (Standart sapma (SD) $\pm 10,797$)'tir. MSI grupta yaş ortalaması 62,24 (SD $\pm 10,784$), MSS grupta ise 62,12 (SD $\pm 10,854$)'tir. Olgu yaş grubu dağılımlarına göre (**Tablo 18**) 49 yaş altındaki 16 hastanın 4'ü (%10,8) MSI, 12'si (%11,7) MSS olarak saptandı. 50-59 yaş grubunda ise 13 (%35,1) hasta MSI, 32 (%31) hasta ise MSS olarak saptandı. 60 yaş üstü grupta ise 20 (%54,1) hasta MSI, 59 (%57,3) hasta MSS olarak saptandı. Bu üç farklı yaş grubu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmedi ($p=0,902$).

Tablo 18. Yaş Grupları, MSI ve MSS Dağılımı

Yaş Grupları	MSI	MSS	Toplam	p=0,902
49 Yaş Altı	4 (%10,8)	12 (%11,7)	16 (%11,5)	
50-59 Yaş	13 (%35,1)	32 (%31)	45 (%32,1)	
60 Yaş Üstü	20 (%54,1)	59 (%57,3)	79 (%56,4)	
TOPLAM	37	103	140	

Histolojik alt tiplerin MSI ve MSS olarak dağılımına baktığımızda (**Tablo 19**), MSI grupta öncelikle en sık saptanan alt tip olarak EEK'lerin 34'ü (%91,9) saptandı. MSI grubun geri kalanını 2'si (%5,4) mikst karsinom ve 1 adet andiferansiye karsinom olgusu oluşturmaktaydı. Karsinosarkom olgularının tamamı (%7,8) MSS olarak saptandı. Mikst karsinomların 4'ü (%3,9) MSS olarak saptandı. Seröz karsinomların 2'si (%1,9), berrak hücreli karsinom olgusu (%1), müsinöz karsinom olgusu (%1) ve dediferansiye karsinom olgusu (%1) MSS olarak saptandı. Histolojik alt tip sayıları EEK dışındaki alt tiplerde düşük olduğundan dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

Tablo 19. Histolojik Alt Tiplerin MSI ve MSS Dağılımı

Histolojik Alt Tipler	MSI	MSS	Toplam
Endometrioid	34 (%91,9)	86 (%83,5)	120 (%85,7)
Karsinosarkom	0 (%0)	8 (%7,8)	8 (%5,7)
Mikst Karsinom	2 (%5,4)	4 (%3,9)	6 (%4,3)
Seröz Karsinom	0 (%0)	2 (%1,9)	2 (%1,4)
Berrak Hücreli Karsinom	0 (%0)	1 (%1)	1 (%0,7)
Müsinöz Karsinom	0 (%0)	1 (%1)	1 (%0,7)
Andiferansiye Karsinom	1 (%2,7)	0 (%0)	1 (%0,7)
Dediferansiye Karsinom	0 (%0)	1 (%1)	1 (%0,7)
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)

Histolojik alt tipler EEK ve EEK dışı alt tipler olmak üzere ikiye ayrılıp MSI ve MSS durumu ile karşılaştırıldığında, MSI grupta EEK'lerin 34 (%91,9), EEK dışı alt tiplerin ise 3'ü (%8,1) saptandı. MSS grupta EEK'lerin 86'sının (%83,5) olduğu, EEK dışı alt tiplerinde ise 17'sinin (%16,5) olduğu saptandı. EEK ve EEK dışı alt tiplerin MSI ve MSS durumuyla karşılaştırılmasında (**Tablo 20**) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,279).

Tablo 20. EEK ve EEK Dışı Alt Tiplerin MSI ve MSS Dağılımı

Tümör Alt Tipi	MSI	MSS	Toplam	p=0,279
EEK	34 (%91,9)	86 (%83,5)	120 (%85,7)	
EEK Dışı	3 (%8,1)	17 (%16,5)	20 (%14,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümör çapları 0,7 ile 13 cm arasında olup; tümör çapı ortalaması 3,84 cm (SD $\pm 2,247$)'dir. Tümör çapları ≤ 5 cm ve ≥ 5 cm olarak iki gruba ayrılarak MSI ve MSS grupları ile karşılaştırıldığında (**Tablo 21**); MSI grupta ≤ 5 cm grupta 29 (%78,4), ≥ 5 cm grupta ise 8 (%21,6) olgu saptandı. MSS grupta ise ≤ 5 cm grupta 84 (%81,6), ≥ 5 cm grupta 19 (%18,4) olgu saptandı. Tümör çapının ≤ 5 cm ve ≥ 5 cm olması ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,86).

Tablo 21. Tümör Çapları, MSI ve MSS Dağılımı

Tümör Çapı	MSI	MSS	Toplam	p=0,86
≤ 5 cm	29 (%78,4)	84 (%81,6)	113 (%80,7)	
≥ 5 cm	8 (%21,6)	19 (%18,4)	27 (%19,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümör lokalizasyonları ile MSI ve MSS gruplarının karşılaştırmasında (**Tablo 22**) MSI grupta tüm kavitenin tümör ile dolu olduğu 5 (%13,5), fundus yerleşimli 10 (%27), fundus-korpus yerleşimli 11 (%29,7), korpus yerleşimli 8 (%21,6) ve alt uterin segment yerleşimli 3 (%8,1) olgu saptandı. MSS grupta ise tüm kavitenin tümör ile dolu olduğu 20 (%19,4), fundus yerleşimli 27 (%28,2), fundus-korpus yerleşimli 18 (%17,5), korpus yerleşimli 25 (%24,3) ve alt uterin segment yerleşimli 13 (%12,6) olgu saptandı. Tümör lokalizasyonu ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,545)

Tablo 22. Tümör Lokalizasyonları, MSI ve MSS Dağılımı

Tümör Lokalizasyonu	MSI	MSS	Toplam	p=0,545
Tüm Kavite	5 (%13,5)	20 (%19,4)	25 (%17,9)	
Fundus	10 (%27)	27 (%28,2)	37 (%26,4)	
Fundus-Korpus	11 (%29,7)	18 (%17,5)	29 (%20,7)	
Korpus	8 (%21,6)	25 (%24,3)	33 (%23,6)	
Alt Uterin Segment	3 (%8,1)	13 (%12,6)	16 (11,4)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümör evreleri ile MSI ve MSS grupları arasındaki karşılaştırmada (**Tablo 23**) MSI grupta evre IA olan 16 (%43,2), evre IB olan 15 (%40,5), evre II olan 4 (%10,8), evre IIIA olan 1 (%2,7) ve evre IVA olan 1 (%2,7) olgu saptandı. MSS grupta ise evre IA olan 65 (%63,1), evre IB olan 19 (%18,4), evre II olan 13 (%12,6), evre IIIA olan 3 (%2,9), evre IIIB olan 2 (%1,9) ve evre IVA olan 1 (%1) olgu saptandı. Tümör evresi ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (p=0,349).

Tablo 23. Tümör Evreleri, MSI ve MSS Dağılımı

Tümör Evresi	MSI	MSS	Toplam	p=0,349
Evre IA	16 (%43,2)	65 (%63,1)	81 (%57,9)	
Evre IB	15 (%40,5)	19 (%18,4)	34 (%24,3)	
Evre II	4 (%10,8)	13 (%12,6)	17 (%12,1)	
Evre IIIA	1 (%2,7)	3 (%2,9)	4 (%2,9)	
Evre IIIB	0 (%0)	2 (%1,9)	2 (%1,4)	
Evre IIIC	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
Evre IVA	1 (%2,7)	1 (%1)	2 (%1,4)	
Evre IVB	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümör dereceleri ile MSI ve MSS gruplarının karşılaştırmasında (**Tablo 24**) MSI gruptaki G1 derecesinde 6 (%16,2) MSI, G2 derecesinde 28 (%75,7) ve G3 derecesinde 3 (%8,1) olgu saptandı. MSS grupta ise G1 derecesinde 22 (%21,4), G2 derecesindeki 54 (%52,4) ve G3 derecesinde 27 (%26,2) olgu saptandı. Tümör

derecesi ile MSI ve MSS grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$).

Tablo 24. Tümör Dereceleri, MSI ve MSS Dağılımı

Tümör Derecesi	MSI	MSS	Toplam	$p=0,03$
G1	6 (%16,2)	22 (%21,4)	28 (%20)	
G2	28 (%75,7)	54 (%52,4)	82 (%58,6)	
G3	3 (%8,1)	27 (%26,2)	30 (%21,4)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Myometrial invazyon durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 25**) MSI grupta myometrial invazyon izlenmeyen 1 (%2,7), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi aşmadığı 18 (%48,6) ve myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi aştığı 18 (%48,6) olgu saptandı. MSS grupta ise myometrial invazyon izlenmeyen 5 (%4,9), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi aşmadığı 68 (%66) ve myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi aştığı 30 (%29,1) olgu saptandı. Myometrial invazyon ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,101$).

Tablo 25. Myometrial İnvazyon Durumu, MSI ve MSS Dağılımı

Myometrial İnvazyon	MSI	MSS	Toplam	$p=0,101$
Yok	1 (%2,7)	5 (%4,9)	6 (%4,3)	
$\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış	18 (%48,6)	68 (%66)	86 (%61,4)	
$\frac{1}{2}$ 'yi aşmış	18 (%48,6)	30 (%29,1)	48 (%34,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Lenfovasküler boşluk invazyonu (LVBI) durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 26**), MSI grupta LVBI olan 7 (%18,9), LVBI olmayan 30 (%81,1) olgu saptandı. MSS grupta LVBI olan 15 (%14,6), LVBI olmayan 88 (%85,4) olgu saptandı. LVBI durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,6$).

Tablo 26. Lenfovasküler Boşluk İnvazyonu (LVBİ) Durumu, MSI ve MSS Dağılımı

LVBİ	MSI	MSS	Toplam	p=0,60
Var	7 (%18,9)	15 (%14,6)	22 (%15,7)	
Yok	30 (%81,1)	88 (%85,4)	118 (%84,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Perinöral invazyon (PNİ) durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 27**), MSI grupta PNİ olan 1 (%2,7), PNİ olmayan 36 (%97,3) olgu saptandı. MSS grupta ise PNİ olan 7 (%6,8), PNİ olmayan 96 (%93,2) olgu saptandı. PNİ durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,681).

Tablo 27. Perinöral İnvazyon (PNİ) Durumu, MSI ve MSS Dağılımı

PNİ	MSI	MSS	Toplam	p=0,681
Var	1 (%2,7)	7 (%6,8)	8 (%5,7)	
Yok	36 (%97,3)	96 (%93,2)	132 (%94,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tüm histolojik alt tipler içerisinde 120 olgu olan EEKlerde skuamöz diferansiasyon bulunan 16 olgu saptandı. Bunların MSI ve MSS grupları ile karşılaştırmasında (**Tablo 28**) MSI gruba skuamöz diferansiasyon bulunan 4 olgu (%11,8), skuamöz diferansiasyon olmayan 30 olgu (%88,2) saptandı. MSS grupta ise skuamöz diferansiasyon bulunan 12 olgu (%14), skuamöz diferansiasyon olmayan 74 olgu (%86) saptandı. Skuamöz diferansiasyon ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1).

Tablo 28. Skuamöz Diferansiasyon, MSI ve MSS Dağılımı

Skuamöz Diferansiasyon	MSI	MSS	Toplam	p=1
Var	4 (%11,8)	12 (%14)	16 (%13,3)	
Yok	30 (%88,2)	74 (%86)	104 (%86,7)	
TOPLAM	34 (%100)	86 (%100)	120 (%100)	

Tüm histolojik alt tipler içerisinde 120 EEK olgusunda müsinöz diferansiasyon bulunan 4 olgu saptandı. Müsinöz diferansiasyon ile MSI ve MSS grupları karşılaştırmasında (**Tablo 29**) MSI grupta müsinöz diferansiasyon olan olan 3 olgu (%8,8), müsinöz diferansiasyon bulunmayan 31 olgu (%91,2) saptandı. MSS grupta ise müsinöz diferansiasyon olan 1 olgu (%1,2), müsinöz diferansiasyon olmayan 85 olgu (%98,8) saptandı. Müsinöz diferansiasyon ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,068$).

Tablo 29. Müsinöz Diferansiasyon, MSI ve MSS Dağılımı

Müsinöz Diferansiasyon	MSI	MSS	Toplam	$p=0,068$
Var	3 (%8,8)	1 (%1,2)	4 (%3,3)	
Yok	31 (%91,2)	85 (%98,8)	116 (%96,7)	
TOPLAM	34 (%100)	86 (%100)	120 (%100)	

Serviks tutulumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 30**), serviks tutulumu olan 17 olgunun 4'ü (%10,8) MSI, 13'ü (%12,6) MSS olarak saptandı. Serviks tutulumu olmayan 123 olgunun ise 33'ü (%89,2) MSI, 90'ı (%87,4) MSS olarak saptandı. Serviks tutulumu ile MSI-MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=1$).

Tablo 30. Serviks Tutulumu, MSI ve MSS Dağılımı

Serviks Tutulumu	MSI	MSS	Toplam	$p=1$
Var	4 (%10,8)	13 (%12,6)	17 (%12,1)	
Yok	33 (%89,2)	90 (%87,4)	123 (%87,9)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Lenf nodu tutulumu ile MSI ve MSS gruplarının karşılaştırmasında (**Tablo 31**), MSI grupta Nx olan 4 (%10,8), N0 olarak değerlendirilen 30 (%81,1), N1 olarak değerlendirilen 3 (%8,1) olgu saptandı. MSI grupta N2 olgu saptanmadı. MSS gruba ise Nx olan 20 (%19,4) N1 olarak değerlendirilen 72 (%69,9), N1 olarak

değerlendirilen 9 (%8,7) ve N2 olarak değerlendirilen 2 (%1,9) 2 olgu saptandı. Lenf nodu tutulumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,703$).

Tablo 31. Lenf Nodu Tutulumu, MSI ve MSS Dağılımı

Lenf Nodu Tutulumu	MSI	MSS	Toplam	$p=0,703$
Nx	4 (%10,8)	20 (%19,4)	24 (%17,1)	
N0	30 (%81,1)	72 (%69,9)	102 (%72,9)	
N1	3 (%8,1)	9 (%8,7)	12 (%8,6)	
N2	0 (%0)	2 (%1,9)	2 (%1,4)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Seroza tutulumu ile MSI ve MSS gruplarının karşılaştırmasında (**Tablo 32**), MSI grupta serozal tutulum olmayan 37 (%100) olgu saptandı. Serozal tutulum olan hiçbir olgu MSI değildi. MSS grupta ise serozal tutulum olan 6 (%5,8) olgu ve serozal tutulum olmayan 97 (%94,2) olgu saptandı. MSS olarak saptandı. Serozal tutulum ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,341$).

Tablo 32. Serozal Tutulum, MSI ve MSS Dağılımı

Seroza Tutulum	MSI	MSS	Toplam	$p=0,341$
Var	0 (%0)	6 (%5,8)	17 (%12,1)	
Yok	37 (%100)	97 (%94,2)	123 (%87,9)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Parametrial tutulum ile MSI ve MSS gruplarının karşılaştırmasında (**Tablo 33**), MSI grupta parametrium tutulumu olmayan 37 (%100) olgu saptandı. MSS grupta ise parametrium tutulumu olmayan 101 (%98,1) olgu ve parametrium tutulumu olan 2 (%1,9) olgu da MSS olarak saptandı. Parametrial tutulum ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=1$).

Tablo 33. Parametrial Tutulum, MSI ve MSS Dağılımı

Parametrial Tutulum	MSI	MSS	Toplam	p=1
Var	0 (%0)	2 (%1,9)	2 (%1,4)	
Yok	37 (%100)	101 (%98,1)	138 (%98,6)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümörde nekroz varlığı ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 34**), MSI grupta nekroz içeren 3 (%8,1), nekroz içermeyen 34 (%91,9) olgu saptandı. MSS grupta ise nekroz içeren 8 (%7,8), nekroz içermeyen 95 (%92,2) olgu saptandı. Nekroz varlığı ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=1).

Tablo 34. Nekroz Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı

Nekroz	MSI	MSS	Toplam	p=1
Var	3 (%8,1)	8 (%7,8)	11 (%7,9)	
Yok	34 (%91,9)	95 (%92,2)	129 (%92,1)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

TILs skorlarının MSI ve MSS durumu ile karşılaştırmasında (**Tablo 35**), TILs skoru 0 olan 3 olgu (%2,9) da MSS olarak saptandı. Ayrıca TILs skoru 1 olan 47 (%45,6), TILs skoru 2 olan 49 (%47,6) ve TILs skoru 3 olan 4 (%3,9) olgu saptandı. TILs skoru 1 olan 20 (%54,1), TILs skoru 2 olan 15 (%40,5) ve TILs skoru 3 olan 2 (%5,4) olgu MSI olarak saptandı. TILs skoru ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0,928).

Tablo 35. TILs Skoru, MSI ve MSS Dağılımı

TILs Skoru	MSI	MSS	Toplam	p=0,928
Skor 0	0 (%0)	3 (%2,9)	3 (%2,1)	
Skor 1	20 (%54,1)	47 (%45,6)	67 (%47,9)	
Skor 2	15 (%40,5)	49 (%47,6)	64 (%45,7)	
Skor 3	2 (%5,4)	4 (%3,9)	6 (%4,3)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümöre komşu endometriumda adenomyozis varlığı ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 36**), MSI grupta 5 olgu (%13,5) adenomyozis içerirken, 32'si (%86,5) ise adenomyozis içermemekteydi. MSS grupta ise adenomyozis içeren 17 (%16,5) olgu varken, adenomyozis içermeyen 85 (%82,5) olgu vardı. Yalnızca bir olguda adenomyozis odağında karsinom odağı saptandı, bu odak ve primer tümör MSS olarak değerlendirildi. Adenomyozis ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,517$).

Tablo 36. Tümöre Komşu Endometriumda Adenomyozis Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı

Adenomyozis	MSI	MSS	Toplam	$p=0,517$
Var	5 (%13,5)	17 (%16,5)	22 (%15,7)	
Yok	32 (%86,5)	85 (%82,5)	117 (%83,6)	
Var/Karsinom	0 (%0)	1 (%1)	1 (%0,7)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümöre komşu endometriumda atrofi varlığı ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 37**), MSI grupta atrofi içeren 4 (%10,8), içermeyen 33 (%89,2) olgu saptandı. MSS grupta ise 15 (%14,6) atrofi içeren, 88 (%85,4) atrofi içermeyen olgu saptandı. Atrofi ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,770$).

Tablo 37. Tümöre Komşu Endometriumda Atrofi Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı

Atrofi	MSI	MSS	Toplam	$p=0,770$
Var	4 (%10,8)	15 (%14,6)	19 (%13,6)	
Yok	33 (%89,2)	88 (%85,4)	121 (%86,4)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

Tümöre komşu endometriumda endometrial hiperplazi varlığı ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında (**Tablo 38**), MSI grupta endometrial hiperplazi içeren

2 (%5,4), içermeyen 35 (%94,6) olgu saptandı. MSS grupta ise endometrial hiperplazi içeren 5 (%4,9), endometrial hiperplazi içermeyen 98 (%95,1) olgu saptandı. Endometrial hiperplazi ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=1$).

Tablo 38. Tümöre Komşu Endometriyumda Endometrial Hiperplazi Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı

Endometrial Hiperplazi	MSI	MSS	Toplam	p=1
Var	2 (%5,4)	5 (%4,9)	7 (%5)	
Yok	35 (%94,6)	98 (%95,1)	133 (%95)	
TOPLAM	37 (%100)	103 (%100)	140 (%100)	

p53 mutasyonu varlığı ile MSI ve MSS durumu karşılaştırmasında (**Tablo 39**), MSI grupta p53 mutant olarak saptanan 3 (%27,3), p53 wild tip olan 8 (%72,7) olgu saptanırken; MSS grupta ise p53 mutant olan 28 (%56), p53 mutasyonu olmayan 22 (%44) olgu saptandı. p53 mutasyonu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,164$).

Tablo 39. p53 Mutasyonu Varlığı, MSI ve MSS Dağılımı

p53	MSI	MSS	Toplam	p=0,164
Mutant	3 (%27,3)	28 (%56)	31 (%50,8)	
Wild tip	8 (%72,7)	22 (%44)	30 (%49,2)	
TOPLAM	11 (%100)	50 (%100)	61 (%100)	

p53 mutasyonu ile EEK ve EEK dışı histolojik alt tiplerin karşılaştırmasında (**Tablo 40**), 120 EEK olgusunun 44'ünde p53 mutasyonu bakıldı; bunların 18'i (%58,1) p53 mutant, 26'sı (%86,7) p53 wild tip olarak saptandı. EEK dışı grupta ise 20 olgunun 17'sine p53 mutasyonu bakıldı; bunların 13'ü (%76,5) p53 mutant, 4'ü (%13,3) p53 wild tip olarak saptandı. p53 mutasyonu ile EEK ve EEK dışı histolojik alt tiplerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,021$).

Tablo 40. p53 Mutasyonu Varlığı, EEK ve EEK Dışı Histolojik Alt Tip Dağılımı

p53	EEK	EEK Dışı	Toplam	p=0,021
Mutant	18 (%58,1)	13 (%41,9)	31 (%50,8)	
Wild	26 (%86,7)	4 (%13,3)	30 (%49,2)	
TOPLAM	44 (%100)	17 (%100)	61 (%100)	

5. TARTIŞMA

5.1. Lynch Sendromu/HNPCC Taraması İçin MSI ve MSS Gruplarının Belirlenmesi

Lynch Sendromu/HNPCC taraması yapılırken daha önce de bahsedildiği üzere sık kullanılan iki adet test bulunmaktadır; bunlar MMR proteinlerinin immunohistokimyasal incelenmesi ve PCR yöntemi ile DNA'dan MSI bakılmasıdır. Bu testler birlikte çalışılarak LS/HNPCC taraması için sensitivite ve spesifite arttırılabilmektedir (59). Goodfellow ve ark.larının çalışmasında bu iki teste ek olarak MLH-1 hipermetilasyon testi de eklenmiştir, böylece LS/HNPCC taramasının sensitivitesi artmaktadır (99).

Endometrium kanserleri yanı sıra kolon kanserlerini de içeren LS/HNPCC taramalarına ilişkin çeşitli çalışmalarda da önerildiği üzere immunohistokimyasal olarak en az bir MMR proteininde ekspresyon kaybının olması, Lynch Sendromu olasılığının yüksek olduğuna işaret etmektedir; ancak immünohistokimyasal uygulama kesin tanı yöntemi değildir. Bu olgularda ekspresyon kaybı saptanan gen için dizileme, delesyon/duplikasyon testi gibi mutasyon analizlerinin yapılması önerilmektedir (56–59).

Buergl ve ark.larının 213 endometrium kanseri olgusunu içeren çalışmasında hastaların %72,6'sinde immunohistokimyasal olarak MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptanmazken, olgulardan izole edilen DNAlardan MSI durumu bakıldığında ise %71,9 olgunun MSS olduğu doğrulanmıştır (100).

Çalışmamızda Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda daha önce kolon kanserlerinde rutin patoloji pratiğinde değerlendirme tecrübemizin olduğu ve daha az maliyetli olan MMR proteinlerinin immunohistokimyasal olarak değerlendirilmesi yöntemini tercih ettik. Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın 103'ü (%73,6) MSS olarak, 37'si (%26,4) ise MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 proteinlerinden en az biriyle ekspresyon kaybı saptandığından dolayı MSI olarak değerlendirildi. MSI gruplarının en sık görülen ilk üçü; hem MLH-1, hem de PMS-2 antikorlarıyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 21

olgu, yalnızca PMS-2 antikoruyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 5 olgu ve yalnızca MSH-6 antikoruyla ekspresyon kaybı izlediğimiz 3 olgu olarak gruplandırıldı. Bu gruplardaki hasta sayılarının istatistiksel değerlendirme açısından yeterli sayıda olmamasından dolayı bir ve/veya birden fazla antikor ile ekspresyon kaybı izlenen 37 olgu tek bir büyük grup olarak, MSI grubu olarak ele alındı. 103 olguda ekspresyon kaybı izlenmediği için bunlar MSS grubu olarak değerlendirildi.

5.2. İmmunohistokimyasal Değerlendirme

Ekspresyon kayıpları değerlendirilirken, olgulara ait tümör içeren lamaları temsil eden en ideal bloklar seçilmiş olsa da, olguların kendi içinde dahi MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorları farketmeksizin immünohistokimyasal değerlendirmede nükleer heterojenite içerdiği göze çarpmaktaydı.

Raffone ve ark.larının endometrium kanserlerinde immünohistokimyasal olarak MSI durumunu değerlendiren çalışmaları içeren geniş kapsamlı meta-analizde yalnızca Stelloo ve ark.larının çalışmasında immünohistokimyasal olarak heterojenite varlığından bahsedilmiştir. Bu çalışmada bazı endometrial karsinom olgularında yaklaşık %10 oranlarında gözlenen ‘subklonal boyanma’ olarak adlandırılan fokal komplet ekspresyon kaybı olan tümör alanlarından bahsedilmiştir. Meta-analizde yer alan diğer çalışmalarda ise hangi alanlarda ekspresyon olup, hangi alanlarda ekspresyon kaybı olduğu özellikle belirtilmemiştir (101).

Bruegl ve ark.larının çalışmasında uygulanan immünohistokimyasal ve moleküler analizlerin sonuçlarına göre üç olguda MLH1 ve PMS2 antikorlarıyla immünohistokimyasal olarak heterojen ekspresyon kayıplarının olduğu bildirilmiştir. Ekspresyon kaybı içeren bu olguların ikisinde MLH-1 promoter metilasyonu saptanmış ve bu olgular sporadik tümörler olarak kabul edilmiş, diğerinde ise MLH-1 promoter metilasyonu ve delesyon/duplikasyon analizi ile MLH-1 mutasyonu gösterilememiştir (100).

McCarthy ve ark.larının daha önceden kanser öyküsü olmayan ve LS/HNPCC tanısı almayan 389 kolon kanseri olgusu ile yaptıkları çalışmanın gereç ve yöntem kısmındaki immünohistokimyasal değerlendirmede, Joost ve ark.larının heterojenite

konusunda belirlediği kriter temel alınmıştır. Bu kritere göre heterojen boyanma şu şekilde tanımlanmaktadır; intraglandüler heterojenite (kuvvetli immünoreaktivite gösteren hücreler ve negatif hücrelerin birlikteliği) ve/veya zonal kayıp (çok sayıda birbirine komşu glandda boyanma kaybı gösteren iç içe geçmiş alanlar) içeren tümörlerin varlığı. Çalışmada heterojen alanlara sahip ve oranlarının tümör bloğunda %10'u geçmediği olgular seçilip, bu alanlar mikrodiseksiyon ile ayrılarak NGS ile analiz edilmiştir ve sonuçta bu olguların bir kısmının MSI-H yönünde çeşitli moleküler değişikliklere sahip olabilecekleri düşünülmüştür (102,103).

Bizim çalışmamızda heterojen ekspresyon varlığı tüm antikorlarda gözlenirken, özellikle MLH-1 ve PMS-2 ile daha fazlaydı. Nükleer ekspresyonlarda gözlenen bu durumun muhtemel fiksasyon artefaktı, tümörün histolojik diferansiasyon farklılıkları veya moleküler klonaliteye bağlı olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte, moleküler çalışmaları da içeren kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca küretaj materyalları ve histerektomi materyallerindeki endometrium kanserlerinde karşılaştırmalı immünohistokimyasal çalışmaların yapılması da heterojenite ayırımında fiksasyon artefaktının denklemden çıkarılmasına yardımcı olabilir.

5.3. Mikrosatellit İnstabilite ile Klinik Değişkenlerin İlişkisi

Uterin kanserler 55 yaş ile 85 yaş arası postmenopozal kadınların tipik kanseridir. Dünyada endometrium kanser sıklığının yüksek olduğu ülke olan ABD'de uterin kanser insidansı 60-74 yaş arası için 100.000'de 90 olup, bu yaş grubu içinde en yüksek sıklıkta olan 65-69 yaş arası için 100.000'de 108,4'e kadar yükselmektedir (13).

Hastalar yaş gruplarına ayrılırken Vasen ve ark.ları tarafından öncelikle kolorektal karsinomlar için belirlenmiş Amsterdam I kriterleri ve daha sonra LS/HNPCC ile ilişkili olduğu saptanan endometrium, over ve renal kanserler başta olmak üzere diğer kanserlerin eklenmesiyle çapı genişletilen Amsterdam II ve Bethesda kriterlerinde yer alan 'birinci dereceden en az 3 akrabada LS/HNPCC ilişkili kanser bulunması, bu akrabaların en az iki nesil ardarda kanser tanısı alması ve

bunlardan en az birinin 50 yaş altı LS/HNPCC ile ilişkili kanser tanısı alması' tanımlamasından dolayı 49 yaş ve altı ve 50 yaş ve üzeri olmak üzere gruplar belirlenmiştir (104)(105). Ayrıca daha önce de bahsedildiği üzere gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde endometrium kanser insidansının yüksek olduğu 60 yaş üstü grup da dikkate alınmıştır ve olgularımız üç ayrı yaş grubunda değerlendirilmiştir.

Marabelle ve ark.larının yaptığı 18 farklı ülkeden verilerin toplandığı MSI ilişkili olan, ancak kolorektal olmayan 55 farklı bölgeye ait tümörü içeren 233 hastayı kapsayan çalışmada, en az 2 farklı tedavi almış ve genellikle metastatik seyreden pembrolizumab adayı olan olguların 96 (%41,2)'si erkek, 137 (%58,8)'si kadın olup, bu olguların yaş ortalamasının 60 olduğu ve 65 yaş üstü olan olguların oranının %37,3 olduğu bildirilmiştir (45).

Shia ve ark. larının 483 endometrium kanseri olgusu içerisinde rastgele seçtiği 52 adet MSI-H ve 50 adet MSI-H olmayan olarak tanı almış olgular ile yaptıkları çalışmada ise MSI-H grupta yaş ortalaması 62, MSI-H olmayan grupta ise 64'tür (106). Benzer olarak Ziegheboim ve ark.larının 582 endometrium kanseri olgusuyla yaptığı çalışmada ise MSI pozitif tümörlerin yaş ortalaması 65,2 olup, MSI negatif olan tümörlerin yaş ortalaması ise 63 olarak belirtilmiştir ve bu iki grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilememiştir (107).

Goodfellow ve ark.larının 1043 endometrioid tip endometrium kanseri ile LS/HNPCC için ailesel risk sınıflandırmasına göre yapmış olduğu çalışmasında MMR normal olarak saptanan hastaların yaş ortalaması 60, sporadik ve epigenetik olarak MSI saptanan hastaların yaş ortalaması 65 ve MSI olasılığı bulunan hastaların yaş ortalaması 59 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada özellikle 60 yaş üstü endometrium kanseri hastalarında MSI durumu saptanmasının klinikle ilişkisinin yüksek olduğu ve tüm hastalar içinde %24 orana sahip olduğu bulunmuştur ve istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilmiştir (99). Shikama ve ark.larının 221 olguluk endometrium kanseri çalışmasında yaş ortalaması 57,4 olup, dMMR saptanan grupta 60 yaş ve üstü hasta oranının %24, MMR intakt olan grupta ise %46 olduğu belirtilmiştir (97).

Diğer çalışmalardan farklı olarak Mills ve ark.ları 605 endometrium kanseri hastası ile yaptığı geniş seride 40 olguda MSI yönünde MMR proteinlerinde ekspresyon kaybı saptarken, bu grubun %25'inin 50 yaş altında olduğu ve 50 yaş altı hasta grubunun ihmal edilmemesi gerektiği belirtilmiştir (108).

Çalışmamızdaki endometrium kanseri tanısı olan 140 hastanın yaşları 35 ile 92 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması 62,15 (SD $\pm$ 10,797)'dir. MSI grupta yaş ortalaması 62,24 (SD $\pm$ 10,784), MSS grupta ise 62,12 (SD $\pm$ 10,854)'tir. MSS gruptaki hastalar 49 yaş ve altı 16 (%11,5) olgu, 50-59 yaş arası 45 (%32,1) olgu ve 60 yaş üstü 79 (%56,4) olgu olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. MSI grupta ise 49 yaş ve altı 4 (%10,8) olgu, 50-59 yaş arası 13 (%35,1) olgu ve 60 yaş ve üstü 20 (%54,1) olgu saptandı. Bu üç farklı yaş grubu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmedi (p=0,902). Çalışmamızda MSI saptanan 50 yaş altı grubun oranının %11,5 olması literatürdeki bir çok çalışmaya göre daha düşük idi, aynı zamanda 60 yaş üstü grubun oranının %54,1 olması literatüründe bildirilenlerden daha yüksek bir oran olarak gözlemlendi. LS/HNPCC risk taraması için genel kanı 50 yaş altı hasta grubuna öncelik verilmesi yönünde olsa da, çalışmamızda da göstermiş olduğumuz üzere 60 yaş üstü hastalara da tarama programlarında yer verilmesi önem kazanmaktadır.

5.4. Mikrosatellit İnstabilite ile Histopatolojik Değişkenlerin İlişkisi

Mills ve ark.larının 605 endometrium kanserini içeren geniş serisinde MSI olduğu doğrulanmış 40 olgunun, %35'i G1, %30'u G2 iken %35'inin G3 derecesine sahip olduğu belirtilmiştir (108). Benzer olarak Loukovaara ve ark.larının çalışmasında 795 endometrium kanseri hastasıyla yaptığı çalışmada ise dMMR saptanan olgulardaki dağılım endometrioid histolojik tipte G1 ve G2 olarak %69,6 oranında, G3 ise %21,5 oranında bildirilmiştir (109). Talhouk ve ark.larının 319 endometrium kanseri olgusuyla yapmış olduğu moleküler alt tiplerin araştırıldığı 123 düşük dereceli, 196 yüksek dereceli olguyu içeren çalışmasında ise diğer çalışmalardan farklı olarak dMMR gösteren 64 olgunun %81,2'sinin yüksek dereceli, %18,8'inin düşük dereceli olduğu dikkati çekmektedir (36).

Çalışmamızda G1 derecesindeki 28 olgunun 6'sı (%16,2), G2 derecesindeki 72 olgunun 28'i (%75,7), G3 derecesindeki 30 olgunun 3'ü (%8,1) MSI olarak saptandı. Tümör derecesi ile MSI ve MSS grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$). Çalışmamızda MSI olguların özellikle FIGO G2 derecesinde %75,7 gibi yüksek bir oranda kümelenmiş olmasının endometrium kanserlerinde histopatolojik derecelendirmenin gözlemci içi veya gözlemciler arası uyumsuzluğa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Shia ve ark.larının çalışmasında MSI-H gruptaki evrelerin dağılımına baktığımızda en yüksek olgu oranı %71 ile evre IB/IC'de yer almaktadır (106). Zigelboim ve ark.larının çalışmasında da benzer olarak MSI pozitif grupta evre IB/IC'de yer alan olguların diğer evre gruplarına göre daha fazla olduğu (%62) gözlenmektedir. Bu çalışmada MSI pozitif ve MSI negatif gruplar evre dağılımı bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmemiştir (107).

Loukovaara ve ark.larının çalışmasında ise 287 endometrium karsinomu olgusu moleküler alt gruplara ayrıldığında, %36,1 olgu dMMR olup, bu grupta olguların %44'ü evre IA, %23'ü evre IB, %9,9'u evre II, %6,8'i evre IIIA, %1'i evre IIIB, %9,4'ü evre IIIC1, %3,7'si evre IIIC2 ve %2,1'i evre IVB olarak bildirilmiştir. dMMR ve NSMP gruplarda tümör evreleri karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki elde edilmemiştir (109).

Bosse ve ark.larının 376 adet yalnızca FIGO G3 EEK'ları içeren çalışmasında dMMR moleküler alt grupta izlenen 136 hastanın 48'i evre IA, 47'si evre IB, 41'i evre II,III ve IV olarak bildirilmiştir (32).

Çalışmamızda MSI olarak belirlenen olguların 16'sı (%43,2) evre IA, 15'i (%40) evre IB, 4'ü (%10,8) evre II, 1'i (%2,7) evre IIIA ve 1'i (%2,7) evre IVA saptandı. Tümör evresi ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olmakla birlikte, çalışmamızda MSI gösteren olguların %80'in üzerinde olması literatür ile uyumlu idi.

Westin ve ark.larının 2008 yılında histerektomi materyallerinde tanı alan endometrium kanserleri ile ilgili retrospektif çalışmasında alt uterin segment yerleşimli tümörlerde %29 oranında Lynch Sendromu gelişebileceği saptanmış olup,

tümörün alt uterin segment yerleşimli oluşunun bağımsız bir prognostik faktör olduğu literatürde ilk defa bildirilmiştir (110).

Erkaya ve ark.larının 527 endometrium kanseri hastası ile yaptığı, 139 adet alt uterin segment yerleşimli tümörün bulunduğu çalışmada ise alt uterin segment yerleşimli endometrium tümörlerinin özellikle pelvik ve paraaortik lenf nodları metastazı ilişkisi bakımından istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmış, alt uterin segment yerleşiminin MSI durumuyla ilişkili bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilebileceği ortaya konmuştur (111).

Ayrıca çeşitli çalışmalarda alt uterin segment yerleşimli tümörlerde %6-28 arasında değişen oranlarda MSI varlığı bildirilmiştir (97,108,112).

Çalışmamızda ise tümör lokalizasyonu ve MSI durumu ilişkisine baktığımızda, MSI grubu içerisinde en fazla olguyu %29,7 oranı ile fundus-korpus yerleşimli tümörler oluşturmaktaydı. Alt uterin segmentte yerleşimli tümörler ise MSI grubun yalnızca %8,1'ini oluşturmaktaydı. Tümör lokalizasyonu ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Olgu serimizdeki alt uterin segment yerleşimi tümör oranımız düşük olmakla birlikte, MSI grupta yer alan olgu oranlarımız %8,1 ile literatürde alt uterin segment yerleşimli MSI olan tümörler için bildirilen oranlar ile benzer aralıkta yer almaktadır.

Endometrium kanserlerinde MSI varlığını değerlendiren birçok çalışma mevcut olup, bu çalışmalarda beklenildiği üzere en fazla gözlenen histolojik tip olan endometrioid karsinomlar sayıca daha fazla olan olgu grubunu oluşturmaktadır. Bu çalışmalar arasında MSI ile ilişkili olduğu düşünülen endometrioid tip karsinomların oranı %81-91 arasında değişmekte olup, endometrioid dışı karsinomlar çok daha küçük bir grubu oluşturmaktadır (113). Shikama ve ark.larının çalışmasında dMMR ve MSI-H saptanan olguların %90'ının endometrioid tip olduğu, MLH-1 promoter metilasyonu olan olgularda ise bu oranın %96'ya yükseldiği bildirilmiştir (97). LS/HNPCC saptanmış 35 endometrium kanserini içeren başka bir çalışmada ise olguların %91,4'ü endometrioid tip, diğerlerinin ise seröz, berrak hücreli ve mikst karsinomlar olduğu bildirilmiştir (114).

Çalışmamızda genel literatür ile uyumlu MSI grup içerisinde en fazla gözlenen histolojik alt tip %91,9 oranla endometrioid karsinom olarak gözlendi. MSI grupta yer

alan diğer histolojik tipler mikst karsinomlar ve bir adet andiferansiye karsinom olgusu idi. Histolojik alt tiplere ait olgu sayıları endometrioid karsinom dışındaki alt tiplerde düşük olduğundan dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı. Histolojik alt tipler endometrioid ve endometrioid dışı alt tipler olmak üzere iki gruba ayrılıp MSI ve MSS durumu ile karşılaştırıldığında, endometrioid karsinomların 34'ünün (%91,9) endometrioid dışı alt tiplerin ise 3'ünün (%8,1) MSI olduğu saptandı. Endometrioid ve endometrioid dışı alt tiplerin MSI ve MSS durumuyla karşılaştırılmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak karsinosarkom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, müsinöz karsinom ve dediferansiye karsinom olgularımızın sayıca çok az olmakla birlikte tamamını MSS olarak değerlendirmiş olmamız, belki de bu tümörlerin patogeneğinde başka moleküler yolların rolü olabileceğini akla getirmiştir. MSI yönünde ekspresyon kaybı saptadığımız grupta histolojik alt tiplerin dağılımına bakıldığında daha çok endometrioid alt tipin %91,9 oranında olması literatür ile uyumlu görünmektedir.

Korpus uteri kanserlerinde en sık metastaz alan organlar vajen, overler ve akciğerdir. Lenfatik sistem utero-ovaryan, parametrial ve presakral kollara açılmaktadır. Korpus uteri tümörleri bu yollarla hipogastrik, ana iliak, eksternal iliak, obturator, presakral ve paraaortik lenf nodlarına metastaz yapabilmektedir. Lenf nodu metastazı saptanan hastalarda kemoterapi ve radyoterapi gibi adjuvan tedaviler planlanmaktadır (115).

Endometrium kanserlerinde MSI durumu ve lenf nodu metastazı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalardan farklı olarak kolorektal karsinomlarda tümörün invazyon derinliğinden bağımsız olarak MSI-H tümörlerde lenf nodu metastazı olasılığının azaldığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır (49,57). Endometrium kanserleri ile ilgili Ohwada ve ark.larının çalışmasında hem primer tümörde, hem de lenf nodu metastazlarında MSI çalışılmış olup, MSI saptanan olguların %41'inde lenf nodu metastazı olduğu bildirilmiştir (116). Bayramoğlu ve ark.larının 97 adet yüksek dereceli endometrium kanserinde immunohistokimyasal ve moleküler sınıflamaya yönelik çalışmasında ise lenf nodu metastazının MSI grupta diğer moleküler alt tiplere göre düşük olduğu ve buna rağmen p53 mutant grupta sık gözlemlendiği bildirilmiştir (117).

Çalışmamızda MSI olarak saptanan olguların büyük bir çoğunluğu (%81,1) lenf nodu metastazı olmayan N0 grupta yer alırken, lenf nodu metastazı bilinmeyen Nx grubun oranı %10,8, N1 grubunun oranı ise %8,1 olarak saptandı. N2 olan iki olgu da MSS olarak gözlendi. Lenf nodu tutulumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Olgu grupları sayıca az olmakla birlikte, hem de N1 olguların büyük bir çoğunluğunun ve hem de N2 grubun tamamının MSS olan grupta yer alması endometrium kanserlerinde de kolorektal kanserlerdekine benzer olarak MSI-H tümörlerde lenf nodu metastazı olasılığının azalabileceğini düşündürmektedir.

Bayramoğlu ve ark.larının çalışmasında MSI grupta saptanan hastaların büyük çoğunluğunda myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'den az olduğu bildirilmiştir, ancak istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmamıştır, buna rağmen p53 mutasyonlu ve POLE mutant grupta myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'den fazla olmasının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bildirilmiştir (117). Bu çalışmadan farklı olarak An ve ark.larının 100 endometrium adenokarsinomuyla yapmış olduğu diğer bir çalışmada ise MSI saptanan 17 hastanın 10'unda myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'den fazla iken, 7'sinde $\frac{1}{2}$ 'den az myometrial invazyon saptanmıştır ve MSI ile derin myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir (118).

Çalışmamızda myometrial invazyon izlenmeyen 6 olgunun 1'i (%2,7), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği 86 olgunun 18'i (%48,6), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği 38 olgunun ise 18'i (%48,6) MSI olarak saptandı. Myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği 30 (%29,1) olguda MSS saptandı. Myometrial invazyon ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmasa da, özellikle myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği olgularda MSI grupta yer alanların oranının %48,6 ve MSS gruptakilerin oranının ise %29,1 gibi belirgin farklılık göstermesi, klinik olarak MSI durumu ile ilişkili anlamlı bir fark olabileceğini düşündürmektedir.

Lenfovasküler boşluk invazyonu (LVBI) ve perinöral invazyon (PNI), tüm kanserlerde olduğu gibi endometrium kanserlerinde de rutin olarak değerlendirilen prognostik parametreler arasında yer almaktadır ve bu konuda literatürde birçok çalışma bulunmaktadır. Şahin ve ark.larının yüksek dereceli endometrium kanserleri

ile yaptığı çalışmada, olguların %71,3'ünde LVBİ saptamış olup, hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım açısından LVBİ'nin bağımsız bir risk faktörü olarak istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (119). Von Gruenigen ve ark.larının 380 endometrium kanseri ile yaptığı çalışmada ise LVBİ oranı %22,4 olarak bildirilmiş ve LVBİ'nin nüks ile istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda ise LVBİ gösteren olgu sayısı 22 olup, oranı %15,7 olarak gözlenmiştir. LVBİ ile MSI ve MSS durumu arasındaki ilişkiye baktığımızda ise LVBİ olan 22 olgunun 7'si MSI, 15'i MSS olarak gözlenirken, LVBİ olmayan 118 olgunun 30'u MSI, 88'i MSS olarak saptandı. LVBİ durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Benzer olarak Black ve ark.larının çalışmasında da LVBİ ve MSI durumu istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (62). Ancak Talhouk ve ark.ları dMMR grupta LVBİ olan olgu oranını %45,2 olarak bildirilmiş ve dMMR grubun diğer moleküler alt gruplarla karşılaştırmasında LVBİ'nin prognozu belirleyen önemli bir klinikopatolojik bulgu olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir (36). Özellikle yüksek derecedeki endometrium kanserlerinde önemli bir risk faktörü olan LVBİ'nin çalışmamızda da gösterildiği gibi MSI grupta daha az sıklıkta saptandığı ve bunun da MSI gruptaki hastaların iyi prognozlu gidişatı ile uyumlu olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda PNİ olan olgu sayısı 8 olup, oranı %5,7'dir. PNİ durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda PNİ olan olgu sayısının çok az olması ve bunlardan yalnızca birinde MSI saptanması nedeniyle, bu histopatolojik parametrenin MSI-MSS ilişkisi yönünden endometrium kanserlerinde histerektomi materyallerinden oluşturulacak daha büyük hasta gruplarında değerlendirilmesi gerekmektedir.

Tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) solid tümörlerin çevresindeki inflamatuvar elemanlar içinde en büyük role sahiptirler. Bu lenfositlerin büyük bir çoğunluğu CD8 pozitifliği gösteren sitotoksik T lenfositlerdir. Kondratiev ve ark.ları 90 endometrium kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmada, CD8 pozitif T lenfositlerin yoğunluğundaki artışın, ileri evredeki ve yüksek derecedeki tümörlerde prognoz ve

sağkalım üzerinde olumlu etkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmiştir (77).

De Jong ve ark.larının 368 endometrium kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmada yüksek sayılarda CD8 pozitif T lenfositlerinin erken evrelerde ileri evrelere kıyasla daha sık izlendiği, iyi diferansiye tümörlerde az diferansiye tümörlere kıyasla daha fazla miktarda bulunduğu ve ayrıca düzenleyici T lenfosit gelişiminde transkripsiyon faktörü olarak bilinen FoxP3 pozitif lenfositlerin daha az miktarda bulunduğu bildirilmiştir. Tip 1 endometrium kanserlerinde 'CD8 pozitif lenfosit/FoxP3 pozitif lenfosit' oranının yüksek olmasının daha uzun süreli hastalıksız sağkalım ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (120).

Endometrium kanserlerinin moleküler sınıflaması da dikkate alındığında özellikle POLE mutant ve MSI grupta TILs görülme sıklığının arttığı bilinmektedir (7). Laçin ve ark.larının 91 endometrium kanseri hastasıyla yaptıkları çalışmada TILs üç grupta değerlendirilmiştir; intratümöral TIL (i-TIL), stromal TIL (s-TIL) ve peritümöral TIL (p-TIL). p-TIL skorunun MSI grupta MSS'lere göre daha fazla olduğu, genel sağkalım süresinin MSI grupta 95 ay, MSS grupta ise 136 ay olduğu bildirilmiştir. Ayrıca s-TIL skorlarının da MSI grupta MSS grubu göre çok daha yüksek olduğu bildirilmiştir (76).

Raffone ve ark.larının çalışmasında TILs yoğunluğunun POLE mutasyonu olan olgularda, POLE mutasyonu olmayan olgulara oranla daha fazla olduğu saptanmıştır. Hem POLE mutant, hem de MSI grupta TILs görülme sıklığının arttığını da dikkate alarak, MSI durumu bilinen olgularda yalnızca TILs yoğunluğuna bakılarak POLE mutasyonu varlığının tahmini %85 sensitivite ve %66 spesifite ile yapılabilmektedir. Bu nedenle de MSI immunohistokimyası ile birlikte TILs bakılması POLE mutasyonu saptanmasında uygun fiyatlı ve yüksek yüzdelerle sonuç veren bir test olmaya aday görülmektedir (73). Çalışmamızda da moleküler alt gruplar açısından MSI varlığını değerlendirmek amaçlı yalnızca immünohistokimya yapma imkanımız oldu, yüksek maliyetli olması bakımından POLE mutasyonu değerlendirilemedi.

MSI olan olgularda, hücrelerdeki mutasyon sonucu anormal proteinler üretilmekte ve bunlar immün sistem tarafından yabancı olarak kabul edilmektedir. Bu mutasyona

sahip hastaların, kanserin bulunduğu organdan bağımsız olarak son yıllarda bulunan önemli bir immunoterapi ajanı olan, PD-1 inhibitörü pembrolizumaba yüksek duyarlılıkta olduğu bilinmektedir (3,8,9,47,52). Pembrolizumab insan monoklonal IgG4 kappa antikoru olup T lenfositler üzerinde bulunan programlanmış ölüm reseptörü-1 (PD-1)'e bağlanır ve PD-1 ile tümör hücresi üzerinde bulunan PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlanmasını engeller. Böylece T hücrelerinin inaktivasyonunu önleyerek immün sistemin tümöre cevabının artırılması hedeflenmektedir (53). Ayrıca son çalışmalarda PD-1 inhibitörü pembrolizumab ile birlikte T lenfosit antijeni olan CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumab tedavisi uygulanan hastalarda 12 ve üstü haftalarda %55 oranlarında tedaviye cevap ve %80 oranında hastalık kontrol sıklığı saptanması umut vericidir (9). MSI saptanan grupta da immün yanıt, yani tümörü infiltre eden lenfositler (TILs) yaygın şekilde saptanmış olup, bu olgulara uygulanan ilk immunoterapi tedavilerinde umut verici sonuçlar alınmıştır (33–35). Bu konuda Yamashita ve ark.larının 149 endometrium kanseri hastasıyla yaptığı çalışmada CD8+ lenfosit yoğunluğunun ile PD-L1 ve PD-1 immunohistokimyasal ekspresyonunun yoğunluğunun MSI pozitif grupta MSI negatif gruba oranla istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde fazla olduğu bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda TILs skoru 0 olan 3 olgu da MSS olarak saptandı. TILs skoru 1 olan 67 olgunun 20'si, TILs skoru 2 olan 64 olgunun 15'i, TILs skoru 3 olan 6 olgunun ise 2'si MSI olarak saptandı. TILs skoru ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. TILs için skor 1 ve üstü olarak değerlendirilen grupta MSI grubun oranının daha fazla olmasının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik ilişkisinin kuvvetli olabileceği düşünüldü. Bu bulguların netleştirilmesi için daha büyük hasta gruplarında sağ kalım analizlerinin de eklendiği kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Sanger dizileme veya NGS gibi maliyeti yüksek yöntemlerin bulunmadığı merkezlerde yapılan immunohistokimyasal incelemelerde TP53 mutasyonu değerlendirmesi moleküler alt tip belirlemek anlamında yanıltıcı olabilmektedir; çünkü TP53 mutasyonu POLE mutasyonu sonrası sekonder bir değişiklik olarak karşımıza çıkabilmektedir (73). Hem POLE mutasyonu analizi, hem de p53 immunohistokimyası uygulanabilirse, buna göre yapılacak cerrahinin ve ameliyat sonrası adjuvan tedavilerin planlanması daha isabetli olacaktır. Örneğin POLE

mutasyonu gösteren yüksek dereceli endometrial kanserli hastalarda bölgesel yayılım oranı çok düşük olduğundan sınırlı cerrahi planlanırken, p53 mutasyonu gösteren grupta ise daha kapsamlı bir cerrahi planlanması mümkün olacaktır. Ayrıca genç hastalarda fertilitenin korunmasına dair karar verirken de yol gösterici olacaktır (7).

Seröz karsinomlarda anormal/mutant p53 paterni, endometrioid karsinomlarda da wild tipte p53 görülmesi beklenir. Ancak derece 3 endometrioid karsinomların yaklaşık %30'unda anormal p53 boyanması izlenmektedir. Ayrıca düşük dereceli endometrioid karsinomlarda da nadiren mutant tipte p53 immünoreaktivitesi olabileceği gibi normal fenotipte p53 boyanması gösteren seröz karsinom da rapor edilmiştir (7). Bir diğer problem ise bir tümörde birden fazla moleküler alt tipe ait değişikliklerin saptanması olasılığıdır. Bu oran tüm çalışmalar göz önüne alındığında %3-5'tir. POLE mutant ve mikrosatellit instabil tümörlerin bir kısmında p53 mutasyonunun varlığı gösterilmiştir (122). Wortman ve ark.larının PORTEC 4 kohortundaki hastalar ile yaptıkları çalışmada, iki mutasyonu birden içeren çift moleküler alt tipe sahip tümörler orta risk grubunda sınıflandırılmış olup, bu tümörlere ameliyat sonrası vajinal brakiterapi uygulanması planlanmıştır (29).

Stelloo ve ark.larının çalışmasında 834 erken evre endometrium kanseriyle PORTEC 1 ve 2 çalışmalarında ele alınan olgular moleküler alt tiplerine ayrılmıştır. 834 hastanın 27'sinde birden çok sayıda MSI, POLE veya p53 mutasyonuna sahip olarak bildirilmiştir. Bu hasta grubunda POLE mutasyonu-p53 mutasyonu birlikteliği olan 7 olguda da nüks izlenmezken, MSI-p53 mutasyonu birlikteliği olan olguların %16,7'sinde nüks izlenmiştir (122).

Hee Suh ve ark.larının 40 yaş altı 61 kolorektal karsinom hastasıyla yaptığı çalışmasında %31,1 oranında MSI pozitif olgu bildirilmiş olup, bunların 2'sinde p53 pozitifliği saptanmıştır. Yalnız çalışmada o dönem kabul edilen p53 eşik değeri %30 olduğundan dolayı olgular %30'u geçtiği takdirde pozitif olarak değerlendirilmiştir, güncel rehberler ile değerlendirildiğinde sonuçlar muhtemelen farklı çıkacaktır (123).

Kolon karsinomlarındaki MSI durumu ve p53 ilişkisini değerlendiren Forster ve ark.larının proksimal kolon yerleşimli 20 adet kolon karsinomu ile yaptığı çalışmada ise %35 oranında MSI pozitif saptanmıştır, bunlardan hiçbiri p53

immunoreaktivitesi göstermemiştir. MSI negatif olgularda ise p53 immunoreaktivitesinin %46 olduğu bildirilmiştir (124).

Çalışmamızda MSI grupta p53 mutant olarak saptanan olgu sayısı 3 (%27,3), wild tip olgu sayısı 8 (%72,7); MSS grupta ise p53 mutant olan olgu sayısı 28 (%56), p53 mutasyonu olmayan wild tip olgu sayısı 22 (%44) olarak saptandı. p53 mutasyonu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,164$).

Çalışmamızda 140 hastanın 61'ine p53 mutasyonu immunohistokimyası retrospektif olarak değerlendirilmiş olmakla birlikte, moleküler sınıflandırma açısından POLE mutasyonu bakılmadan yalnızca p53 immünohistokimyasının değerlendirilmesinin anlamlı olmayacağı çeşitli kaynaklarda bildirilmiştir (101). Eldeki verilere göre çalışmamız içerisinde hem p53 mutasyonu, hem MSI yönünde ekspresyon kaybı saptadığımız 3 olgunun biri G2 derecesinde, evre 2 endometrioid tip endometrium kanseri, diğeri G3 derecesinde, evre IB endometrioid tip endometrium kanseri ve üçüncüsü ise G3 derecesinde, evre IB seröz karsinomdu. Bu olgularda genomik alt tipinin belirlenmesi için dizileme, delesyon/duplikasyon testi gibi mutasyon analizlerinin yapılması gerekmektedir.

2014 yılından beri TSGO endometrium kanseri tanısı alan her kadın hasta için aile öyküsünün ve kişisel öykünün gözden geçirilmesiyle birlikte sistematik, klinik bir tarama önermektedir. Çalışmamızda uyguladığımız gibi immunohistokimyasal yöntem ile MMR proteinlerinin ekspresyonunun değerlendirilmesi, Lynch Sendromu olasılığının yüksek olduğu olguların taranması açısından en az maliyetli ve en hızlı olan yöntemdir. MSI için yapılan immunohistokimyasal değerlendirmenin sensitivitesinin %80-100 arasında olduğu da unutulmamalıdır..

Endometrium kanserlerinde LS/HNPCC tanımlanması hastada ikinci bir kanser gelişimini önleme ve aile üyelerinde mevcut olabilecek kanserleri saptama konusunda faydalı olmaktadır. Bunlara ek olarak POLE mutasyonu analizi ve immunohistokimyasal olarak p53 mutasyonu uygulanabilirse, buna göre yapılacak moleküler alt tiplendirme ile birlikte cerrahinin ve ameliyat sonrası adjuvan tedavilerin planlanması gelecekte daha isabetli olacaktır. Ayrıca genç hastalarda fertilitenin korunmasına dair karar verirken de yol gösterici olacaktır. MSI pozitifliği

saptanan endometrium kanseri başta olmak üzere solid organların ileri evreli, metastatik kanserlerinin PD-1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumaba yüksek duyarlılıkta olduğu bilinmektedir. Bu tedavi şansını kaçırmamaları ve hastaların sağkalımının artırılması anlamında da immunohistokimyasal değerlendirme gittikçe önem kazanmaktadır.



6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. 2016-2021 yılları arasında histerektomi materyallerinde endometrium kanseri alan 140 hastanın yaşları 35-92 arasında olup; yaş ortalaması 62,15 (Standart sapma (SD) $\pm 10,797$)'tir. MSI grupta yaş ortalaması 62,24 (SD $\pm 10,784$), MSS grupta ise 62,12 (SD $\pm 10,854$)'tir.

2. LS/HNPCC risk taraması için genel kanı 50 yaş altı hasta grubuna öncelik verilmesi yönünde olsa da, çalışmamızda da göstermiş olduğumuz üzere 60 yaş üstü hastalara da tarama programlarında yer verilmesi önem kazanmaktadır.

3. Çalışmaya dahil edilen 140 hastanın 103'ü (%73,6) MSS olarak, 37'si (%26,4) ise MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 proteinlerinden en az biriyle ekspresyon kaybı saptandığından dolayı MSI olarak değerlendirildi. MSI grupta en fazla olgu sayısını 21 olgu (%15) ile MLH-1 ve PMS-2 ekspresyon kaybı gösteren grup oluşturmaktaydı. MSI grup içerisinde yer alan alt grupların olgu sayısı yeterli olmadığı için klinik ve histolojik değişkenler ile ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilemedi.

4. Çalışmamızda nükleer heterojen ekspresyon varlığı tüm antikorlarda gözlenirken, özellikle MLH-1 ve PMS-2 ile daha fazlaydı.

5. Nükleer ekspresyonlarda gözlenen heterojenitenin muhtemel fiksasyon artefaktı, tümörün histolojik diferansiasyon farklılıkları veya moleküler klonaliteye bağlı olabileceği düşünülmüş olmakla birlikte, moleküler çalışmaları da içeren kapsamlı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. Endometrial küretaj materyallerinde ve histerektomi materyallerindeki endometrium kanserlerinde karşılaştırmalı immünohistokimyasal çalışmaların yapılması da heterojenitenin yorumlanmasında fiksasyon artefaktının denklemden çıkarılmasına yardımcı olabilir.

7. Olguların 120'si (%85,71) endometrioid tip endometrium kanseri, 8'i (%5,7) karsinosarkom, 6'sı (%4,3) mikst karsinom, 2'si (%1,4) seröz karsinom, 1'i (%0,7) berrak hücreli karsinom, 1'i (%0,7) müsinöz karsinom, 1'i (%0,7) andiferansiye karsinom ve 1'i (%0,7) dediferansiye karsinom tanısı aldı.

8. MSI grupta olguların 34'ü (%91,9) en sık saptanan alt tip olan EEK idi. Bu grupta olguların 2'sini (%5,4) mikst karsinom ve birini andiferansiye karsinom olgusu oluşturmaktaydı. Histolojik alt tip sayıları EEK dışındaki alt tiplerde düşük olduğundan dolayı istatistiksel değerlendirme yapılamadı.

9. 120 EEK olgusunun 44'ünde p53 mutasyonu bakıldı; bunların 18'i p53 mutant, 26'sı p53 wild tip olarak saptandı. EEK dışı grupta ise 20 olgunun 17'sine p53 mutasyonu bakıldı; bunların 13'ü p53 mutant, 4'ü p53 wild tip olarak saptandı.

10. p53 mutasyonu ile EEK ve EEK dışı histolojik alt tiplerin karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,021$).

11. Tümör lokalizasyonlarına göre dağılımında olguların 37'si (%26,4) fundusta, 33'ü (%23,6) korpusta, 29'u (%20,7) fundus-korpusta, 16'sı (%11,4) alt uterin segmentte lokalize iken, 25'inde (%17,9) tüm kaviteyi dolduran tümör dokusu izlendi.

12. MSI grupta tüm kavitenin tümör ile dolu olduğu 5 (%13,5), fundus yerleşimli 10 (%27), fundus-korpus yerleşimli 11 (%29,7), korpus yerleşimli 8 (%21,6) ve alt uterin segment yerleşimli 3 (%8,1) olgu saptandı.

13. Tümör lokalizasyonu ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,545$). Olgu serimizdeki alt uterin segment yerleşimli yalnızca 16 adet olgu mevcut idi, MSI grup içerisinde bu oran %8,1 olup, literatür ortalamasına göre daha düşük olarak gözlemlendi.

15. Tümörlerin evrelerine göre dağılımda 1A evresinde 81 (%57,9), 1B evresinde 34 (%24,3), evre 2 olan 17 (%12,1), 3A evresinde 4 (%2,9), 3B evresinde 2 (%1,4) ve 4A evresinde 2 (%1,4) olgu saptandı. Evre 3C ve 4B olgu izlenmedi.

16. Tümör evresi ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0,349$). Çalışmamızda MSI olarak değerlendirilen olgular %80 ve üzeri oranlarda literatür ile uyumlu olarak evre 1 ve 2 olarak erken aşamada saptanmaktadır.

17. Tümör derecelerine göre dağılımda MSI grupta G1 derecesinde 6 (%16,2), G2 derecesinde 28 (%75,7), G3 derecesinde 3 (%8,1) olgu saptandı. Tümör derecesi

ile MSI ve MSS grupları arasındaki karşılaştırmada istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki saptandı ($p=0,03$).

18. Çalışmamızda MSI olguların özellikle FIGO G2 derecesinde %75,7 gibi yüksek bir oranda kümelenmiş olmasının endometrium kanserlerinde histopatolojik derecelendirmenin gözlemci içi veya gözlemciler arası uyumsuzluğa bağlı olabileceği düşünülmüştür.

19. Tümörlerin lenf nodu tutulumu durumlarına baktığımızda Nx kategorisinde 24 (%17,1), N0 kategorisinde 102 (%72,9), N1 kategorisinde 12 (%8,6) ve N2 kategorisinde 2 (%1,4) olgu saptandı.

20. MSI grupta Nx olan 4 (%10,8), N0 olarak değerlendirilen 30 (%81,1), N1 olarak değerlendirilen 3 (%8,1) olgu saptandı. MSI grupta N2 olgu saptanmadı. Lenf nodu tutulumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,703$). Literatür ile uyumlu olarak MSI saptanan olgularda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı görülme ihtimali azalmaktadır.

21. Olguların myometrial invazyon dağılımına baktığımızda, 140 olgunun 6'sında (%4,3) myometrial invazyon izlenmedi. Geriye kalan olguların 86'sında (%61,4) myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'den az, 48'inde (%34,3) ise myometrial invazyon $\frac{1}{2}$ 'den fazla olarak değerlendirildi.

22. Myometrial invazyon izlenmeyen 6 olgunun 1'i (%2,7), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği 86 olgunun 18'i (%48,6), myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği 38 olgunun ise 18'i (%48,6) MSI olarak saptandı.

23. Myometrial invazyon ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmasa da, özellikle myometrial invazyonun $\frac{1}{2}$ 'yi geçtiği olgularda MSI grupta yer alanların oranının %48,6 ve MSS gruptakilerin oranının ise %29,1 gibi belirgin farklılık göstermesi, klinik olarak MSI durumu ile ilişkili anlamlı bir fark olabileceğini düşündürmektedir.

24. Olguların tümör çapları dağılımına baktığımızda 108 (%77,14) olgu ≤ 5 cm ve 32 (%22,86) olgu > 5 cm olarak izlendi. Tümör çapının ≤ 5 cm ve > 5 cm olması ile MSI ve MSS durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,86$).

25. Olgular TILs skorlarına göre sınıflandırıldığında, 3 (%2,1) olgu skor 0, 67 olgu skor 1, 64 (%45,7) olgu skor 2 ve 6 (%4,3) olgu skor 3 olarak değerlendirildi. TILs skoru 0 olan 3 olgu da MSS olarak saptandı. TILs skoru 1 olan 67 olgunun 20'si, TILs skoru 2 olan 64 olgunun 15'i, TILs skoru 3 olan 6 olgunun ise 2'si MSI olarak saptandı.

26. Tümörü infiltre eden lenfositler (TILs), solid tümörlerin çevresindeki inflamatuvar elemanlar içinde en büyük role sahiptirler. Yapılan çalışmalarda MSI saptanan grupta da immün yanıt yani TILs yaygın şekilde saptanmış olup, bu olgulara uygulanan ilk immunoterapi tedavilerinde umut verici sonuçlar alınmıştır.

27. PD-1 inhibitörü pembrolizumab ile birlikte T lenfosit antijeni olan CTLA-4 inhibitörü olan ipilimumab tedavisi uygulanan hastalarda %55 oranlarında tedaviye cevap ve %80 oranında hastalık kontrol sıklığı saptanması umut vericidir.

28. TILs skoru ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,928$). TILs için skor 1 ve üstü olarak değerlendirilen grupta MSI grubun oranının daha baskın olmasının, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik ilişkisinin kuvvetli olabileceği, daha büyük hasta gruplarında, sağkalım analizleri de yapılarak daha detaylı bir araştırma gerektirdiği düşünülmektedir.

29. 140 olgunun 61'i immunohistokimyasal olarak p53 antikoru ile değerlendirildi, 61 olgunun 31'i (%50,8) p53 anormal-mutant olarak, 30 olgu (%49,2) ise p53 normal-wild tip olarak değerlendirildi.

30. TP53 mutasyonu değerlendirmesi moleküler alt tip belirlemek anlamında yanıltıcı olabilmektedir; çünkü TP53 mutasyonu POLE mutasyonu sonrası sekonder bir değişiklik olarak karşımıza çıkabilmektedir,

31. p53 mutasyonu varlığı ile MSI ve MSS durumu karşılaştırmasında, p53 mutant olarak saptanan 31 olgunun 3'ünde MSI, 28'inde MSS saptandı. p53 mutasyonu olmayan wild tip 30 olgunun ise 8'i MSI, 22'si MSS saptandı. p53 mutasyonu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,164$).

32. POLE mutasyonu analizi ve immunohistokimyasal olarak p53 mutasyonu uygulanabilirse, buna göre yapılacak moleküler alt tiplendirme ile birlikte cerrahinin ve ameliyat sonrası adjuvan tedavilerin planlanması gelecekte daha isabetli olacaktır.

33. Karsinosarkom olgularının tamamı MSS olarak saptandı. Mikst karsinomların 2'si MSI, 4'ü MSS olarak ve bir adet andiferansiye karsinom olgusu da MSI olarak saptandı. Diğer alt tiplerde MSI olarak değerlendirilen olgumuz olmadı.

34. MSI yönünde ekspresyon kaybı saptadığımız grupta, histolojik alt tiplerin dağılımına bakıldığında daha çok endometrioid alt tipin %91,9 oranında olması literatür ile uyumlu görünmektedir.

35. LVBI olan 22 olgunun 7'sinde MSI, 15'inde MSS saptandı. LVBI olmayan 118 olgunun 30'unda MSI, 88'inde MSS saptandı. LVBI durumu ile MSI ve MSS durumunun karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,6$).

36. Özellikle yüksek derecedeki endometrium kanserlerinde önemli bir risk faktörü olan LVBI'nin çalışmamızda da gösterildiği gibi MSI grupta daha az saptanmasının MSI gruptaki hastaların iyi prognozlu gidişatı ile uyumlu olabileceği düşünülmektedir.

37. İmmunohistokimyasal olarak en az bir proteinde ekspresyon kaybı olması, Lynch Sendromu olasılığının yüksek olduğuna işaret etmektedir; ancak kesin tanı yöntemi değildir. Bu nedenle olguda ekspresyon kaybı saptanan gen için dizileme, delesyon/duplikasyon testi gibi mutasyon analizlerinin yapılması önerilmektedir

38. LS/HNPCC saptanan kadınlarda hayat boyu endometrium ve kolon kanseri gelişme ihtimali %40-60'dır, bu nedenle de endometrium kanseri için 35 yaşından başlayarak her yıl tekrarlanmak üzere transvajinal ultrason ve endometrial biyopsi takipleri mutlaka yapılmalıdır.

39. 2014 yılından beri TSGO endometrium kanseri tanısı alan her kadın hasta için aile öyküsünün ve kişisel öykünün gözden geçirilmesiyle birlikte sistematik, klinik bir tarama önermektedir.

40. Endometrium kanseri saptanan kadınlarda LS/HNPCC tanımlanması ise hastada ikinci bir kanser gelişimini önleme ve aile üyelerinde mevcut olabilecek kanserleri saptama konusunda faydalı olmaktadır.

41. Henüz kanser gelişmemiş olgularda eğer çocuk istemi yoksa total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi ameliyatı profilaktik olarak önerilmelidir.

42. Mikrosatellit instabiliteye sahip endometrium kanseri başta olmak üzere solid organların ileri evreli, metastatik kanserlerine sahip hastaların son yıllarda bulunan ve FDA onayı verilen önemli bir immunoterapi ajanı olan, PD-1 inhibitörleri pembrolizumab ve nivolumaba yüksek duyarlılıkta olduğu bilinmektedir. Bu tedavi şansını kaçırmamaları adına MSI yönünden ameliyat materyallerinin değerlendirilmesi tedavinin yönlendirilmesi yönünden önemlidir.

43. Mikrosatellit stabilite yönünde yapılan immunohistokimyasal değerlendirmenin sensitivitesinin yapılan çalışmalarda %80-100 arasında olduğu unutulmamalıdır.

44. Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda endometrium kanseri tanısı almış 140 adet histerektomi materyalinde, MMR genlerinin ekspresyonunu immunohistokimyasal olarak değerlendirdiğimiz ve klinikopatolojik değişkenler ile karşılaştırdığımız bu çalışmamız da mevcut literatürdeki bilgilere katkı sağlamayı amaçlamaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Christopher D.M. Fletcher MD Frcp. Tumors of the Female Genital Tract. In: Diagnostic Histopathology of Tumors. 2021. p. 702–912.
2. Lora Hedrick Ellenson ECP. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease, Chapter 22, . 10th ed. 2018. 985–1036 p.
3. Goldman, Lee M. Gynecologic Cancers. In: Goldman-Cecil Medicine. 2020. p. 1327–35.
4. Robert J. Kurman, Lora Hedrick Ellenson, Brigitte MR. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract Seventh Edition. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 2019. 439–533 p.
5. Philip B. Clement MD, Jennifer N. Stall MD and Robert H. Young MD Frcp. Endometrial Hyperplasia and Carcinoma. In: Atlas of Gynecologic Surgical Pathology. 2020. p. 188–236.
6. Board WC of TE. Tumours of the uterin corpus. Female Genital Tumours. International Agency for Research on Cancer. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France); 2020. p. 246–67.
7. Öz Atalay F, Müezzinoğlu B UA. Jinekopatolojide Güncel Gelişmeler- Endometrial Prekanseröz Lezyonlar ve Endometrial Kanserlerde Son Gelişmeler. Türkiye Klinikleri-Tıbbi Patoloji - Özel Konular. 2019. 14–25 p.
8. Zhao S, Chen L, Zang Y, Liu W, Liu S, Teng F. Endometrial cancer in Lynch syndrome. Int J Cancer. 2022;150(1):7–17.
9. Tanakaya K. Current clinical topics of Lynch syndrome. Int J Clin Oncol. 2019;24(9):1013–9.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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):209–49.
11. IARC. GLOBOCAN 2020 [Internet]. GLOBOCAN 2020. Buradan ulaşılabilir: <https://gco.iarc.fr/today/> Ulaşılma Tarihi: 30.11.2021
12. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017 [Internet]. 2021. Buradan ulaşılabilir: https://hsqm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf Ulaşılma Tarihi: 05.12.2021

13. Fleming CLC and GF. Endometrial Cancer. In: Gunderson & Tepper's Clinical Radiation Oncology. Elsevier Inc.; 2021. p. 1213–42.
14. SEER. Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015 [Internet]. 2018. Buradan ulaşılabilir: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/ Ulaşılma Tarihi: 06.12.2021
15. Sorosky JI. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2008;111(2):436–47.
16. von Gruenigen VE, Tian C, Frasure H, Waggoner S, Keys H, Barakat RR. Treatment effects, disease recurrence, and survival in obese women with early endometrial carcinoma. *Cancer.* 2006;107(12):2786–91.
17. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1998;90(18):1371–88.
18. Chan HYSN and KKL. Endometrial Cancer. In: *Essential Obstetrics and Gynaecology.* 2013; p. 328–51.
19. Tempfer CB, Hilal Z, Kern P, Juhasz-Boess I, Reznicek GA. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Endometrial Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2020;12(8); p. 2195.
20. Zabulienė L, Kaceniene A, Steponaviciene L. et al. Risk of Endometrial Cancer in Women with Diabetes: A Population-Based Retrospective Cohort Study. *J Clin Med.* 2021;10(16); p. 3453.
21. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G. et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. Vol. 145, *International Journal of Cancer.* Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 1719–30.
22. Bravi F, Scotti L, Bosetti C. et al. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(3):293.e1-293.e7.
23. Bravi F, Bertuccio P, Turati F. et al. Nutrient-based dietary patterns and endometrial cancer risk: an Italian case-control study. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(1);66–72.
24. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *J Clin Oncol.* 2013;31(20);2607–18.
25. Jordan SJ, Na R, Johnatty SE et al. Breastfeeding and Endometrial Cancer Risk. *Obstet Gynecol.* 2017;129(6);1059–67.

26. Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67–73.
27. Murali R, Davidson B, Fadare O. et al. High-grade Endometrial Carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38; 40–63.
28. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7);268–78.
29. Wortman BG, Bosse T, Nout RA et al. Molecular-integrated risk profile to determine adjuvant radiotherapy in endometrial cancer: Evaluation of the pilot phase of the PORTEC-4a trial. *Gynecol Oncol*. 2018;151(1);69–75.
30. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I. et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2021;31(1);12-39
31. Salvesen HB, Haldorsen IS, Trovik J. Markers for individualised therapy in endometrial carcinoma. *Lancet Oncol*. 2012;13(8);353–61.
32. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN et al. Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *Am J Surg Pathol*. 2018;42(5);561–8.
33. van Gool IC, Eggink FA, Freeman-Mills L. et al. POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(14);3347–55.
34. Church DN, Stelloo E, Nout RA et al. Prognostic Significance of POLE Proofreading Mutations in Endometrial Cancer. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(1).
35. Ferriss JS, Williams-Brown MY. Immunotherapy: Checkpoint Inhibitors in Lynch-Associated Gynecologic Cancers. *Curr Treat Options Oncol*. 2019;20(10);75.
36. Talhouk A, McConechy MK, Leung S. et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5);802–13.
37. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *J Pathol* 2018;244(5):538–49.

38. Yen TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(1):26–35.
39. Fleming GF, Sill MW, Darcy KM et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol*. 2010;116(1):15–20.
40. Vilella JA, Cohen S, Smith DH, Hibshoosh H, Hershman D. HER-2/ neu overexpression in uterine papillary serous cancers and its possible therapeutic implications. *Int J Gynecol Cancer*. 2006;16(5):1897–902.
41. ElSahwi KS, Santin AD. erbB2 Overexpression in Uterine Serous Cancer: A Molecular Target for Trastuzumab Therapy. *Obstet Gynecol Int*. 2011;1–5.
42. Takeda T, Banno K, Okawa R. et al. ARID1A gene mutation in ovarian and endometrial cancers (Review). *Oncol Rep*. 2016;35(2):607–13.
43. Samarthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular Profiling of Endometrial Malignancies. *Obstet Gynecol Int*. 2010;1–16;162363.
44. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*. 2008;29(4):673–80.
45. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1–10.
46. Bennett P. Demystified ... Microsatellites. *Mol Pathol*. 2000;53(4):177–83.
47. Kunitomi H, Banno K, Yanokura M. et al. New use of microsatellite instability analysis in endometrial cancer. *Oncol Lett*. 2017;14(3):3297–301.
48. C. Richard Boland, Stephen N. Thibodeau, Stanley R. et al. National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for Cancer Detection and Familial Predisposition: Development of International Criteria for the Determination of Microsatellite Instability in Colorectal Cancer. *ICANCER Res*. 1998;58:5248–57.
49. Pawlik TM, Raut CP, Rodriguez-Bigas MA. Colorectal Carcinogenesis: MSI-H Versus MSI-L. *Dis Markers*. 2004;20(4–5):199–206.

50. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. *Gastroenterology*. 2020;158(2):291–302.
51. Schieman U, Müller-Koch Y, Gross M. et al. Extended Microsatellite Analysis in Microsatellite Stable, MSH2 and MLH1 Mutation-Negative HNPCC Patients: Genetic Reclassification and Correlation with Clinical Features. *Digestion*. 2004;69(3):166–76.
52. Roudko V, Cimen Bozkus C, Greenbaum B et al. Lynch Syndrome and MSI-H Cancers: From Mechanisms to “Off-The-Shelf” Cancer Vaccines. *Front Immunol*. 2021; 12:757804.
53. Gold Standard. Pembrolizumab - Drug Monograph. ClinicalKey. Buradan ulaşılabilir: https://www.clinicalkey.com#!/content/drug_monograph/6-s2.0-3899, Ulaşılma Tarihi: 30.02.2022
54. Makker V, Taylor MH, Aghajanian C. et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Endometrial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2981–92.
55. Buza N, Ziai J, Hui P. Mismatch repair deficiency testing in clinical practice. *Expert Rev Mol Diagn*. 2016;16(5):591–604.
56. Erdamar S. Importance of MutL homologue MLH1 and MutS homologue MSH2 expression in Turkish patients with sporadic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2007;13(33):4437.
57. Yuan L, Chi Y, Chen W. et al. Immunohistochemistry and microsatellite instability analysis in molecular subtyping of colorectal carcinoma based on mismatch repair competency. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):20988–1000.
58. Simpkins SB, Bocker T, Swisher EM et al. MLH1 Promoter Methylation and Gene Silencing is the Primary Cause of Microsatellite Instability in Sporadic Endometrial Cancers. *Hum Mol Genet*. 1999;8(4):661–6.
59. Cohen SA, Pritchard CC, Jarvik GP. Lynch Syndrome: From Screening to Diagnosis to Treatment in the Era of Modern Molecular Oncology. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2019;20(1):293–307.
60. Win AK, Lindor NM, Winship I. et al. Risks of Colorectal and Other Cancers After Endometrial Cancer for Women With Lynch Syndrome. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105(4):274–9.

61. Diaz-Padilla I, Romero N, Amir E. et al. Mismatch repair status and clinical outcome in endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(1):154–67.
62. Black D, Soslow RA, Levine DA ve ark.ları. Clinicopathologic Significance of Defective DNA Mismatch Repair in Endometrial Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1745–53.
63. Cohn DE, Frankel WL, Resnick KE et al. Improved Survival With an Intact DNA Mismatch Repair System in Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol*. 2006;108(5):1208–15.
64. Kako TD, Kamal MZ, Dholakia J et al. High-intermediate risk endometrial cancer: moving toward a molecularly based risk assessment profile. *Int J Clin Oncol*. 2022;27(2):323–31.
65. SGO. SGO Clinical Practice Statement: Screening for Lynch Syndrome in Endometrial Cancer. The Society of Gynecologic Oncology. 2014. Buradan ulaşılabilir:<https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/screening-for-lynch-syndrome-in-endometrial-cancer/>, Ulaşıldığı Tarih: 24.03.2022
66. Karamurzin Y, Soslow RA, Garg K. Histologic Evaluation of Prophylactic Hysterectomy and Oophorectomy in Lynch Syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):579–85.
67. Schmeler KM, Lynch HT, Chen L. et al. Prophylactic Surgery to Reduce the Risk of Gynecologic Cancers in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(3):261–9.
68. Fedda FA, Euscher ED, Ramalingam P, Malpica A. Prophylactic Risk-reducing Hysterectomies and Bilateral Salpingo-oophorectomies in Patients With Lynch Syndrome: A Clinicopathologic Study of 29 Cases and Review of the Literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2020;39(4):313–20.
69. Travaglino A, Raffone A, Saccone G. et al. Congruence Between 1994 WHO Classification of Endometrial Hyperplasia and Endometrial Intraepithelial Neoplasia System. *Am J Clin Pathol*. 2020;153(1):40–8.
70. Aker H. Endometriyum Patolojisi. Sivas, Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi; 2017.
71. Mutter GL. Endometrial Intraepithelial Neoplasia (EIN): Will It Bring Order to Chaos? *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):287–90.

72. 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.
73. Raffone A, Travaglino A, Raimondo D et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and POLE mutation in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2021;161(2):621–8.
74. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual Epithelial and Stromal Changes in Myoinvasive Endometrioid Adenocarcinoma: A Study of Their Frequency, Associated Diagnostic Problems, and Prognostic Significance. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(4):324–33.
75. Soslow RA, Tornos C, Park KJ et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38:S64–74.
76. Laçin S, Taşar GE, Usubütün A. et al. The prognostic significance of microsatellite status and its relationship with tumor-infiltrating lymphocyte in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2021;42(3):541–7.
77. Kondratiev S, Sabo E, Yakirevich E. et al. Intratumoral CD8 + T Lymphocytes as a Prognostic Factor of Survival in Endometrial Carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2004;10(13):4450–6.
78. Miyamoto M. et al. Zone Formation of Lymphocyte Infiltration at the Invasive Front Results in the Prolonged Survival of Individuals With Endometrial Serous Carcinoma and Endometrioid Carcinoma With Serous Component. *Anticancer Res*. 2019;39(4):2085–9.
79. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A. et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38:S25–39.
80. Low SE, Nicol A. Ciliated cell variant of endometrioid adenocarcinoma: a rare tumour. *J Clin Pathol*. 2004;57(12):1341–2.
81. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R. et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22(5):812–8.
82. Musa F, Huang M, Adams B. et al. Mucinous histology is a risk factor for nodal metastases in endometrial cancer. *Gynecol Onc*. 2012;125(3):541–5.
83. Acland M, Arentz G, Mussared M. et al. Proteomic Analysis of Pre-Invasive Serous Lesions of the Endometrium and Fallopian Tube Reveals Their Metastatic Potential. *Front Oncol*. 2020;10; Article 523989.

84. McConechy MK, Hoang LN, Chui MH et al. In- depth molecular profiling of the biphasic components of uterine carcinosarcomas. *J Pathol Clin Res*. 2015;1(3):173–85. Buradan ulaşılabilir: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cjp2.18>
85. Fadare O, Zheng W. Endometrial Glandular Dysplasia (EmGD): morphologically and biologically distinctive putative precursor lesions of Type II endometrial cancers. *Diagn Pathol*. 2008;3(1):6.
86. Tafe LJ, Garg K, Chew I, Tornos C, Soslow RA. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components: clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol*. 2010;23(6):781–9.
87. Segura SE, Pedra Nobre S, Hussein YR et al. DNA Mismatch Repair–deficient Endometrial Carcinosarcomas Portend Distinct Clinical, Morphologic, and Molecular Features Compared With Traditional Carcinosarcomas. *Am J Surg Pathol*. 2020;44(11):1573–9.
88. 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):166–80.
89. Singh R. Review Literature On Uterine Carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(3):461–8.
90. John Goldblum, Laura Lamps, Jesse McKenney JM. Uterus:Corpus. In: Rosai and Ackerman’s Surgical Pathology Volume 2. 11th ed. 2017. p. 1294–355.
91. Grubu PJ. Jinekolojik Spesimenlerin Değerlendirilmesi, Örneklenmesi ve Rapor Edilmesi Standartları Rehberi. 2020. Buradan ulaşılabilir: [http://www.turkpath.org.tr/upload/content/files/Patoloji Rehber \(13.10.2020\).pdf](http://www.turkpath.org.tr/upload/content/files/Patoloji_Rehber_(13.10.2020).pdf), Ulaşıldığı Tarih: 03.04.2022
92. Carlos Parra-Herran MD. Staging Carcinoma and Carcinosarcoma. 2019. Buradan ulaşılabilir: [https://www.pathologyoutlines.com/topic/ uterusstaging.html](https://www.pathologyoutlines.com/topic/uterusstaging.html). Ulaşıldığı Tarih: 03.04.2022
93. American Cancer Society. Endometrial Cancer Stages. 2019. Buradan ulaşılabilir: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>, Ulaşıma Tarihi: 04.04.2022

94. Kojima YA, Wang X, Sun H et al. Reproducible evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) using the recommendations of International TILs Working Group 2014. *Ann Diagn Pathol.* 2018;35:77–9.
95. Hendry S, Salgado R, Gevaert T. et al. Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinom. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311–35.
96. Vivjer K van de. Evaluation of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) in Endometrial Carcinoma. [Internet] 2022. Buradan ulaşılabilir: <https://www.tilsinbreastcancer.org/wp-content/uploads/2017/10/Supp-File-4.-TILS-assessment-in-endometrial-carcinoma-tutorial.pdf>, Ulaşılma Tarihi: 04.04.2022
97. Shikama A, Minaguchi T, Matsumoto K. et al. Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol.* Şubat 2016;140(2):226–33.
98. Köbel M, Ronnett BM, Singh N et al. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38:S123–31.
99. Goodfellow PJ, Billingsley CC, Lankes HA et al. Combined Microsatellite Instability, MLH1 Methylation Analysis, and Immunohistochemistry for Lynch Syndrome Screening in Endometrial Cancers From GOG210: An NRG Oncology and Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(36):4301–8.
100. Bruegl AS, Ring KL, Daniels M et al. Clinical Challenges Associated with Universal Screening for Lynch Syndrome–Associated Endometrial Cancer. *Cancer Prev Res.* 2017;10(2):108–15.
101. Raffone A, Travaglino A, Cerbone M. et al. Diagnostic Accuracy of Immunohistochemistry for Mismatch Repair Proteins as Surrogate of Microsatellite Instability Molecular Testing in Endometrial Cancer. *Pathol Oncol Res.* 2020;26(3):1417–27.

102. McCarthy AJ, Capo- Chichi J, Spence T. et al. Heterogenous loss of mismatch repair (MMR) protein expression: a challenge for immunohistochemical interpretation and microsatellite instability (MSI) evaluation. *J Pathol Clin Res.* 2019;5(2):115–29.
103. Joost P, Veurink N, Holck S. et al. Heterogenous mismatch-repair status in colorectal cancer. *Diagn Pathol.* 2014;9(1):126.
104. Vasen HFA, Mecklin J-P, Meera Khan P. et al. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum.* 1991;34(5):424–5.
105. Vasen H, Watson P, Mecklin J.. et al. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC☆. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1453–6.
106. Shia J, Black D, Hummer AJ, Boyd J. et al. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2008;39(1):116–25.
107. Zigelboim I, Goodfellow PJ, Gao F. et al. Microsatellite Instability and Epigenetic Inactivation of MLH1 and Outcome of Patients With Endometrial Carcinomas of the Endometrioid Type. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2042–8.
108. Mills AM, Liou S, Ford JM et al. Lynch Syndrome Screening Should Be Considered for All Patients With Newly Diagnosed Endometrial Cancer. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(11):1501–9.
109. 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.
110. Westin SN, Lacour RA, Urbauer DL et al. Carcinoma of the Lower Uterine Segment: A Newly Described Association With Lynch Syndrome. *J Clin Oncol.* 2008; 26(36):5965–71.
111. Erkaya S, Öz M, Topçu HO, Şirvan AL et al. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turkish J Med Sci.* 2017;47:300–6.

112. Chavez JA, Wei L, Suarez AA et al. Clinicopathologic characteristics, tumor infiltrating lymphocytes and programmed cell death ligand-1 expression in 162 endometrial carcinomas with deficient mismatch repair function. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):113–8.
113. Egoavil C, Alenda C, Castillejo A et al. Prevalence of Lynch Syndrome among Patients with Newly Diagnosed Endometrial Cancers. Suzuki H, editor. *PLoS One*. 2013;8(11):e79737.
114. Libera L, Craparotta I, Sahnane N et al. Targeted gene sequencing of Lynch syndrome-related and sporadic endometrial carcinomas. *Hum Pathol*. 2018;81:235–44.
115. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:37–50.
116. Ohwada M, Suzuki M, Kohno T. et al. Involvement of microsatellite instability in lymph node metastasis of endometrial carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2002;132(2):152–5.
117. Bayramoğlu D, Seçilmiş Kerimoğlu Ö, Bayramoğlu Z et al.. Classification of high-grade endometrium carcinomas using molecular and immunohistochemical methods. *Ginekol Pol*. 2021; 74281.
118. An HJ, Kim K Il, Kim JY, Shim JY, Kang H, Kim TH et al. Microsatellite Instability in Endometrioid Type Endometrial Adenocarcinoma is Associated With Poor Prognostic Indicators. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(6):846–53.
119. Şahin EA, Toprak S, Sayal HB et al. Analysis of prognostic factors in grade 3 endometrioid type endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Obstet*. 2022; 00:1–8.
120. de Jong RA, Leffers N, Boezen HM, ten Hoor KA et al. Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2009;114(1):105–10.
121. Yamashita H, Nakayama K, Ishikawa M et al. Microsatellite instability is a biomarker for immune checkpoint inhibitors in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2018;9(5):52–64.

122. 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. *Clin Cancer Res.* 2016;22(16):4215–24.
123. Suh JH, Lim S-D, Kim JC et al. Comparison of Clinicopathologic Characteristics and Genetic Alterations Between Microsatellite Instability-Positive and Microsatellite Instability-Negative Sporadic Colorectal Carcinomas in Patients Younger than 40 Years Old. *Dis Colon Rectum.* 2002;45(2):219–28.
124. Forster S, Sattler HP, Hack M et al. Microsatellite instability in sporadic carcinomas of the proximal colon: association with diploid DNA content, negative protein expression of p53, and distinct histomorphologic features. *Surgery.* 1998;123(1):13–8.

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Kararı

	T.C. ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı
TOPLANTI TARİHİ	: 22/07/2020
TOPLANTI NO	: 2020/15
KARARLAR :	
18-	Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Endometrium Kanserlerinde Mikrosatellit İnstabilitenin İmmunohistokimyasal Olarak Değerlendirilmesi ve Klinikopatolojik Değişkenler ile İlişkisi" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,
Oy birliği ile karar verilmiştir.	
A S L I G İ B İ D İ R	
	
Prof. Dr. İ. Etem PİŞKİN Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkan V.	

EK 2. Çalışmaya Alınan Olguların İmmunohistokimyasal Değerlendirmeleri

Sıra	Olgu Kayıt No.	MLH-1	MSH-2	MSH-6	PMS-2	p53
1	5007/ 21	1	1	1	1	1
2	4923/ 21	1	1	1	1	D
3	4398/ 21	1	1	1	1	D
4	4260/ 21	1	1	1	1	1
5	3819/ 21	1	1	1	1	D
6	3672/ 21	1	1	1	1	D
7	3154/ 21	1	1	1	1	0
8	2511/ 21	1	0	1	0	D
9	1769/ 21	1	0	1	0	D
10	1285/ 21	1	0	1	0	0
11	1024/ 21	1	1	1	1	0
12	1000/ 21	1	0	1	0	D
13	0480/ 21	1	1	1	1	1
14	0356/ 21	1	1	1	1	1
15	6330/ 20	1	1	1	1	0
16	6307/ 20	1	1	1	1	D
17	6159/ 20	1	1	1	1	D
18	5709/ 20	1	1	1	1	0
19	5598/ 20	1	1	1	1	D
20	5462/ 20	1	0	1	0	D
21	4796/ 20	1	1	1	1	1
22	4768/ 20	1	1	1	1	D
23	4484/ 20	1	1	1	1	0
24	4457/ 20	1	1	1	1	D
25	4363/ 20	1	0	1	0	1
26	4328/ 20	1	1	1	1	D
27	4299/ 20	1	1	1	1	1
28	3985/ 20	1	0	1	0	D
29	3502/ 20	1	1	1	1	0
30	3472/ 20	1	0	1	0	D
31	3034/ 20	1	0	1	0	D
32	3003/ 20	1	1	1	1	D
33	2795/ 20	1	1	1	1	D
34	2745/ 20	1	1	1	1	0
35	2629/ 20	1	0	1	0	D
36	2503/ 20	0	1	0	1	0
37	2401/ 20	0	1	0	1	D
38	2392/ 20	1	1	1	1	0
39	2352/ 20	1	1	1	1	0
40	2063/ 20	1	1	1	1	1
41	0882/ 20	1	1	1	1	D
42	0839/ 20	1	1	1	1	D
43	0713/ 20	1	1	1	1	D
44	0693/ 20	1	1	1	1	D
45	0511/ 20	1	1	1	1	D
46	0134/ 20	1	0	1	0	0
47	9111/ 19	1	0	1	0	D
48	9074/ 19	1	1	1	1	0
49	7578/ 19	1	1	1	1	D
50	7033/ 19	1	0	1	0	D
51	6986/ 19	1	1	1	1	0
52	6730/ 19	1	1	1	1	D

53	6215/ 19	1	1	1	1	D
54	6205/ 19	1	1	1	1	D
55	6142/ 19	1	0	1	0	D
56	5944/ 19	1	1	1	1	0
57	5171/ 19	1	1	1	1	1
58	5037/ 19	1	1	1	1	0
59	4884/ 19	1	0	1	0	1
60	4057/ 19	1	0	1	0	D
61	2407/ 19	1	0	1	0	1
62	2106/ 19	1	1	1	1	D
63	2049/ 19	1	1	1	1	1
64	1962/ 19	1	1	1	1	1
65	1645/ 19	1	1	1	1	D
66	1490/ 19	1	0	1	0	D
67	1010/ 19	1	1	1	1	D
68	0180/ 19	1	0	1	0	0
69	10544/ 18	1	1	1	1	0
70	10510/ 18	1	1	1	1	1
71	10262/ 18	1	1	1	1	D
72	10142/ 18	1	1	1	1	D
73	10046/ 18	1	1	1	1	D
74	8425/ 18	1	1	1	1	D
75	7905/ 18	1	1	1	1	D
76	7780/ 18	1	1	1	1	D
77	7467/ 18	1	0	1	0	D
78	7287/ 18	1	1	1	1	1
79	7104/ 18	1	1	1	1	1
80	6398/ 18	1	1	1	1	D
81	5859/ 18	1	1	1	1	0
82	5814/ 18	1	1	1	1	1
83	5728/ 18	1	1	1	1	D
84	5247/ 18	1	1	1	1	D
85	4960/ 18	1	0	1	0	D
86	4711/ 18	1	1	1	1	D
87	4179/ 18	1	1	1	1	D
88	4173/ 18	1	1	1	1	D
89	4083/ 18	1	1	1	1	1
90	3998/ 18	1	1	1	1	1
91	3712/ 18	1	0	1	0	D
92	3387/ 18	1	1	1	1	1
93	3227/ 18	1	1	1	1	D
94	3192/ 18	1	0	1	0	D
95	2318/ 18	1	1	1	1	D
96	1635/ 18	1	1	1	1	D
97	1274/ 18	1	1	1	1	1
98	0909/ 18	1	0	1	0	D
99	0787/ 18	1	1	1	1	D
100	9445/ 17	1	1	1	1	D
101	9413/ 17	1	1	1	1	D
102	9325/ 17	1	1	1	1	1
103	9196/ 17	1	1	1	1	D
104	9158/ 17	1	1	1	1	D
105	8789/ 17	1	1	1	1	D
106	8651/ 17	1	1	1	1	D
107	8636/ 17	1	1	1	1	D

108	8434/ 17	1	1	1	1	D
109	8212/ 17	1	1	1	1	0
110	7981/ 17	1	1	1	1	1
111	7832/ 17	1	1	1	1	0
112	7441/ 17	1	1	1	1	D
113	7419/ 17	1	0	1	0	D
114	6678/ 17	1	1	1	1	0
115	5336/ 17	1	1	1	1	0
116	5146/ 17	1	0	1	0	0
117	4785/ 17	1	1	1	1	0
118	4743/ 17	1	1	1	1	1
119	3619/ 17	1	1	1	1	0
120	3416/ 17	1	1	1	1	0
121	3265/ 17	1	1	1	1	D
122	3072/ 17	1	1	1	1	1
123	2848/ 17	1	0	1	0	0
124	2647/ 17	0	1	0	1	0
125	2570/ 17	0	1	0	1	D
126	1996/ 17	1	1	1	1	1
127	1861/ 17	1	1	1	1	1
128	1500/ 17	1	1	1	1	1
129	1202/ 17	1	1	1	1	1
130	0823/ 17	1	1	1	1	D
131	0544/ 17	1	0	1	0	D
132	0259/ 17	1	1	1	1	D
133	0161/ 17	1	1	1	1	D
134	9246/ 16	1	1	1	1	0
135	8693/ 16	1	1	1	1	1
136	8413/ 16	1	0	1	0	D
137	8099/ 16	1	1	1	1	D
138	8081/ 16	1	1	1	1	D
139	7086/ 16	1	1	1	1	D
140	6883/ 16	1	1	1	1	1

D: Değerlendirilmedi / Değerlendirmeye uygun olmayan histolojik alt tip veya materyal

MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 ekspresyonu 1= Ekspresyon var, 0= Ekspresyon kaybı var