

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**FIGO GRADE 1 ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİAL
KARSİNOMLARDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL POLE, MİSMATCH
REPAIR(MMR) VE P53 MUTASYONLARININ MYOMETRİAL
İNVAZYON İLE İLİŞKİSİ**

DR. ZÜLAL TAFLIOĞLU TEKECİK

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2023

T.C
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

FIGO GRADE 1 ENDOMETRİÖİD TİP ENDOMETRİAL
KARSİNOMLARDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL POLE, MİSMATCH
REPAIR(MMR) VE P53 MUTASYONLARININ MYOMETRİAL
İNVAZYON İLE İLİŞKİSİ

DR. ZÜLAL TAFLIOĞLU TEKECİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. HACI HASAN ESEN

KONYA-2023

NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü fonunca 221518012 numaralı proje olarak desteklenmiştir

TEŞEKKÜR

Patoloji uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan ve destek olan tez danışmanım Prof. Dr. Hacı Hasan ESEN başta olmak üzere, hekimlik hayatıma değer katan, patoloji eğitimimde büyük katkısı olan sayın hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk, Doç. Dr. Pembe Oltulu, Doç. Dr. Sıdıka Fındık, Dr. Öğr. Üy. Fahriye Kılınç ve Dr. Öğr. Üy. Naile Kökbudak'a

İstatistik değerlendirmelerimdeki yardımları için Doç. Dr. Mehmet Uyar'a,

Berber çalışmaktan mutluluk duyduğum, sayelerinde her gün işe keyifle geldiğim, desteklerini ve yardımlarını hep yanımda hissettiğim pek kıymetli asistan arkadaşlarıma ve tüm Meram Tıp Patoloji ailesine,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, bu zorlu süreçte her anlamda bana destek olan canım annem ve Babam Nesrin ve Levent Taflıoğlu'na

Uzakta da olsa her istediğimde yanımda olan, her türlü stresimi çeken canım kardeşim Alper Taflıoğlu'na

Sevgisi ve anlayışı ile her zaman yanımda olan, isteklerimi hiç usanmadan yerine getirmeye çalışan, hayatıma anlam katan, en büyük destekçim, yol arkadaşım, çok değerli eşim Mahmut Tekecik'e

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET

FIGO Grade 1 Endometrioid Tip Endometrial Karsinomlarda İmmünohistokimyasal Pole, Mismatch Repair(MMR) ve P53 Mutasyonlarının Myometrial İnvazyon İle İlişkisi

DR. Zülal TAFLIOĞLU TEKECİK

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya, 2023

Endometrial Karsinomlar (EK) en sık görülen jinekolojik tümörlerden biridir. The International Agency for Research on Cancer (IARC)' ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)' nin GLOBOCAN 2020 veri tabanına göre EK 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir ve kadın tümörlerinin %4,5' ini oluşturmaktadır. İnsidans oranlarının son yirmi yılda düştüğü diğer birçok kanser türünün aksine, endometriyum kanserinin küresel insidansı artmaya devam etmektedir. EK'nin ilk alt tip sınıflandırması, 1983' te Bokhman tarafından, klinik ve hormonal özelliklere dayalı olarak Tip I ve Tip II EK olarak yapılmıştır. 2013 yılında, EK' lerin Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından entegre bir moleküler karakterizasyonu, mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı varyasyonlarına dayalı olarak dört gruba bölünebileceğini gösterilmiştir. Bu 4 alt grup; POLE Ultra mutasyonu, Mismatch repair eksikliği (MMRd), P53 mutasyonu (p53abn) ve Spesifik moleküler profili olmayan karsinomlar (p53 wild type-p53wt) olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında grade 1 endometrioid tip EK tanısı almış olgular yeniden değerlendirildi. Olgulara immünohistokimyasal olarak POLE, P53, MMR(MLH-1,MSH-2,MSH-6,PMS-2) boyaları uygulandı. Elde edilen veriler klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Çalışmamızda olguların hiçbirinde immünohistokimyasal olarak POLE ekspresyonu görülmedi. P53 final skor sonuçları ile MMRp/MMRd grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005). P53 final skoru negatif olan 21 olguda, MMR proteinlerinden herhangi birinde ekspresyon kaybı izlenmedi. Çalışmamızdaki 50 olgunun %40' ı (n=20) MMRd grubunda, %60' ı MMRp (N=30) grubunda saptanmıştır.

MMRd grubunda olan 20 adet olgunun %75' inde (n=15) MLH-1 ve PMS-2 ile ekspresyon kaybı, %15'inde (n=3) MSH-2 ve MSH-6 ile ekspresyon kaybı, %5' inde (n=1) ise sadece PMS-2 ve sadece MSH-6 ile ekspresyon kaybı izlenmiştir. Klinik ve histopatolojik parametlerden yaş ile myometrial invazyon arasında pozitif yönde düşük korelasyon izlendi ($r=0,373$, $p=0,008$). Lenf nodu metastazı ile adneksiyel tutulum arasında orta derecede korelasyon izlendi ($r=0,484$, $p=0,00$). Evre ile myometrial invazyon arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlendi ($r=0,818$, $p=0,00$). Evre ve alt uterin segment tutulumu ile pozitif yönde orta derecede, serviks tutulumu ile arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon izlendi (r değerleri sırasıyla; $r=0,520$ $r=0,664$; p değerleri sırasıyla $p=0,00$ $p=0,00$). EK'lerin immunhistokimyasal POLE, p53 ve MMR ekspresyonuna göre alt tiplendirme yapılmasının cerrahinin adjuvan tedavilerin ve hedefe yönelik tedavilerin planlanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Endometrial kanser, Mismatch Repair (MMR), P53, POLE

SUMMARY

Association of Immunohistochemical Pole, Mismatch Repair (MMR) and P53 Mutations with Myometrial Invasion in FIGO Grade 1 Endometrioid Type Endometrial Carcinoma

Endometrial cancer (EC) is one of the most common gynecological tumors. According to the GLOBOCAN 2020 database of the Global Cancer Observatory (GCO), part of the International Agency for Research on Cancer (IARC), endometrial cancer is the sixth most commonly diagnosed cancer in women, accounting for 417.000 new cases and 97.000 deaths, or 4.5% of all tumors in women. The global incidence of endometrial cancer continues to rise, unlike many other cancers where incidence rates have declined over the past two decades. The first subtype classification of endometrial cancer was made by Bokhman in 1983 as Type I and Type II endometrial cancer based on clinical and hormonal characteristics. In 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) showed that EC's can be divided into four groups based on integrated molecular characterization, mutational burden and somatic copy number variations. These 4 subgroups are POLE ultra mutation, mismatch repair deficiency (MMRd), P53 mutation (p53abn) and carcinoma without specific molecular profile (p53 wild type-p53wt). In our study, cases diagnosed as grade 1 endometrioid type endometrial carcinoma at the Department of Medical Pathology, Meram Faculty of Medicine were re-evaluated. POLE, P53, MMR (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) staining was performed by immunohistochemistry. Data were statistically compared with clinicopathologic parameters. There was a statistically significant difference between p53 final score results and MMRp/MMRd groups ($p=0.005$). In 21 cases with negative p53 final score, no loss of expression of any of the MMR proteins was observed. Of the 50 cases in our study, 40% ($n=20$) were in the MMRd group and 60% in the MMRp group ($n=30$). Among the 20 cases in the MMRd group, 75% ($n=15$) had loss of MLH-1 and PMS-2 expression, 15% ($n=3$) had loss of MSH-2 and MSH-6 expression, and 5% ($n=1$) had loss of PMS-2 and MSH-6 expression only. Among clinical and histopathologic parameters, there was a low positive correlation between age and myometrial invasion ($r=0.373$, $p=0.008$). There was a moderate positive correlation between lymph node metastasis and adnexal involvement ($r=0.484$, $p=0.00$), a strong positive correlation between stage and myometrial invasion ($r=0.818$, $p=0.00$), a moderate positive correlation with stage and lower uterine segment involvement, and a significant positive correlation with cervical involvement (r

values $r=0.520$ $r=0.664$; p values $p=0.00$ $p=0.00$, respectively). We believe that subtyping of endometrial cancer according to immunohistochemical POLE, p53 and MMR expression is important for planning surgical, adjuvant and targeted therapies.

Key words: Endometrial cancer, Mismatch Repair (MMR), P53, POLE

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	3
ÖZET	4
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.Anatomi	3
2.2.Embriyoloji	4
2.3.Histoloji	4
2.4. ENDOMETRİUM KANSERİ.....	5
2.4.1.Epidemiyoloji	5
2.4.2.Risk faktörleri	7
2.4.2.1.Hormonal Uyarı	7
2.4.2.2.Yapısal Faktörler	8
2.4.2.3.Diyet	8
2.4.2.4.Herediter Sendromlar	8
2.4.3.Endometrium Kanselerinde Sınıflandırma	10
2.4.4.Histopatoloji	11
2.4.4.1.Endometrioid Adenokarsinom.....	14
2.4.4.2.Seröz Karsinom	14
2.4.4.3.Berrak Hücreli Karsinom.....	15
2.4.4.4. Andiferansiye Karsinom.....	15
2.4.4.5. Mikst Adenokarsinom	15
2.4.4.6.Mezonefrik Adenokarsinom	16
2.4.4.7.Skuamöz Hücreli Karsinom.....	16
2.4.4.8.Müsinöz Karsinom, İntestinal Tip	16
2.4.4.9.Karsinosarkom.....	17
2.4.5.Endometrium Kanselerinde Prognostik Faktörler.....	17
2.4.5.1.Yaş	17
2.4.5.2.Tümör Boyutu.....	17
2.4.5.3.Histolojik Tip.....	18

2.4.5.4.Histolojik Grade	18
2.4.5.5.Evre.....	18
2.4.5.6.Myometrial İnvazyon	18
2.4.5.7.Lenfovasküler İnvazyon	18
2.4.5.9.Peritoneal Sitoloji	19
2.4.5.10.Lenf Nodu Tutulumu	19
2.4.6.Endometrium Kanselerinde Gradeleme	19
2.4.7.Endometrium Kanselerinde Evreleme.....	20
2.4.8.Moleküler Özellikler.....	22
2.4.9.Endometrium Kanselerinde Tedavi	23
2.5.MİSMATCH REPAIR(MMR)/MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSI).....	24
2.7.P53.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Olguların Seçimi ve Hazırlanması.....	29
3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme:.....	30
3.3 Etik Kurul Onayı	32
3.4 İstatiksel Analiz	32
4.BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	47
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	53
KAYNAKLAR	55

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Endometrium kanserlerinde risk faktörleri (<i>Amant2005, n.d.</i>).....	9
Tablo 2.2: Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)	12
Tablo 2.2(devam): Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)	13
Tablo 2.3: Endometriyum Kanserinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) Gradeleme Sistemi(<i>Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022</i>).....	20
Tablo 2.4: Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Endometrial Cancer Stages, n.d.) (<i>Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022</i>).....	20
Tablo 2.4(devam):Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Endometrial Cancer Stages, n.d.) (<i>Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022</i>)	21
Tablo 3.1: İmmunhistokimyasal P53,MLH-1,MSH-2,MSH-6,PMS-2,POLE Boya Özellikleri	30
Tablo 3.2 : İmmunhistokimyasal P53 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi (Stavropoulos et al., 2020);(Norimatsu et al., n.d.)	31
Tablo 3.3 : İmmunhistokimyasal P53 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi(Norimatsu et al., n.d.) (Stavropoulos et al., 2020).....	31
Tablo 4.1 : Olgu Gruplarının Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.2 : Olguların İmmünhistokimyasal Değerlendirme Sonucu MMRp ve MMRd Grupları ile karşılaştırılması	35
Tablo 4.3 : P53 yaygınlık skorları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması ..	36
Tablo 4.4 : P53 boyanma şiddeti skorları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.5 : P53 final skor sonuçları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması	36
Tablo 4.6 : MMRp ve MMRd gruplarının LVİ,lenf nodu metastazı,alt uterin segment tutulumu,myometrial invazyon,adneksiyel tutulum ve sitoloji durumu açısından karşılaştırılması	41

Tablo 4.7 : Endometrial karsinomlarda P53 final skor sonucunun LVI, lenf nodu metastazı, alt uterin segment tutulumu, myometrial invazyon, adneksiyel tutulum ve sitoloji durumu açısından karşılaştırılması 43

Tablo 4.8 : MMRd ve p53 Final Skoru ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki 45

Tablo 4.9 : Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Birbirileri İle Aralarındaki İlişki .. 46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 :Uterusun anatomisi (Gentry & Pagidas, 2020)	3
Şekil 2.2 Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (“TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ - Ministry of Health”)	5
Şekil 2.3 2020'de Endometrium Kanseri için Bölgeye Özgü İnsidans, Mortalite ve Yaşa Göre Standartlaştırılmış Oranlar (Sung et al., 2021).	7
Şekil 2.4: Endometrial Kanser için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı (ProMisE) Algoritması (Alexa et al., 2021)	11
Şekil 2.5 : Mismatch onarım mekanizması (Randrian et al., 2021)	25
Şekil 2.6 : DNA polimerazların önemli rollerini gösteren bir ökaryotik replikasyon çatalının şematik bir modeli (Srivastava, 2002).....	27
.....	28
Şekil 2.7 : p53 aktivasyonuna, düzenlemesine ve transkripsiyonel hücrel yanıt çıktısına genel bakış (Hernández Borrero & El-Deiry, 2021)	28
Şekil 3.1:Endometrioid karsinomlarda myometrial invazyon (a,b)	35
Şekil 3.2 :İmmünohistokimyasal MLH-1 ve PMS-2 ile boyanma durumları ; (a):MLH-1 de ekspresyon kaybı var(100x) (b):MLH-1 de ekspresyon kaybı yok (100x) (c):PMS-2 ile ekspresyon kaybı var (100x) (d):PMS-2 ile ekspresyon kaybı yok (100x).....	37
Şekil 3.3:İmmünohistokimyasal MSH-2 ve MSH-6 boyanma durumu; (a):MSH-2 ile ekspresyon kaybı var (100x) (b):MSH-2 ile ekspresyon kaybı yok (100x) (c):MSH-6 ile ekspresyon kaybı var (100x) (d):MSH-6 ile ekspresyon kaybı yok (100x).....	38
Şekil 3.4:İmmünohistokimyasal P53 boyanma şiddeti; (a):Boyanma yok (0),(100x) , (b): Zayıf boyanma (1) (200x), (c):Orta boyanma (2) (200x), (d): Güçlü boyanma (3) (100x)	39
Şekil 3.5:İmmünohistokimyasal POLE negatifliği(40x) 40	

ŞİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC: American Joint Committee on Cancer

EK:Endometrial kanser

TCGA: Kanser Genom Atlası

ProMise: Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı

MMRd: Mismatch repair eksikliği

POLE: DNA Polimeraz epsilon (Polε)

POLD1: DNA polimeraz Delta (Polδ)

BMI: Body Mass Index(Vücut Kitle İndeksi)

OS: Genel Sağkalım

PTEN: Protein tirozin fosfataz ve tensin homologu

MSI: Mikrosatellit instabilite

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

UICC: The Union for International Cancer Control

TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz

MSH 2: MutS protein homologu 2

MSH 3: MutS protein homologu 3

MSH 6: MutS protein homologu 6

MLH 1: İnsan mutL protein homologu 1

PMS 1: mayoz sonrası segregasyon artmış homolog 1

PMS 2: PMS1 homologu 2

PCR: polimeraz zincir reaksiyonu

İHK: İmmünohistokimya

EDTA: Etilen Diamin Tetraasetik Asit

GCO: The Global Cancer Observatory

LVI: Lenfovasküler İnvazyon

MI:Myometrial İnvazyon

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial kanser (EK) en sık görülen jinekolojik tümörlerden biridir. The International Agency for Research on Cancer (IARC)' ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)' nin GLOBOCAN 2020 veri tabanına göre EK 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümlle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir ve kadın tümörlerinin %4,5' ini oluşturmaktadır (Sung et al., 2021). İnsidans oranlarının son yirmi yılda düştüğü diğer birçok kanser türünün aksine, EK'nin küresel insidansı artmaya devam etmektedir (Hazelwood et al., 2022).

EK'lerin ilk alt tip sınıflandırması,1983'te Bokhman tarafından, klinik ve hormonal özelliklere dayalı olarak Tip I ve Tip II EK olarak yapılmıştır (Yen et al., 2020a). Tip I tümörlerin obezite, hiperlipidemi ve hiperöstrojenizm belirtileri (anovulatuvar uterin kanama, kısırlık, menopozun geç başlangıcı ve endometriumun hiperplazisi) olan kadınlarda ortaya çıktığı söylenmektedir. Tip II tümörlerin ise belirgin endokrin veya metabolik bozukluk olmadan meydana geldiği ileri sürülmektedir (Casey & Singh, 2021).Tip I tümörler daha yaygın olup (%70) endometrioid, düşük dereceli, orta veya iyi diferansiye hormon reseptörleri pozitif tümörlerden oluşur. Tip I tümörler, genellikle uterusu sınırlı ve iyi prognoza sahip olma eğilimindedir. Tip II tümörler (%20-30) ise endometrioid olmayan histolojiye sahip, yüksek dereceli, kötü diferansiye, hormon reseptörü negatif kadınlarda daha yaygındır. Daha yüksek metastaz riski ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Talhok & McAlpine, 2016). Bu model, bu kanserleri hem etiyoloji hem de klinik davranış açısından sınıflandırmak için yararlı bir yol olarak hizmet eder, ancak bazı EK' lerin ortak özellikler sergileyebilmesi ve doğru bir şekilde kategorize edilmesi zor olabileceğinden tamamen doğru değildir (Akhtar et al., 2019). Bununla birlikte, Bokhman sınıflandırması, EK'nin yüksek morfolojik ve moleküler heterojenliğini açıklayamamaktadır. Buna göre bazı histotiplerin bu tür bir sınıflandırmadaki doğru yeri hiçbir zaman tanımlanamamaktadır (Santoro et al., 2021). Bu nedenle cerrahi yönetim, adjuvan tedavi ve sürveyans kararlarına rehberlik edecek ek stratejiler geliştirmek gerekmektedir (Devereaux et al., 2022).

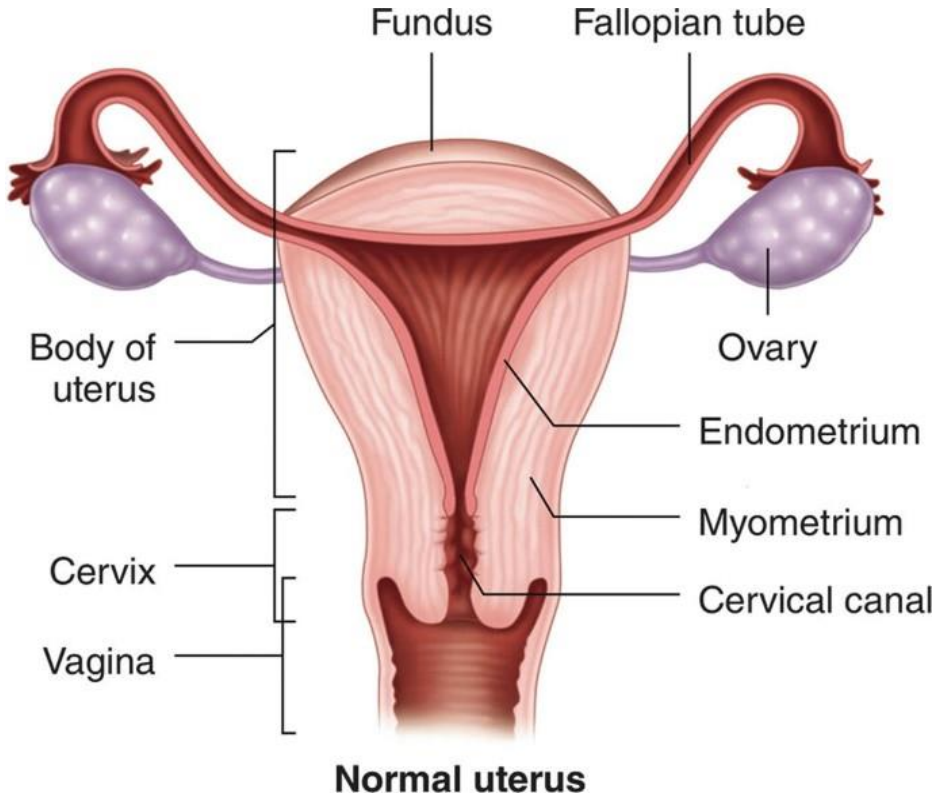
2013 yılında, EK'lerin Kanser Genom Atlası (TCGA) tarafından entegre bir moleküler karakterizasyonu, mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı varyasyonlarına dayalı olarak dört gruba bölünebileceğini gösterilmiştir (Arciuolo et al., 2022). Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi sınıflandırmasından sonra, EK'ler için 2017 yılında Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı (ProMisE) yeni bir moleküler sınıflandırma şekli sunmuştur. Bu sınıflama, immünohistokimyanın (İHK) uygulanmasının daha kolay, rutin uygulamada daha yaygın ve daha ucuz olması koşuluyla, moleküler dizilemenin bir vekili olarak İHK'yi kullanır (Raffone et al., 2020). Bu sınıflamaya göre alt tipler; POLE Ultra mutasyonu, Mismatch repair eksikliği (MMRd), P53 mutasyonu (p53abn) ve Spesifik moleküler profili olmayan karsinomlar (p53 wild type-p53wt) olarak belirlenmiştir. Bu moleküler alt tipler, moleküler anormallikler, kalıtsal risk faktörleri, çevresel risk faktörleri, prognoz ve tedaviye yanıt açısından birbirinden farklıdır (Huvila et al., 2021). EK'de yer alan moleküler değişiklikleri anlamak; mevcut histolojik sınıflandırma sistemini geliştirmek, tanısal test yöntemlerini geliştirmek ve hedefe yönelik tedavilerin dahil edilmesi yoluyla tedavileri kişiselleştirmek için bir fırsat sağlar (Yen et al., 2020b).

Çalışmamızda Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında 2019-2022 yılları arasında tanı almış olan 50 adet FIGO Grade 1 Endometrioid tip EK vakalarında POLE, MISMATCH REPAIR(MMR) ve p53 belirteçlerinin İHK analizini, POLE, Mismatch Repair ve p53 boyalarının prognostik veriler ve myometrial invazyon(MI) ile ilişkilerini karşılaştırarak tümör agresifliğini araştırmayı, takip ve tedavi için literatüre katkı sağlamayı amaçlıyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

Uterus, rektum (arkada) ve mesane (önde) arasında bulunur; round ligamenti ve utero-ovaryan ligamentler tarafından desteklenir. Reprodüktif çağlarda, normal bir uterusun boyutları ve ağırlığı, pariteye göre büyük ölçüde değişir. Hiç doğum yapmamış kadınlarda uterus yaklaşık 8 cm uzunluğunda, fundus seviyesinde 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır; çoğu 40 ila 100 g arasındadır (Kurman et al., n.d.).



Şekil 2.1 :Uterusun anatomisi(Gentry & Pagidas, 2020)

Uterus korpusu fundus, korpus ve isthmus olarak ayrılır. Fundus, uterusun fallop tüplerinin deliklerinin üzerindeki kısmıdır ve isthmus, alt uterus segmentini temsil eder (Kurman et al., n.d.).

Uterin arter, internal iliak arterden doğar, round ligamanın tabanından geçer ve üretere dik açılarda internal os seviyesinde uterusu ulaşır. Broad ligamenti dışında üretere yüzeysel olarak geçen tek yapıdır. Uterin ven, artere eşlik eder ve internal iliak vene boşalır. Uterin fundus, uterin tüpler ve overler ile birlikte paraaortik lenf düğümlerine drene olur (Ellis, 2005).

2.2.Embriyoloji

Uterusun gelişimi prenatal olarak Müllerian veya paramezonefrik kanalların oluşumu, şekillenmesi ve daha sonra füzyonu ile başlar (Spencer et al., 2012). Endometrium ve myometrium mezodermal kökenlidir ve postovulatar 8. ve 9. haftalar arasında müllerian (paramezonefrik) kanalların füzyonuna ikincil olarak oluşur. Gebeliğin 20. haftasına kadar endometrium, kalın bir fibroblastik stroma tabakası ile desteklenen tek sıralı kolumnar epitelden oluşur. 20. gebelik haftasından sonra, yüzey epitelyumu alttaki stromaya invajinasyon yaparak alttaki myometriuma doğru uzanan glandüler yapılar oluşturur (Kurman et al., n.d.).

2.3.Histoloji

Uterus üç katmandan oluşmaktadır. İçten dışa doğru bu katmanlar; mukoza (endometrium), muskularis (myometrium) ve seroza/adventisya (perimetriyum).En dışta seroza ince bir bağ dokusu şeklinde uterusu çevreler. Myometrium, mikroskobik olarak ayrılması zor olan (içten dışa doğru) üç düz kas tabakasından oluşan bir kompleks içerir: Subvasküler tabaka,vasküler tabaka,supravasküler tabaka (Uterus: Anatomy, Blood Supply, Histology, Functions | Kenhub, n.d.).

Endometrium basit kolumnar epitel ile kaplıdır ve çok sayıda tübüler bez içerir. Bunu hücre açısından zengin bir bağ dokusu tabakası (lamina propria) takip eder. Fizyolojik olarak endometrium fonksiyonel tabaka (stratum fonksiyonel) ve bazal tabaka (stratum basale) olarak ikiye ayrılır (*Uterus: Anatomy, Blood Supply, Histology, Functions | Kenhub, n.d.*).

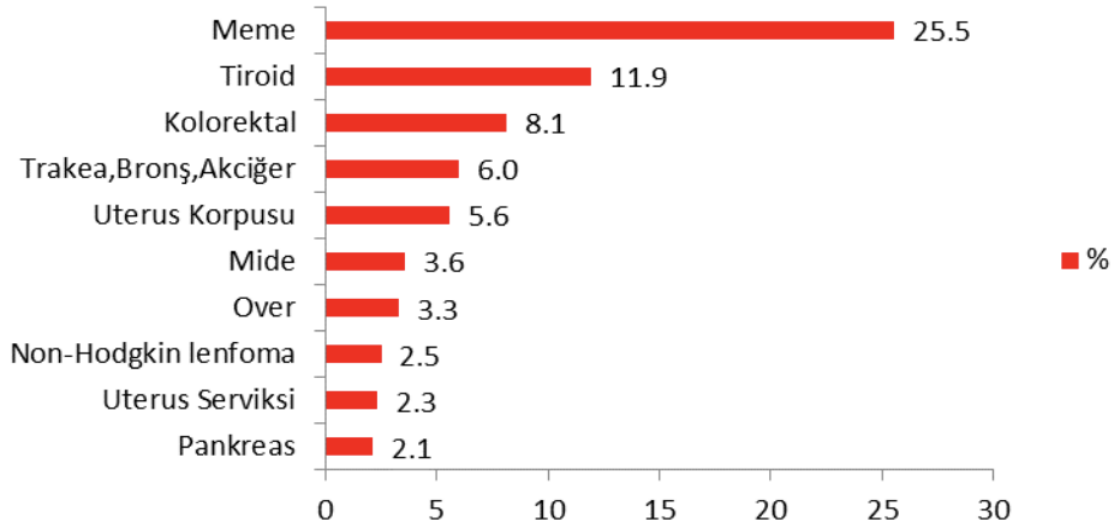
Endometrial siklus ortalama 28 gün sürmektedir. Proliferatif faz, sekretuar faz, menstruasyon dönemlerinden oluşmaktadır (*Chapter 22: The Female Reproductive System, n.d.*). **Proliferatif fazda;** östrojenin etkisi ile fonksiyonel tabakadaki epitel hücreleri proliferate olur. Glandlar düzenli ve tübüler görünümde olup oval-yuvarlak nükleuslu kolumnar hücrelerden oluşur. Mitotik aktivite bezlerde ve stromada yaygındır (Dinh et al., 2015). **Sekretuar faz;** korpus luteum tarafından üretilen progesterona yanıt olarak ortaya çıkan glandüler sekresyon, stromal olgunlaşma ve vasküler farklılaşma ile karakterizedir. Sitoplazmik vakuoller subnüklelerden supranükleer hale gelir ve glandüler lümen içinde sekresyonlar görülür. Sekretuar fazda glandlar genellikle köşeli bir şekle sahiptir ve mitotik aktivite artık belirgin değildir (Kurman et al., n.d.).

Menstruasyon fazı; glandüler ve stromal parçalanma ile karakterizedir. Endometrial bezler tırtıklıdır. Stromal hücrelerde predesidual görünüm kaybolur. Nekrotik debri, nötrofil infiltrasyonu, hemoraji ve fibrin depozitleri izlenir (Kurman et al., n.d.).

2.4. ENDOMETRİUM KANSERİ

2.4.1.Epidemiyoloji

Endometrium kanseri, GLOBOCAN 2020 veri tabanına 2020'de 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümlle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir. Kadın tümörlerinin %4,5 ' ini oluşturmaktadır (Sung et al., 2021). Dünya genelinde EK insidansı en yüksek Kuzey Amerika ve Batı Avrupadadır (Makker et al., 2021). T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanser İstatistikleri 2017 verilerine göre tüm yaş aralığında EK'leri %5,6 ile beşinci sırada yer alırken; 50-69 yaş aralığında bu oran %8,1' lere kadar artış göstermektedir (*Türkiye_Kanser_Istatistikleri_2017_OZETLI*, n.d.).

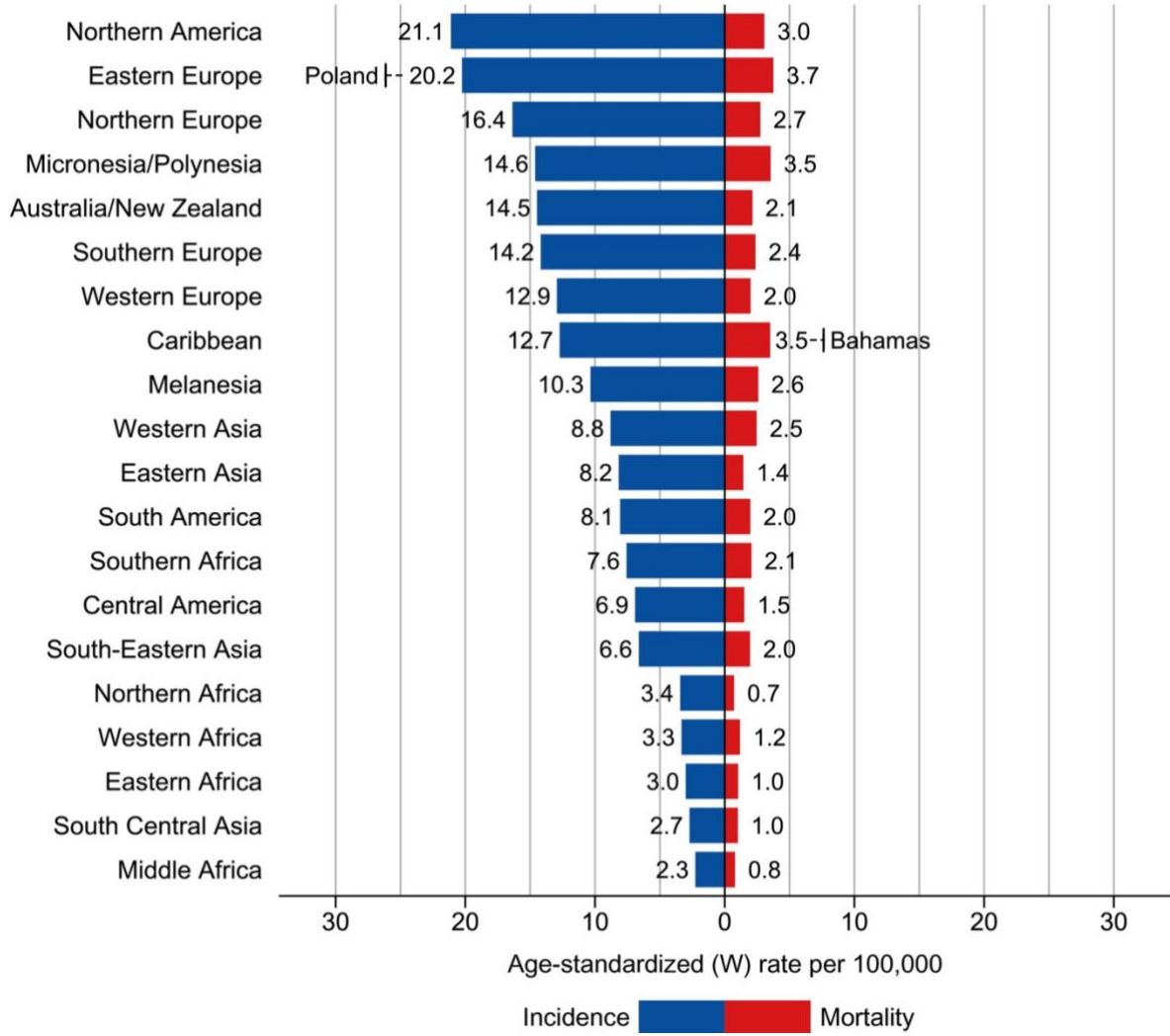


Şekil 2.2. Tüm Yaş Gruplarındaki Kadınlarda En Sık Görülen Bazı Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2017) (“TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ - Ministry of Health”)

SEER verilerinden elde edilen en son kanser istatistikleri, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tahmini yeni EK vakalarının 66.570 ve tahmini ölümlerin 2021'de 12.940 arttığını ayrıca insidans oranlarının kadın malign tümörleri arasında dördüncü ve ölümler açısından altıncı olduğunu göstermektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve metabolik hastalıkların (obezite, diyabet ve hipertansiyon) insidansındaki artışla birlikte, EK'nin insidansı ve mortalite oranları dünya çapında artmaktadır. Bu EK insidans oranının 2030 yılına kadar Amerika Birleşik Devletleri'nde 100.000'de 42.13 vakaya kadar yükselmesi beklenmektedir (Yang et al., 2021).

Obezite, diyabet ve hiperinsülinemi gibi birçok risk faktörü EK'nin oluşumuyla ilişkilendirilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, fazla kilolu hastalarda (Body mass indeks(BMI) ≥ 25 kg/m²) EK riskinin 2,45 kat, diyabetik hastalarda 2,12 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca sedanter yaşam tarzı, Lynch sendromu, doğum yapmama, erken menarş ve anovulatuvar durumlar da EK için potansiyel risk faktörleri olarak bulunmuştur (Yang et al., 2021).

Vakaların çoğu 65 ila 75 yaşları arasındadır. Irksal, sosyoekonomik ve coğrafi farklılıklar EK insidansı ve mortalitesinin önemli belirleyicileridir. Hastaların %67'si, %81 5 yıllık genel sağkalım (OS) ile ilişkili olan erken evre hastalıkla başvursa da evre IVA ve IVB tümörlerde EK için 5 yıllık OS sırasıyla yalnızca %17 ve %15'tir (Makker et al., 2021).



Şekil 2.3. 2020'de Endometrium Kanseri için Bölgeye Özgü İnsidans, Mortalite ve Yaşa Göre Standartlaştırılmış Oranlar (Sung et al., 2021).

2.4.2.Risk faktörleri

2.4.2.1.Hormonal Uyarı

Postmenopozal dönemde östrojen replasman tedavisi ile EK'ler arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Tamoksifen üreme çağındaki kadınlarda antiöstrojenik etkiye sahip olmakla birlikte, postmenopozal (hipoöstrojenik) kadınlarda östrojenik etkileri zayıftır ve sonuç olarak endometrium kanseri riskini önemli ölçüde artırır (Kurman et al., n.d.).

EK riskini azaltan faktörler arasında progesteron kullanımı, oral kontraseptif kullanımı ve sigara kullanımı yer alır. Yapılan çalışmalarda 2 yıldan fazla karşılanmamış östrojen kullanan kadınların EK riskinde iki- üç kat artış gözlenirken, östrojenle birlikte progesteron alan kadınlarda risk artışı gözlenmemiştir (Kurman et al., n.d.).

2.4.2.2.Yapısal Faktörler

Aşırı yağ tüketimi ve obezite (BMI>25 kg/m² olması), EK'li kadınların yaklaşık %50' sinde mevcut olan önemli risk faktörlerindedir. Premenopozal kadınlarda aşırı kilo, insülin direncine, ovaryen androjen fazlalığına, anovulasyona ve kronik progesteron eksikliğine neden olur. BMI 25 kg/m² 'nin üzerinde olması EK riskini iki katına çıkarırken, BMI 30 kg/m²'nin üzerinde olması riski üç katına çıkarır (Amant 2005, n.d.). Artmış EK riski ile ilişkili diğer faktörler arasında diyabet, polikistik over sendromu, erken menarş yaşı, geç menopoz yaşı ve doğurmamışlık yer alır (Kurman et al., n.d.).

2.4.2.3.Diyet

EK riski, toplam kalori alımı, toplam protein alımı ve et, yumurta, süt, katı ve sıvı yağların tüketim sıklığı ile ilişkilidir (Kurman et al., n.d.). Fiziksel hareketsizlik, yüksek enerji alımı, kan basıncının 140/90 mm Hg'nin üzerinde olması ve yüksek serum glukoz konsantrasyonları BMI' den bağımsız risk faktörleridir (Amant2005, n.d.).

2.4.2.4.Herediter Sendromlar

Lynch sendromu, ailesel EK'nin en yaygın nedenidir. Bu kusurlu DNA MMR genlerinin (MSH2, MLH1, MSH6 ve PMS2) germline iletiminden kaynaklanır ve otozomal dominant kalıtım paterni ile sonuçlanır. Endometrioid karsinomların üçte birinde anormal DNA MMR protein ekspresyonu saptanır (Kurman et al., n.d.).

Cowden sendromu, PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonların neden olduğu otozomal dominant bir hastalıktır ve meme, tiroid ve endometriumun malignite riskindeki artış ile tanımlanır. Cowden sendromlu kadınlarda yaşam boyu EK riskinin, genel popülasyonda %2,6' ya karşı %5-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (Kurman et al., n.d.).

Tablo 2.1: Endometrium kanserlerinde risk faktörleri (Amant2005, n.d.)

Factors increasing risk

Increasing age

Long-term exposure to unopposed oestrogens

Residence in North America or Europe

High concentrations of oestrogens postmenopausally

Metabolic syndrome (obesity, diabetes)

Years of menstruation

Nulliparity

History of breast cancer

Long-term use of tamoxifen

HNPCC family syndrome

Hormone-replacement therapy with less than 12–14 days of progestagens

First-degree relative with endometrial cancer

Factors decreasing risk

Grand multiparity

Smoking

Oral-contraceptive use

Physical activity

Diet of some phyto-oestrogens

2.4.3.Endometrium Kanserlerinde Sınıflandırma

Tarihsel olarak, 1983' te Bokhman, EK'yi, klinik ve hormonal özelliklere dayalı Tip I ve Tip II endometrial kanserler olarak ilk defa sınıflandırmıştır (Yen et al., 2020). Tip I tümörler obez kadınlarda, hiperlipidemi, diabet, anovulatuvar uterin kanama, infertilite veya geç menopoza bağlı hiperöstrojenizmden kaynaklanır. Tip I tümörler hiperöstrojenizme bağlı endometriyal hiperplazi temelinde ortaya çıkar. Aksine, tip II EK, atrofik endometrium ile ilişkilidir, obez olmayan kadınlarda ortaya çıkar ve metabolik veya endokrin problemlerden bağımsızdır (Wilczyński et al., 2016). Histolojik olarak, tip I tümörlerin çoğu endometrioid farklılaşma gösterir ve düşük derecededirler. Klinik olarak, tip I karsinomlar genel olarak olumlu prognoz ile karakterizedir. Tip II tümörler tipik olarak non endometrioid ve yüksek dereceli karsinomlardır. Tip II karsinomlar, agresif bir klinik seyir ve kötü prognoz ile karakterizedir (Liu, 2007).

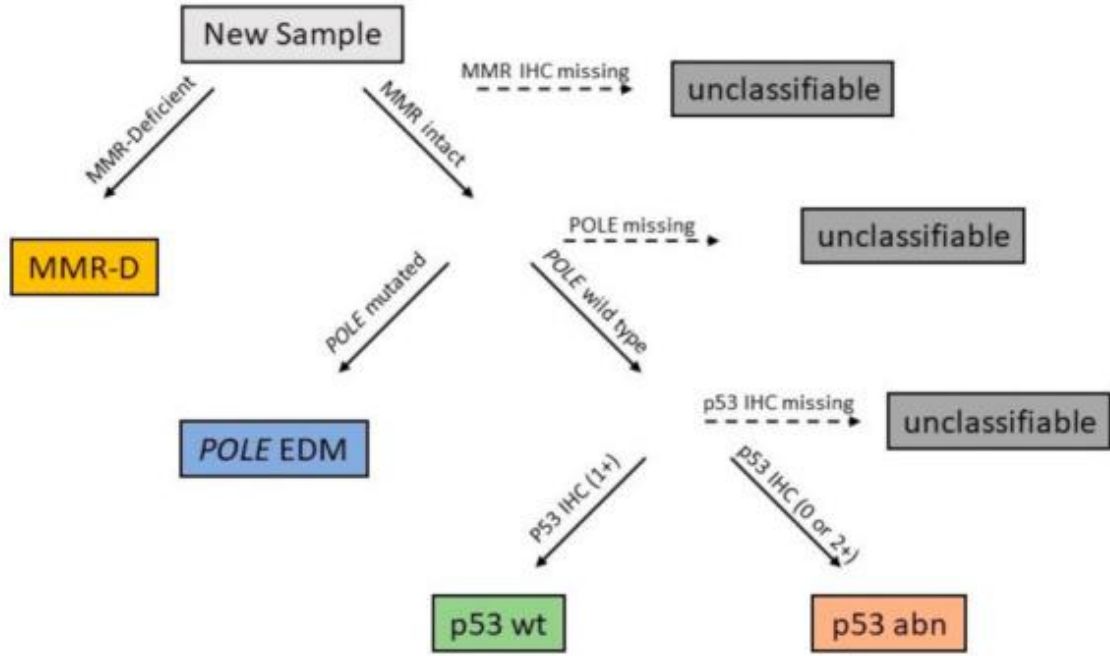
2013 yılında, EK'ler TCGA tarafından entegre bir moleküler karakterizasyon, mutasyon yükü ve somatik kopya sayısı varyasyonlarına dayalı olarak prognostik olarak dört gruba ayrılmıştır (Arciuolo et al., 2022b). Bu dört yeni grup DNA polimeraz-ε (POLE) ultramutasyonlu, mikrosatellit instabil (MSI) hipermutasyonlu, kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek olarak tanımlanmıştır. Bu moleküler sınıflandırmayı rutin klinik uygulamaya getirme çabasıyla, TCGA sınıflandırmasıyla ilişkili, tekrarlanabilir ve uygun maliyetli bir yaklaşım önerilmektedir (Moreira et al., 2022). Bu nedenle EK için TCGA' da açıklanan dört genomik alt tipe benzer dört moleküler alt tipi tanımlayan Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı (ProMisE) isimli basitleştirilmiş, moleküler bir sınıflandırıcı geliştirildi (Kommoss et al., 2018)

Buna göre;(Ran et al., 2022)

1. DNA polimeraz epsilon (POLE) ultramutasyonu; Ekson 9-14' te ekzonükleaz alanında bulunan mutasyonları gösterir.
2. Mismatch repair deficient (MMRd); Mismatch onarımı eksikliği (MMR-D), bir veya daha fazla uyumsuzluk onarım proteinlerinin kaybını gösterir.
3. p53 anormal (p53abn); kopya sayısı yüksek gruba karşılık gelen, anormal p53 İHK boyanmasını gösterir.
4. Spesifik moleküler profili olmayan(NSMP); MMR ile korunmuş ve p53 ile wild tipte İHK ekspresyonunu gösterir.

Bu sınıflandırma, klinik uygulamada kullanılan ve TCGA sınıflandırmasını kopyalayabilen basit moleküler analizlere dayanmaktadır: MMRd'yi tanımlamak için MMR İHK test (MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2), POLE ekzonükleaz alan mutasyonları için genetik dizileme ve p53 için İHK test (wild tip ve mutant tipi ekspresyon; sırasıyla p53wt ve p53abn) (Moreira et al., 2022).

POLE mutasyonu bulunan tümörler ağırlıklı olarak yüksek dereceli endometrioid tümörlerdir ancak bu hastalarda prognoz mükemmeldir (Alexa et al., 2021). p53abn tümörleri çoğunlukla agresif gidişli, yüksek dereceli seröz EK'lerden oluşmaktadır. MMRd tümörleri ve NSMP tümörleri de çoğunlukla endometrioid EK'lerdir ve orta düzeyde bir prognoza sahiptirler (Moreira et al., 2022).



Şekil 2.4: Endometrial kanserler için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı (ProMisE) Algoritması (Alexa et al., 2021)

2.4.4.Histopatoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından 2020 yılında güncellenen endometrial tümörler ve prekürsör lezyonları ile ilgili histopatolojik sınıflandırma tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2: Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

<u>PREKÜRSÖR LEZYONLAR</u>	<u>EPİTELYAL</u>	<u>EPİTELYAL TÜMÖRLER</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Atipisiz Endometrial Hiperplazi • Atipili Endometrial Hiperplazi 		<ul style="list-style-type: none"> • Endometrioid Adenokarsinom,NOS -Pole Ultramutasyonlu Endometrioid Karsinom -Mismatch Repair Eksikliği Bulunan Endometrioid Karsinom -P53 Mutant Endometrioid Karsinom -Spesifik Moleküler Profili Bulunmayan(NMSP) Endometrioid Karsinom • Seröz Karsinom,NOS • Berrak Hücreli Adenokarsinom,NOS • Andiferansiye Karsinom,NOS • Mikst Adenokarsinom • Mezonefrik Adenokarsinom • Skuamöz Hücreli Karsinom,NOS • Müsinöz Karsinom,İntestinal Tip • Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom • Karsinosarkom,NOS
<u>TÜMÖR BENZERİ LEZYONLAR</u> <ul style="list-style-type: none"> • Endometrial Polip • Endometrial Metaplazi • Aries Stella Reaksiyonu 		

Tablo 2.2(devam): Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

<u>MEZENKİMAL TÜMÖRLER</u>	<u>MİKST MEZENKİMAL VE EPİTELYAL TÜMÖRLER</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Leiomyoma,NOS <ul style="list-style-type: none"> -Lipoleiomyoma -Apoplektik Leiomyoma -Hidropik Leiomyoma -Selüler Leiomyoma -Miksoid Leiomyoma -Simplastik Leiomyoma -Leiomyomatozis,NOS • İntravenöz Leiomyomatozis • Maliginte Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü <ul style="list-style-type: none"> - Maliginte Potansiyeli Belirsiz Epiteloid Düz Kas Tümörü - Maliginte Potansiyeli Belirsiz Miksoid Düz Kas Tümörü - Maliginte Potansiyeli Belirsiz İğsi Düz Kas Tümörü • Metastatik Leiomyoma • Leiomyosarkoma,NOS <ul style="list-style-type: none"> - İğsi Hücreli Leiomyosarkom - Epiteloid Leiomyosarkom - Miksoid Leiomyosarkom • Endometrial Stromal Nodül • Endometrial Stromal Sarkom,Low Grade • Endometrial Stromal Sarkom,High Grade • Andiferansiye Sarkom • Ovaryan seks kord tümörünü anımsatan uterus tümörü • Perivasküler Epiteloid tümör,benign • Perivasküler Epiteloid tümör,malign • İnflamatuvar Myofibroblastik tümör <ul style="list-style-type: none"> - Epiteloid Myofibroblastik Sarkom 	<ul style="list-style-type: none"> • Adenomyoma,NOS • Atipik Polipoid Adenomyoma • Adenosarkom <p><u>ÇEŞİTLİ TÜMÖRLER</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Primitif Nöroektodermal Tümör,NOS • Germ Hücreli Tümör,NOS <ul style="list-style-type: none"> -Yolk Sak Tümörü,NOS -Matür Teratom,NOS -İmmatür Teratom,NOS

2.4.4.1.Endometrioid Adenokarsinom

Endometrioid karsinom, EK'nin en yaygın şekli olup yaklaşık dörtte üçünden fazlasını oluşturur. Bu tümörler proliferatif faz endometriumuna benzedikleri için endometrioid olarak adlandırılırlar (Kurman et al., n.d.). Endometrioid karsinom, villoglandüler mimariye sahip psödostratifiye nukleuslu, kolumnar hücrelerden oluşur. Neoplastik hücrelerin sitoplazması genellikle eozinofilik ve granülerdir. Skuamöz diferansiasyon sık görülür (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Skuamöz farklılaşma gösteren endometrioid karsinomlarda, solid büyüme miktarının belirlenmesinde skuamöz epitel adalarının dışlanması gradeleme için önemlidir (Kurman et al., n.d.).

2.4.4.2.Seröz Karsinom

Seröz karsinomların prevalansı yaklaşık %10' dur ancak EK'ye bağlı ölümlerin %40' ını oluşturur(World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Seröz karsinomu olan hastalar 39 ila 93 yaşları arasında değişir, ancak tipik olarak postmenapozal ve endometrioid karsinomlu kadınlara göre daha yaşlıdırlar. Seröz karsinom tipik olarak kompleks papiller mimariye sahiptir. Papiller patern tipik olarak baskın olmasına rağmen, glandüler ve solid paternlerden de oluşur (Kurman et al., n.d.). Papillalar, mikropapiller oluşum ve hücre tomurcuklanması ile büyük, eozinofilik sitoplazmaya sahip pleomorfik hücrelerden meydana gelir. Tümör hücreleri, eozinofilik sitoplazmaya sahip kuboidal hücrelerden oluşur. Hiperkromatik nukleus ve belirgin makronükleol içerirler. Mitotik aktivite siktir ve genellikle atipik mitozlar içerirler (Gatius & Matias-Guiu, 2016). Çalışmalarda seröz karsinomlarda p53 için güçlü, yaygın pozitiflik veya nadiren tam boyanma kaybı gösterilmiştir ve bu boyama modelleri, TP53 genindeki mutasyonların varlığı ile ilişkilidir (Kurman et al., n.d.).

2.4.4.3. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom prevalansı %1 ile %6 arasında değişmektedir. Çalışmaların çoğunda, berrak hücreli karsinomu olan kadınların endometrioid karsinomu olan kadınlardan daha yaşlı olduğunu bildirmektedir. Berrak hücreli karsinom solid, papiller, tübüler ve kistik paternler sergileyebilir (Kurman et al., n.d.). Papillar tipik olarak kısa ve yuvarlaktır ve sıklıkla hyalinize stromaya sahiptir. Tübülokistik alanlar, konfluent bezler ve kistler gösterir. Tümör hücreleri, berrak veya eozinofilik sitoplazma ile küboidal, poligonal, hobnail veya flat şekilde olabilir. Nükleer pleomorfizm değişkendir (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Mitotik aktivite yüksektir ve anormal mitozlar dikkati çeker (Kurman et al., n.d.).

2.4.4.4. Andiferansiye Karsinom

Andiferansiye karsinomlar endometrial kanserin yaklaşık %2' sini oluşturur (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Andiferansiye karsinom, bariz bir yuvalanma, trabeküler glandüler yapılanma olmaksızın tabakalar halinde düzenlenmiş küçük ila orta büyüklükteki, diskoheziv hücrelerden oluşan bir tümördür. Çok yüksek mitotik indeks ile birlikte, genellikle küçük nükleollü, veziküler kromatini içeren nükleer özelliklere sahiptirler (Kurman et al., n.d.).

2.4.4.5. Mikst Adenokarsinom

Mikst adenokarsinom, en az bir bileşenin seröz veya berrak hücreli olduğu, iki veya daha fazla EK tipinden oluşan bir karsinomdur. En sık karşılaşılan endometrioid ve seröz karsinom birlikteliğidir. Bu tümörlerin davranışı, en yüksek dereceli tümöre göre belirlenir. Bu nedenle, bu tümörlerde seröz veya berrak hücreli karsinomun oranına bakılmaksızın yüksek dereceli tümörler olarak değerlendirilir (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.).

2.4.4.6.Mezonefrik Adenokarsinom

Primer uterin mezonefrik karsinomlar son derece nadirdir ve servikal orijin mutlaka dışlanmalıdır. Mezonefrik benzeri adenokarsinomların, EK'lerin yaklaşık %1' ini oluşturduğu tahmin edilmektedir. Tümör solid,duktal,spindle ya da papiller mimari içerebilir. Tümör hücreleri, orta derecede atipik veziküler çekirdeklere sahiptir ve sıklıkla üst üste binme gösterir (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.).

2.4.4.7.Skuamöz Hücreli Karsinom

Primer endometrial skuamöz hücreli karsinomlar, tüm karsinomların %0,5'den azını oluşturur (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Endometriyumun primer skuamöz hücreli karsinomu olarak nitelendirilebilmesi için üç kriterin karşılanması gerekir. Bunlar; endometriyumda adenokarsinom olmaması, endometriumdaki skuamöz hücreli karsinomun serviksın skuamöz epiteli ile herhangi bir bağlantısı olmaması ve servikste primer skuamöz hücreli karsinomun olmaması gerekir (Kurman et al., n.d.).

2.4.4.8.Müsinöz Karsinom, İntestinal Tip

Primer gastrik (gastrointestinal) tip müsinöz karsinom, müsinöz gastrointestinal karsinom özellikleri olan bir karsinomdur. Oldukça nadir görülür. Gastrik (gastrointestinal) tipteki müsinöz karsinomlar, goblet hücreleri içerebilen müsin salgılayan epitelden oluşan bezlerden oluşur (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

2.4.4.9.Karsinosarkom

Uterin karsinosarkomlar, tüm uterus malignitelerin %5' inden azını oluşturan nadir tümörlerdir (Denschlag & Ulrich, 2018). Karsinosarkom, yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatoz bileşenlerden oluşan bifazik bir tümördür (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Son yapılan çalışmalarda, seröz karsinomların ve yüksek dereceli karsinomların, karsinosarkomda en sık görülen karsinom bileşenleri olduğunu bildirmiştir (Kurman et al., n.d.). Homolog mezenkimal bileşen, endometriyal stromal sarkom, andiferansiye sarkom, fibrosarkom, leiomyosarkom veya bunların karışımını içerebilir (Denschlag & Ulrich, 2018). Nadir olmasına rağmen, karsinosarkomlar çok agresiftir ve uterus malignitelerinden kaynaklanan ölümlerin %15' ini temsil eder (Toboni et al., 2021).

2.4.5.Endometrium Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Sağ kalım, tanının evresine ve histolojisine dayanır. Evre I ve II EK'si olan hastaların çoğu olumlu bir prognoza sahipken, evre III veya IV EK'si olan hastaların prognozu daha kötü olacaktır (BRAUN et al., 2016). Genel sağ kalımı iyileştirmek ve nüksü azaltmak için, kötü prognostik davranışlara sahip tümörleri belirlemeli ve bunları adjuvan ve hedefe yönelik tedavi ile uygun şekilde tedavi etmek gerekmektedir (Binder & Mutch, 2014).

2.4.5.1.Yaş

Genel olarak, yaşlı kadınların genç kadınlara göre daha kötü bir prognozu ve 5 yıllık sağkalımı daha düşüktür. Ortalama tanı yaşı 61' dir ve vakaların yaklaşık %85' i 50 yaşından sonra teşhis edilir (Binder & Mutch, 2014).

2.4.5.2.Tümör Boyutu

Tümör boyutu ilk olarak Gusberg ve arkadaşları tarafından EK'de prognostik bir faktör olarak tanımlanmıştır. Tümör boyutu 2 cm' den büyük olan tümörlerde, 2 cm' den küçük olan tümörlere kıyasla lenf nodu metastazlarında artış ve sağkalım oranında belirgin azalma bildirilmiştir (Schink et al., n.d.).

2.4.5.3.Histolojik Tip

Endometrioid tümörler, seröz ve berrak hücreli karsinomlara göre daha iyi prognoza sahiptirler. Müsinöz karsinomlar genellikle düşük dereceli ve minimal invazivdir ve iyi bir prognoza sahiptir (Uharček, 2008).

2.4.5.4.Histolojik Grade

Histolojik grade, prognoz, evre, lenf düğümü metastazı ve MI ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Endometrioid olmayan karsinomlar, yüksek gradeli tümörler olarak kabul edilir. Grade tedaviye ilişkin klinik kararlarda uygulanan prognostik faktörlerden biridir (Uharček, 2008). Evre I hastalığı olan hastalarda, nüksün en büyük belirleyicisinin grade 3 histoloji olduğunu ve grade 3' ün göreceli riskinin grade 1' den üç kat daha fazla olduğunu gösterilmiştir (Binder & Mutch, 2014).

2.4.5.5.Evre

Evreleme EK'deki daki en güçlü prognostik göstergedir (Singh et al., 2019). Yeterli adjuvan tedavi sağlamak için cerrahi evrelemenin ve hastaları prognostik gruplarda sınıflandırmak oldukça önemlidir (Binder & Mutch, 2014).

2.4.5.6.Myometrial İnvazyon

EK'de, myometriyal invazyon adjuvan tedavi kararında önemli bir göstergedir. MI derinliğinin EK'de sağkalımı etkilediği bilinmektedir(Dane & Bakir, 2019).

2.4.5.7.Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon(LVI) hastalığın nüksetmesi ve kötü sağkalım için önemli bir prognostik faktördür, histolojik grade ve MI derinliğinden bağımsızdır (Uharček, 2008).

2.4.5.8.Serviks Tutulumu

Servikal tutulum gösteren hastalar, korpusa sınırlı hastalara göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Aynı zamanda servikal invazyonun bulunması nüks ile de ilişkili bulunmuştur (Singh et al., 2019).

2.4.5.9.Peritoneal Sitoloji

Ulusal Kanser Veri Tabanı'ndan alınan son veriler, pozitif peritoneal sitolojinin, düşük gradeli endometrioid kanser de dahil olmak üzere evre I/II EK'lerde daha kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir (Wang et al., 2020)

2.4.5.10.Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu tutulumu, EK'de en sık görülen ekstra uterin bölge tutulumudur. Pozitif lenf nodu sayısı, sağ kalım için önemli bağımsız prognostik faktörlerdendir (Uharček, 2008).

2.4.6.Endometrium Kanserlerinde Gradeleme

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) uterin korpus karsinomları için derecelendirme sistemi yalnızca endometrioid karsinomlar için belirlenmiştir ve aşağıdaki glandüler ve solid özelliklerine dayanmaktadır (*Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium*, 2022).

Belirgin sitolojik atipinin varlığında grade 1 derece yükseltilebilir. Endometriumun müsinöz adenokarsinomları, endometrioid karsinomlarla ilişkili olduğundan, bu karsinomlar için de FIGO gradelemesi kullanılabilir.(Soslow et al., 2019).

DSÖ 2020 sınıflandırmasında önerilen ikili derecelendirme sistemine göre, grade 1-2 tümörler düşük dereceli ve grade 3 tümörler yüksek dereceli olarak sınıflandırılır (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

Tablo 2.3: Endometrium Kanserinde Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu(FİGO) Gradeleme Sistemi

(Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022)

GRADE 1	<%5 Non-Skuamöz Solid Büyüme Paterni
GRADE 2	%6-50 Non-Skuamöz Solid Büyüme Paterni
GRADE 3	>%50 Non-Skuamöz Solid Büyüme Paterni

2.4.7.Endometrium Kanserinde Evreleme

Cerrahi evrelemedeki asıl amaç, hastalık yönetimini standardize etmek ve tedavi stratejilerini belirlemek için karşılaştırmalar yapabilmektir. 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) ve AJCC (The American Joint Committee on Cancer) ve UICC (The Union for International Cancer Control) tarafından onaylanan TNM evreleme sistemleri en sık kullanılan sınıflamalardır (Solmaz et al., 2016).

**Tablo 2.4: Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi
(Endometrial Cancer Stages, n.d.) (Protocol for the Examination of Specimens From
Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022)**

TNM EVRELEMESİ	FIGO EVRELEMESİ	TANIM
Tx		Primer tümör değerlendirilemiyor
T0		Primer tümöre ait kanıt yok
T1	I	Tümör uterus korpusuna sınırlıdır.Endoservikal gland tutulumu olabilir,ancak serviks stromasında invazyon yoktur.
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun yarısından daha azını invaze etmektedir.
T1b	IB	Tümör myometriumun yarısını veya daha fazlasını invaze etmektedir.
T2	II	Tümör servikal stromayı invaze etmektedir.Ancak uterus dışına yayılım yoktur.
T3	III	Uterus dışına lokal/bölgesel yayılım
T3a	IIIA	Tümör uterin korpus serozasını ve/veya adneksleri invaze etmektedir. (direkt yayılım veya metastaz)
T3b	IIIB	Tümör vajina veya parametriumu invaze etmektedir. (direkt yayılım veya metastaz)
T4	IVA	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını invaze etmektedir.
Nx		Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)		Bölgesel lenf nodlarında 0.2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
N1mi	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 0,2 mm'den büyük ancak 2,0 mm'den büyük olmayan)

Tablo 2.4(devam): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Endometrial Cancer Stages, n.d.) (Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium, 2022)

N1a	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 2.0 mm'den büyük)
N2	IIIC2	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (pelvik lenf nodlarına metastaz var veya yok)
N2mi	IIIC2	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (çapı 0.2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük olmayan) (pelvik lenf nodlarına metastaz var veya yok)
N2a	IIIC2	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (çapı 2 mm'den büyük) (pelvik lenf nodlarına metastaz var veya yok)
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz var (inguinal lenf düğümlerine, intraperitoneal hastalığa, akciğere, karaciğere veya kemiğe metastaz varlığı)

2.4.8.Moleküler Özellikler

Endometrioid karsinomda (Tip 1) en sık görülen genetik değişiklik, kromozom 10'da bulunan ve tirozin kinaz fonksiyonlu bir proteini kodlayan PTEN'dir. PTEN proteini hem lipid hem de protein fosfataz aktivitesine sahiptir. Lipid fosfataz aktivitesi, siklin bağımlı kinaz inhibitörü p27'nin upregülasyonu aracılığıyla G1/S'de hücre döngüsünün durmasına neden olur (Liu, 2007).

KRAS mutasyonları, Tip I EK'lerin %10-30' unda görülmektedir (Merritt & Cramer, 2010). Kras mutasyonları mikrosatellit instabil (MSI) tümörlerle birlikte bulunabilirken, PTEN mutasyonu ile KRAS mutasyonu aynı tümörde aynı anda bulunmamaktadır (Liu, 2007).). Tip I tümörlerin aksine, Tip 2 tümörlerde PTEN inaktivasyonu ve RAS aktivasyonu gözlenmez (Merritt & Cramer, 2010).

Endometrioid karsinomların yaklaşık %20 'sinde β -katenin mutasyonu mevcuttur. MSI, PTEN ve KRAS mutasyonları sıklıkla aynı tümörde birlikte bulunabilir, ancak bu moleküler değişiklikler genellikle β -katenin mutasyonu ile kombine halde görülmemektedir (Merritt & Cramer, 2010).

p53 mutasyonları, grade 3 endometrioid karsinomların yaklaşık %10-20'sinde görülmekteyken tip 2 EK'lerin %75-100'ünde görülür (Liu, 2007) (Merritt & Cramer, 2010). p53 mutasyonları hemen hemen her zaman anöploidi ile ilişkilidir (Liu, 2007b).

ERBB2 (HER2) aşırı ekspresyonu, endometrial seröz karsinomların %30'undan fazlasında görülür (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.). Her2 aşırı ekspresyonu, derece 2 ve 3 endometrioid karsinomların %10-30'unda rol oynamaktadır (Liu, 2007b).

Yapılan çalışmalarda endometrioid karsinomun %10'undan daha azında p16 ekspresyon kaybı bulunmuştur. p16 ekspresyonunun kaybı, K-ras ve p53 mutasyonları ile ilişkilidir ve yüksek evreli, yüksek gradeli, non-endometrioid tümörler ve kötü prognoz ile ilişkilidir (Liu, 2007b).

2.4.9. Endometrium Kanseri Tedavi

EK için standart tedavi, lenf nodu diseksiyonu olsun ya da olmasın, bilateral salpingo-ooforektomi ile histerektomidir, bazen adjuvan kemoterapi veya radyoterapi ile birleştirilir (Trojano et al., 2019). Adjuvan tedavi endikasyonları öncelikle yaş, derece, histolojik tip, myometriyal invazyonun derinliği ve LVI'nin varlığı gibi klinik ve patolojik faktörlere dayanmaktadır (Van Den Heerik et al., 2021).

Son yıllarda EK tedavisi için çoklu hedefe yönelik tedaviler değerlendirildi. EK'lerin moleküler sinyal yollarındaki yaygın değişiklikler, hücre DNA, hücre proliferasyonu ve hücre invazyonu üzerinde iyi bilinen fonksiyonel etkilere sahiptir. Bunlar, EK'nin tedavisi için potansiyel hedefli yaklaşımlar sağlar (Yen et al., 2020).

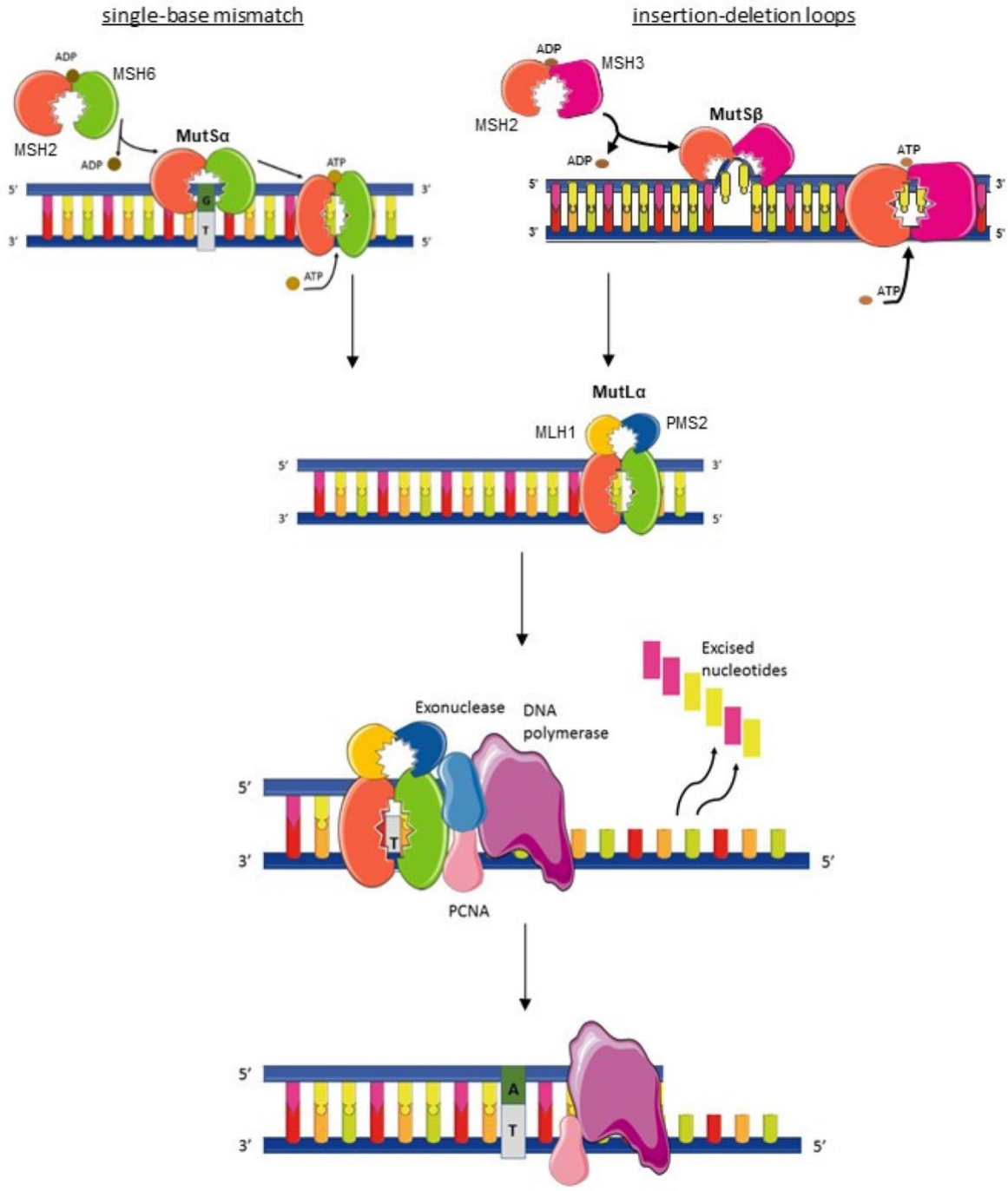
Kasım 2018 itibarıyla, ABD'yi ve dünya çapındaki diğer 20 ülkeyi kapsayan ilerlemiş EK hastalarının potansiyel olarak uygun olduğu çeşitli immünoterapi biçimlerini test eden 50'den fazla klinik çalışma listelenmiştir. Hedefe yönelik immünoterapiler, MSI-H/MMR-D olan solid tümörlerde ve/veya yüksek konsantrasyonlarda tümöre infiltre lenfosit (TIL'ler) içeren solid tümörlerde özel etkinlik göstermiştir (Urlick & Bell, 2019).

2.5.MİSMATCH REPAIR(MMR)/MİKROSATELLİT İNSTABİLİTESİ (MSI)

Mikrosatellitler, 1-5 nükleotitten oluşan kısa tekrarlayan DNA nükleotid dizileridir. Tekrarlanan yapıları nedeniyle, mikrosatellitler replikasyon ve kayma hatalarına eğilimlidirler. Genellikle, bu tür hatalar DNA mismatch onarım sistemi (MMR) tarafından onarılır; ancak bu sistem başarısız olursa mikrosatellit instabiliteye neden olur (Kanopiene et al., 2014).

Mikrosatellit stabilitesini (MSS) koruyan mismatch onarım sistemi (pMMR), bu DNA onarım mekanizmasında yer alan fonksiyonel proteinlerin varlığıyla tanımlanır: MutS protein homologu 2 (MSH2), MutS protein homologu 3 (MSH3), MutS protein homologu 6 (MSH6), İnsan mutL protein homologu 1 (MLH1), mayoz sonrası segregasyon artmış homolog 1 (PMS1) ve PMS1 homologu 2 (PMS2). Bu proteinler, DNA'yı taramak ve baz-baz uyumsuzluklarını (A-T yerine A-C veya A-G) ve ekleme/delesyon döngülerini belirlemek için dimerlerde, MSH6 ile MSH2 veya PMS2 ile MSH3 ve MLH1'de çalışır (Randrian et al., 2021).

Mikrosatellit instabilite, EK ve diğer tümörlerde klinik olarak anlamlı bir moleküler değişikliktir (Casas-Arozamena et al., 2023). Sporadik EK'lerin yaklaşık %20-30' u, somatik promotör hipermetilasyonu ve MLH1'in susturulmasının bir sonucu olarak MSI gösterir (Stelloo et al., 2017). Lynch sendromuna bağlı kusurlu MMR yolu EK'lerin %2' sini oluşturur (Casas-Arozamena et al., 2023).



Şekil 2.5 : Mismatch onarım mekanizması (Randrian et al., 2021)

Bu test iki yol ile gerçekleştirilir: mikrosatellit dengesizliği (MSI) için doğrudan değerlendirme veya mismatch onarım proteini (MMR) ifadesinin İHK kaybına bağlı dolaylı değerlendirme. Bu teknikler bazen birbirinin yerine kullanılsa da işlevsel olarak farklı faktörleri değerlendirmektedir. Mikrosatellit instabilite, beş ila yedi DNA bölgesindeki mikrosatellit tekrarlarının eklenmesini ve silinmesini değerlendiren bir polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testidir . Alternatif olarak, MMR protein ekspresyonu genellikle İHK ile değerlendirilir. Bu test, en yaygın dört mismatch onarım proteinlerinden(MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2) birinin boyanma kaybını değerlendirir. İHK olarak bu proteinlerden herhangi birinin ekspresyonunun kaybı, Lynch Sendromu ile ilişkili genlerden birinde bir germ hattı mutasyonu olasılığını akla getirmektedir. Bununla birlikte, MLH1 kaybı, özellikle MLH1 promotörünün metilasyonu yoluyla epigenetik modifikasyona bağlı olabilir. Metilasyon yoksa, MLH1 kaybının bir germ hattı mutasyonundan kaynaklanma olasılığı çok daha yüksektir (Kurnit et al., 2019).

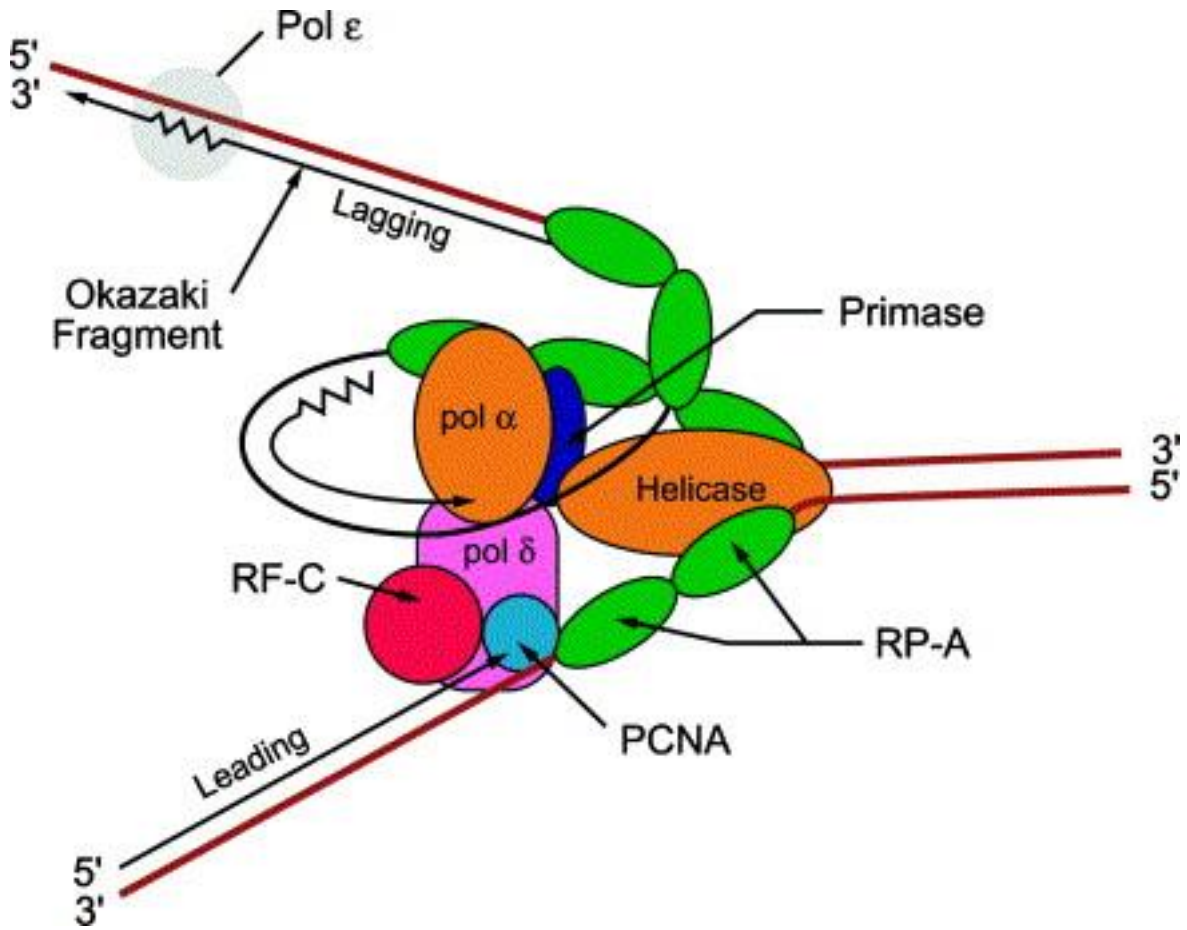
Lynch sendromu ilişkili EK için tedavi stratejileri, tipik olarak cerrahi, kemoterapi, radyoterapi ve hormon tedavisini içeren sporadik EK için olanlara benzerdir. Son yıllarda yeni tedavi seçeneği olan immünoterapi gündeme gelmektedir (Post et al.,2021)

EK'de prognoz ile MSI ilişkisinin kanıtı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar, MSI' nin daha olumlu bir sonuçla ilişkili olduğunu gösterirken, diğerleri daha kötü bir prognoz bildirmiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalar MSI' nin hiçbir prognostik değerinin olmadığını bildirmiştir (Kanopiene et al., 2014).

2.6.DNA Polimeraz Epsilon (POLE)

POLE ve POLD1, B ailesi polimerazlarıdır. DNA polimeraz Epsilon (Pol ϵ) ve DNA polimeraz Delta (Pol δ) enzim komplekslerinin başlıca katalitik ve düzeltici alt birimlerini oluştururlar. Hem Pol ϵ hem de Pol δ , replikasyon çatalının önde gelen sarmalının replikasyonunda yer alan Polimeraz ϵ ile heterotetramerlerdir, oysa DNA polimeraz δ , gecikmeli sarmalın sentezlenmesinde işlev görmektedir. (Siraj et al., 2019) .

POLE'deki işlev bozukluğu, kolorektal ve EKdahil olmak üzere genom kararsızlığı ve kanserle bağlantılıdır. POLE eksonükleaz alanı mutasyonları (POLE EDM'ler), tüm sporadik EK'lerin yaklaşık %5-8 'inde ve FIGO derece 3 endometrioid tip EK'lerin %10-20' sinde mevcuttur .

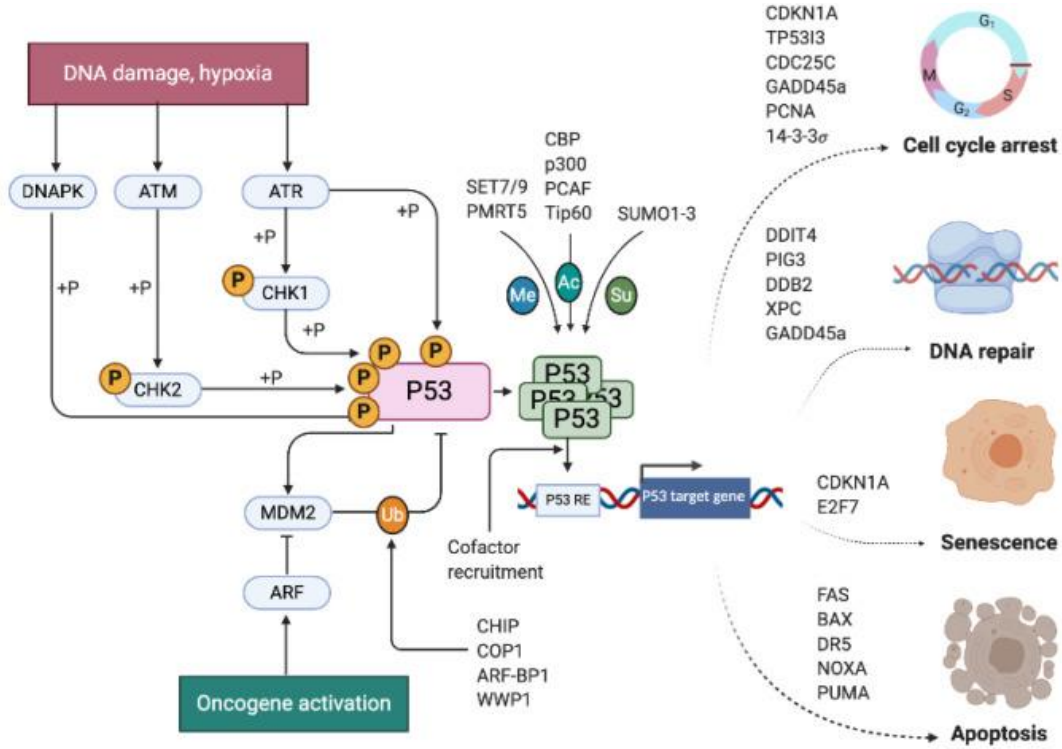


Şekil 2.6 : DNA polimerazların önemli rollerini gösteren bir ökaryotik replikasyon çatalının şematik bir modeli (Srivastava, 2002)

2.7.P53

Tümör baskılayıcı gen TP53 (protein ürünü p53), insan kanserlerinde en sık değiştirilen gendir (Fadare et al., 2013). TP53 geni, hem endojen hem de eksojen stresörlere yanıt olarak büyümenin durmasını ve apoptozu indükleyen bir nükleer proteini kodlar. p53 proteinlerinin etkisizleştirilmesi, tümör hücrelerinde daha yüksek bölünme ve çoğalma kapasitesi sağladığından, malign transformasyonda çok önemli bir rol oynar. İHK, TP53 mutasyon durumunu değerlendirmek için yaygın bir yöntemdir çünkü mutant p53 proteinleri çekirdekte birikmez (Nguyen et al., 2015). P53'ün mutasyon durumu, EK'lerde prognozu etkileyen en önemli moleküler faktördür ve P53 mutasyonunun varlığı kötü prognozla ilişkilidir (Köbel et al., 2019).

p53 aberran mutasyonları, düşük dereceli endometrioid karsinomlarda çok nadiren tanımlanmaktadır. TCGA (The Cancer Genome Atlas) veri setinde, derece 1 ve 2 endometrioid karsinomların %0 ve %11,8'inde TP53 mutasyonu bulunmaktadır. Düşük evreli, düşük dereceli bir endometrioid karsinomda bir TP53 mutasyonunun bulunması ters prognostik öneme sahip olduğunu ve dolayısıyla patogenezinde önemli bir olay olduğunu düşündürmektedir (Hernández Borrero & El-Deiry, 2021).



Şekil 2.7 : p53 aktivasyonuna, düzenlemesine ve transkripsiyonel hücresel yanıt çıkışına genel bakış (Hernández Borrero & El-Deiry, 2021)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi ve Hazırlanması

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında incelenerek tanı almış 2019-2022 yıllarına ait 50 adet FIGO grade 1 endometrioid tip EK vakası dahil edilmiştir. Olguların tamamında lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup , diseksiyon yapılmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

%10' luk formaldehit solüsyon ile tespit edilen ve rutin doku takibi ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar histopatolojik inceleme için Olympus marka ışık mikroskobu altında tekrardan değerlendirildi. Hastalara ait klinik bilgiler ve arşiv preparatlarının incelenmesi sonucu yaş, tümör boyutu, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, alt uterin segment tutulumu, serviks tutulumu, adneskiyel organ tutulumu, sitoloji durumu, pT evreleri, sağ kalım süreleri kaydedildi.

Çalışmada kullanılan prognostik parametreler ve sınıflandırma şekilleri aşağıdaki gibi yapılmıştır.

Yaş: Hastaların tanı anındaki yaşı 60 yaş altı ve 60 yaş ve üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Tümör boyutu: Tümörün en büyük uzunluğu cm cinsinden verilmiş olup 2 cm altı ve 2 cm veya üzeri olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Myometrial invazyon: Myometrial invazyon;invazyon yok,%50' sinden azına ve fazlasına invazyon şeklinde 3 gruba ayrıldı.

Lenfovasküler invazyon: Var-yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Alt uterin segment tutulumu: Var-yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Serviks tutulumu: Var-yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Adneskiyel organ tutulumu: Var-yok olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Sitoloji: Malign sitoloji varlığı pozitif, yokluğu negatif olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Lenf nodu metastazı: TNM sistemine göre lenf nodu metastazı durumu belirlenmiştir.

Evre: AJCC 8. TNM evreleme sistemine göre yapılmıştır.

Genel sağkalım süresi: Ölen hastalar için operasyon tarihi ile ölüm tarihi arasındaki süre, yaşayan hastalar için operasyon tarihi ile 18.03.2022 tarihi arasındaki süre ay cinsinden kaydedilmiştir.

3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme:

İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis ile otomatik olarak yapıldı. Dako Marka, DAB Detection Kit kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 2 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis marka İHK cihazına koyuldu. Etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) ile pH:7,4'de antijen geri kazanımı yapıldı. Antikor enkübasyonu 1/100 oranında dilüsyon ile POLE fare poliklonal antikor 45 dakika, MSH-2,MSH-6 ve PMS-2 fare monoklonal antikor 20'şer dakika,MLH-1 fare monoklonal antikor 40 dakika,P53 fare monoklonal antikor 30 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı. Çalışmada kullanılan antikorların özellikleri aşağıda belirtilmiştir.

Tablo 3.1: İmmunhistokimyasal P53, MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2, POLE Boya Özellikleri

	P53	MLH-1	MSH-2	MSH-6	PMS-2	POLE
Klonalite	Monoklonal	Monoklonal	Monoklonal	Monoklonal	Monoklonal	Poliklonal
Konak	Fare	Fare	Fare	Fare	Fare	Fare
Kontrol dokusu	Tonsil	Tonsil	Tonsil	Tonsil	Tonsil	Meme
Boyanma yeri	Nükleer	Nükleer	Nükleer	Nükleer	Nükleer	Nükleer
Klon	DO-7	GA079	FE11	EP49	EP51	ab110876

İHK boyama sonrası tüm camlar ışık mikroskobunda değerlendirildi. MLH-1,MSH-6,PMS-2,MSH-2, P53 VE POLE için nükleer boyanmalar pozitif kabul edildi. P53 için boyanma yaygınlığı ve şiddeti daha önce çalışmalar referans alınarak skorlama yapılmıştır. P53'ün boyanma şiddeti Tablo (3.2)' de belirtildiği gibi değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2 : İmmunhistokimyasal P53 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi
(Stavropoulos et al., 2020); (Norimatsu et al., n.d.)

Hiç boyanma yok	0 puan
Zayıf Boyanma	1 puan
Orta Boyanma	2 puan
Güçlü Boyanma	3 puan

P53 boyanma yaygınlığı Tablo (3.3)' de belirtildiği gibi değerlendirilmiştir.

Tablo 3.3 : İmmunhistokimyasal P53 için boyanma yaygınlığının değerlendirilmesi
(Norimatsu et al., n.d.) (Stavropoulos et al., 2020)

<%5	0 puan
%5-25	1 puan
%26-75	2 puan
>%75	3 puan

Nihai skor boyanma yoğunluğu ve yaygınlığının toplanması ile elde edildi. Skor >1 olanlar pozitif kabul edildi.

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız 21.01.2022 tarih ve 146 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup 2022/3606 sayılı karar ile kabul edilmiştir.

3.4 İstatiksel Analiz

Araştırma sonucu elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 24.0 paket programı ile analiz edildi.

Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak gösterilirken, sayısal veriler aritmetik ortalama±standart sapma (SS) kullanılarak verildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'in kesin ki-kare testi kullanıldı.

Normal dağılmayan sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri: $r = 0,05-0,30$ ise düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r=0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi

4.BULGULAR

Çalışmamıza 50 adet FİGO grade 1 endometrioid tip EK tanılı hastalar dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması $62,22 \pm 9,33$ olup en küçük hasta yaşı 46, en büyük hasta yaşı 89 olarak saptandı. Tümör çapı ortalaması $3.398 \pm 1,39$ cm olup, ümör çapı aralığı 0,6-7 cm aralığında bulundu.

Olguların %50' sinde(n=25) myometriyumun %50' sinden azına invazyon, %44' ünde(n=22) %50' sinden fazlasına invazyon mevcut olup olguların %6' sında(n=3) myometriuma invazyon görülmedi.

Olguların %28' sinde(n=14) alt uterin segment tutulumu mevcut olup %72' sinde(n=36) mevcut değildir.

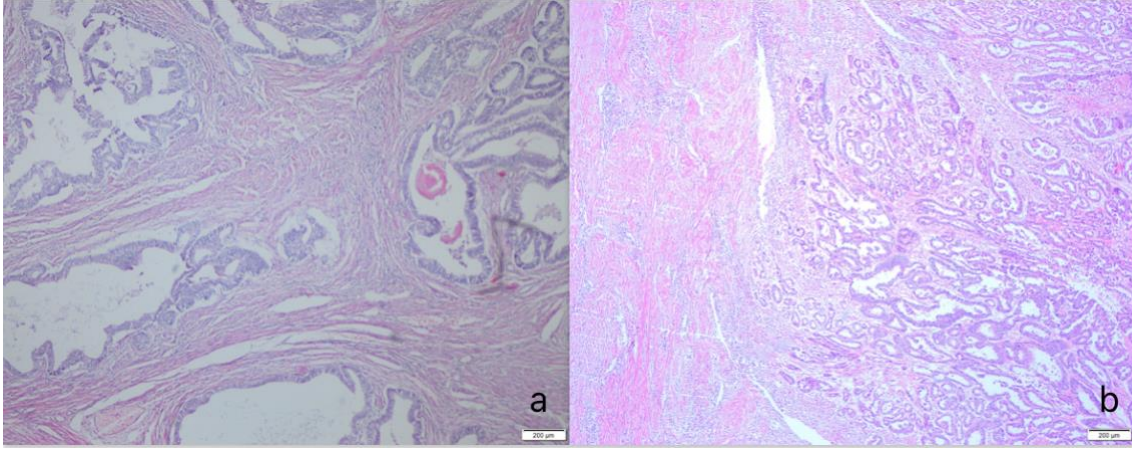
Olguların %10' nunda(n=5) LVİ ve %8' sinde(n=4) lenf nodu metastazı saptanmış olup %90' nında(n=45) LVİ ve %92' sinde(n=46) lenf nodu metastazı saptanmadı.

Olgularda batın içi sitoloji %12' sinde(n=6) pozitif iken,%82' sinde(n=41) negatiftir. 3 adet olgunun sitoloji durumu ile ilgili bilgisine ulaşılamamıştır.

Tanı anında olgular evrelendirildiğinde %52' si(n=26) PT1a, %34'ü(n=17) PT1b, %12'si(n=6) PT2, %2'si(n=1) PT3 olarak evrelendirilmiştir.

Tablo 4.1 : Olgu Gruplarının Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması

EK (n=50)	
Yaş (yıl), Ortalama±SS	62,22 ±9,33
Yaş, n (%)	
<60 yaş	20 (40,0)
≥60 yaş	30 (60,0)
Tümör çapı(cm), Ortalama±SS	3.398±1,39 cm
Tümör çapı, n (%)	
<2 cm	5(10,0)
≥2 cm	45(90,0)
Myometrial invazyon, n (%)	
İnvazyon yok	3(6,0)
<%50	25 (50,0)
>%50	22 (44,0)
Alt uterin segment tutulumu, n (%)	
Var	14(28,0)
Yok	36(72,0)
LVI, n (%)	
Var	5(10,0)
Yok	45(90,0)
Lenf Nodu Metastazı, n (%)	
Var	4(8,0)
Yok	46(92,0)
Serviks Tutulumu, n (%)	
Var	7(14,0)
Yok	43(86,0)
Adneksiyel Tutulum, n (%)	
Var	1(2,0)
Yok	49(98,0)
Sitoloji Tutulumu, n (%)	
Pozitif	6(12,0)
Negatif	41(82,0)
Evre, n (%)	
PT1a	26(52,0)
PT1b	17(34,0)
PT2	6(12,0)
PT3	1(2,0)



Şekil 3.1:Endometrioid karsinomlarda myometrial invazyon (a,b)

İHK değerlendirmede, MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 antikorları ile, her bir antikor ile nükleer ekspresyon varlığında ekspresyon kaybı yok olarak değerlendirilip Mismatch repair eksikliği bulunmayan (MMRp) ve nükleer ekspresyon izlenmediği durumda ekspresyon kaybı var olarak değerlendirilip Mismatch repair eksikliği bulunan (MMRd) olarak iki gruba ayrıldı.

50 adet olgunun %40' ı (n=20) MMRd grubunda ,%60' ı MMRp (n=30) grubunda saptanmıştır. MMRd grubunda olan 20 adet olgunun %75' inde(n=15) MLH-1 ve PMS-2 ile ekspresyon kaybı, %15' inde (n=3) MSH-2 ve MSH-6 ile ekspresyon kaybı, %5' inde (n=1) ise sadece PMS-2 ve sadece MSH-6 ile ekspresyon kaybı izlenmiştir.

Tablo 4.2 : Olguların İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonucu MMRp ve MMRd Grupları ile karşılaştırılması

	EK (n=50)
MMRp, n (%)	30(60,0)
MMRd, n (%)	
MLH-1 ve PMS-2 kaybı	15 (75,0)
MSH-2 ve MSH-6 kaybı	3 (15,0)
İzole PMS-2 kaybı	1(5,0)
İzole MSH-6 kaybı	1(5,0)

Çalışmaya dahil edilen 50 adet olgunun hiçbirinde İHK olarak POLE ekspresyonu görülmedi.

Endometrial kanserlerde p53 yaygınlık (tablo4.3),şiddet (tablo4.4) ve final skor sonuçları (tablo 4.5) ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması gösterilmiştir. P53 final skor sonuçları ile MMRp/MMRd grupları arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.(p=0,005)

Tablo 4.3 : P53 yaygınlık skorları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması

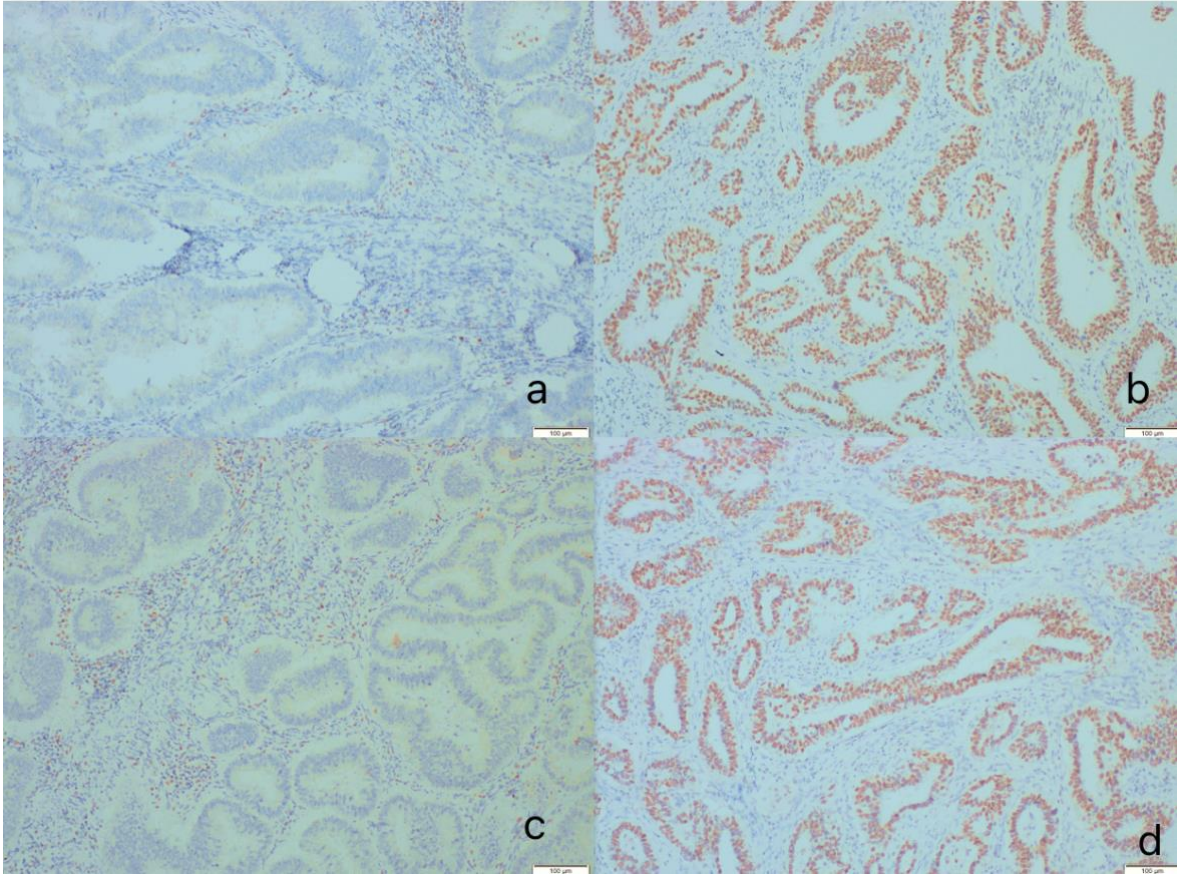
P53 yaygınlık	MMRd	MMRp	p
Skor 0	6(%40)	9(%60)	0,143
Skor 1	14(%46,7)	16(%53,3)	
Skor 2	0(%0)	5(%100)	
Toplam	20(%40)	30(%60)	

Tablo 4.4 : P53 boyanma şiddeti skorları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması

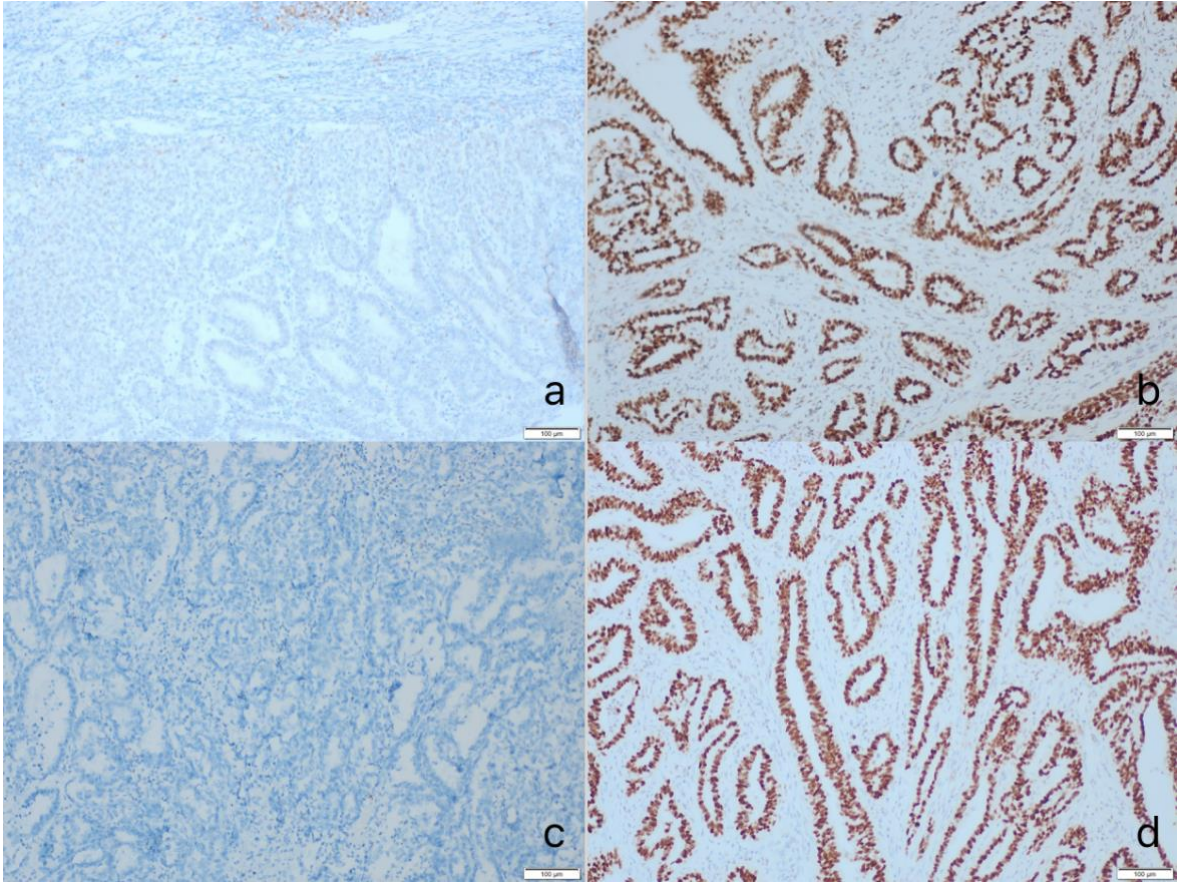
P53 şiddet	MMRd	MMRp	p
Skor 0	2(%28,6)	5(%71,4)	0,707
Skor 1	6(%33,3)	12(%66,7)	
Skor 2	9(%47,4)	10(%52,6)	
Skor 3	3(%50)	3(%50)	
Toplam	20(%40)	30(%60)	

Tablo 4.5 : P53 final skor sonuçları ile MMRp/MMRd gruplarının karşılaştırılması

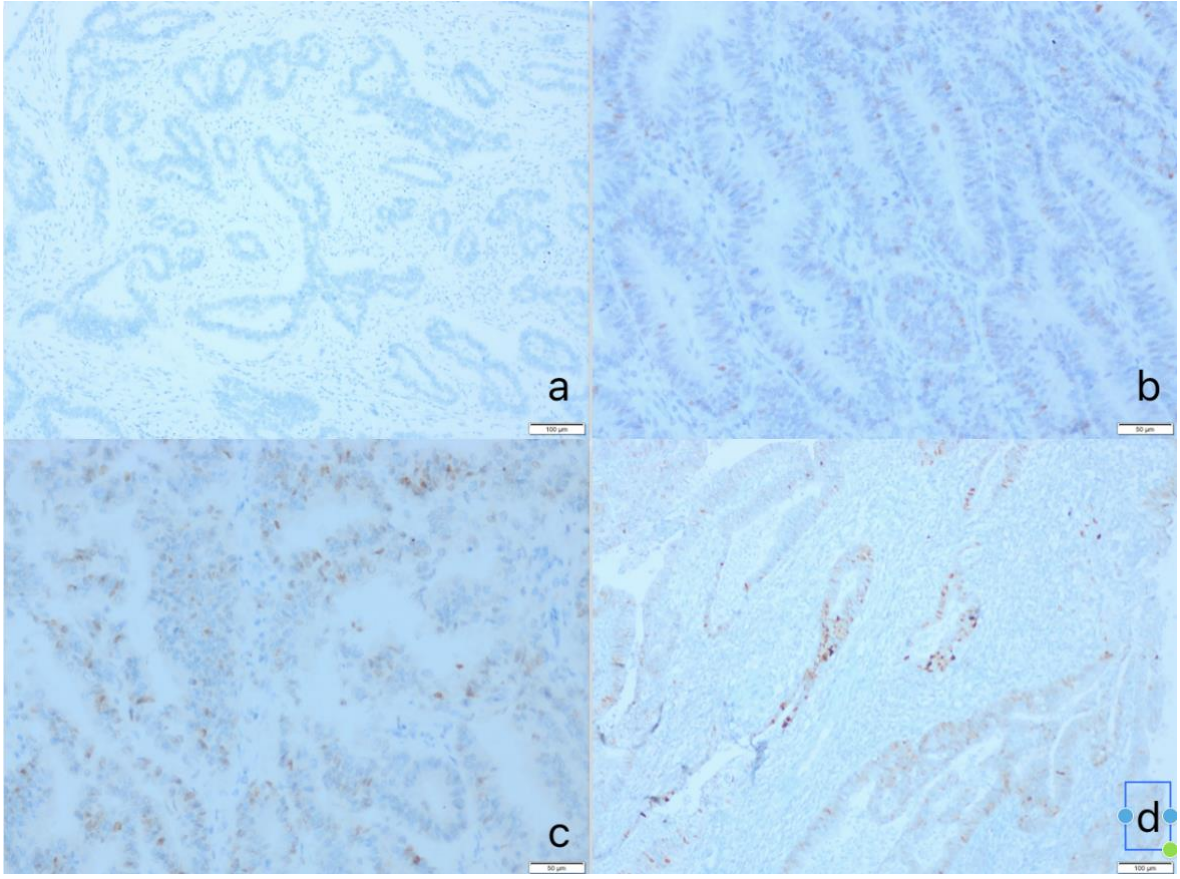
P53 final skor sonuç	MMRd	MMRp	p
Negatif	0(% 0)	21(%100)	0,005
Pozitif	9(%31)	20(%69)	
Toplam	9(%18)	41(%82)	



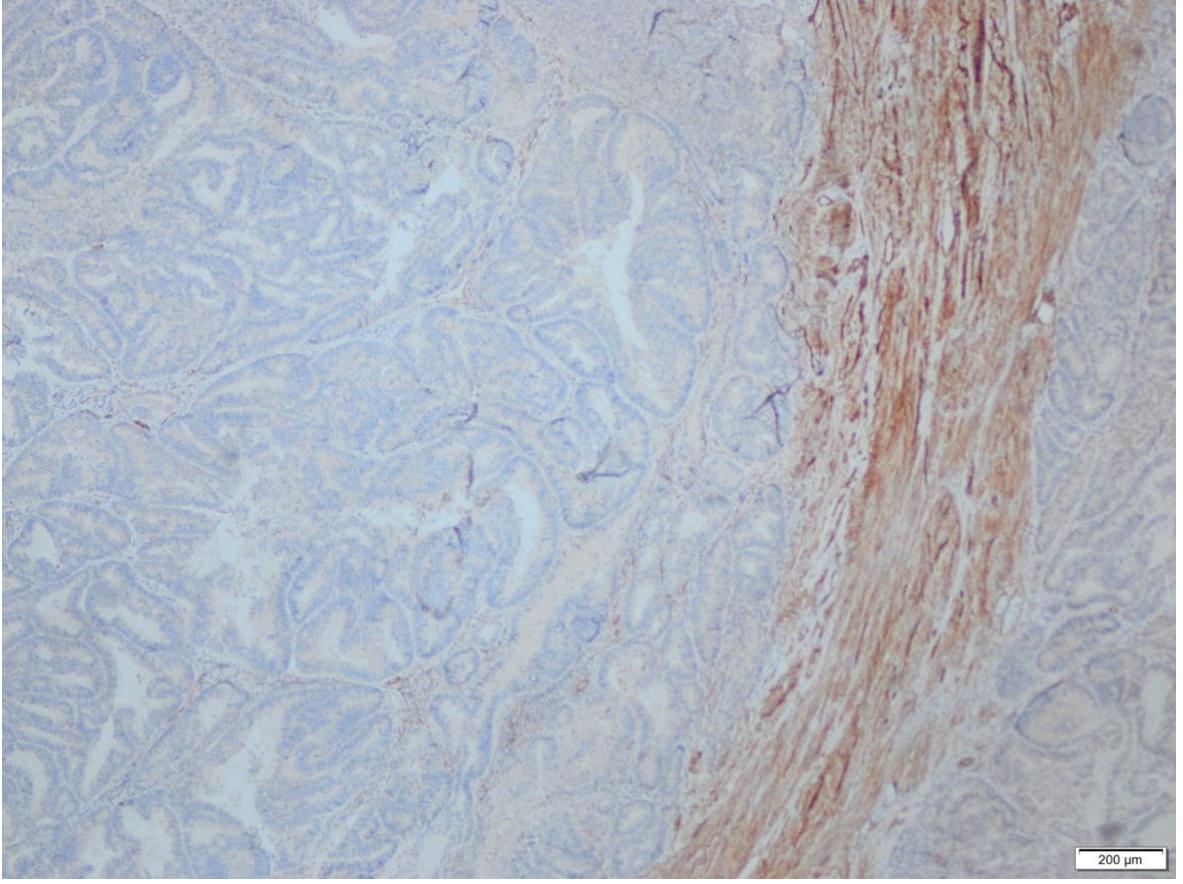
Şekil 3.2 :İmmünohistokimyasal MLH-1 ve PMS-2 ile boyanma durumları ; (a):MLH-1 de ekspresyon kaybı var (b):MLH-1 de ekspresyon kaybı yok (c):PMS-2 ile ekspresyon kaybı var (d):PMS-2 ile ekspresyon kaybı yok



Şekil 3.3:İmmünohistokimyasal MSH-2 ve MSH-6 boyanma durumu; (a):MSH-2 ile ekspresyon kaybı var (b):MSH-2 ile ekspresyon kaybı yok (c):MSH-6 ile ekspresyon kaybı var (d):MSH-6 ile ekspresyon kaybı yok



Şekil 3.4:İmmünohistokimyasal P53 boyanma şiddeti; (a):Boyanma yok (0 , (b): Zayıf boyanma (1) , (c):Orta boyanma (2) , (d): Güçlü boyanma (3)



Şekil 3.5:İmmünohistokimyasal POLE negatifliği

LVİ ile MMRp ve MMRd gruplarının karşılaştırmasında (Tablo 4.6) MMRd olan grupta 4 olgu lenfovasküler invazyon içerirken,16 olguda LVİ saptanmamıştır. MMRp olan grupta 1 olgu LVİ içerirken,29 olguda LVİ içermemektedir. LVİ ile MMRp ve MMRd gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,054)

Tablo 4.6 : MMRp ve MMRd gruplarının Lenfovasküler İnvazyon, lenf nodu metastazı, alt uterin segment tutulumu, myometrial invazyon, adneksiyel tutulum ve sitoloji durumu açısından karşılaştırılması

	MMRp (n=30) n(%)	MMRd (n=20) n(%)	p
LVİ			
Var	1(%20)	4(%80)	0,054
Yok	29(%64,4)	16(%35,6)	
Lenf nodu metastazı(n=4)			
Var	2(%50)	2(%50)	0,670
Yok	28(%60,9)	18(%39,1)	
Alt uterin segment tutulumu			
Var	10(%71,4)	4(%28,6)	0,304
Yok	20(%55,6)	16(%44,4)	
Serviks Tutulumu			
Var	6(%85,7)	1(%14,3)	0,134
Yok	24(%55,8)	19(%44,2)	
Sitoloji			
Pozitif	3(%50)	3(%50)	0,851
Negatif	25(%61)	16(%39)	
Adneksiyel Tutulum			
Var	1(%100)	0	0,409
Yok	29(%59,2)	20(%40,8)	
Myometrial İnvazyon			
Yok	2(%66,7)	1(%33,3)	0,842
<%50	14(%56)	11(%44)	
>%50	14(%63,6)	8(%36,4)	

Myometrial invazyon ile MMRp ve MMRd grupları karşılaştırılmasında (Tablo 4.6) MMRd bulunan olguların 1 tanesinde myometriuma invazyon görülmedi. 11 olguda myometriumda <%50 invazyon varken; 8 olguda myometriumda >%50 invazyon görülmüştür. MMRp grupta bulunan olguların 2 tanesinde MI görülmedi.14 olguda myometriumda <%50 invazyon ve 14 olguda myometriumda >%50 invazyon görülmüştür. MI ile MMRp ve MMRd gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,842)

Lenf nodu metastazı ile MMRp ve MMRd gruplarının karşılaştırmasında (Tablo 4.6) MMRd olan grupta 2 olguda lenf nodu metastazı bulunurken,18 olguda lenf nodu metastazı görülmedi. MMRp olan grupta da 2 olguda lenf nodu metastazı bulunurken,28 olguda lenf nodu metastazı görülmedi. Lenf nodu metastazı ile MMRp ve MMRd gruplarının karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,670)

Tablo 4.7 : Endometrial karsinomlarda P53 final skor sonucunun LVI, lenf nodu metastazı, alt uterin segment tutulumu, myometrial invazyon, adneksiyel tutulum ve sitoloji durumu açısından karşılaştırılması

	Negatif (n=21) n(%)	Pozitif (n=29) n(%)	p
LVI			
Var	2(%40)	3(%60)	0,452
Yok	11(%24)	34(%75,6)	
Lenf nodu metastazı(n=4)			
Var	2(%50)	2(%50)	0,254
Yok	11(%23,9)	35(%76,1)	
Alt uterin segment tutulumu			
Var	5(%35,7)	9(%64,3)	0,329
Yok	8(%22,2)	28(%77,8)	
Serviks Tutulumu			
Var	2(%28,6)	5(%71,4)	0,867
Yok	11(%25,6)	32(%74,4)	
Sitoloji			
Pozitif	3(%50)	3(%50)	0,328
Negatif	9(%22)	32(%78)	
Adneksiyel Tutulum			
Var	1(%100)	0	0,088
Yok	12(%24,5)	37(%75,5)	
Myometrial İnvazyon			
Yok	2(%66,7)	1(%33,3)	0,252
<%50	6(%24)	19(%76)	
>%50	5(%22,7)	17(%77,3)	

P53 final skor sonuçları ile LVI durumunun karşılaştırılmasında(Tablo 4.7) LVI bulunan 3 adet olgunun p53 final skoru pozitifken, 2 adet olguda p53 negatiftir. LVI bulunmayan 34 adet olgu p53 pozitifken;11 adet olguda p53 negatif bulundu. P53 final skor sonuçları ile LVI durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,452)

P53 final skor sonuçları ile lenf nodu metastazı durumunun karşılaştırılmasında (Tablo 4.7) lenf nodu metastazı bulunan 2 olgunun p53 final skoru pozitifken; 2 adet olguda p53 negatif bulundu. Lenf nodu metastazı bulunmayan 35 adet olgunun p53 skoru pozitifken; 11 adet olgunun p53 skoru negatif bulundu. P53 final skor sonuçları ile lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,254)

MI durumu ile p53 final skor sonularının karşılaştırılmasında (Tablo 4.7) P53 skoru pozitif 1 olguda MI görülmedi. P53 skoru pozitif olguların 19 tanesinde myometriyumda <%50 invazyon görülürken;17 adet olguda myometriyumda >%50 invazyon görüldü.P53 skoru negatif olan 2 olguda MI görülmedi. 6 adet olguda myometriyumda <%50 invazyon görülürken; 5 adet olguda myometriyumda >%50 invazyon görüldü. MI ile P53 final skor sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.(p=0,252)

MMRd ve p53 final skoru ile klinik ve histopatolojik özellikler arasındaki ilişki Tablo 4.8 de incelenmiştir.

Tablo 4.8 : MMRd ve p53 Final Skoru ile Klinik ve Histopatolojik Özellikler Arasındaki İlişki

Değişkenler		r	p
MMRd	P53 skor	0,112	0,44
	Yaş	-0,027	0,853
	Tümör boyutu	0,334	0,018
	Myometrial invazyon	-0,051	0,725
	Lenf Nodu metastazı	0,060	0,678
	Alt Uterin Segment Tutulumu	-0,145	0,313
	Lenfovasküler invazyon	0,272	0,056
	Serviks Tutulumu	-0,212	0,140
	Adneks Tutulumu	-0,117	0,420
	Evre	-0,177	0,220
P53 Final skoru	Yaş	0,046	0,752
	Tümör boyutu	-0,011	0,939
	Myometrial invazyon	0,121	0,403
	Lenf Nodu metastazı	-0,161	0,263
	Alt Uterin Segment Tutulumu	-0,138	0,339
	Lenfovasküler invazyon	-0,106	0,402
	Serviks Tutulumu	-0,024	0,870
	Adneks Tutulumu	-0,241	0,92
	Evre	0,002	0,990

MMRd grupta bulunan olgular ile tümör boyutu arasında pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon izlendi.($r=0,334,p=0,018$)

Klinik ve histopatolojik özelliklerin birbirleri ile aralarındaki ilişki Tablo 4.9 da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 : Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Birbirleri İle Aralarındaki İlişki

	Yaş	Tümör Boyutu	Lvi	Myometrial İnvazyon	Lenf Nodu Metastazı	Alt Uterin Segment Tutulumu	Serviks Tutulumu	Evre	Adneksiyel Tutulum
Yaş	r -	0,019	0,102	0,373	0,031	-0,099	-0,088	0,185	0,069
	p	0,896	0,402	0,008	0,832	0,494	0,544	0,199	0,632
Tümör Boyutu	0,019	-	0,128	0,200	0,182	0,158	-0,028	0,233	-0,045
	0,896		0,377	0,163	0,205	0,272	0,846	0,103	0,757
Lvi	0,102	0,128	-	0,242	0,639	0,089	0,058	0,209	0,429
	0,482	0,377		0,091	0,000	0,538	0,691	0,145	0,002
Myometrial İnvazyon	0,373	0,200	0,242	-	0,187	0,273	0,229	0,818	0,156
	0,008	0,163	0,091		0,194	0,055	0,109	0,000	0,280
Lenf Nodu Metastazı	0,031	0,182	0,639	0,187	-	0,144	0,093	0,178	0,484
	0,832	0,205	0,000	0,194		0,317	0,518	0,217	0,000
Alt Uterin Segment Tutulumu	-0,099	0,158	0,089	0,273	0,144	-	0,647	0,520	0,229
	0,494	0,272	0,538	0,055	0,317		0,000	0,000	0,110
Serviks Tutulumu	-0,088	-0,028	0,058	0,229	0,093	0,647	-	0,664	0,354
	0,544	0,846	0,691	0,109	0,518	0,000		0,000	0,012
Evre	0,185	0,233	0,209	0,818	0,178	0,520	0,664	-	0,268
	0,199	0,103	0,145	0,000	0,217	0,000	0,000		0,060
Adneksiyel Tutulum	0,069	-0,045	0,429	0,156	0,484	0,229	0,354	0,268	-
	0,632	0,757	0,002	0,280	0,000	0,110	0,012	0,060	

Klinik ve histopatolojik parametlerden yaş ile MI arasında pozitif yönde düşük korelasyon izlendi.($r=0,373, p=0,008$) Lenf nodu metastazı ile adneksiyel tutulum arasında orta derecede korelasyon izlendi.($r=0,484, p=0,00$)

Evre ile MI arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlendi.($r=0,818, p=0,00$) Alt uterin segment tutulumu ile pozitif yönde orta derecede, serviks tutulumu ile arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon izlendi.(r değerleri sırasıyla; $r=0,520$ $r=0,664$; p değerleri sırasıyla $p=0,00$ $p=0,00$)

5.TARTIŞMA

Endometrial karsinomlar (EK) en sık görülen jinekolojik tümörlerden biridir. The International Agency for Research on Cancer (IARC)'ın bir parçası olan The Global Cancer Observatory (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 veri tabanına göre EK 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümlle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir ve kadın tümörlerinin %4,5' ini oluşturmaktadır (Sung et al., 2021).

Tarihsel olarak, 1983'te Bokhman, EK'yi , klinik ve hormonal özelliklere dayalı Tip I ve Tip II endometrial kanserler olarak ilk defa sınıflandırmıştır (Yen et al., 2020). Histolojik olarak, tip I tümörlerin çoğu endometrioid farklılaşma gösterir ve düşük derecededir. Klinik olarak, tip I karsinomlar genel olarak olumlu prognoz ile karakterizedir. Tip II tümörler tipik olarak non endometrioid ve yüksek dereceli karsinomlardır. Tip II karsinomlar, agresif bir klinik seyir ve kötü prognoz ile karakterizedir (Liu, 2007).

Kanser Genom Atlası (TCGA) projesi sınıflandırmasından sonra, Endometrial Kanserler için 2017 yılında Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcısı (ProMisE) yeni bir moleküler sınıflandırma şekli sunmuştur (Raffone et al., 2020). Bu alt tipler POLE Ultra mutasyonu ,Mismatch repair eksikliği (MMRd) , P53 mutasyonu (p53abn) ve Spesifik moleküler profili olmayan karsinomlar(p53 wild type-p53wt) olarak belirlenmiştir (Huvila et al., 2021).

Endometrial karsinomda, MI iyi bilinen bir nüks göstergesidir ve adjuvan tedavi için karar vermede önemlidir (Dane & Bakir, 2019b).EK'de, derin MI , lenf nodu metastazı ile yakından ilişkilidir. Lenf nodu metastazı, derin MI (>%50) vakalarının yaklaşık %20-30' unda görülür, ancak yüzeysel invazyon (<%50) vakalarının sadece %5' inde görülür (Iitsuka et al., 2021). Çalışmamızda 4 adet olguda lenf nodu metastazı mevcuttur. Literatürle uyumlu olarak 4 olgunun 3 tanesinde derin myometrial invazyon; 1 tanesinde yüzeysel myometrial invazyon izlenmiştir.

POLE mutasyonları, endometrial kanserlerin %7-12'sinde ve kolorektal kanserlerin %1-2'sinde tanımlanmıştır ve nadir görülen meme, pankreas, mide, akciğer, over ve beyin tümörlerinde tanımlanmıştır. POLE mutasyonlu tümörler, genellikle daha agresif bir tümörle ilişkili olduğu bilinen yüksek dereceli endometrioid tipteki tümörlerdir (Imboden et al., 2019).Siraj ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İHK POLE ekspresyonu ile prognostik verilerin karşılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Siraj et al., 2019b). Çalışmamızda hiçbir olguda İHK olarak POLE pozitifliği saptanmadı.Literatürde düşük dereceli EK'lerde genel olarak POLE pozitifliği tespit edilmemiştir.

Schink ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tümör boyutu 2 cm'den küçük olduğunda %4 lenf nodu tutulumu riski sunarken, tümörler >2 cm olduğunda bu oran %15'tir (Vargas et al., 2014).Çalışmamızda tümör boyutu ortalaması $3.398 \pm 1,39$ cm' dir.Lenf nodu tutulumu bulunan bütün olgularda literatür ile uyumlu olarak tümör boyutu > 2 cm'dir.

P53, hücre döngüsünün durmasına, yaşlanmaya, farklılaşmaya, DNA onarımına, apoptoza ve anjiyogenezin inhibisyonuna yol açabilen hücresel yanıtları tetikleyen diziyeye özgü bir transkripsiyon düzenleyicidir (Hutt et al., 2019)

P53 değerlendirmesinde nükleer boyanma ile ilgili farklı cut off değerleri kullanılarak yapılan çalışmalar mevcuttur.Apostolou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %10'nun altındaki boyanmalar negatif, %10' nun üzerindeki nükleer boyanmalar pozitif kabul edilmiş (Apostolou et al., 2014).Biz çalışmamızda Norimatsu ve arkadaşlarının yaptığı gibi boyanma yaygınlığı ve şiddeti skorları toplanarak final skoru elde edildi (Norimatsu et al., 2008). Final skoru >1 olgular pozitif kabul edildi. İstatiksel olarak final skoru prognostik verilerle karşılaştırıldı.

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması $62,22 \pm 9,33$ olup p53 ile yaş arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır. Seeger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada grade 1 endometrium kanserli olguların yaş ortalaması 67,5 idi. P53 ile yaş arasında anlamlı ilişki görülmemiştir (Seeger et al., 2012).

Jia ve arkadaşları p53 pozitifliği ile MI arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (Jia et al., 2021). Benzer şekilde Erdem ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da p53 ekspresyonu ile evre, MI, anjiolenfatik invazyon ve lenf nodu metastazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu (Erdem et al., 2003). Biz de çalışmamızda p53 skoru ile myometrial invazyon arasında anlamlı ilişki saptamadık.

P53'ün İHK değerlendirmesinin, bazı yazarlar tarafından lenf nodlarına metastatik potansiyel hakkında bilgi elde etmek için klinik olarak yararlı olduğu, ancak diğerleri tarafından önerilmediği öne sürülmüştür. Ragni ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada lenf nodlarına metastaz oranı p53 pozitif ve p53 negatif tümörlerde benzerdi. Ayrıca, p53 ekspresyonu ile lenfovasküler invazyon, MI derinliği ve peritoneal sitoloji arasında korelasyon gözlenmedi (Ragni et al., 2005). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak lenf nodu metastazı oranı p53 pozitif ve negatif olgularda aynı saptanmıştır. Aynı zamanda biz de çalışmamızda p53 ekspresyonu ile LVİ, MI ve sitolojisi arasında korelasyon izlemedik.

p53 aşırı ekspresyonu ile bağımsız olarak hastalığın yüksek evresi, derecesi ve kötü prognoz ile ilişkili çalışmalar bulunmaktadır. Önceki çalışmalar, özellikle endometrioid olmayan EK ile ilişkili p53 aşırı ekspresyonunu bulmuştur (Jongen et al., 2009). Lukes ve ark. ayrıca EK'li hastalarda prognostik faktörlerin çok değişkenli analizini gerçekleştirdiklerinde; p53 ekspresyonunu ile hastalığın nüksü arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır (Geisler et al., 1999). Ozalp ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada p53 ekspresyonu bağımsız bir prognostik belirteç olarak saptanmamıştır (Ozalp et al., 2003). Sonuç olarak biz de bulgularımız ışığında, p53 ekspresyonunu ile EK ile prognostik veriler arasında basit bir ilişki olmadığını düşünmekteyiz.

EKların %25'e kadarı, mikrosatellit instabilite (MSI-H) ve/veya İHK ile MMR protein ekspresyonu kaybı olarak ortaya çıkan DNA uyumsuzluk onarımı (MMR) yolunun bozukluğunu gösterir. MMR eksikliği olan tümör ile EK'li kadınlar arasındaki sonuçlar arasındaki ilişki henüz tam olarak kurulmamıştır (Nagle et al., 2018).

Literatürde birkaç tümör tipinde MMR eksikliği gözlemlenmiştir. Daha yaygın olarak dMMR olarak bulunan tümör tipleri, endometrial ve kolorektal adenokarsinomlardır. Kolorektal ve endometrial tümörlerde MMR eksikliğinin yüksek prevalansı, MMR durumunun hastanın yönetimi üzerindeki önemli klinik etkisi ile birlikte MMR eksikliği için evrensel taramanın önemini vurgulamaktadır (Fountzilias et al., 2019)

Literatürde tümör çapı ile prognostik faktörleri karşılaştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan 2 tanesi tümör çapı için cut-off değeri 35 mm, 4 tanesi de 20 mm olarak belirlemiştir. Biz de çalışmamızda tümör çapı için cut-off değeri 20 mm olarak belirledik (Laban et al., 2022). Lee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMR ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Lee et al., 2021). Pasanen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da MMR ekspresyonu ile tümör çapı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (Pasanen et al., 2020). Biz de çalışmamızda MMR ile tümör boyutu arasında düşük-orta derecede korelasyon ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptadık. (p=0,018)

Bu çalışmada MMR ekspresyonu kaybı, daha önce yayınlanmış çalışmalarla uyumlu olarak 50 hastanın 20' sinde ; %40 oranında bulundu. Egoavil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran %35, 3 olarak bulunmuştur (Egoavil et al., 2013).

Fountzilias ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMR eksikliği bulunan hastaların ortalama yaşı 64.6' dır. Bu çalışmada MMR ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Fountzilias et al., 2019). Bizim çalışmamızda da MMR eksikliği bulunan hastaların ortalama yaşı literatür ile uyumlu olarak 62,3 olarak bulunmuştur. Bizde çalışmamızda MMR ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Egoavil ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMR eksikliği bulunan olguların %25'inde >%50 MI; %75'inde <%50 MI izlenmiştir. MMR protein ekspresyonları ile MI arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Egoavil et al., 2013). Polychronidou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da anlamlı ilişki bulunmamıştır (Polychronidou et al., 2018). Literatürde MI ile MMR ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulan çalışmalar da mevcuttur (Chaowiwatkun et al., 2023). Bizim çalışmamızda MMR eksikliği bulunan olguların %40' ında > %50 MI, %55'inde <%50 MI görülürken % 5 olguda MI görülmedi. Bizde literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda MMR ekspresyonu ile MI arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Backes ve arkadaşları yaptığı çalışmada MMR durumunu ve çok değişkenli lojistik regresyon modelleri, MMR durumu ile yaş, LVİ varlığı, tümör derecesi veya adjuvan tedavi arasında bir ilişki olmadığını ortaya koydu (Backes et al., 2019). Manchana ve arkadaşları yaptığı çalışmada MMR ekspresyonu ile LVİ varlığı arasında anlamlı ilişki saptamamıştır (Manchana et al., 2021). Bizde çalışmamızda MMR durumu ile LVİ varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Atjimakul ve arkadaşlarının EK'li olgularda yaptığı çalışmada alt uterin segment tutulumu ile MMR ekspresyonu ile aralarında anlamlı ilişki saptamamıştır (Atjimakul et al., 2022). Çalışmamızda da alt uterin segment tutulumu ile MMR ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Łapińska-Szumczyk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serviks tutulumu ile MMR ekspresyonu ile aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Łapińska-Szumczyk et al., 2015). Pina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da serviks tutulumu ile MMR ekspresyonu ile aralarında anlamlı ilişki bulunmamıştır (Pina et al., 2018). Biz de çalışmamızda MMR ekspresyonu ile serviks tutulumu arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Kommoss ve arkadaşlarının yaptığı 452 vakalık kohort çalışmasında MMR eksikliği bulunan vakaların %78'inde lenf nodu tutulumu görülmezken; %9,4' ünde lenf nodu tutulumu izlenmiştir. MMR ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Kommoss et al., 2018b). Carr ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise MMR ekspresyonu ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır (Carr et al., 2020). Bizim çalışmamızda MMR eksikliği bulunan vakaların % 50' sinde lenf nodu tutulumu izlenirken; %39' unda lenf nodu tutulumu görülmedi.

MMRd-EK' lerin, immünoterapiye iyi yanıt veren moleküler sınıflandırma içinde orta düzeyde bir prognoza sahip olduğu bilinmektedir (Post et al., 2021). 23 çalışmayı içeren bir meta-analiz de dahil olmak üzere, MMRd ile ilişkili olarak sağkalımın azaldığını veya prognozda ya da nüks riskinde fark olmadığını gösteren çelişkili sonuçlar da yayınlanmıştır (Polychronidou et al., 2018). Guo ve arkadaşları yaptığı çalışmada MSI alt tiplerinin, daha düşük yaş, derece ve klinik evre, daha iyi hasta sağkalımı ile ilişkili bulmuşlardır (Guo et al., 2022). Bu tür çelişkili sonuçların, tümör dokularında MMRd'nin değerlendirilmesi için kullanılan yöntemlerin çeşitliliğine ve özellikle hastalık evresi ve endometriyal tümör tipine göre incelenen farklı klinik ortamlara bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamıza 50 adet FIGO grade 1 endometrioid tip EK vakası dahil edilmiş olup en küçük hasta yaşı 46, en büyük hasta yaşı 89, olup ortalama hasta yaşı $62,22 \pm 9,33$ ' dir.
- Tümör çapı ortlaması $3.398 \pm 1,39$ cm olup,tümör çapı aralığı 0,6-7 cm aralığında bulundu.
- Çalışmamızda 3 olguda (%6) myometrial invazyon görülmedi. 25 adet olguda (%50) $< \%50$ myometrial invazyon görülmüş olup 22 olguda (%44) $> \%50$ myometrial invazyon görüldü.
- 5 olguda (%10) lenfovasküler invazyon,4 olguda da (%8) lenf nodu metastazı mevcuttu.
- Tanı anında olguların %52'si (n=26) PT1a, %34'ü (n=17) PT1b, %12'si (n=6) PT2, %2'si(n=1) PT3 olarak evrelendirilmiştir.
- Çalışmamızda olguların hiçbirinde immünhistokimyasal olarak POLE ekspresyonu görülmedi.
- P53 için hem boyanma şiddeti hemde yaygınlığını esas alan skorlama kullanıldı. Boyanma şiddeti ve yaygınlığı toplanarak final skor elde edildi. 1'in üzeri puanlar pozitif sayılırken 0 ve 1 puan negatif sayıldı.
- P53 final skor sonuçları ile MMRp/MMRd grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.(p=0,005)
- P53 final skoru negatif olan 21 olgunun hiçbirinde ,MMR proteinlerinden herhangi birinde ekspresyon kaybı izlenmedi.P53 skoru pozitif olan 29 olgunun ise sadece 9 tanesinde(%31) MMR eksikliği görüldü.
- Çalışmamızdaki 50 olgunun %40'ı(n=20) MMRd grubunda ,%60'ı MMRp (N=30) grubunda saptanmıştır.
- MMRd grubunda olan 20 adet olgunun %75'inde (n=15) MLH-1 ve PMS-2 ile ekspresyon kaybı, %15'inde (n=3) MSH-2 ve MSH-6 ile ekspresyon kaybı, %5'inde (n=1) ise sadece PMS-2 ve sadece MSH-6 ile ekspresyon kaybı izlenmiştir.
- MMRd grupta bulunan olgular ile tümör boyutu arasında pozitif yönde düşük-orta derecede korelasyon izlendi.(r=0,334,p=0,018)

- Klinik ve histopatolojik parametlerden yaş ile myometrial invazyon arasında pozitif yönde düşük korelasyon izlendi.($r=0,373,p=0,008$)
- Lenf nodu metastazı ile adneksiyel tutulum arasında orta derecede korelasyon izlendi.($r=0,484,p=0,00$)
- Evre ile myometrial invazyon arasında pozitif yönde kuvvetli korelasyon izlendi.($r=0,818,p=0,00$)
- Evre ve alt uterin segment tutulumu ile pozitif yönde orta derecede,serviks tutulumu ile arasında pozitif yönde iyi derecede korelasyon izlendi.(r değerleri sırasıyla; $r=0,520$ $r=0,664$; p değerleri sırasıyla $p=0,00$ $p=0,00$)
- EKların immunhistokimyasal POLE,p53 ve MMR ekspresyonuna göre alt tiplendirme yapılmasının cerrahinin adjuvan tedavilerin ve hedefe yönelik tedavilerin planlanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.
- İmmünhistokimyasal POLE,P53 ve MMR'nin prognostik verilerle olan ilişkisinin tam olarak aydınlatılabilmesi ve daha doğru ve anlamlı sonuçların çıkması için daha büyük olgu serileri ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- Akhtar, M., al Hyassat, S., Elaiwy, O., Rashid, S., & Al-Nabet, A. D. M. H. (2019). *Classification of Endometrial Carcinoma: New Perspectives Beyond Morphology*. www.anatomicpathology.com.
- Alexa, M., Hasenburg, A., & Battista, M. J. (2021). The TCGA Molecular Classification of Endometrial Cancer and Its Possible Impact on Adjuvant Treatment Decisions. *Cancers*, *13*(6). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13061478>
- Amant2005. (n.d.).
- Apostolou, G., Apostolou, N., Nikolaidou, C., Kavantzas, N., Patsouris, E., & Athanassiadou, P. (2014). Cytodiagnosis of endometrial carcinoma and hyperplasia on imprint smears with additional immunocytochemistry using Ki-67 and p53 biomarkers. *Cytopathology*, *25*(2), 86–94. <https://doi.org/10.1111/CYT.12095>
- Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., Raimondo, D., Santoro, A., Russo, D., Varricchio, S., Casadio, P., Inzani, F., Seracchioli, R., Mollo, A., Mascolo, M., & Zannoni, G. F. (2022a). TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), 11684. <https://doi.org/10.3390/IJMS231911684>
- Arciuolo, D., Travaglino, A., Raffone, A., Raimondo, D., Santoro, A., Russo, D., Varricchio, S., Casadio, P., Inzani, F., Seracchioli, R., Mollo, A., Mascolo, M., & Zannoni, G. F. (2022b). TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(19), 11684. <https://doi.org/10.3390/IJMS231911684>
- Atjimakul, T., Wattanapaisal, P., Suwivat, S., Wanichsuwan, W., & Hanprasertpong, J. (2022). Microsatellite instability and oncological outcomes in Thai patients with endometrial cancer. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2106557>, *42*(7), 3117–3123. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2106557>
- Backes, F. J., Haag, J., Cosgrove, C. M., Suarez, A., Cohn, D. E., & Goodfellow, P. J. (2019). Mismatch repair deficiency identifies patients with high-intermediate-risk (HIR) endometrioid endometrial cancer at the highest risk of recurrence: A prognostic biomarker. *Cancer*, *125*(3), 398–405. <https://doi.org/10.1002/CNCR.31901>
- Binder, P. S., & Mutch, D. G. (2014). Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's Health*, *10*(3), 277–288. https://doi.org/10.2217/WHE.14.13/ASSET/IMAGES/LARGE/10.2217_WHE.14.13-TABLE1.JPEG
- BRAUN, M. M., OVERBEEK-WAGER, E. A., & GRUMBO, R. J. (2016). Diagnosis and Management of Endometrial Cancer. *American Family Physician*, *93*(6), 468–474. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2016/0315/p468.html>
- Carr, C., Son, J., Yao, M., Priyadarshini, A., Marquard, J., Vargas, R., Michener, C., & AlHilli, M. M. (2020). Clinicopathologic characteristics and outcomes of endometrial Cancer patients with mismatch repair deficiency in the era of universal Lynch syndrome screening. *Gynecologic Oncology*, *159*(3), 712–720. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2020.09.039>
- Casas-Arozamena, C., Moiola, C. P., Vilar, A., Bouso, M., Cueva, J., Cabrera, S., Sampayo, V., Arias, E., Abalo, A., García, Á., Lago-Lestón, R. M., Oltra, S., Díaz, E., Ruiz-Bañobre, J., López-López, R., Moreno-Bueno, G., Gil-Moreno, A., Colás, E., Abal, M., & Muínelo-Romay, L. (2023). Noninvasive detection of microsatellite instability in patients with endometrial cancer. *International Journal of Cancer*, *152*(10), 2206–2217. <https://doi.org/10.1002/IJC.34435>

- Casey, L., & Singh, N. (2021). POLE, MMR, and MSI Testing in Endometrial Cancer: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the USCAP 2020 Annual Meeting. *International Journal of Gynecological Pathology*, 40(1), 5–16. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000710>
- Chaowiwatkun, K., Trongwongsa, T., Rodpenpear, N., & Nutthachote, P. (2023). Comparison of Tissue Mismatch Repair Protein Deficiency between Early- and Advanced-Stage Endometrial Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 24(1), 345. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.1.345>
- Chapter 22: *The Female Reproductive System*. (n.d.).
- Dane, C., & Bakir, S. (2019a). The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma. *African Health Sciences*, 19(4), 3235. <https://doi.org/10.4314/AHS.V19I4.47>
- Dane, C., & Bakir, S. (2019b). The effect of myometrial invasion on prognostic factors and survival analysis in endometrial carcinoma. *African Health Sciences*, 19(4), 3235. <https://doi.org/10.4314/AHS.V19I4.47>
- Denschlag, D., & Ulrich, U. A. (2018). Uterine carcinosarcomas - Diagnosis and management. In *Oncology Research and Treatment* (Vol. 41, Issue 11, pp. 675–679). S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000494335>
- Devereaux, K. A., Weiel, J. J., Pors, J., Steiner, D. F., Ho, C., Charu, V., Suarez, C. J., Renz, M., Diver, E., Karam, A., Litkouhi, B., Dorigo, O., Kidd, E. A., Yang, E. J., Folkins, A. K., Longacre, T. A., & Howitt, B. E. (2022). Prospective molecular classification of endometrial carcinomas: institutional implementation, practice, and clinical experience. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 35(5), 688–696. <https://doi.org/10.1038/S41379-021-00963-Y>
- Dinh, A., Sriprasert, I., Williams, A. R., & Archer, D. F. (2015). A review of the endometrial histologic effects of progestins and progesterone receptor modulators in reproductive age women. In *Contraception* (Vol. 91, Issue 5, pp. 360–367). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2015.01.008>
- Egoavil, C., Alenda, C., Castillejo, A., Paya, A., Peiro, G., Sánchez-Heras, A.-B., Castillejo, M.-I., Rojas, E., Barberá, V.-M., Cigüenza, S., Lopez, J.-A., Piñero, O., Román, M.-J., Martínez-Escoriza, J.-C., Guarinos, C., Perez-Carbonell, L., Aranda, F.-I., & Soto, J.-L. (2013). Prevalence of Lynch Syndrome among Patients with Newly Diagnosed Endometrial Cancers. *PLoS ONE*, 8(11), e79737. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0079737>
- Ellis, H. (2005). Anatomy of the uterus. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 6(3), 74–75. <https://doi.org/10.1383/ANES.6.3.74.62222>
- Endometrial Cancer Stages*. (n.d.). Retrieved April 8, 2023, from <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>
- Erdem, O., Erdem, M., Dursun, A., Akyol, G., & Erdem, A. (2003). Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: Comparison with traditional clinicopathologic variables. *International Journal of Gynecological Pathology*, 22(3), 254–260. <https://doi.org/10.1097/01.PGP.0000070850.25718.A5>
- Fadare, O., Gwin, K., Desouki, M. M., Crispens, M. A., Jones, H. W., Khabele, D., Liang, S. X., Zheng, W., Mohammed, K., Hecht, J. L., & Parkash, V. (2013). The Clinicopathologic Significance of p53 and BAF-250a (ARID1A) Expression in Clear Cell Carcinoma of the Endometrium. *Modern Pathology : An Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*, 26(8), 1101–1110. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2013.35>

- Fountzilias, E., Kotoula, V., Pentheroudakis, G., Manousou, K., Polychronidou, G., Vrettou, E., Poullos, C., Papadopoulou, E., Raptou, G., Pectasides, E., Karayannopoulou, G., Chrisafi, S., Papakostas, P., Makatsoris, T., Varthalitis, I., Psyrris, A., Samantas, E., Bobos, M., Christodoulou, C., ... Fountzilias, G. (2019). Prognostic implications of mismatch repair deficiency in patients with nonmetastatic colorectal and endometrial cancer. *ESMO Open*, 4(2), 474. <https://doi.org/10.1136/ESMOOPEN-2018-000474>
- Gatius, S., & Matias-Guiu, X. (2016). Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Modern Pathology*, 29(S1), S45–S58. <https://doi.org/10.1038/MODPATHOL.2015.141>
- Geisler, J. P., Geisler, H. E., Wiemann, M. C., Zhou, Z., Miller, G. A., & Crabtree, W. (1999). *p53 Expression as a Prognostic Indicator of 5-Year Survival in Endometrial Cancer*. <http://www.idealibrary.com>
- Gentry, A., & Pagidas, K. (2020). Assessment of Uterine Anatomy and Implications of Müllerian Disorders and Acquired Uterine Lesions on Fertility. *Textbook of Assisted Reproduction*, 7–20. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2377-9_2
- Guo, Y. e., Liu, Y., Zhang, W., Luo, H., Shu, P., Chen, G., & Li, Y. (2022). The clinicopathological characteristics, prognosis and immune microenvironment mapping in MSI-H/MMR-D endometrial carcinomas. *Discover. Oncology*, 13(1), 12. <https://doi.org/10.1007/S12672-022-00466-5>
- Hazelwood, E., Sanderson, E., Tan, V. Y., Ruth, K. S., Frayling, T. M., Dimou, N., Gunter, M. J., Dossus, L., Newton, C., Ryan, N., Pournaras, D. J., O'Mara, T. A., Davey Smith, G., Martin, R. M., & Yarmolinsky, J. (2022). Identifying molecular mediators of the relationship between body mass index and endometrial cancer risk: a Mendelian randomization analysis. *BMC Medicine*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02322-3>
- Hernández Borrero, L. J., & El-Deiry, W. S. (2021). Tumor suppressor p53: Biology, signaling pathways, and therapeutic targeting. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*, 1876(1), 188556. <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2021.188556>
- Hutt, S., Tailor, A., Ellis, P., Michael, A., Butler-Manuel, S., & Chatterjee, J. (2019). The role of biomarkers in endometrial cancer and hyperplasia: a literature review. *Acta Oncologica*, 58(3), 342–352. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1540886>
- Huvila, J., Pors, J., Thompson, E. F., & Gilks, C. B. (2021). Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. In *Journal of Pathology* (Vol. 253, Issue 4, pp. 355–365). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/path.5608>
- Iitsuka, C., Asami, Y., Hirose, Y., Nagashima, M., Mimura, T., Miyamoto, S., Onuki, M., Ohgiya, Y., Kushima, M., Sekizawa, A., & Matsumoto, K. (2021). Preoperative Magnetic Resonance Imaging versus Intraoperative Frozen Section Diagnosis for Predicting the Deep Myometrial Invasion in Endometrial Cancer: Our Experience and Literature Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 47(9), 3331–3338. <https://doi.org/10.1111/JOG.14891>
- Imboden, S., Nastic, D., Ghaderi, M., Rydberg, F., Rau, T. T., Mueller, M. D., Epstein, E., & Carlson, J. W. (2019). Phenotype of POLE-mutated endometrial cancer. *PLoS ONE*, 14(3). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0214318>
- Jia, M., Jiang, P., Hu, J., Huang, Z., Deng, Y., & Hu, Z. (2021). The optimal cut-off value of immunohistochemical parameter P53 for predicting recurrence of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 153(2), 344–350. <https://doi.org/10.1002/IJGO.13498>
- Jongen, V. H. W. M., Briët, J. M., De Jong, R. A., Joppe, E., Ten Hoor, K. A., Boezen, H. M., Evans, D. B., Hollema, H., Van Der Zee, A. G. J., & Nijman, H. W. (2009).

- Aromatase, cyclooxygenase 2, HER-2/neu, and p53 as prognostic factors in endometrioid endometrial cancer. *International Journal of Gynecological Cancer : Official Journal of the International Gynecological Cancer Society*, 19(4), 670–676. <https://doi.org/10.1111/IGC.0B013E3181A47C25>
- Kanopiene, D., Smailyte, G., Vidugiriene, J., & Bacher, J. (2014a). Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina*, 50(4), 216–221. <https://doi.org/10.1016/J.MEDICI.2014.09.002>
- Kanopiene, D., Smailyte, G., Vidugiriene, J., & Bacher, J. (2014b). Impact of microsatellite instability on survival of endometrial cancer patients. *Medicina (Lithuania)*, 50(4), 216–221. <https://doi.org/10.1016/J.MEDICI.2014.09.002>
- Köbel, M., Ronnett, B. M., Singh, N., Soslow, R. A., Gilks, C. B., & McCluggage, W. G. (2019). Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38(Iss 1 Suppl 1), S123. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000488>
- Kommos, S., McConechy, M. K., Kommos, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., Britton, H., Kommos, F., Grevenkamp, F., Karnezis, A., Yang, W., Lum, A., Krämer, B., Taran, F., Staebler, A., Lax, S., Brucker, S. Y., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., ... Talhouk, A. (2018a). Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of Oncology*, 29(5), 1180–1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
- Kommos, S., McConechy, M. K., Kommos, F., Leung, S., Bunz, A., Magrill, J., Britton, H., Kommos, F., Grevenkamp, F., Karnezis, A., Yang, W., Lum, A., Krämer, B., Taran, F., Staebler, A., Lax, S., Brucker, S. Y., Huntsman, D. G., Gilks, C. B., ... Talhouk, A. (2018b). Final validation of the ProMisE molecular classifier for endometrial carcinoma in a large population-based case series. *Annals of Oncology*, 29(5), 1180–1188. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy058>
- Kurman, R. J., Hedrick, L., Brigitte, E., & Ronnett, M. (n.d.). *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*.
- Kurnit, K. C., Westin, S. N., & Coleman, R. L. (2019). MICROSATELLITE INSTABILITY IN ENDOMETRIAL CANCER: NEW PURPOSE FOR AN OLD TEST. *Cancer*, 125(13), 2154–2163. <https://doi.org/10.1002/CNCR.32058>
- Laban, M., El-Swaify, S. T., Ali, S. H., Refaat, M. A., Sabbour, M., Farrag, N., & Hassanin, A. S. (2022). The Prediction of Recurrence in Low-Risk Endometrial Cancer: Is It Time for a Paradigm Shift in Adjuvant Therapy? *Reproductive Sciences*, 29(4), 1068–1085. <https://doi.org/10.1007/S43032-021-00565-8>
- Łapińska-Szumczyk, S. M., Supernat, A. M., Majewska, H. I., Gulczyński, J., Biernat, W., Wydra, D., & Żaczek, A. J. (2015). Immunohistochemical characterisation of molecular subtypes in endometrial cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(11), 21981. [/pmc/articles/PMC4724016/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2604724016/)
- Lee, J. H. S., Li, J. J. X., Chow, C., Chan, R. C. K., Kwan, J. S. H., Lau, T. S., To, K. F., Yim, S. F., Yeung, S. Y., & Kwong, J. (2021). Long-term survival and clinicopathological implications of dna mismatch repair status in endometrioid endometrial cancers in hong kong chinese women. *Biomedicine*, 9(10). <https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES9101385/S1>
- Liu, F. S. (2007a). Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 46(1), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60102-3](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60102-3)
- Liu, F. S. (2007b). Molecular Carcinogenesis of Endometrial Cancer. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 46(1), 26–32. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(08\)60102-3](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(08)60102-3)

- Makker, V., MacKay, H., Ray-Coquard, I., Levine, D. A., Westin, S. N., Aoki, D., & Oaknin, A. (2021). Endometrial cancer. In *Nature Reviews Disease Primers* (Vol. 7, Issue 1). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8>
- Manchana, T., Ariyasriwatana, C., Triratanachat, S., & Phowthongkum, P. (2021). Lynch Syndrome in Thai Endometrial Cancer Patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention : APJCP*, 22(5), 1477. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2021.22.5.1477>
- Merritt, M. A., & Cramer, D. W. (2010). Molecular Pathogenesis of Endometrial and Ovarian Cancer. *Cancer Biomarkers : Section A of Disease Markers*, 9(0), 287–305. <https://doi.org/10.3233/CBM-2011-0167>
- Moreira, I., Bartosch, C., Teixeira, M., & Ferreira, M. (2022). Molecular Classification of Endometrial Carcinoma: Protocol for a Cohort Study. *JMIR Research Protocols*, 11(8). <https://doi.org/10.2196/34461>
- Nagle, C. M., O'Mara, T. A., Tan, Y., Buchanan, D. D., Obermair, A., Blomfield, P., Quinn, M. A., Webb, P. M., & Spurdle, A. B. (2018). Endometrial cancer risk and survival by tumor MMR status. *Journal of Gynecologic Oncology*, 29(3), 39. <https://doi.org/10.3802/JGO.2018.29.E39>
- Nguyen, T. T., Hachisuga, T., Urabe, R., Kurita, T., Kagami, S., Kawagoe, T., Shimajiri, S., & Nabeshima, K. (2015). Significance of p53 expression in background endometrium in endometrial carcinoma. *Virchows Archiv*, 466(6), 695–702. <https://doi.org/10.1007/S00428-015-1752-5/METRICS>
- Norimatsu, Y., Miyamoto, M., Kobayashi, T. K., Moriya, T., Shimizu, K., Yanoh, K., Tsukayama, C., Miyake, Y., & Ohno, E. (n.d.). *Diagnostic Utility of Phosphatase and Tensin Homolog, b-Catenin, and p53 for Endometrial Carcinoma by Thin-Layer Endometrial Preparations*. <https://doi.org/10.1002/cncr.23495>
- Norimatsu, Y., Miyamoto, M., Kobayashi, T. K., Moriya, T., Shimizu, K., Yanoh, K., Tsukayama, C., Miyake, Y., & Ohno, E. (2008). Diagnostic utility of phosphatase and tensin homolog, β -catenin, and p53 for endometrial carcinoma by thin-layer endometrial preparations. *Cancer Cytopathology*, 114(3), 155–164. <https://doi.org/10.1002/CNCR.23495>
- Pasanen, A., Loukovaara, M., & Bützow, R. (2020). Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Modern Pathology*, 33, 1443–1452. <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0501-8>
- Pina, A., Wolber, R., McAlpine, J. N., Gilks, B., & Kwon, J. S. (2018). Endometrial Cancer Presentation and Outcomes Based on Mismatch Repair Protein Expression From a Population-Based Study. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 28(8), 1624–1630. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001343>
- Polychronidou, G., Kotoula, V., Manousou, K., Kostopoulos, I., Karayannopoulou, G., Vrettou, E., Bobos, M., Raptou, G., Efstratiou, I., Dionysopoulos, D., Chatzopoulos, K., Lakis, S., Chrisafi, S., Tsolakidis, D., Papanikolaou, A., Dombros, N., & Fountzilias, G. (2018). Mismatch repair deficiency and aberrations in the Notch and Hedgehog pathways are of prognostic value in patients with endometrial cancer. *PLoS ONE*, 13(12). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0208221>
- Post, C. C. B., Stelloo, E., Smit, V. T. H. B. M., Ruano, D., Tops, C. M., Vermij, L., Rutten, T. A., Jürgenliemk-Schulz, I. M., Lutgens, L. C. H. W., Jobsen, J. J., Nout, R. A., Crosbie, E. J., Powell, M. E., Mileskin, L., Leary, A., Bessette, P., Putter, H., De Boer, S. M., Horeweg, N., ... Creutzberg, C. L. (2021). Prevalence and Prognosis of Lynch Syndrome and Sporadic Mismatch Repair Deficiency in Endometrial Cancer. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 113(9), 1212. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJAB029>

- Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium*. (2022). www.cap.org/cancerprotocols
- Raffone, A., Travaglino, A., Mascolo, M., Carotenuto, C., Guida, M., Mollo, A., Insabato, L., & Zullo, F. (2020). Histopathological characterization of ProMisE molecular groups of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, *157*(1), 252–259. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.008>
- Ragni, N., Ferrero, S., Prefumo, F., Muschiato, B., Gorlero, F., Gualco, M., & Fulcheri, E. (2005). The association between p53 expression, stage and histological features in endometrial cancer. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, *123*(1), 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.018>
- Ran, X., Hu, T., & Li, Z. (2022). Molecular Classification in Patients With Endometrial Cancer After Fertility-Preserving Treatment: Application of ProMisE Classifier and Combination of Prognostic Evidence. *Frontiers in Oncology*, *12*, 1. <https://doi.org/10.3389/FONC.2022.810631/FULL>
- Randrian, V., Evrard, C., & Tougeron, D. (2021). Microsatellite Instability in Colorectal Cancers: Carcinogenesis, Neo-Antigens, Immuno-Resistance and Emerging Therapies. *Cancers* *2021*, Vol. *13*, Page *3063*, *13*(12), 3063. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13123063>
- Santoro, A., Angelico, G., Travaglino, A., Inzani, F., Arciuolo, D., Valente, M., D'alessandris, N., Scaglione, G., Fiorentino, V., Raffone, A., & Zannoni, G. F. (2021). New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*, *13*(11). <https://doi.org/10.3390/CANCERS13112623>
- Schink, J. C., Rademaker, A. W., Miller, D. S., & Lurain, J. R. (n.d.). *Tumor Size in Endometrial Cancer*.
- Seeger, A., Kölbl, H., Petry, I. B., Gebhard, S., Battista, M. J., Böhm, D., & Steiner, E. (2012). P53 is correlated with low BMI negative progesterone receptor status and recurring disease in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*, *125*(1), 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.12.443>
- Singh, N., Hirschowitz, L., Zaino, R., Alvarado-Cabrero, I., Duggan, M. A., Ali-Fehmi, R., Euscher, E., Hecht, J. L., Horn, L. C., Ioffe, O., Matias-Guiu, X., Glenn McCluggage, W., Mikami, Y., Ordi, J., Parkash, V., Ruhul Quddus, M., Quick, C. M., Staebler, A., Zaloudek, C., ... Oliva, E. (2019). Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International Journal of Gynecological Pathology*, *38*(Iss 1 Suppl 1), S93. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000524>
- Siraj, A. K., Parvathareddy, S. K., Bu, R., Iqbal, K., Siraj, S., Masoodi, T., Concepcion, R. M., Ghazwani, L. O., Albadawi, I., Al-Dayel, F., & Al-Kuraya, K. S. (2019a). Germline POLE and POLD1 proofreading domain mutations in endometrial carcinoma from Middle Eastern region. *Cancer Cell International*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1058-9>
- Siraj, A. K., Parvathareddy, S. K., Bu, R., Iqbal, K., Siraj, S., Masoodi, T., Concepcion, R. M., Ghazwani, L. O., Albadawi, I., Al-Dayel, F., & Al-Kuraya, K. S. (2019b). Germline POLE and POLD1 proofreading domain mutations in endometrial carcinoma from Middle Eastern region. *Cancer Cell International*, *19*(1). <https://doi.org/10.1186/S12935-019-1058-9>
- Solmaz, U., Ekin, A., Mat, E., Dereli, L., Gezer, C., Gökçü, M., Ayaz, D., & Sancı, M. (2016). *ENDOMETRİYUM KANSERİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR CURRENT MANAGEMENT FOR ENDOMETRIAL CANCER*.

- Soslow, R. A., Tornos, C., Park, K. J., Malpica, A., Matias-Guiu, X., Oliva, E., Parkash, V., Carlson, J., Glenn McCluggage, W., & Blake Gilks, C. (2019). Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*, 38(Iss 1 Suppl 1), S64. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000518>
- Spencer, T. E., Dunlap, K. A., & Filant, J. (2012). Comparative developmental biology of the uterus: Insights into mechanisms and developmental disruption. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 354(1–2), 34–53. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2011.09.035>
- Srivastava, V. K. (2002). Replicative enzymes and ageing: importance of DNA polymerase alpha function to the events of cellular ageing. In *Busbee / Ageing Research Reviews* (Vol. 1).
- Stavropoulos, A., Varras, M., Philippou, A., Vasilakaki, T., Varra, V. K., Varra, F. N., Tsavari, A., Lazaris, A. C., & Koutsilieris, M. (2020). Immunohistochemical expression of insulin-like growth factor-1Ec in primary endometrial carcinoma: Association with PTEN, p53 and survivin expression. *Oncology Letters*, 20(6). <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12258>
- Stelloo, E., Jansen, A. M. L., Osse, E. M., Nout, R. A., Creutzberg, C. L., Ruano, D., Church, D. N., Morreau, H., Smit, V. T. H. B. M., van Wezel, T., & Bosse, T. (2017). Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer. *Annals of Oncology*, 28(1), 96–102. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw542>
- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Talhok, A., & McAlpine, J. N. (2016). New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecologic Oncology Research and Practice*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/S40661-016-0035-4>
- Toboni, M. D., Crane, E. K., Brown, J., Shushkevich, A., Chiang, S., Slomovitz, B. M., Levine, D. A., Dowdy, S. C., Klopp, A., Powell, M. A., & Thaker, P. H. (2021). Uterine carcinosarcomas: From pathology to practice. *Gynecologic Oncology*, 162(1), 235–241. <https://doi.org/10.1016/J.YGYNO.2021.05.003>
- Trojano, G., Olivieri, C., Tinelli, R., Damiani, G. R., Pellegrino, A., & Cicinelli, E. (2019). Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis*, 90(4), 405. <https://doi.org/10.23750/ABM.V90I4.7800>
- Turkiye Kanser İstatistikleri 2017_OZETLI*. (n.d.).
- Uharček, P. (2008a). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 34(5), 776–783. <https://doi.org/10.1111/J.1447-0756.2008.00796.X>
- Uharček, P. (2008b). Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 34(5), 776–783. <https://doi.org/10.1111/J.1447-0756.2008.00796.X>
- Urick, M. E., & Bell, D. W. (2019). Clinical Actionability of Molecular Targets in Endometrial Cancer. *Nature Reviews. Cancer*, 19(9), 510. <https://doi.org/10.1038/S41568-019-0177-X>
- Uterus: Anatomy, blood supply, histology, functions | Kenhub*. (n.d.). Retrieved March 25, 2023, from <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-uterus>
- Van Den Heerik, A. S. V. M., Horeweg, N., De Boer, S. M., Bosse, T., & Creutzberg, C. L. (2021). Adjuvant therapy for endometrial cancer in the era of molecular classification:

- radiotherapy, chemoradiation and novel targets for therapy. *International Journal of Gynecological Cancer*, 31(4), 594. <https://doi.org/10.1136/IJGC-2020-001822>
- Vargas, R., Rauh-Hain, J. A., Clemmer, J., Clark, R. M., Goodman, A., Growdon, W. B., Schorge, J. O., Del Carmen, M. G., Horowitz, N. S., & Boruta Ii, D. M. (2014). *Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis* ☆. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.02.011>
- Wang, L., Li, L., Wu, M., & Lang, J. (2020). The prognostic role of peritoneal cytology in stage IA endometrial endometrioid carcinomas. *Current Problems in Cancer*, 44(2), 100514. <https://doi.org/10.1016/J.CURRPROBLCANCER.2019.100514>
- Wilczyński, M., Danielska, J., & Wilczyński, J. (2016). An update of the classical Bokhman's dualistic model of endometrial cancer. *Przegląd Menopauzalny = Menopause Review*, 15(2), 63. <https://doi.org/10.5114/PM.2016.61186>
- World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board, International Agency for Research on Cancer, & World Health Organization. (n.d.). *Female genital tumours*.
- Yang, X., Li, X., Dong, Y., Fan, Y., Cheng, Y., Zhai, L., Zhang, S., Zhou, J., & Wang, J. (2021). Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 1. <https://doi.org/10.3389/FENDO.2021.780769>
- Yen, T. T., Wang, T. L., Fader, A. N., Shih, I. M., & Gaillard, S. (2020a). Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Pathology : Official Journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 39(1), 26. <https://doi.org/10.1097/PGP.0000000000000585>