

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

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
İMMÜNHİSTOKİMYASAL LİPİN-1 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK VERİLERLE
İLİŞKİSİ

DR.OKANCAN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

KONYA-2024

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

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA
İMMÜNHİSTOKİMYASAL LİPİN-1 EKSPRESYONUNUN
DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK VERİLERLE
İLİŞKİSİ

DR.OKANCAN YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. PEMBE OLTULU

KONYA-2024

**NOT: Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi(NEÜ) Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinatörlüğü fonunca 23TU18012 numaralı proje olarak
desteklenmiştir**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini paylaşan ve destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Pembe OLTULU başta olmak üzere, patoloji eğitimimde katkısı olan sayın hocalarım Prof. Dr. Salim Güngör, Prof. Dr. Lema Tavlı, Prof. Dr. Mustafa Cihat Avunduk, Prof. Dr. Hasan Esen, Doç. Dr. Sıdika Fındık, Dr. Öğr. Üy. Fahriye Kılınç ve Dr. Öğr. Üy. Naile Kökbudak'a

Birlikte çalıştığım desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen asistan arkadaşlarıma ve tüm Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji ailesine,

Hayatımın ve eğitimimin her anında yanımda olan, bugünlere gelmemde büyük emek ve özveri gösteren, bu zorlu süreçte her anlamda bana destek olan annem ve babam Süheyla ve Adnan Yılmaz'a

Uzakta da olsa her daim varlığını hissettiğim kardeşim Hakan Yılmaz'a

Tez yazma sürecimde ben maşa başında iken yanımda durup uyuyarak bana büyük moral ve motivasyon veren sevgili kedim Odin Yılmaz'a

Meslektaşım, en büyük destekçim, yol arkadaşım eşim Seda Yılmaz'a

Sonsuz teşekkürler...

ÖZET
Endometrial Karsinomlarda İmmünohistokimyasal
Lipin-1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ve
Prognostik Verilerle İlişkisi

DR.OKANCAN YILMAZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya,2024

Endometrial kanser (EMK), kadınlarda görülen jinekolojik kanserler arasında en yaygın olanlarından biridir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) bünyesindeki Global Kanser Gözlemevi (GCO) tarafından yayımlanan GLOBOCAN 2020 istatistiklerine göre, endometrial kanser dünya genelinde 417.000 yeni tanı ve 97.000 ölümlle, kadınlarda altıncı en sık rastlanan kanser türüdür ve kadın kanserlerinin yaklaşık %4,5'ini temsil etmektedir. Diğer birçok kanser türünün aksine, son yirmi yıl içinde insidans oranlarında düşüş gözlemlenirken, endometrial kanserin insidansı yükselmeye devam etmektedir. Kanser hücreleri, normal hücrelere kıyasla, genellikle metabolik yolları değiştirerek çalışır. Bu, yeni moleküler yapıların üretilmesi ve artan enerji taleplerinin karşılanması amacıyla yapılır. Bu süreç, özellikle metastaz yapabilme ve hızlı büyüme yetenekleri için gerekli olan organellerin üretimini sağlayacak yeni membranların üretilmesi için lipid metabolizmasının yeniden düzenlenmesini içerir. Bu süreç için, yağ asitlerinin ve kolesterolün alımı veya sentezi gerekir. Lipin ailesi olarak bilinen ve üç üyesi bulunan (lipin-1, lipin-2, lipin-3) fosfatidik asit fosfataz (FAF), bu mekanizmada kritik bir role sahiptir. Lipin-1'in enzimatik aktivitesi, hücre farklılaşmasını, inflamasyonu ve otofajiyi içeren çeşitli yolları hızlandırarak karsinogenezis (kansere oluşumu) sürecini tetikler. Bu nedenle, lipinler ve lipid biyosentezini düzenleyen diğer enzimler, geliştirilmekte olan kanser terapilerinde hedeflenmesi muhtemel önemli faktörler arasındadır. Lipin-1 ile alakalı daha önce akciğer, prostat ve meme karsinomlarında çalışmalar mevcut olup lipin-1 inhibitörleri bu tümörlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızda Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda EMK tanısı almış olgular değerlendirildi. Olgulara immünohistokimyasal olarak Lipin-1 boyası uygulandı. Elde edilen veriler klinikopatolojik parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Lipin-1 ile tümör derecesi arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.284$, $p = 0.004$). Lipin-1 ile hasta yaşları arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.020$). Yoğun

boyanan grup en yüksek ortalama yaşa sahiptir. Lipin-1 ile FIGO evresi evresi açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur ($p = 0.032$). Yoğun boyanan grupta daha ileri evreler sık görülmüştür. FIGO evresi ile tümör derecesi arasında güçlü ve istatistiksel olarak çok anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir ($r = 0.693$, $p < 0.001$). FIGO evresi ile lenf nodu metastazı arasında da güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.720$, $p < 0.001$). Tümör derecesi ile lenf nodu metastazı arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.315$, $p = 0.001$). Tümör derecesi ile yaş arasında da orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.380$, $p < 0.001$). Lenf nodu metastazı ile tümörün en uzun çapı arasında düşük düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttur ($r = 0.209$, $p = 0.037$). Lipin-1 ile endometrioid ve seröz tip kanserler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0.305$). Daha önce literatürde EMK ile ilgili çalışma bulamadığımız Lipin-1 molekülü ile EMK anlamlı sonuçlar elde edilmiş olup bu molekülün tedavi aşamasında kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Endometrial kanser, Lipin-1, immünohistokimya, kanser

SUMMARY

Evaluation of Immunohistochemical Lipin-1 Expression in Endometrial Carcinomas and Its Relationship with Prognostic Data

Endometrial cancer is one of the most common gynecological cancers in women. According to GLOBOCAN 2020 statistics published by the Global Cancer Observatory (GCO) within the International Agency for Research on Cancer (IARC), endometrial cancer is the sixth most common cancer type in women, with 417,000 new diagnoses and 97,000 deaths worldwide, representing approximately 4.5% of women's cancers. Unlike many other types of cancer, while incidence rates have decreased over the past two decades, the incidence of endometrial cancer continues to rise. Cancer cells, compared to normal cells, often work by altering metabolic pathways. This is done in order to produce new molecular structures and meet increasing energy demands. This process involves the reorganization of lipid metabolism to produce new membranes that will enable the production of organelles, especially those required for metastasis and rapid growth abilities. This process requires the uptake or synthesis of fatty acids and cholesterol. Phosphatidic acid phosphatase (FAF), known as the lipin family and having three members (lipin-1, lipin-2, lipin-3), has a critical role in this mechanism. The enzymatic activity of Lipin-1 triggers the process of carcinogenesis by accelerating various pathways including cell differentiation, inflammation and autophagy. Therefore, lipins and other enzymes that regulate lipid biosynthesis are among the important factors that are likely to be targeted in cancer therapies being developed. There are previous studies on Lipin-1 in lung, prostate and breast carcinomas, and lipin-1 inhibitors have begun to be used in the treatment of these tumors. In our study, cases diagnosed with endometrial carcinoma at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology were evaluated. Lipin-1 staining was applied to the cases immunohistochemically. The obtained data were compared statistically with clinicopathological parameters. A moderate and statistically significant positive correlation was detected between Lipin-1 and tumor grade ($r = 0.284$, $p = 0.004$). A significant difference was found between Lipin-1 and patient ages ($p = 0.020$). The intensely staining group has the highest mean age. Significant differences were found between groups in terms of lipin-1 and FIGO stage ($p = 0.032$). More advanced stages were common in the intensely staining group. A strong and statistically significant positive correlation was observed between FIGO stage and tumor grade ($r = 0.693$, $p < 0.001$). A strong and statistically significant positive correlation was also found between FIGO stage and lymph node

metastasis ($r = 0.720$, $p < 0.001$). A moderate and statistically significant positive correlation was detected between tumor grade and lymph node metastasis ($r = 0.315$, $p = 0.001$). A moderate and statistically significant positive correlation was also detected between tumor grade and age ($r = 0.380$, $p < 0.001$). There is a low but statistically significant positive correlation between lymph node metastasis and the longest diameter of the tumor ($r = 0.209$, $p = 0.037$). There is no significant difference between groups in terms of Lipin-1 and endometrioid and serous type cancers ($p = 0.305$). Significant results were obtained with the Lipin-1 molecule, which we could not find any studies on endometrial carcinoma in the literature before, and we think that this molecule can be used in the treatment phase.

Key words: Endometrial cancer, Lipin-1, immunohistochemistry, cancer

İÇİNDEKİLER

ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL LİPİN-1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK VERİLERLE İLİŞKİSİ	i
ENDOMETRİAL KARSİNOMLARDA İMMÜNHİSTOKİMYASAL LİPİN-1 EKSPRESYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PROGNOSTİK VERİLERLE İLİŞKİSİ	iii
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	8
2.1.Anatomi	8
2.2.Embriyoloji.....	9
2.3.Histoloji	10
2.4 ENDOMETRİAL KANSER	14
2.4.1.Epidemiyoloji	14
2.4.2.Risk faktörleri	16
2.4.3.Endometrium Kanserlerinde Sınıflandırma.....	17
2.4.4.Histopatoloji	22
2.4.4.1.Endometrioid adenokarsinom.....	22
2.4.4.2.Seröz Karsinom	24
2.4.4.3.Berrak Hücreli Karsinom.....	25
2.4.4.4.Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom.....	26
2.4.4.5.Mikst Adenokarsinom	28
2.4.4.6.Mezonefrik ve Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom	28
2.4.4.7.Skuamöz Hücreli Karsinom.....	29
2.4.4.8.Müsinöz Karsinom,İntestinal Tip	29
2.4.4.9.Karsinosarkom.....	30
2.4.5.Endometrium Kanserlerinde Prognostik Faktörler.....	31
2.4.5.1. Yaş	31
2.4.5.2.Tümör Boyutu	31

2.4.5.3.Histolojik Tip.....	31
2.4.5.4.Histolojik Grade	32
2.4.5.5.Evre.....	32
2.4.5.6.Myometrial İnvazyon	32
2.4.5.7.Lenfovasküler İnvazyon	33
2.4.5.8.Serviks, Adneksler ve Diğer Organların Tutulumu.....	33
2.4.5.9.Peritoneal Sitoloji	34
2.4.5.10.Lenf Nodu Tutulumu	34
2.4.6.Endometrium Kanselerinde Gradeleme	35
2.4.7.Endometrium Kanselerinde Evreleme.....	36
2.4.8.Moleküler Özellikler	42
2.4.9.Endometrium Kanselerinde Tedavi.....	43
2.5.LİPİN-1 ENZİMİ.....	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	50
3.1 Olguların Seçimi ve Hazırlanması.....	50
3.2. İmmunhistokimyasal İnceleme.....	51
3.3 Etik Kurul Onayı	52
3.4 İstatiksel Analiz	52
4.BULGULAR.....	53
5.TARTIŞMA.....	63
6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	69
KAYNAKLAR.....	71

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)	18
Tablo 2.1 (devamı): Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)	19
Tablo 2.2: EMK’larda Grade Sistemi (Matias-Guiu, X. et. al., 2020):	36
Tablo 2.3: Endometriyum Kanserinde AJCC TNM ve FIGO EVRELEMESİ(Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)	38
Tablo 2.3(devam): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)	39, 40, 41,42
Tablo 3.1: İmmünohistokimyasal Lipin-1 Boya Özellikleri	52
Tablo 3.2 : İmmünohistokimyasal Lipin-1 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi (Fan, X. et al., 2018)	52
Tablo 4.1 : Olgu Gruplarının Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması	55
Tablo 4.2 : Olguların İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonucu Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması	57
Tablo 4.3 : İmmünohistokimyasal Boyama, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Birbirileri İle Aralarındaki İlişki	61

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Uterusun Anatomisi (BYJU’S.COM, 2023).....	9
Şekil 2.2 Uterus, proliferatif faz. Hematoksilen, eozin. Küçük büyütme (diFiore’s Atlas Of Histology with functional correlations, 2013).....	12
Şekil 2.3 Uterus sekretuar faz. Hematoksilen eozin boyası. Küçük büyütme (diFiore’s Atlas Of Histology with functional correlations, 2013).....	13
Şekil 2.4: Uterus duvarı: Menstrual faz. Hematoksilen eozin boyası. Küçük büyütme (diFiore’s Atlas Of Histology with functional correlations, 2013).....	14
Şekil 2.5 : Türkiye’deki Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (“TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ - Ministry of Health”)	15
Şekil 2.6 : Endometriyal Karsinomun doğru moleküler kategorizasyonu için POLE dizilimi, MMR ve p53 immünohistokimyasalarının yorumlanmasına yönelik algoritma. (Masood, M. et. al., 2021)	22
Şekil 2.7: Yüksek gradeli uterin seröz karsinomu (Masood, M. et. al., 2021).....	25
Şekil 2.8: Endometriumun berrak hücreli karsinomu (Masood, M. et. al., 2021).	26
Şekil 2.9: Dedifenrasiye karsinom: Bu örnekte, glandüler mimariye sahip düşük dereceli endometrioid karsinom adaları, diskhoheziv 'rabdoid' görünen farklılaşmamış karsinom hücrelerinin yaygın bir popülasyonu da görülmektedir (Masood, M. et. al., 2021).....	27
Şekil 2.10: Mezonefrik benzeri karsinom (Masood, M. et. al., 2021).	29
Şekil 2.11: Gastrik (gastrointestinal) tip EMK (Masood, M. et. al., 2021).....	30
Şekil 2.12: Lipinlerin, endoplazmik retikulumdaki gliserol-3-fosfat yolundaki enzimler olarak ve çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek çekirdekte transkripsiyonel düzenleyiciler olarak dual fonksiyonları (Brohee, L. et. al., 2021).....	49
Şekil 4.1: Endometrioid ve seröz tip EMK’larda myometrial invazyon.....	59
Şekil 4.2: İmmünohistokimyasal Lipin-1’in tümörsüz sahalardaki ekspresyonu.....	60
Şekil 4.3: İmmünohistokimyasal Lipin-1 endometrioid tip EMK’da düşük yoğunlukta (1+) ekspresyonu.....	60

Şekil 4.4: İmmünohistokimyasal Lipin-1'in endometrioid tip EMK Grade 3'de şiddetli yoğunlukta ekspresyonu	
(3+).....	61
Şekil 4.5: İmmünohistokimyasal Lipin-1'in seröz tip EMK'da yoğun ekspresyonu.....	61
Şekil 4.6: İmmünohistokimyasal Lipin-1 ile yaş arasındaki bağlantı.....	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

EMK: Endometrial Kanser

TCGA: Kanser Genom Atlası

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı

GCO: Global Kanser Gözlemevi

FAF: Fosfatidik Asit Fosfataz

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu

GLOBOCAN: Küresel Kanser Gözlem Verisi

ÜNMK: Üçlü negatif meme kanseri

HSK: Hepatoselüler Karsinom

PPARalfa: Peroxisome proliferator-activated receptor-alfa

PGC1: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 alpha

HNF4: Hepatocyte Nuclear Factor 4

CEBPAalfa: CCAAT/enhancer-binding protein alpha

NFATc4: Nuclear Factor of Activated T Cells 4

SREBP1: Sterol Regulatory Element-Binding Protein 1

PI3K: Phosphoinositide-3-kinase

AKT: Protein Kinase B

Rac1: Ras-related C3 Botulinum Toxin Substrate 1

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin

mTORC: Mammalian Target of Rapamycin Complex

RNA: Ribonükleik Asit

miRNA: Mikro Ribonükleik Asit

mRNA: Messenger Ribonükleik Asit

mir584: Micro Ribonükleik Asit 584

YME1L: Yeast Mitochondrial AAA Metalloprotease
IGF-1: İnsülin-like growth factör-1
BRCA: Breast cancer gene
WHO: World Health Organization
POLE: DNA Polimeraz epsilon (Polε)
MMR: Mismatch repair
MMRd: Mismatch repair eksikliği
BGCS: İngiliz Jinekolojik Kanser Derneği
MLH 1: İnsan mutL protein homologu 1
PMS 2: PMS1 homologu 2
MSH 6: MutS protein homologu 6
MSH 2: MutS protein homologu 2
TNM: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
PTEN: Protein tirozin fosfataz ve tensin homoloğu
ARID1A: AT-rich interactive domain-containing protein 1A
CTNNB1: Catenin Beta 1
PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
ERBB2: V-erb-b2 Avian Erythroblastic Leukemia Viral Oncogene Homolog 2
HNF1beta: Hepatocyte Nuclear Factor 1beta
AMACR: Alpha-methylacyl-CoA racemase
NSMP: No Specific Molecular Profile
ICCR: The Indian Council for Cultural Relations
RCPath: Royal College of Pathologist
UICC: The Union for International Cancer Control
EBRT: Pelvik Eksternal Işın Radyoterapisi
LVIN: Lenfovasküler invazyon
PORTEC: Postoperatif Radyasyon Terapisi
GOG: Jinekolojik Onkoloji Grubu
TMB:Tümör Mutasyon Yüğü
CRS:Sitoredüktif Cerrahi
FISH: Fluorescence in situ hybridization
FDA: U.S. Food and Drug Administration
PD-1: Programmed Cell Death Protein 1
ATR: Serine/threonine-protein kin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Endometrial kanser (EMK), uterus iç duvarının kanseri olarak bilinir ve kadınlarda en yaygın görülen jinekolojik tümörler arasındadır. GCO tarafından yayınlanan ve IARC tarafından desteklenen Küresel Kanser Gözlem Verisi (GLOBOCAN) 2020 verilerine göre, endometrial kanser dünya çapında kadınlar arasında altıncı en sık teşhis edilen kanserdir ve yılda 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadın kanserlerinin yaklaşık %4,5'ini oluşturur (Sung et al., 2021). İnsidans oranlarının son yirmi yılda düştüğü diğer birçok kanser türünün aksine, endometrium kanserinin küresel insidansı artmaya devam etmektedir (Hazelwood et al., 2022).

EMK hala morfolojiler baz alınarak sınıflandırılmaktadır. Bokhman'a göre 2 temel alt tip tanımlanmıştır (Jan. V. Bokhman, 1983). Tip 1 tümörler düşük gradeli, östrojen ilişkili, genellikle klinik olarak sessiz endometrioid tümörlerdir. Tip 2 tümörler ise seröz ve berrak hücreli karsinomları içeren, östrojen ile ilişkisiz ve klinik olarak agresif tümörlerdir. Tip I ve tip II sınıflandırması eğitimsel ve epidemiyolojik amaçlar açısından yararlı olmasına rağmen, klinik, patolojik ve moleküler düzeylerde önemli ölçüde benzeşen özellikleri olduğundan tümör sınıflandırması için yararlı değildir. Endometriyal karsinomun mikroskopik tanısı, çoğu durumda, özellikle düşük dereceli tümörler arasında yeniden değerlendirilebilir, ancak örtüşen moleküler özelliklere sahip bir tümör grubu olan yüksek dereceli karsinomların bir alt kümesinde, gözlemciler arası önemli ölçüde değişkenlik vardır (Lien N. Hoang et. al., 2013) (C. Blake Gilks et. al., 2013).

Endometrioid tip tüm EMK'ların %80'ini oluştururken (Joseph T. Rabban et. al., 2019), seröz karsinomların oranı %5-10 civarındadır (Philip B. Clement et. al., 2004). Diğer türler kalan %10'luk kısmı meydana getirmektedir. Endometrioid kanserler genel olarak düşük gradeli (FIGO Grade 1-2) olurken seröz karsinomlar agresif seyirlidir, yüksek gradelidir.

Kanser hücreleri normal dokulara göre sıklıkla değiştirilmiş metabolik yollar kullanırlar (Ferreira, L.M. et. al., 2012). Bunun amacı yeni moleküler bileşenlerini yapmak ve artan enerji ihtiyaçlarını karşılamaktır. Ayrıca diğer bir amaç ise hücrenin büyümesi ve yaşaması için elverişsiz olan kötü bir tümör mikroçevresine dayanabilmektir (Ackerman, D. et al., 2014). En iyi bilinen metabolik modifikasyonlardan biri aerobik glikoz veya Warburg

efektidir (Warburg, O. et al., 1927). Bu sayede hücrelerin glikoz alımı ve bunun laktata dönüşmesi artar. Her ne kadar az enerji veren bir yolak olsa da aerobik glikoz kanser hücreleri için önemlidir. Laktatın kendisi kanserin gelişimi ve sürdürülebilirliği için önemlidir (Payen, V.L. et al, 2016) (Porporato, P.E. et al., 2016). Bu yolağa alternatif yollardan bir diğeri hücrelerin lipid metabolizmasında yeniden programlanmaya giderek özellikle metastaz yapmaları ve hızlı büyümeleri için gerekli olan organellerin yapımı ve yeni membranların üretilmesidir (Snaebjornsson, M.T. et. al., 2020). Bunun için yağ asitleri ve kolesterol alımı ya da sentezine ihtiyaç duyarlar. Kanser hücrelerinin metabolizmasının lipid biyosentezine karşı tekrar düzenlenmesi kanserin saldırganlığını ve nüks riskini artırır (Bensaad K. et. al., 2014) (Sounni N.E. et. al., 2014). Bundan dolayı da birazdan bahsedeceğimiz lipinlerin yanı sıra lipid biyosentezini düzenleyen enzimlerin geliştirilmekte olan kanser tedavileri için hedef alınması son derece olasıdır (Rohrig. F. et. al., 2016). De novo yağ asidi sentezini hedeflemenin, normal hücreleri etkilemeden kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve migrasyonunu baskılamada ve çeşitli kanser türlerinde hücre ölümünü tetiklemede etkili olduğu gösterilmiştir (Beckers, A. et. al., 2007) (De Schrijver, E. et. al., 2003) (Zaidi, N. et. al., 2012). FAF olarak da bilinen, üç üyesi olan lipin ailesi (lipin-1, lipin-2, lipin-3) bu mekanizmada önemli bir yere sahiptir (Donkor, J. et. al., 2007). Lipinler lipid metabolizmasında çift taraflı fonksiyon gösterirler. De novo lipid sentezinde görevli olup aynı zamanda yağ asidi oksidasyonu genlerinin transkripsiyonel koregülatörüdür (Harris, T.E. et. al., 2011). Lipin yağ asidi sentezini fosfatidik asiti defosforile edip diaçilgliserole dönüştürerek katalize eder (Csaki, L.S. et. al., 2013), bundan dolayı hızlı büyüyen hücrelerde membran oluşumunu sağlayan fosfolipidler dahil olmak üzere birçok lipid türünü regüle eder. İnstrinksik fosfatidik asit fosfataz aktivitesi ile ilgili yapılan çalışmalarda Lipin-1'in Lipin 2 ve Lipin 3'e göre daha yüksek kinetik aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. (Donkor, J. et al., 2007). Enzimatik aktivitesi aracılığı ile Lipin-1 karsinogeneze neden olan hücre farklılaşması, inflamasyon ve otofaji gibi kanserin başlaması ve ilermesine neden olan olayları hızlandırır (Chae, M. et al., 2016) (Koh, Y.K. et al., 2008) (Meana, C. et al., 2014). Hatta yakın zamanda çoğu kanser tipinde mevcut olan hücre-matriks adezyonunda görev alan ekstraselüler mekanik sinyallerin lipin-1 enzimi aracılığı ile lipid homeostazını düzenledikleri tespit edilmiştir (Romani, P. et al., 2019). Çekirdekte, Lipin-1 lipid homeostazında rol oynayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen çeşitli transkripsiyonel faktörlerle etkileşime girer. Lipin-1, kendisi pozitif bir düzenleyici döngü oluşturan PGC1-alfa'nın hedef geni olurken, PPARalfa ve PGC1-alfa aktivitesini artırabilir (Finck, B.N. et al., 2006). Doğrudan veya dolaylı etkileşimler yoluyla Lipin-1'in ayrıca PPARalfa, HNF-4

ve CEBPAalfa'yı pozitif, NFATc4 ve SREBP1'i negatif olarak düzenlediği bildirilmiştir (Donkor, J. et al., 2009). İnsan dışındaki türlerde lipinin, memelilerdeki tümörlerin kontrolüyle ilgili yolları etkileyen, lipid biyosentezinin ana düzenleyicisi olduğu da tespit edilmiştir. *Caenorhabditis elegans*'ta Lipin-1, çoklu doymamış yağ asitleri ekspresyonunu koruyarak yaşam süresi kontrolünde yer alırken, *Drosophila*'da lipinin, yağ asidi beta oksidasyonunun yanı sıra PI3K-Akt yolunu da düzenlediği rapor edilmiştir (Jung, Y. et al., 2020). Dolayısıyla lipid homeostazındaki merkezi rolü nedeniyle Lipin-1'in yakın zamanda kanser ilerlemesinin düzenleyicisi olarak tanımlanması şaşırtıcı değildir.

Lipin-1'in kanser ilerlemesi için önemli olabileceği hakkındaki ilk ipucu, Brohee ve ark. tarafından insan prostat adenokarsinoma hücrelerinde yapılan bir transkriptomik analizde rapor edildi. Bu çalışma, lipin-1'in küçük RhoGTPaz Rac1 tarafından düzenlendiğini gösterdi. Rac1'in genellikle kanserlerde aşırı eksprese veya aşırı aktive edildiği göz önüne alındığında, lipin-1'in tümör biyolojisinde bir rol oynayabileceği hipotezi ortaya atıldı. Lipin-1'in kanser biyolojisindeki rolü, birkaç kanser hücre hattında ve yüksek dereceli prostat adenokarsinomlarında aşırı ekspresyonu ile de öne çıktı. Lipin-1'in inaktive edilmesiyle otofajinin arttığı, prostat ve meme kanseri hücrelerinin çoğalma ve göçünü güçlü bir şekilde baskıladığı, ancak normal hücreleri etkilemediği modellerde kanser agresivitesiyle ilişkilendiği gösterildi. Lipin-1'in inaktivasyonu veya FAF aktivitesinin propranolol ile inhibe edilmesi ile yapılan deneyler, bu durumun meme ve prostat kanseri hücrelerini rapamisin tarafından mTORC1'in inhibisyonuna duyarlı hale getirdiğini ortaya koydu. Bu, lipin-1'in kanser tedavileri için potansiyel bir hedef olabileceğini destekleyen deneysel kanıtlar sağladı (Brohee, L. Et al., 2015). Lipin-1'in aşırı ekspresyonunun prostat kanseri ve diğer kanser tiplerinde, özellikle üçlü negatif meme kanseri (ÜNMK) ve akciğer adenokarsinomlarında, kötü bir prognozla ilişkilendirildiği gözlemlenmiştir (Fan, X. et al., 2018) (He, J. et al., 2017) (Santuario-Facio, S.K. et al., 2017)). Lipin-1'in ÜNMK ile ÜNMK olmayan tümörleri karşılaştıran bir çalışmada ÜNMK için gen ifadesi imzasının bir parçası olduğu belirlendi. Son zamanlarda lipin-1 ve p53 tümör baskılayıcı geninin ekspresyonları arasında negatif bir korelasyon kuruldu; bu da p53'ün kanser ilerlemesi sırasında lipin-1'in transkripsiyonel düzenlemesinde bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir (Dinarvand, N. et al., 2020).

miRNAs, küçük, kodlama yapmayan RNA'lar olup hücrel işlevleri, metabolizma dahil olmak üzere, hedef mRNA'lar ile etkileşime girerek düzenleyebilir. Zhao ve ark.,

mir451a'nın hepatoselüler karsinom (HSK) üzerinde tümör supresör olarak işlev görebileceğini gözlemlemiş olup veritabanı analizleri aracılığıyla, lipin-1 mRNA'sını mir451a'nın hedefi olarak tanımladılar ve mir451a'nın lipin-1'i endotelial ve HSK hücrelerinde etkisizleştirerek anti-tümöral etkisini gösterdiler (Zhao, S. et al., 2019). Benzer şekilde, Yang ve Ma, mir584'ün over kanseri ilerlemesini lipin-1'i hedef alarak düzenlediğini bildirdi. Over kanserinde, mir584 ve lipin-1'in ekspresyonu zıt yönlü çalışır ve mir584'ün sayısının azalması lipin-1 ekspresyonunu artırır. Bu da tümörögenезle sonuçlanır. Ayrıca, düşük mir584 seviyelerinin artmış metastaz ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Yang, L. et al., 2020).

mTORC1, büyümeyi düzenleyen bir anahtar düzenleyici olarak bilinir ve sinyal yolunun aşırı aktive edilmesi birçok kanser türü için kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. mTORC1, lipin-1'i birden farklı yerde fosforile edebilir. Bu ardışık fosforilasyonlar, lipin-1'i endoplazmik retikulum zarına yönlendirir, bu da altta yatan substrata olan yakınlığı nedeniyle FAF aktivitesini artırır ve kanser büyümesini teşvik eder (Peterson, T.R. et al., 2011). mTORC1 tarafından kontrol edilen lipin-1 aktivitesinin modülasyonu, mitokondri dinamiklerini etkiler ve bu da kanseri düzenler. Kanser hücrelerinin değişen mikroçevrelerine uyum sağlamak için gereken metabolik esneklik, mitokondriyenin yeniden programlanması tarafından sağlanır. MacVicar ve ark. göstermiştir ki mitokondriyi yeniden şekillendiren YME1L proteazı, mTORC1 kontrolündeki lipin-1 enzimatik aktivitesinden etkilenir (MacVicar, T. et al., 2019). Bu mTORC1–lipin-1–YME1L bağımlı mitokondriyenin yeniden şekillendirmesi, pankreatik duktal adenokarsinom gelişimini destekler. Bu çalışmaların da gösterdiği gibi lipin-1 kanser hücrelerinin metabolizmasını düzenleyen temel hücrel sinyal yollarında merkezi bir düğümdür.

Lipin-1, makrofaj aktivitesi için esansiyel bir proteindir, çünkü bu hücrelerin fonksiyonlarını tam olarak yerine getirebilmek ve dokuların etkili bir şekilde yeniden yapılanmasına katkıda bulunabilmek için lipid katabolizması ve anabolizması sıkı bir şekilde düzenlenmelidir. Lipin-1'in bu dengeyi sürdürebilmesi için bu hücrelerde ko-transkripsiyonel fonksiyonu gereklidir. Lipin-1'in etkisizleştirilmesi durumunda makrofaj aktivitesi azalır (Schilke, R.M. et al., 2020).

Kronik inflamasyon, birçok kanser türünün başlangıcının ve ilerlemesinin temelidir, bunlar arasında kolon kanseri de bulunmaktadır. Anti-inflamatuar tedavilerin kullanımı, kanser gelişme riskini azaltabilir ve geleneksel tedavilerin sonuçlarını iyileştirebilir (Hou, J.

et al., 2021) (Wang, K. et al., 2015). Bu bağlamda, lipin-1, makrofajların pro-inflamatuar uyarıcılara karşı tepkisini, enzimatik aktivitesine bağlı ve bağımsız olarak düzenleyebilir.

Pro-tümörijenik sistemik inflamasyona sahip hayvan modellerinde, lipin-1 eksikliğinin pro-inflamatuar moleküllerin aşırı ekspresyonundan kaynaklanan hasarı azalttığı gösterilmiştir (Chandran, S. et. al., 2020) (Meana, C. et. al., 2014) (Vozenilek, A.E. et. al., 2018). Meana ve ark.ları, konak lipin-1'in kolon kanserinin gelişimindeki potansiyel rolünü araştırmış olup colitis ile ilişkilendirilmiş tümörlerin bir modelinde, lipin-1 eksikliği olan hayvanların, kontrol grubundaki akrabalarına göre daha az ve daha küçük tümörler geliştirdiğini gösterdiler. Araştırmacılar ayrıca lipin-1 eksik farelerin tümörlerinde M1 tipi aktivasyonun ve makrofaj infiltrasyonunun azaldığını gözlemledi. Wild tip makrofajların lipin-1 eksik farelere greft edilmesi veya pro-inflamatuar interleukin 23 ile tedavi edilmesi, kolitis yükünü artırdı. Son olarak, birkaç klinik veri setinin analizi, yüksek lipin-1 ekspresyonunun pro-inflamatuar sitokinlerin ekspresyonu ile ilişkili olduğunu ve kolon kanserinin iki alt tipinde daha kötü prognoz ile korelasyon gösterdiğini doğruladı (Meana, C. et al., 2018). Ancak, vurgulanmalıdır ki lipin-1 sadece pro-inflamatuar makrofaj yanıtlarına katkıda bulunmakla kalmaz, aynı zamanda pro-çözümlerine de katılır. Bunu da özellikle transkripsiyonel çekirdek düzenleyici aktivitesi aracılığıyla gerçekleştirir (Schilke R. M., et al., 2020). Bu, lipin-1 aktivitelerini seçici olarak hedeflemenin, sadece lipin-1'in toplam seviyelerini değiştirmekten daha iyi sonuçlar doğurabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışmalar bir araya getirildiğinde, lipin-1'in konak hücrelerde kanser oluşması ve ilerlemesi için oynayabileceği kilit rol açıkça görülmektedir. Ancak, konak lipin-1'in yanı sıra konak lipin-2 ve lipin-3'ün tümör mikroçevresini nasıl değiştirebileceğini tam olarak anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Giderek artan sayıda çalışma, kanser tedavisini iyileştirmeyi ve kanser nüksüne yol açan edinilmiş dirençleri aşmayı amaçlamaktadır. Örneğin, çeşitli kanser türlerinde aşırı aktive olan PI3K/AKT/mTOR yolu inhibe etmeye yönelik büyük çaba harcanmıştır. Rapamisin aracılığıyla mTORC1'in inhibe edilmesi bazı malignitelerde başarılı olmuştur (Kwitkowski, V.E. et al., 2010) (Motzer, R.J. et al., 2008). Ancak birçok kanser türünde, negatif geri bildirim döngülerinin kaybı nedeniyle mTORC2 tarafından AKT'nin yeniden aktive edilmesiyle sınırlı etkilere sahiptir (Fang, Z. et al., 2012). Kanser hücrelerinde lipin-1'in inhibisyonu AKT ve S6 protein aktivasyonunu azalttığından, mantıklı bir sonraki adım, rapamisin tedavisi ile lipin-1'in inaktive edilmesi veya farmakolojik inhibisyonu ile

birleştirmek oldu. Her iki strateji de prostat ve meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmede rapamisin tedavisi ile sinerji oluşturdu, bu da lipin-1'in hedeflenmesinin bir yardımcı tedavi olarak kullanılabileceği hipotezini doğruladı (Brohee, L. et. al., 2015).

Başka bir yaklaşım, PI3K'yi hedeflemektedir, ancak belirli PI3K inhibitörlerinin kanser hücrelerine olan sitotoksitesisi oldukça zayıftır. Etkinliğini artırmak için Saijo ve ark.ları yeni bir çift histon deasetilaz (HDAC)/PI3K inhibitörü (FK-A11) geliştirdiler, ancak yine de in vivo başarılı olamadılar (Saijo, K. et. al., 2017). Çift inhibitörleri ile birlikte kullanılmak üzere yenilikçi bir yardımcı tedaviyi tanımlamak amacıyla, Imai ve ark.ları bir takip çalışmasında yüksek-verim tarama gerçekleştirdi. Bu yaklaşımı kullanarak, lipin-1'in inhibisyonunun FK-A11'in sitotoksitesisini hem in vitro hem de in vivo olarak artırdığını buldular (Imai, H. et. al., 2021).

Otofaji, kemoterapi sırasında tetiklendiği bilinen ve genellikle tedavilere dirençte katkıda bulunan bir süreçtir (Thorburn, A. et al., 2021). Örneğin, hücreler otofajiyi aktive ederek cisplatin gibi ilaçların sitotoksik etkisinden kaçınabilirler. Fan ve ark.ları, akciğer adenokarsinoma hücrelerinde lipin-1'in inaktive edilmesinin otofaji başlatımını artırdığını, ancak fonksiyonel otolizozomların oluşumunu bozduğunu gözlemlediler. Bu nedenle, lipin-1'in inhibisyonunu cisplatin tedavisiyle birleştirdiler ve lipin-1'in inaktive edilmesinin bu kanser hücrelerini otofajini akışını bozarak cisplatin tedavisine duyarlı hale getirdiğini gözlemlediler (Fan, X. et al., 2018).

Son zamanlarda, CZ415 adlı yeni bir mTOR'un farmakolojik inhibitörü rapor edildi; bu, birkaç kanser türünde potent anti-tümör özelliklere sahiptir ve etkilerini serviks kanseri modellerinde lipin-1'in inhibisyonu aracılığıyla iletmektedir (Zhang, J. et al., 2021). CZ415'in mTOR ekseninde lipin-1 aktivitesini nasıl inhibe ettiğini daha iyi anlamak için daha fazla çalışma gereklidir, ancak bu çalışma, lipin-1'in kanser tedavilerinde, tek başına veya zaten belirlenmiş tedavilerle kombinasyon halinde, yüksek potansiyele sahip olduğunu bir kez daha doğrulamaktadır.

Propranolol, onkolojide en çok çalışılan farklı kullanım amaçları olan ilaçlardan biridir. İlk olarak bir β -adrenerjik inhibitör olarak geliştirilmiş daha sonra lipinlerin FAF aktivitesinin güçlü bir inhibitörü olduğu gösterilmiştir (Jamal, Z. et. al., 1991). Propranolol, çeşitli hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ve minimal toksisiteye sahip bir ilaçtır. Meme ve prostat kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanserin tedavisi için tek

başına veya kombinasyon halinde değerlendirilmiştir (Pantziarka, P. et. al., 2018). Kombine tedavide, vinblastin, doksorubisin, cisplatin ve metformin gibi kemoterapötik ajanların sitotoksik etkisini artırabilir (Chaudhary, K. R. et al., 2019) (Pasquier, E. et al., 2016). Lipinlerin FAF aktivitesini inhibe ederek, propranolol lizozom ve otofagozom birleşimini engeller, bu da olgunlaşmamış otofagozomların büyük bir birikimine ve genel olarak otofajinin bloke olmasına neden olur (Farah, B.L. et al., 2014). Bazı ilaçların terapötik etkileri, kanser hücrelerini apoptoz ve ölümden koruyan hayatta kalma otofajilerinin indüksiyonu tarafından sınırlıdır. Propranolol'ün bu tür ilaçlarla, örneğin glikoliz inhibitörü 2-deoksi-d-glukoz veya açlık koşullarıyla bir araya getirilmesi, erken otofagozomların dramatik bir birikimine neden olur. Bu otofajinin engellenmesi, kanser terapisinde yaygın olarak kullanılan ve oldukça etkili olan endoplazmik retikulum stresinin kötüleşmesine yol açar (Schonthal, A.H. et. al., 2013). Brohee ve ark. bu çoklu streslerin kanser hücrelerinde metabolik bir felakete neden olduğunu göstermiş olup; bu felaketin hücrelerin adaptasyon kapasitelerini tehlikeye attığını ve nihayetinde in vitro kanser hücresi ölümüne ve in vivo tümör büyümesinin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir (Brohee, L. et. al., 2018). Benzer sonuçlar, propranolol'ün glikoliz inhibitörü olan diğer bir madde olan dikloroasetat ile birleştirilerek Lucido ve ark.ları tarafından bildirilmiştir (Lucido, C.T. et al., 2018). Ayrıca, propranolol tarafından otofajinin bozulmasının, cisplatinin sitotoksik etkisini akciğer kanseri modellerinde artırdığı da rapor edilmiştir (Fan, X. et. al., 2018). Bu da propranolol'ün, kanser olmayan dokularda oldukça toksik olan diğer otofaji inhibitörleri için ilginç bir alternatif olma potansiyelini vurgular (Farrow, J.M. et. al., 2014). Bu temelde, propranolol'ün normal dokularda neredeyse hiç etkisi olmayan yeni kombinasyon tedavilerini tanımlamak için son derece umut verici bir aday olduğu açıktır.

Son çalışmaların da gösterdiği gibi Lipin-1 normal hücreleri etkilemeyip bazı kanser hücre tiplerini efektif bir şekilde etkileyen, inhibisyonu ile kanser tedavilerinde rol alan önemli bir ajandır. Ancak çeşitli kanser türlerinin progresyonundaki etkisini anlamak önemlidir. Literatürde Lipin-1 yolları büyük ölçüde anlatılmış olup kanser biyolojisindeki bu önemli yapı ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Yapılan araştırmalar meme, prostat, kolon ve akciğer karsinomları ile ilgili olup endometrium karsinomlarında daha önce lipin-1 ekspresyonu çalışılmamıştır. Tedavi ise sadece meme ve prostat karsinomlarında denenmiştir. Anlaşıldığı gibi Lipin-1 yeni nesil hedefe dönük kanser tedavisinde hedeflerden biri olabilir. Çalışmamızda endometrium karsinomlarındaki Lipin-1 ekspresyonunu patolojik prognostik verilerle karşılaştırıp ilk verileri elde etmeyi amaçlıyoruz. Meme ve

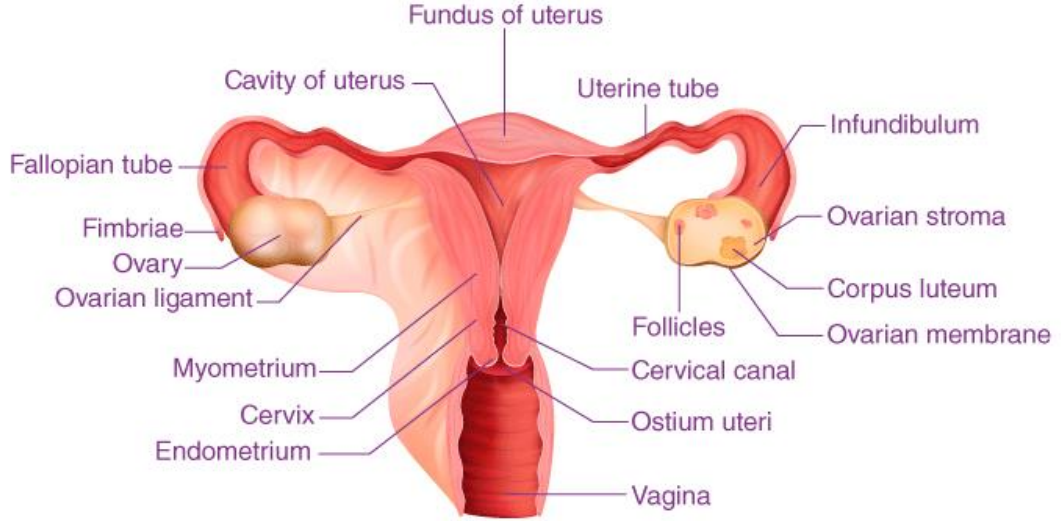
prostat karsinomları tedavisinde artık adjuvan olarak verilen Lipin-1'in endometrium karsinomlarında da kullanılabilmesi için yapılacak çalışmalara bir ön hazırlık sağlamayı düşünüyoruz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Anatomi

Çocuksuz kadınlarda, uterus yaklaşık 8 cm uzunluğunda, fundus düzeyinde 5 cm genişliğinde ve 2.5 cm kalınlığındadır; çoğu 40 ile 100 g arasında ağırlığa sahiptir. Çoklu gebelik uterusu, artan uzunluk ve artan doğum sayısı ile birlikte artan ağırlığa sahip olarak daha büyüktür. İnternal os, fibromusküler bir bağlantı noktası, kaslı uterin korpusu fibroz serviksinden ayırır. Uterin korpus, fundus, gövde ve isthmus olmak üzere üçe ayrılır. Fundus, tuba uterinaların ağızlarından yukarısındaki uterus kısmını ve isthmus alt uterin segmenti temsil eder. Uterus, rektum (arkada) ve mesane (önde) arasında yer alır; round ile utero-ovaryan ligamentler tarafından desteklenir ve pelvik periton ile kaplıdır.

Endometrium, altta yatan myometriyumun radyal arterlerinden kaynaklanan bol miktarda vasküler kaynağa sahiptir. Bu arterler düzenli aralıklarla endometriumu penetre eder ve bazal arterleri oluşturur, bunlar da yatay ve dikey dallara ayrılır; ilki endometriyal bazalis'e, ikincisi ise üstteki fonksiyonel tabakaya kan akışı sağlar. Fonksiyonel tabakadaki endometrial damarlara spiral arterler denir. Bunların gelişimi, dallanmaları, endometrial yüzeye yakın dallanmaları, yüzey altındaki epitelyal prekapiller sistemle bağlantıları, menstrüasyon döngüsü sırasındaki aşırı kıvrılma, ovaryan steroid hormonları ve prostaglandinlerden etkilenir. Endometrial arterler ile myometrial arterler arasında ayırıcı bir özellik bazal tabaka dışındaki endometrial arterler de subendotelyal elastik dokunun bulunmaması ve myometrial arterlerde bulunmasıdır. Damarlar ve lenfatikler sırasıyla endometriyal arterler ve bezlerle yakından ilişkilidir. Uterus lenfatikleri subserozal uterin pleksuslardan pelvik ve para-aortik lenf düğümlerine boşalır. (Blaustein's Pathology of Female Genital Tract, 2019)



Şekil 2.1 :Uterusun anatomisi (BYJU’S.COM, 2023)

2.2.Embriyoloji

Endometriyum ve myometriyum, mezodermal kökenli dokulardır ve müllerian (paramesonephric) kanallarının sekizinci ve dokuzuncu postovulatar haftaları arasında birleşmesiyle oluşurlar. Serviks de benzer bir şekilde müllerian kökenlidir. Ektoserviksin ve vajinanın üst iki üçte birlik kısmının (müllerian vajina olarak bilinir) skuamöz epitel ile kaplı olduğu, alt üçte birlik kısmının ise ürogenital sinüsten gelişen skuamöz epitel ile kaplı olduğu (sinüs vajina olarak adlandırılır) bilinmektedir. Endoservikal bez epitelinin müllerian kökenli olduğu ise daha yakın zamanlarda ortaya konmuştur. Gebeliğin yirminci haftasına kadar endometriyum, kalın bir fibroblastik stroma ile desteklenen ve üzeri tek sütunlu epitel ile kaplıdır. Yirminci haftadan sonra, yüzey epitel tabakası stromaya doğru çökerek, myometriyumun altına uzanan glandüler yapılar oluşturur. Uterus, uterin korpus ve uterin serviksten oluşur ve doğumda ortalama 4 cm uzunluğundadır. Bu dönemde, serviks uterusun büyük bir kısmını oluşturur. Endometriyumun kalınlığı 0.5 mm'den azdır ve yüzey ile bezler, proliferatif veya sekretuar aktivite göstermeyen, düşük sütunlu ya da küboidal epitle kaplıdır; bu durum postmenopozal kadınların inaktif endometriyumuna benzer. Prepubertal dönemde, endometriyum pasiftir ve serviks, uterusun büyük bir kısmını oluşturmaya devam eder. Üreme yılları boyunca, bir kadının uterusunun boyutları ve ağırlığı doğuma bağlı olarak önemli ölçüde değişebilir (Blaustein's Pathology of Female Genital Tract, 2019).

2.3.Histoloji

Normal bir menstrüasyon siklusu süresince, endometriyum ovaryum fonksiyonlarına bağlı olarak ardışık değişimler sergiler. Gebe olmayan bir uterus içindeki bu döngüsel aktiviteler üç net fazda incelenir: Proliferatif (foliküler) faz, sekretuar (luteal) faz ve menstrüasyon fazı. Uterus duvarı içten dışa doğru üç katmanlıdır: içte endometriyum, ortada myometriyum adı verilen kas tabakası ve dışta seröz zar olan perimetriyum. Endometriyum, myometriyuma yakın dar ve derin bazal tabaka ile üzerinde, uterus boşluğuna doğru genişleyen fonksiyonel tabaka olmak üzere iki bölüme ayrılır.

Endometriyumun yüzeyi, kalın bir lamina propria ile desteklenen basit prizmatik epitel tarafından kaplanır. Yüzey epiteli, çok sayıda uzun, tübüler uterus bezlerini oluşturmak için lamina propria'nın bağ dokusuna yayılır. Uterus bezleri, endometriyumun yüzeyel kısmında genellikle düz bir konumda yer alırken, myometriyuma daha yakın derin bölgelerde dallanabilir. Kesitlerde birçok uterus bezi görülebilir.

Proliferatif faz boyunca, spiral arterler endometriyumun derin bölgelerinde yer alır ve bu fazda endometriyumun venler ve kılcal damarlar içeren yüzeyel üçüncü katmanına yayılmazlar. Endometriyumun lamina propria'sı mezenşim dokusuna benzer ve retikulum ile ince kollajen lif ağı içinde uzantıları olan fibroblastlar içerir. Bazal tabakadaki bağ dokusu daha yoğun ve koyu renklidir.

Endometriyum, altındaki damar zengini myometriyuma sıkıca bağlıdır ve bu tabaka, ince interstisyel bağ dokusu lifleriyle ayrılmış yoğun düz kas demetlerinden oluşur. Kas demetleri farklı kesitlerde görülebilir.

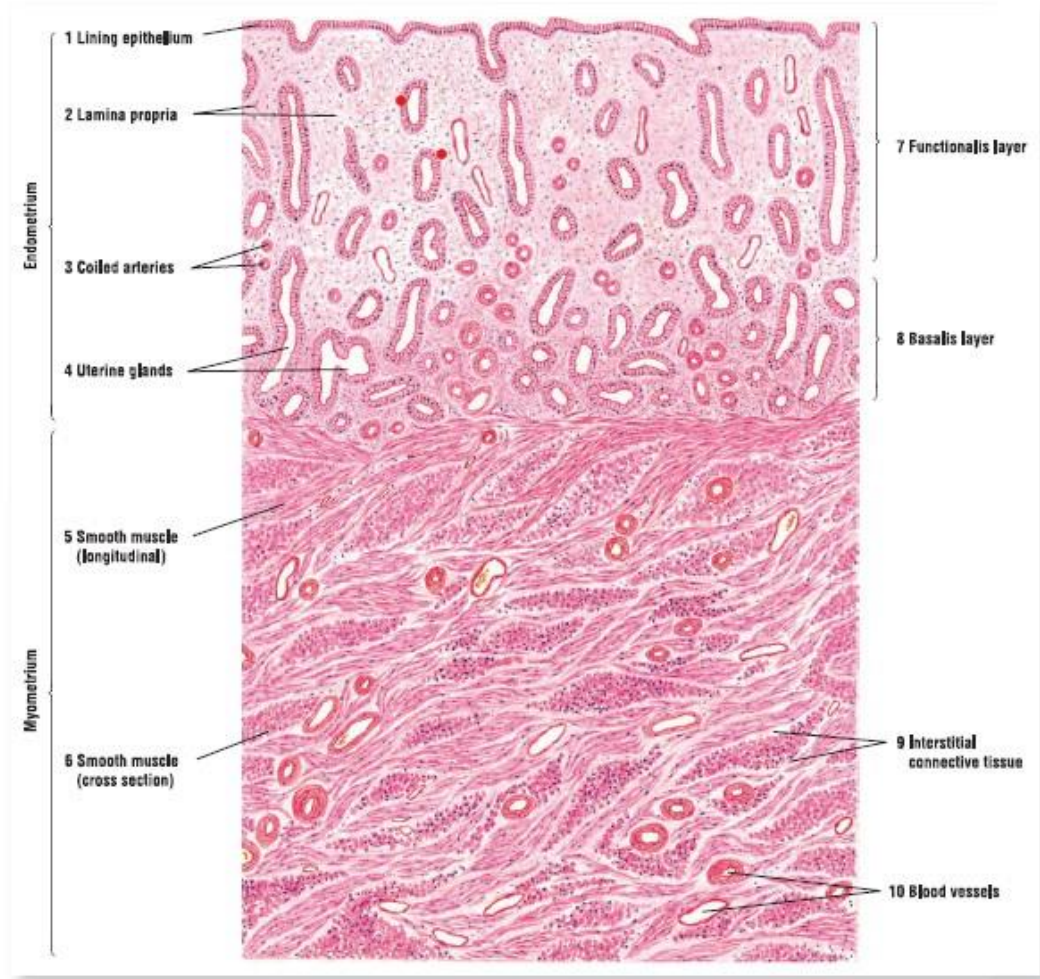
Menstrüasyon döngüsünün sekretuar fazında, endometriyumun fonksiyonel ve bazal tabakaları, lamina propriyadaki ödemin ve bezlerin sekresyon artışının etkisiyle kalınlaşır. Uterus bezlerinin lümenleri genişler ve karbonhidrattan zengin salgı ile dolup kıvrımlı bir yapı kazanır. Spiral arterler, endometriyumun üst kısımlarına yayılarak duvarlarının kalınlaşmasıyla belirginleşir.

Luteal ve sekresyon fazlarında, yüzey prizmatik epiteli ile lamina propriyadaki uterus bezlerindeki değişiklikler, endometriyumun fonksiyonel tabakasına özgüdür. Bazal tabakada minimal değişiklikler görülür ve bu tabakanın altındaki kalıcı myometriyum, çeşitli yönlerde düzenlenmiş düz kas demetlerinden oluşur.

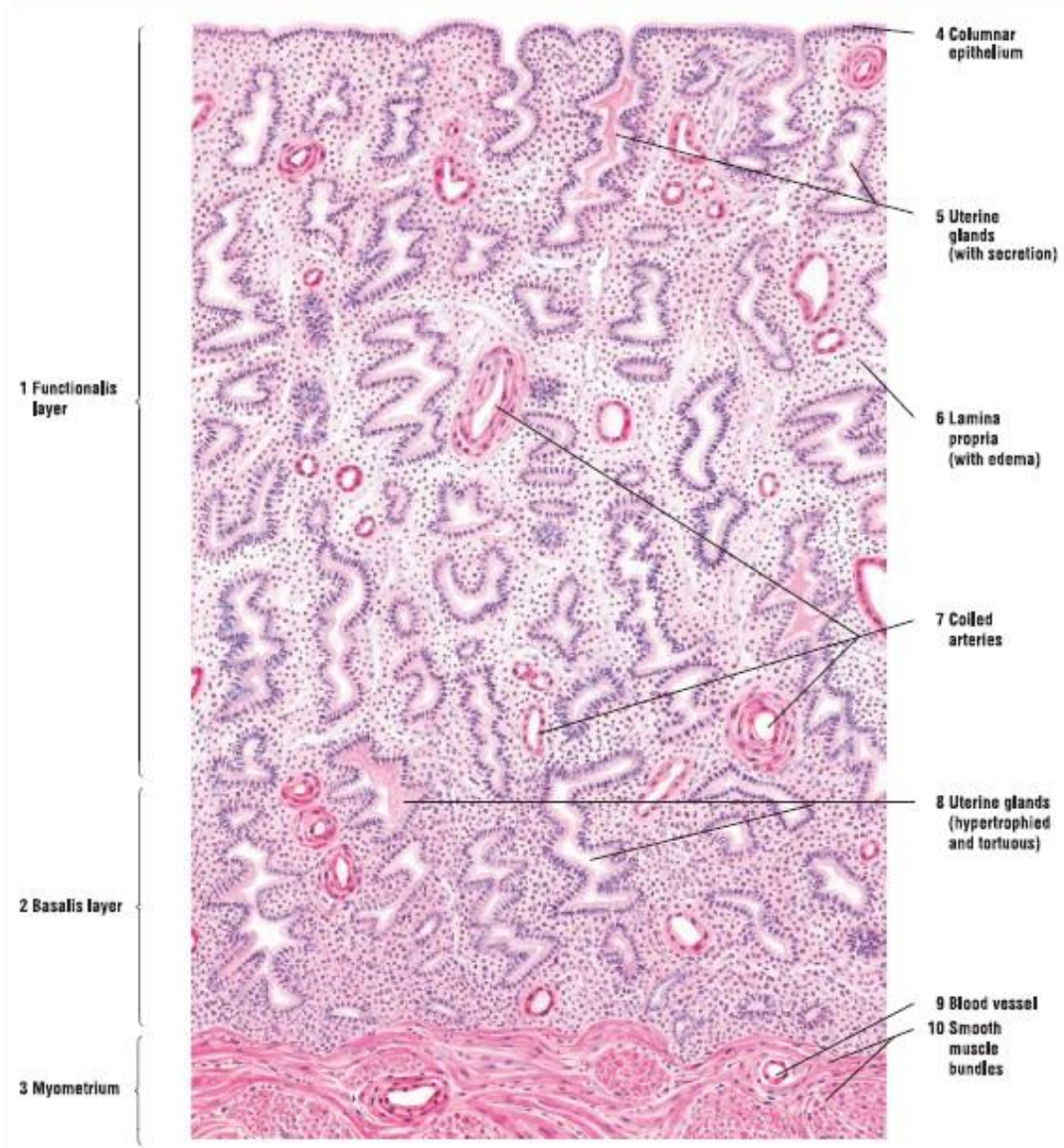
Her menstrüasyon döngüsünde, fonksiyonel tabakadaki endometriyum atılır. Bu atılan doku, dağılmış stroma, kan pıhtıları ve uterus bezlerini içerir. Bazı sağlam bezlerin lümeni kanla dolabilir. Endometriyumun daha derin tabakaları ve bazal tabaka, menstrüasyon sırasında sağlam kalır.

Fonksiyonel tabakadaki endometriyum stroması, yırtılan ve parçalanan kan damarlarından sızan eritrosit agregasyonlarını içerir. Ayrıca, endometriyum stromasında lenfosit ve nötrofillerin hafif yayılımı görülür.

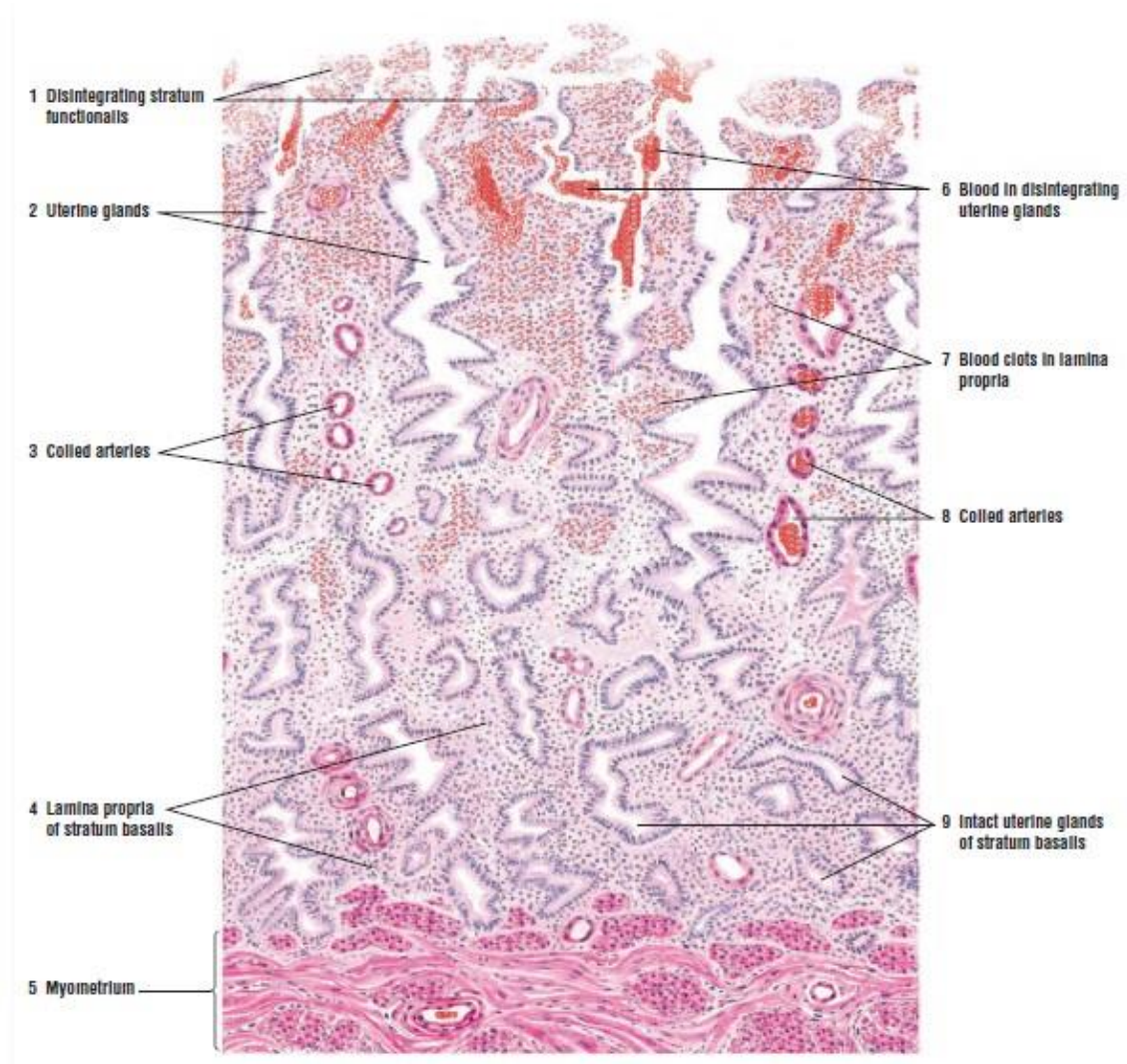
Endometriyumun bazal tabakası, bu faz boyunca genellikle etkilenmez. Spiral arterlerin yüzeyel kısımları nekrotikleşirken, daha derin bölümleri sağlam kalır (diFiore's Atlas Of Histology with functional correlations, 2013).



Şekil 2.2 Uterus, proliferatif faz. Hematoksilen, eozin. Küçük büyütme (diFiore's Atlas Of Histology with functional correlations, 2013)



Şekil 2.3 Uterus sekretuar faz. Hematoksilen eozin boyası. Küçük büyütme (diFiore's Atlas Of Histology with functional correlations, 2013)

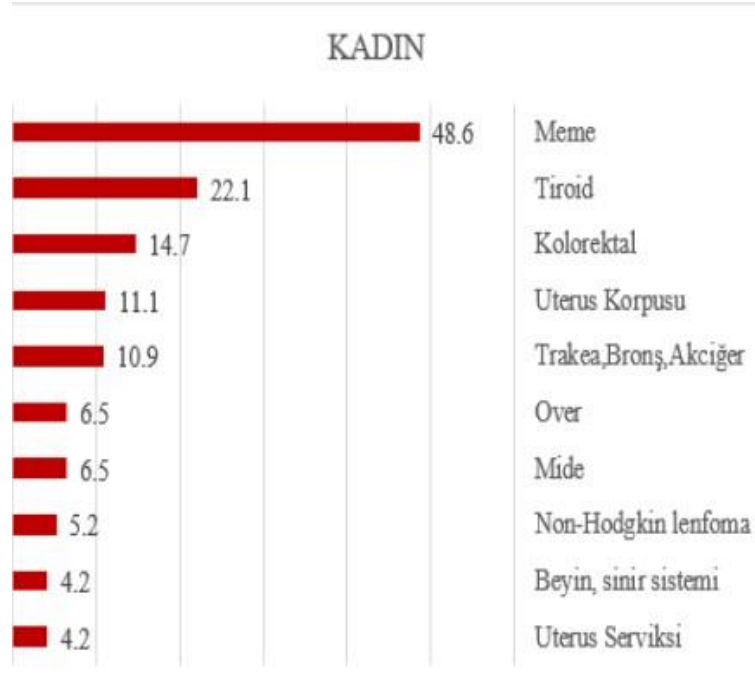


Şekil 2.4 Uterus duvarı: Menstrual faz. Hematoksilen eozin boyası. Küçük büyütme (diFiore's Atlas Of Histology with functional correlations, 2013)

2.4 ENDOMETRİAL KANSER

2.4.1.Epidemiyoloji

EMK dünyada ikinci sıklıkta izlenen jinekolojik malignite olup, gelişmiş ülkelerde ise birinci sıklıkta tespit edilmiş bir kanser türüdür. (Sung et al., 2021). Çoğu hastanın düşük nüks riski olan erken evrede teşhis edildiği gözlemlenmektedir. Son 30 yılda, insidans yılda %1 oranında artarak, bu durum yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Tanı anındaki yaş ve eşlik eden hastalıklar (örneğin, diyabet, hipertansiyon ve obezite) endometrial kanser tedavisini zorlaştırabilir ve mortaliteyi artırabilir. İlk evrelerde yüksek iyileşme oranı, 5 yıl boyunca genellikle %80-85'e kadar olan bir sağkalım oranıyla, endometrial kanserin düşük riskli bir hastalık olduğu yanlışını oluşturmuştur. Ancak, ileri evreler ve bazı histolojik özellikler düşük prognoz ile ilişkilidir (Barretina-Ginesta, M.P. et al., 2021)



Şekil 2.5 Türkiye’deki Cinsiyete Göre En Sık Görülen 10 Kanser’in Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (“TÜRKİYE KANSER İSTATİSTİKLERİ - Ministry of Health”)

SEER verilerinden alınmış en güncel kanser istatistikleri, 2023’de ABD’deki tahmini yeni EMK vakalarının 66.200 ve yine tahmini ölümlerin 13.030 olduğunu göstermektedir. Aynı verilere göre her iki cinsde de görülen tüm kanserler içinde %3.4 ile dokuzuncu sırada yer almaktadır (SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD.). Son otuz yılda çoğu solid tümör için küresel insidans ve mortalite azalmış veya düz seyirliken, EMK ise insidansı ve mortalitesi artmaya devam eden tek malignite örneğidir (Joannie Lortet-Tieulent et al., 2018). Hayat stilindeki değişiklikler ve metabolik hastalıkların insidansındaki yükselmeye birlikte, EMK’nın insidans ve mortalitesi dünya genelinde artmaktadır. Bu EMK insidansının 2030’a kadar ABD’de 100.000’de 42.13 hastaya kadar artışı beklenmektedir (Yang et al., 2021).

Olguların büyük bir kısmı 65 ile 75 yaşları arasında tespit edilir. EMK insidansı ile mortalitesinde ırksal çeşitlilikler ile sosyoekonomik ve coğrafi farklar önemli belirleyicilerdendir. Hastaların %67’si erken evre hastalıkla başvurur ve bunlarda 5 yıllık sağkalım oranı %81’dir. Ancak evre IVA ve IVB EMK için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla yalnızca %17 ve %15’tir (Makker et al., 2021).

2.4.2.Risk faktörleri

Aşırı kilo, diyabet, hipertansiyon ve yüksek serum trigliseritleri gibi kümelenmiş risk faktörlerinin yayılması EMK'nın ortaya çıkmasına katkıda bulunur (Makker et al., 2021). Polikistik over sendromu(PKOS), disfonksiyonel uterin kanama/anovulasyon ve hipermenore, EMK ile bağlantılı diğer ortaya çıkan risk faktörleridir (Roh, H.J. et al., 2021). IARC, EMK vakalarının 2040 yılına kadar dünya çapında %50'den fazla artacağını tahmin etmektedir (Zhang, S. et. al., 2019). EMK için ana risk faktörü, yeterli progesterin dengesi olmadan aşırı östrojene uzun süre maruz kalmaktır (Zorn, K.K. et. al., 2005).

Ekzojen östrojen kaynakları arasında hormon replasman tedavisi ve tamoksifen bulunurken endojen östrojene maruz kalma, yüksek vücut ağırlığından, işlevsiz adet döngülerinden veya nadir durumlarda östrojen salgılayan tümörlerden kaynaklanabilir. Karşılık verilmeyen sistemik östrojen tedavisi, yüksek endometrial hiperplazi riskiyle sonuçlanır (kadınların %20-50'si) ve göreceli EMK riski 1,1 ile 15 arasında değişir (Henderson, B.E. et. al., 1989). Anovulasyonla ilişkili en sık görülen bozukluk polikistik over sendromudur. Anovulatuvar kadınlarda, düzensiz uterin kanamaya ve endometrial hiperplaziye yol açabilecek endometriyumun sürekli proliferasyonuna yol açan seks hormonları dengesizliği vardır. Küresel bir sağlık sorunu olan obezite, hipertansiyon ve diyabet için en önemli risk faktörü olarak belirlenmiştir. Obezite prevalansı, diyabet prevalansının artması ve üreme sistemindeki değişiklikler nedeniyle EMK görülme sıklığı artmaktadır. (örn. nulliparite) (Constantine, G.D. et. al., 2019). Obez kişilerde hipertansiyon ve tip 2 diyabet riski önemli ölçüde daha yüksektir. Aşırı kilolu kadınlarda yağ dokusu, EMK riskini artırabilen bir seks hormonu olan ek östrojen üretir. EMK vakalarının yaklaşık %70'i obeziteyle bağlantılıdır. Hipertansiyon apoptozu engelleyerek karsinom riskini artırır. Hipertansiyon insülin direncine ve hiperinsülinemiye neden olur. Diabetes Mellitus ve Hipertansiyonda hiperinsülinemi, insülin direnci, hormonal bozukluklar, inflamatuvar medyatörlerin salınımı endometriyal karsinogenezden sorumlu olan en önemli yollardır. Hiperinsülinemi ve IGF-1'in endometriyal hücreler üzerinde proliferatif ve anti-apoptotik etkisi vardır (Njoku, K. et. al., 2022). Obezite, hipertansiyon ve diabetes mellitus aynı zamanda 'EMK'nın üçlü sendromu' veya 'EMK'nın metabolik üçlüsü' olarak da bilinir (GGSMCH, Faridkot, and Parveen Rajora, 2023). Erken menarş ve geç menopoz hastalık riskini artırır. Granüloza hücre tümörleri gibi östrojen üreten bazı yumurtalık kanserleri

büyük olasılıkla endometriyal neoplazi (etkilenen kadınların yüzde 25-50'si) ve karsinom (etkilenenlerin yüzde 5-10'u) ile ilişkilidir (Zanagnolo, V. et. al., 2004). Bazı genetik sendromlar EMK için belirleyici risk faktörleridir; Örneğin Lynch sendromu tüm endometrial kanserlerin %2-5'ini oluşturur (Kwon, J.S. et. al., 2011). BRCA gen mutasyonu endometrium kanserini önemli ölçüde artırır (Thompson, D. et al., 2002). Özellikle tamoksifen ilacını alan BRCA mutasyon taşıyıcıları için EMK riski önemli ölçüde artmaktadır (Beiner, M.E. et. al., 2007). EMK ile ilişkili bazı risk faktörleri arasında nulliparite, infertilite, hipertansiyon ve diyabet yer almaktadır (Furberg, A.S. et al., 2003). EMK için koruyucu faktörler arasında kombine östrojen-progestin oral kontraseptif kullanımı (EMK riskini yüzde 30 veya daha yüksek oranda azaltır (Parslov, M. et al., 2000)), ileri yaşta çocuk doğurma ve emzirme yer alır. Sigara içmek, postmenopozal kadınlarda göreceli riskte azalmış EMK riski ile ilişkilidir (Setiawan. V.W. et al., 2012). Artan fiziksel aktivitenin EMK riskini azalttığı görülmektedir bildirilmiştir (Schmid, D. et. al., 2015). Kahve içme alışkanlığı, EMK riskini doza bağlı oranda azaltmaktadır (Yu, X. et al., 2011). Ek olarak, çay tüketicilerinde özellikle yeşil çay için tüketilen miktarla orantılı olarak EMK riski azalmaktadır (Zicha, J. et. al., 1990).

2.4.3.Endometrium Kanselerinde Sınıflandırma

Son yıllarda EMK'nın patogenetik temeline ilişkin anlayışımızda katlanarak artan bir gelişme görüldü. TCGA tarafından yapılan moleküler karakterizasyon (Cancer Genome Atlas Research Network. 2017), Tip 1 ve Tip 2 EMK'nın geleneksel dualistik modelinden, bunun çok daha heterojen doğasını yansıtan bir sınıflandırmaya doğru bir paradigma değişimine yol açmıştır (Casey, L. et. al., 2021). Endometriyal tümörlerin belirli histotiplerinin tanısı, optimal olmayan tekrarlanabilirlik nedeniyle sorun yaşamaktadır (Gilks, C. et. al., 2013) ve bu durum sonuç olarak klinik tedavi üzerinde olumsuz bir etkiye sahip olabilir. Gelecekte moleküler bir sınıflandırma temelini benimsenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi ve iyileştirilmiş hasta sonuçları için umut vaat etmenin yanı sıra, tanı ve prognoz belirlemede doğruluğu ve tekrarlanabilirliği artıracaktır.

2020'de yayımlanan yeni WHO sınıflandırması, endometriyal karsinomun alt sınıflandırmasındaki bu moleküler gelişmeleri kabul etmektedir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).

Bununla birlikte, DSÖ'nün uluslararası yaklaşımına uygun olarak, bazı moleküler teknikler küresel olarak oldukça erişilemez olduğundan, yeni baskı, immünohistokimyanın

yardımıyla tümörleri morfolojiye dayalı olarak sınıflandırmaya devam etmektedir. Ayrıca, moleküler sınıflandırma endometriyal karsinomun tüm histotipleri için geçerli olsa da, histotipten bağımsız olarak daha nadir endometrioid olmayan tümörlerin risk kategorizasyonu üzerindeki etkisi daha fazla ileriye dönük araştırma verisi gerektirir. Klinik karar verme hala endometrioidin endometrioid olmayan karsinomlardan birincil ikili ayırımına bağlıdır ve bu nedenle tüm EMK histotiplerinin tam olarak tanınması ve endometrioidin endometrioid olmayan karsinomlardan ayrılması klinik yönetim için hayati öneme sahiptir.

Tablo 2.1: Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

Prekürsör Epitelyal Lezyonlar	Epitelyal Tümörler
-Atipisiz Endometrial Hiperplazi -Atipili Endometrial Hiperplazi / Endometrioid İntraepitelyal Neoplazi	Endometrioid Adenokarsinoma, NOS <ul style="list-style-type: none"> • POLE-Ultramutasyonlu Endometrioid Karsinom • Mismatch repair eksikliği bulunan endometrioid karsinom • P53-mutant endometrioid karsinom • Moleküler profili spesifik olmayan endometrioid karsinom
Tümör Benzeri Lezyonlar	
Endometrial Polip Endometrial Metaplazi Arias-Stella Reaksiyonu	
Mezenşimal ve Epitelyal Mikst Tümörler	
Adenomyom, NOS Atipik polipoid adenomyom Adenosarkom	Seröz Karsinoma, NOS Berrak Hücreli Adenokarsinom, NOS Andiferansiye Karsinom, NOS Mikst hücreli Adenokarsinom
Diğer Tümörler	Mezonefrik Adenokarsinom
Primitif Nöroektodermal Tümör, NOS	Skvamöz Hücreli Karsinom, NOS
Germ Hücreli Tümör, NOS	Müsinöz Karsinom, İntestinal Tip
<ul style="list-style-type: none"> • Yolk sac tümör, NOS • Matür Teratom, NOS 	Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom
İmmatür Teratom, NOS	Karsinosarkom, NOS

Tablo 2.1 (devamı): Uterin Korpus Tümörlerin DSÖ 2020 Sınıflaması (World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.)

Uterusun Mezenşimal Tümörleri
Leiomyom, NOS
<ul style="list-style-type: none">• Lipoleiomyom• Leiomyom, apopletik• Leiomyom, hidropik• Leiomyom, selüler• Leiomyom, miksoid• Leiomyom, simplastik• Leiomyom, diseke• Leiomyomatozis NOS
İntravenöz Leiomyomatozis
Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü
<ul style="list-style-type: none">• Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü, Epiteloid• Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü, Miksoid• Malignite Potansiyeli Belirsiz Düz Kas Tümörü, İğsi
Metastatik Leiomyoma
Leiomyosarkom, NOS
<ul style="list-style-type: none">• İğsi Hücreli Leiomyosarkom• Epiteloid Leiomyosarkom• Miksoid Leiomyosarkom
Endometrial Stromal Nodül
Düşük Dereceli Endometrial Stromal Sarkom
Yüksek Dereceli Endometrial Stromal Sarkom
Andiferansiye Sarkom
Over seks kord tümörüne benzer uterin tümör
Perivasküler epiteloid tümör, benign
Perivasküler epiteloid tümör, malign
İnflamatuar myofibroblastik tümör
Epiteloid Myofibroblastik Sarkom

2.4.3.1 Endometrial Karsinomlarda Moleküler Sınıflama

Endometriyal karsinom, örtüşmeyen dört moleküler kategoriye ayrılır: (i) DNA Polimeraz epsilon (POLEmut EMK) enzimini (eksonükleaz alanı) kodlayan gende mutasyonları barındıranlar, aynı zamanda tümör hücrelerinde olağanüstü yüksek mutasyon oranları nedeniyle ultramutasyonlu olarak da bilinir; (ii) uyumsuzluk onarımı eksik olanlar (MMRd EMK), bunlar da tümör hücrelerinde yüksek oranda mutasyon gösterdiğinden hipermutasyona uğramış olarak da bilinir; (iii) yüksek sayıda somatik kopya numarası değişikliği nedeniyle yüksek kopya sayısı olarak da bilinen onkogen TP53'te (p53abn EMK) mutasyonlar gösterenler; ve (iv) bu 3 moleküler kusurdan hiçbirine sahip olmayanlar, Spesifik Moleküler Profil Yok olarak bilinen bir dışlama tanısıdır (Vermij, L. et. al., 2020). Bu moleküler sınıflandırma, klinik sonuçların morfoloji ve evre ve lenfovasküler invazyon (LVIN) gibi geleneksel risk parametrelerinin sağladığından daha iyi tahmin edilmesine yol açar (Talhok, A. et. al., 2017). Ayrıca altta yatan genetik olarak kalıtsal kanser riski olan hastaların taranmasına da hizmet eder; MMRd EMK'nın yaklaşık %10'u Lynch Sendromunun bir parçası olarak ortaya çıkar ve doğru teşhis konulursa, hastalar ve aile üyeleri için uygun gözetim ve profilaktik stratejiler uygulamaya konabilir (Crosbie, E.J. et. al., 2019).

Klinisyenler ve patologlar, derece 3 endometrioid ve yüksek dereceli seröz endometriyum karsinomunun kötü prognozunu yaygın olarak farkındadır. TCGA analizi ve sonraki çalışmalar, seröz, derece 3 endometrioid ve diğer histotipler dahil olmak üzere tüm p53abn EMK'ların ve ayrıca bazı morfolojik olarak düşük dereceli endometrioid karsinomların, kapsamlı somatik kopya numarası değişiklikleriyle birlikte karmaşık genomik anormalliklere sahip olduğunu göstermiştir (Bosse, T. et. al., 2018, Leon-Castillo, A. et. al., 2020). Klinik olarak bu hastaların prognozu kötüdür ve özellikle ileri evrede tanı konulduğu takdirde benzer tedavi uygulanmalıdır. İngiliz Jinekolojik Kanser Derneği (BGCS), bir kanser merkezinde tedaviyi ve daha ileri görüntüleme ve adjuvan tedavinin değerlendirilmesini önermektedir (Sundar, S. et. al., 2017)

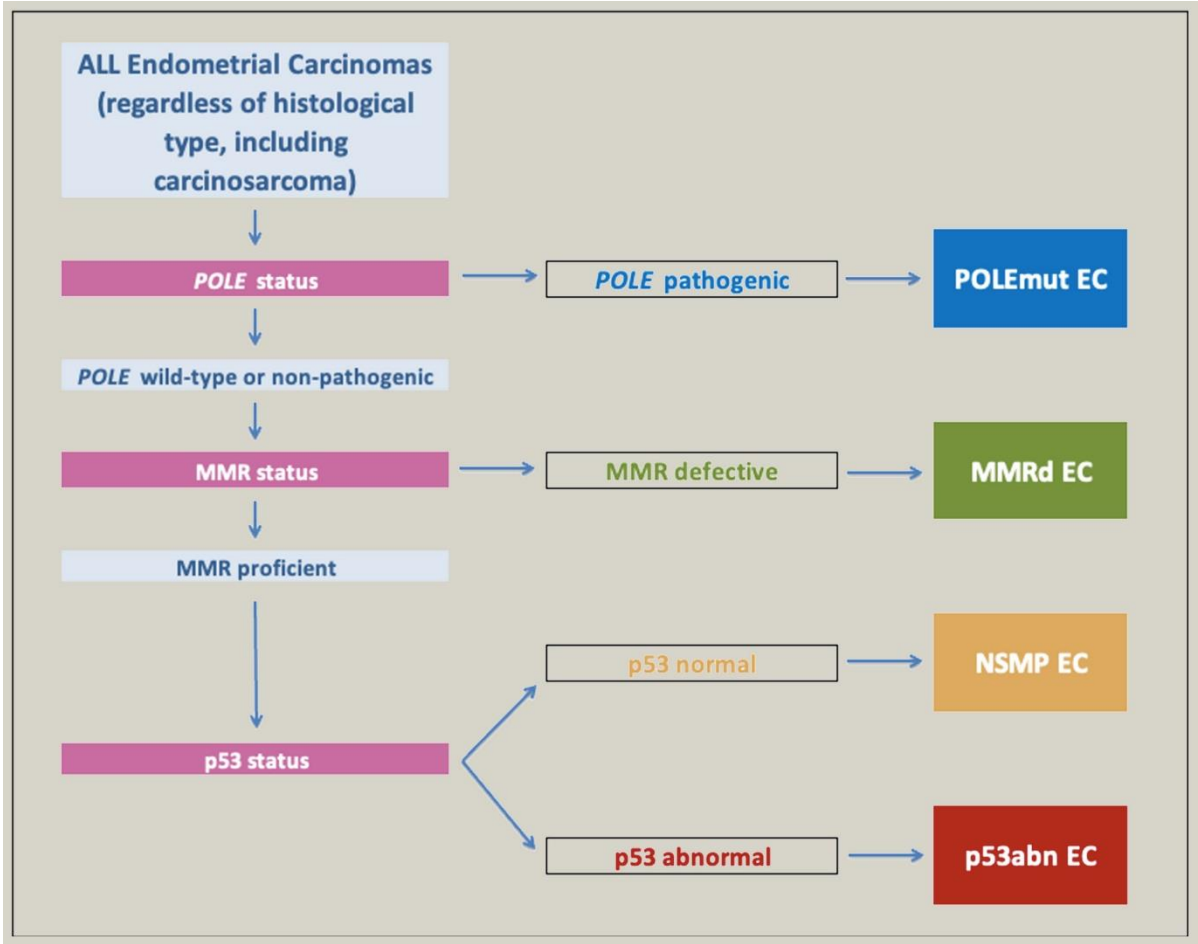
MMRd endometriyal karsinom sıklıkla yüksek dereceli morfoloji gösterirken, p53abn ve POLEmut EMK ile karşılaştırıldığında prognoz orta düzeydedir (Vermij, L. et. al., 2020). Morfolojik olarak, mikrokistik, elonge ve fragmente invazyon paterni, müsinöz farklılaşma ve tümöre infiltre eden lenfositler bu histotipi akla getirebilir (Board, W.C, 2020). Sonuçta bu, MMR proteinleri MLH1, PMS2, MSH2 ve MSH6 için

immünohistokimya ile doğrulanmalıdır (Talhouk, A. et. al., 2017). Bu hastaların altta yatan Lynch Sendromu ve kolorektal ve yumurtalık karsinomuna yatkınlığı olabileceği ve dolayısıyla gerekirse genetik danışmanlığa kapı açabileceği için bu durum klinik açıdan önemlidir (Stinton, C. et. al., 2021).

POLEmut endometriyal karsinomun yeni kategorisi TCGA çalışmasıyla tanımlandı ve endometrioid karsinom anlayışında devrim yarattı. Bunlar obezite gibi metabolik yatkınlığı olmayan genç kadınlarda ortaya çıkar ve yüksek dereceli morfoloji göstermelerine rağmen bu kanserlerin prognozu mükemmeldir (McAlpine, J.C. et. al., 2021).

Son olarak, spesifik profili olmayan endometrial karsinomun alt kategorisi az sayıda somatik kopya numarası değişikliği ve düşük sayıda mutasyon taşır. PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A ve KRAS mutasyonları bu kategoride tanımlanmıştır (Cancer Genome Atlas Research Network. 2017). Bu tümörler tipik olarak düşük dereceli morfolojiye sahiptir, obezite, nulliparite ve diyabet ile birlikte ortaya çıkar ve davranışları mükemmel ile orta arasında değişir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).

Endometriyal karsinomun TCGA moleküler kategorileri, pratikte yedek belirteçler kullanılarak kopyalanabilir: MMR ve p53 immünohistokimyası ile POLE için sekanslama (Talhouk, A. et. al., 2017). Bunlar, yüksek mutasyon oranları, POLEmut ve MMRd ile karakterize edilen 2 kategori olarak özel bir algoritma kullanılarak yorumlanmalıdır. EMK, birden fazla mutasyon gösterebilir ve algoritmaya bağlılık, MMR ve p53 immünohistokimyasının doğru yorumlanmasını sağlar (Vermij, L. et. al., 2020).



Şekil 2.6 Endometriyal Karsinomun doğru moleküler kategorizasyonu için POLE dizilimi, MMR ve p53 immünohistokimyasalarının yorumlanmasına yönelik algoritma. (Masood, M. et. al., 2021)

Sonuçta, WHO sınıflandırması küresel iletişime yardımcı olacak tek tip terminoloji sağlamayı amaçlamaktadır. Bazı moleküler teknikler dünya çapında mevcut olmayabileceğinden tanı süreci, eğer varsa yardımcı immünohistokimya ile birlikte histomorfolojiye dayanmaya devam eder (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon)

2.4.4.Histopatoloji

2.4.4.1.Endometrioid adenokarsinom

Endometrioid karsinom, bugüne kadar en sık görülen malign epitelyal uterus tümörüdür. Bu, tipik olarak atipik hiperplazi arka planında ortaya çıkan, endometrioid farklılaşma gösteren tümör hücrelerinden oluşan, glandüler, papiller veya solid olabilen,

değişen mimariye sahip bir karsinom olarak tanımlanır. Nükleer atipi hafif ila orta şiddette olma eğilimindedir ve skuamöz farklılaşma yaygındır. Müsinöz değişiklik değişen derecelerde görülebilir ve yeni tarif edilen (endometrioid olmayan) bağırsak tipi müsinöz karsinom hariç tutulduğu sürece, yaygın olsa bile varlığı ayrı bir kategoriye tanımlamaz. Endometrioid karsinomun morfolojik varyasyonlarının listesi, mikroglandüler, içsi hücreli, sertoliform, seks kord benzeri ve hyalinize desenleri ve küçük villöz olmayan papillalı endometrioid EMK'yı içerecek şekilde genişletildi. Daha önce fark edilen bir sekretuar paterni fokal veya yaygın olabilir ve berrak hücreli karsinomu taklit edebilir. Bu modellerin hiçbiri biyolojik davranışı yansıtmaz ve bunlar, klinik olarak anlamlı değişkenlerden ziyade aynı antitenin parçası olarak kabul edilir.

Endometrioid EMK'nın alt sınıflandırmasındaki en önemli değişiklik, 4 moleküler alt tipin tanınmasıdır; endometrioid EMK'lı, özellikle de yüksek dereceli endometrioid EMK'nın, kaynakların izin verdiği ölçüde yukarıda açıklandığı gibi moleküler alt tiplere sınıflandırılması önerilmektedir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon)

Endometrioid karsinomların derecelendirilmesi değişmeden kalırken; prognozu değiştiren bazı ek ayrıntılar önerilmiştir. FIGO derecelendirmesi, daha önce olduğu gibi, solid, non-skuamöz yapının kapsamına dayanmaktadır: sırasıyla <5%, %6-50 ve >50, derece 1, 2 ve 3'ü tanımlar. Solid mimariyle ilgili olarak, Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği (ISGyP), küçük asiner alanların varlığına rağmen birleşik mikroasiner büyüme modelinin 'solid' olarak yorumlanmasını onaylamaktadır (Soslow, Robert A. et. al., 2019). FIGO derece 1 ve 2'nin düşük dereceli endometrioid EMK ve derece 3 tümörlerin yüksek dereceyi oluşturduğu ikili derecelendirme önerilir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon, Soslow, Robert A. et. al., 2019)

Mikrokistik, elonge ve fragmente invazyon paterni ile LVIN arasındaki korelasyon fark edilmiştir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon (Dogan, Altunpulluk M. et. al., 2015). Ayrıca, fokal ve yaygın LVIN arasındaki ayırım için sırasıyla < 5 ve ≥ 5'lik bir kesim noktası önerilmiştir. metastaz riskiyle korelasyonu vardır ve klinik yönetime rehberlik eder (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon)

;daha yakın zamanlarda, klinik olarak anlamlı LVIN'u tanımlamak için 'en az bir hematoksilen&eoizin kesitte > 4 LVIN'a tutulmuş damar kriteri önerilmişti (Peters, Elke EM. et. al., 2022).

Senkron over ve endometriyal endometrioid karsinomların bilmecesine yardımcı olmak için rehberlik sağlanmıştır. Bu tümör kombinasyonunun, over metastazı ile birlikte muhtemelen endometriyal kökenli bir primer karsinomu temsil ettiği gösterilmiştir, ancak tümörler düşük dereceli ve evre IA (her iki bölgede de organa sınırlı) ise bunların konservatif olarak tedavi edilmesi önerilir. LVIN veya metastaz kanıtı, bu tür vakaların literatürde oldukça yavaş davranışta bulunduğu gösterilmiştir (Gilks, C. et. al., 2019). Bu tür tümörlerin, daha fazla veri elde edilene kadar uterus ve overin bağımsız düşük evreli primer tümörleri olarak düşünülmesi tavsiye edilir (Masood, M. et. al., 2021).

2.4.4.2.Seröz Karsinom

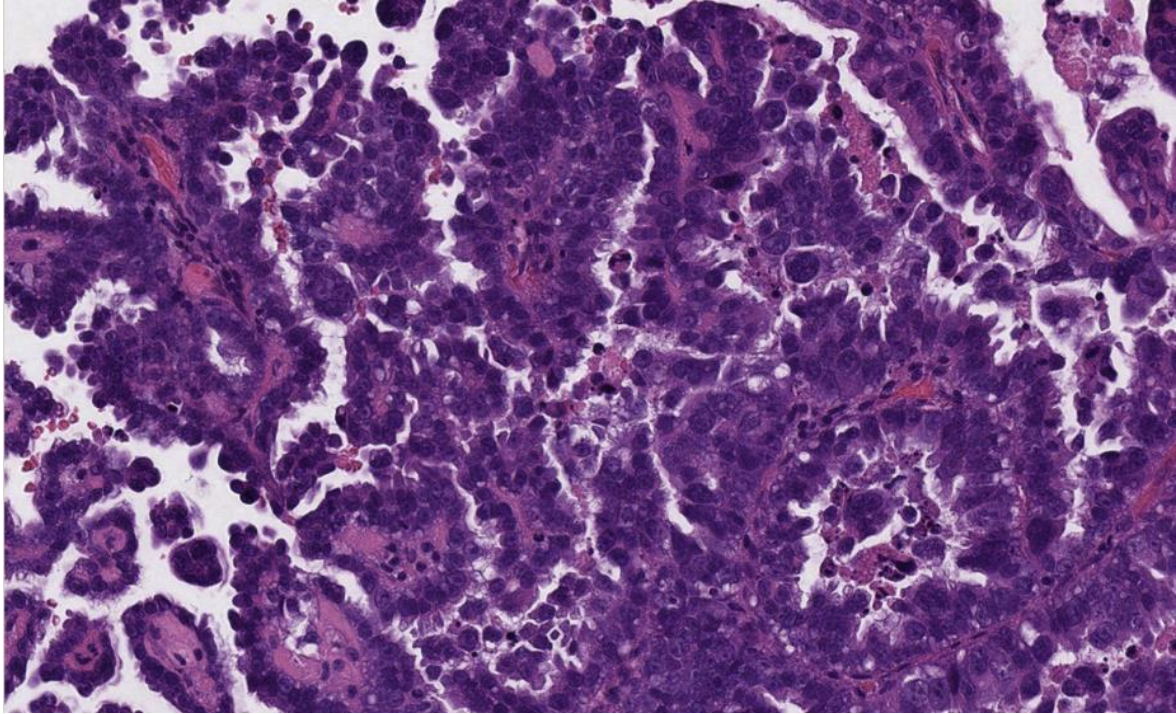
Seröz karsinom, tüm vakaların yaklaşık %10'unu oluşturan ikinci en yaygın endometriyal karsinomdur (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).

Yaygın ve çarpıcı nükleer pleomorfizm ile karakterize edilir ve solid bir mimariyle karşılaşılabilesine rağmen tipik olarak papiller ve/veya glandüler büyüme modelleri sergiler. Bu karsinom, tanımı gereği yüksek dereceli olduğundan derecelendirilmemiştir. Bu tipik olarak atrofinin arka planında ortaya çıkar ve bazı vakalar mikroskopik olabilir veya bir polipin epiteliyle sınırlı olabilir; buna rağmen tuba uterinalar yoluyla metastaz yapma potansiyelini korurlar ve boyutlarına veya stromal invazyon olmamasına rağmen karsinom olarak sınıflandırılıp evrenirler (Schultheis, Anne M., et al., 2016)

Seröz endometriyal karsinomların büyük çoğunluğunda TP53 mutasyonları(Buza, N. et. al. 2013) ve ek olarak PIK3CA, PPP2R1A ve FBXW7'yi etkileyen mutasyonlar ile yaygın genomik değişiklikler görülür (Cancer Genome Atlas Research Network. 2017). Vakaların yaklaşık üçte biri ERBB2 (HER2) amplifikasyonunu gösterir (Baergen , Rebecca, N. et. al., 2011). Moleküler sınıfa göre tüm serözler TCGA analizine dahil edilen EMK vakaları, kopya sayısı yüksek olarak sınıflandırılmıştır (Cancer Genome Atlas Research Network. 2017). Bu tümörler en yaygın olarak yaygın nükleer aşırı ekspresyon veya boyamanın

tamamen yokluğu ile neredeyse her zaman anormal, mutasyon tipi p53 immünohistokimya ekspresyonu gösterir.

Bu tümörler diğer endometriyal karsinom gibi evrenir. Endometriyal karsinoma bağlı ölümlerin %40'ından sorumlu olan bu klinik agresif tümörler için doğru tanı hayati önem taşımaktadır. Endometriyumla sınırlı tümörler haricinde, bunlar evreye ve LVIN'nın varlığına veya yokluğuna bakılmaksızın yüksek nüks ve ölüm riski taşırlar. Bu agresif davranış sıklıkla kemoterapiyle birlikte adjuvan radyoterapiyi hak eder (de Boer, Stephanie M., et al., 2019). Gelecekte, HER2 amplifikasyonu ile ilgili hedefe yönelik tedaviler, DNA onarımının homolog rekombinasyon onarım yolundaki kusurlar ve immün kontrol noktası inhibisyonunun etkili tedaviler olduğu kanıtlanabilir (Vermij, L. et. al., 2020).



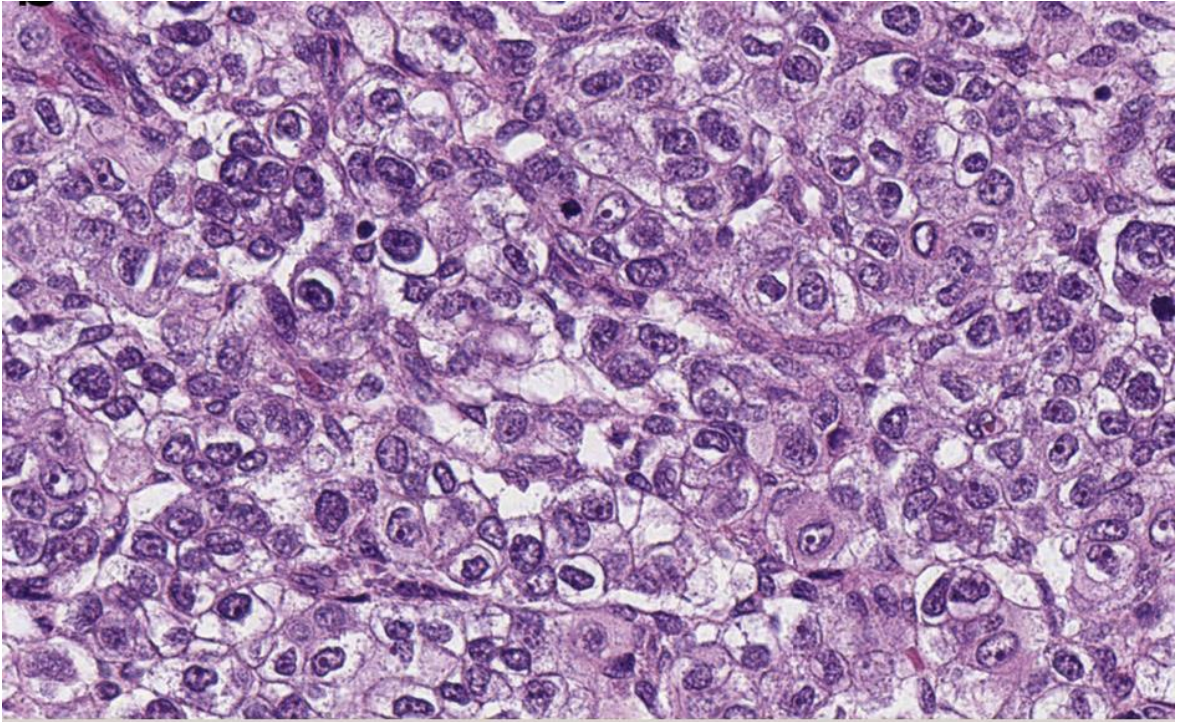
Şekil 2.7 Yüksek gradeli uterin seröz karsinomu (Masood, M. et. al., 2021).

2.4.4.3. Berrak Hücreli Karsinom

Berrak hücreli karsinom, tanı kriterleri kesin olmayan ve tanı eşiklerinde değişkenlik gösteren bir alt tiptir (Murali, R. et. al., 2019). Bu nedenlerden dolayı kesin sıklığı bilinmemektedir; bu, tüm EMK vakalarının %10'undan azını, muhtemelen yaklaşık %2'sini temsil eder. Tümör, poligonal, küboidal, düz veya kabara şeklinde olabilen ve berrak veya eozinofilik sitoplazma gösteren değişken pleomorfik hücrelerden oluşan bir karsinom olarak tanımlanır. Hücreler papiller, tübülokistik ve/veya solid mimari desenlerde düzenlenebilir. Bu zayıf tanım, endometrioid ve seröz karsinomlarla önemli ölçüde örtüşmeye neden olur.

Moleküler profil açısından bu tümörler heterojendir ve TCGA alt tiplerinin karışımını içerirler (Hoang, Lien N. et. al., 2015, Delair, Deborah F. et. al., 2017).

Endometriyal berrak hücreli karsinomda HNF1beta için daha önce tanınan pozitifliğe ek olarak, aynı zamanda daha kolay elde edilebilen Napsin-A ve AMACR pozitifliğinin teşhis açısından faydalı olduğunu bildirilmiştir. Tümörler tipik olarak östrojen ve progesteron reseptörleri açısından negatiftir ve çoğu, wild tip p53 immünoaktivitesi gösterir; mutasyon paternli p53 immünohistokimyasal ekspresyonu gösterenlerin seröz karsinomun varyantları olarak kabul edilmesi tartışmasız daha iyidir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).



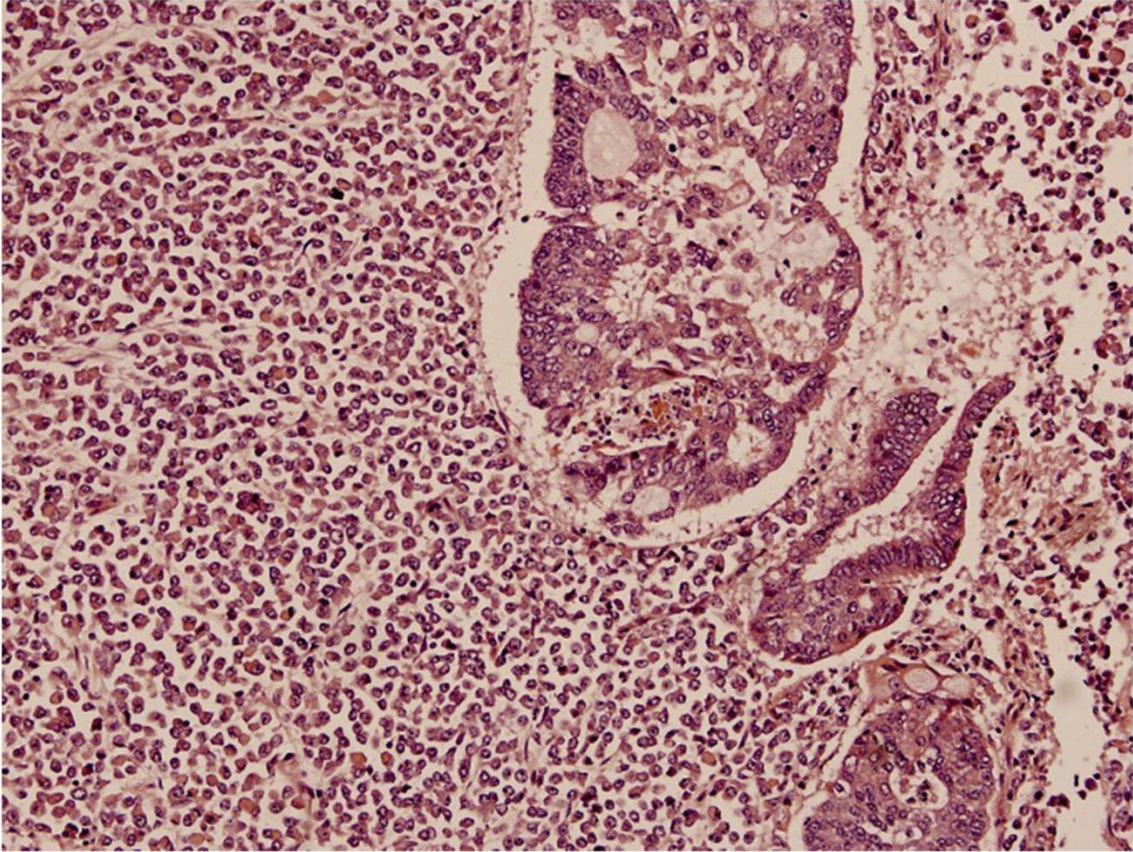
Şekil 2.8 Endometriyumun berrak hücreli karsinomu (Masood, M. et. al., 2021).

2.4.4.4. Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom

Andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar klinik olarak agresif EMK histotipleridir. Morfolojik kriterler daha önce olduğu gibi aynı kalıp bu tümörler spesifik bir farklılaşma göstermeyen epitelyal tümörler olarak tanımlanır. Solid tabakalar halinde düzenlenmiş küçük ila orta büyüklükteki tümör hücrelerinin nispeten monoton bir popülasyonu ile karakterize edilirler. Bez, trabeküler veya yuva oluşumu yoktur. Ani keratinizasyon odakları mevcut olabilir. Genellikle nekroz ve her zaman yüksek mitotik aktivite vardır. Vakaların çoğunluğu monomorfiktir, ancak bunların yaklaşık %40'ı genellikle derece 1 veya 2 endometrioid tipinde, ancak nadiren derece 3 endometrioid veya

hatta seröz karsinom karışımını gösterir. İki bileşen orantısal olarak ve interfazın doğası gereği büyük ölçüde farklılık gösterir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).

Bu vakaların %50-75'i MMRd ile ilişkilidir (Rosa-Rosa, Juan M. et. al. 2016). Diğer faydalı immünohistokimya, negatif veya çok nadiren perinükleer nokta benzeri pozitifliği içeren pansitokeratin ve ema boyasıdır. Diğer EMK alt tiplerini dışlamak için iki epitelyal markerın kullanılması önerilir. Bazı tümörler nöroendokrin belirteçler, sinaptofizin ve kromogranin ekspresyonunu gösterebilir, ancak bu genellikle odaklıdır. Östrojen, progesteron, PAX8 ve e-cadherin, farklılaşmamış bileşende tipik olarak negatiftir. Çoğu belirteç için negatif boyama, tipik morfolojiyle birlikte yararlı bir teşhis özelliğidir.



Şekil 2.9 Dedifenrasiye karsinom: Bu örnekte, glandüler mimariye sahip düşük dereceli endometrioid karsinom adaları, diskohesiv 'rabdoid' görünen farklılaşmamış karsinom hücrelerinin yaygın bir popülasyonu da görülmektedir (Masood, M. et. al., 2021).

2.4.4.5.Mikst Adenokarsinom

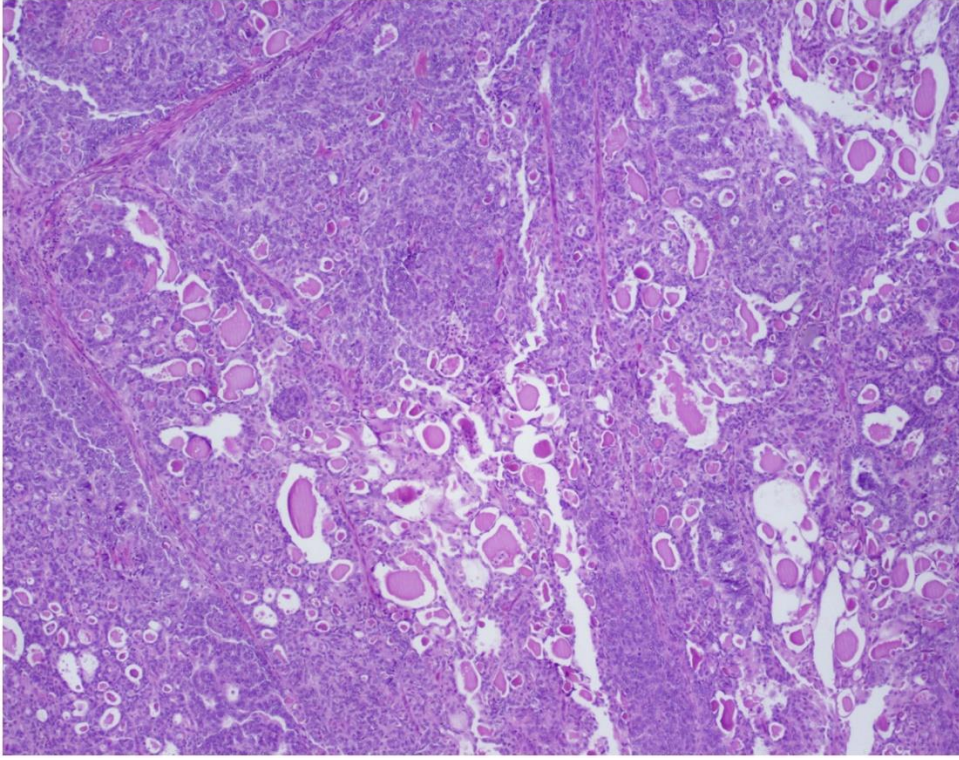
"Uterin korpusun mikst karsinomu" tanımı, en az biri seröz veya berrak hücreli olmak üzere iki farklı histolojik tip tanımlandığında geçerlidir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon). Dünya sağlık örgütünün kadın genital tümörlerinin yeni baskısı, iki bileşenin kesin olarak endometriyal karsinomun histotipleri olması gerektiğini kesinlikle savunmaktadır; bunlar immünohistokimyasal olarak olduğu kadar morfolojik olarak da farklı olmalıdır. Tanım gereği karışık olan dediferansiye EMK ve karsinosarkom bu tanının dışında tutulur. Mikst bir tümörde seröz bileşenin %5'i şeklindeki subjektif eşik kaldırılmıştır, çünkü yüksek dereceli karsinomun (seröz veya berrak hücreli) herhangi bir yüzdesinin daha kötü bir prognoz sağladığını gösteren kanıtlar vardır. Bunlar, tüm EMK'nın yaklaşık %10'unu oluşturur; katı kriterlerin uygulanmasıyla daha da düşük bir yüzdendir ve davranışları genellikle en kötü bileşen tarafından belirlenir (Quddus, M. Ruhul, et. al., 2010, Li, Wenhui et. al., 2019).

2.4.4.6.Mezonefrik ve Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom

Her iki tümör de birçok morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler benzerliğe sahiptir, ancak mezonefrik karsinom, mezonefrik benzeri karsinomda tanımlanamayan mezonefrik kalıntıların kesin kanıtlarını gösterir. Etiyoloji hala gizemlidir ancak her iki tümörde de KRAS ve ARID1A mutasyonları tanımlanmıştır (Howitt, Brooke E. et. al., 2018, Mirkovic, J. et. al., 2018)

Tipik olarak bu tümörler, papiller, duktal, retiform, solid ve iğsi mimari dahil olmak üzere çeşitli morfolojilerle yakın ilişki içinde olan yoğun eozinofilik kolloid benzeri materyal içeren küçük tübüller gösterir.

Mezonefrik köken/farklılaşmaya uygun olarak bu tümörler tipik olarak GATA-3 için yaygın pozitiflik gösterir. Kalretinin ve CD10 pozitifliği de açıklanmıştır. Östrojen, progesteron negatiftir ve p53, wild tip boyama gösterir.



Şekil 2.10 Mezonefrik benzeri karsinom (Masood, M. et. al., 2021).

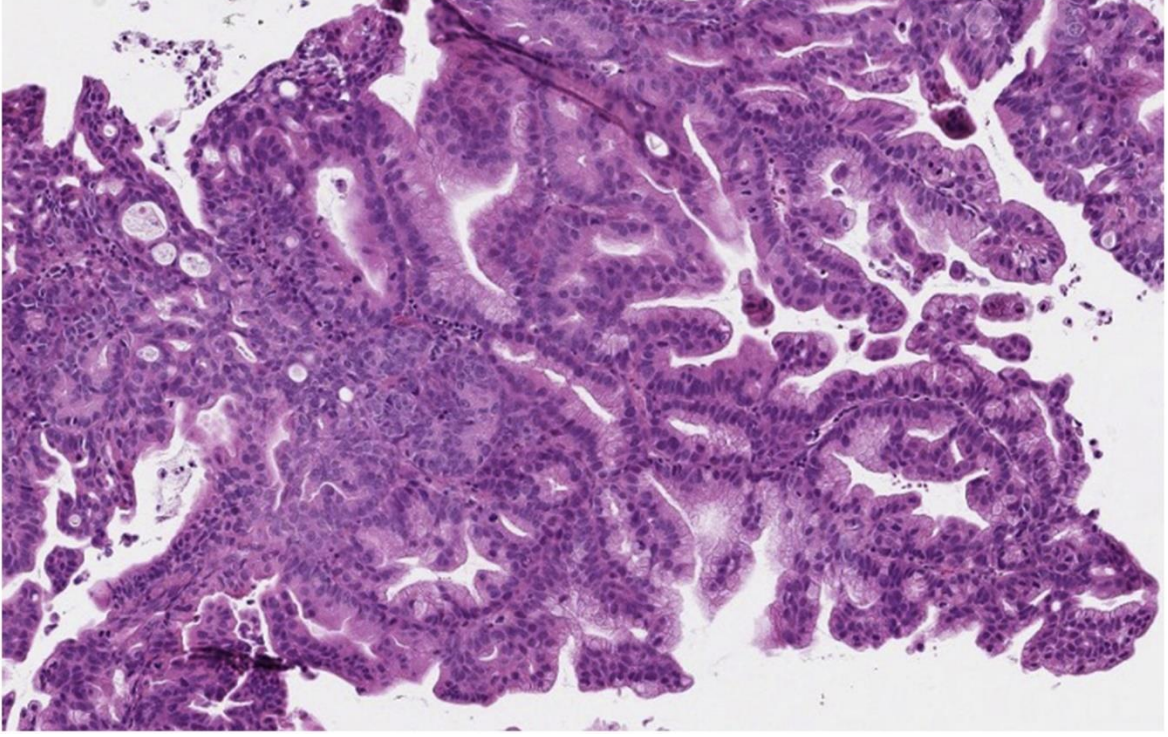
2.4.4.7.Skuamöz Hücreli Karsinom

Endometriyumun primer skuamöz hücreli karsinomu iyi bilinmektedir ancak 4. baskıda yanlışlıkla hariç tutulmuştur. Mezonefrik karsinomlar gibi, skuamöz hücreli karsinom da uterus korpusunda son derece nadirdir. Risk faktörleri arasında kronik inflamatuvar durumlar, önceki ışınlama ve human papilloma virüs enfeksiyonları bulunur. Morfolojik olarak bunlar vücudun başka yerlerinde görülen skuamöz hücreli karsinom ile aynıdır ancak daha az sitolojik atipi sergileyebilir ve geniş invaziv sahalara sahip olabilir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).

2.4.4.8.Müsinöz Karsinom,İntestinal Tip

Gastrik (gastrointestinal) tipteki primer müsinöz endometriyal karsinom, daha önce daha yaygın olduğu servikte ortaya çıkan bu morfolojideki tümörler üzerinde odaklanıldığından yakın zamanda tanımlanmıştır (Wong, R.W.C. et. al., 2020). Histolojik olarak bu, goblet hücreleri içerebilen müsin salgılayan epitelyuma sahip glandüler mimari ile karakterize edilir. Müsinöz farklılaşma gösteren endometrioid EMK'dan farklı olarak tümör hücreleri tipik olarak östrojen ve progesteron negatiftir. İlk olarak servikal veya gastrointestinal sistem kökenini dışlamak için ve ikinci olarak bunların agresif klinik

davranışla ilişkili olduğu bildirildiğinden ve bu nedenle düşük dereceli endometrioid endometriyal karsinom olarak yanlış teşhis edilmemeleri gerektiğinden bunların doğru tanınması önemlidir (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon).



Şekil 2.11 Gastrik (gastrointestinal) tip EMK: Bu nadir tümör tipik olduğu bildirilen agresif davranışını gizleyen aldatıcı derecede düşük dereceli nükleer morfolojiye sahiptir (Masood, M. et. al., 2021).

2.4.4.9.Karsinosarkom

Karsinosarkomun, karışık epitelyal ve mezenkimal malignite yerine endometriyal karsinom olarak yeniden sınıflandırılması en önemli değişikliklerden biri olmuştur (Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." IARC, Lyon). Yeni nesil dizileme, tümör evrimi sırasında sarkomatöz elemanların karsinomdan transdiferansiye olduğunu kanıtlamıştır (McConechy, Melissa K., et al., 2015). TP53'ün yüksek frekansı, mutasyonlar her iki baskıda da belgelenmiştir; TCGA sınıflandırmasının ortaya çıkmasıyla birlikte karsinosarkomların %78 veya daha fazlası p53abn, %22-38'i NSMP ve <%5'i POLEmut veya MMRd olarak sınıflandırılır (Cherniack, Andrew D., et al., 2017).

Agresif doğası vurgulanmıştır ve ayrıca metastazların çoğunun morfolojik olarak karsinomatoz bileşene benzediği görülmüştür. Evre en önemli prognostik faktör olmaya devam ederken, bu yeni baskıya >5 cm'lik boyut, LVIN ve sarkomatöz baskınlığı içeren diğer birçok parametre dahil edilmiştir. Çeşitli büyük çalışmalara göre rabdomyoplastik elemanların varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Her iki baskıda da seröz bileşenin varlığının kötü prognozla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Kurnit, Katherine C., et al., 2019) (Matsuo, K., et al., 2016)

2.4.5.Endometrium Kanselerinde Prognostik Faktörler

2.4.5.1.Yaş

EMK'larda sıklıkla ileri yaştaki kadınlar daha kötü prognoza sahip olup 5 yıllık sağkalım oranları genç yaştakilere göre daha düşüktür. SEER veritabanındaki 15.471 endometrial kanser hastasından elde edilen verileri içeren bir çalışmada 40 yaş üstü kadınların evre I hastalık ve derece I tümörlere sahip olma olasılığının daha düşük olduğunu, ancak 40 yaş ve altındaki kadınlara göre uterin papiller seröz histolojiye sahip olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösterdi (Lee, NK. et. al., 2007). Ayrıca, 40 yaşın üzerindeki kadınların hayatta kalma dezavantajı vardı ve yaşa göre sınıflandırma, histoloji ve adjuvan tedaviye göre ayarlama yapıldığında 5 yıllık sağkalımları anlamlı derecede düşük bulundu. Erken evre hastalarda artan nüks riski ile ilişkili bir faktör olarak artan yaşı tanımlandı (Keys, H.M. et. al., 2004).

2.4.5.2.Tümör Boyutu

Büyük tümör boyutu(> 6 cm) hastalığın vajina ya da başka herhangi bir yerde rekürrensinde artış, genel yaşam süresinde ise azalma ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda büyük tümör boyutunda lenf nodu metastaz sıklığının arttığı bildirilmiştir (Singh, Naveena. et. al., 2019).

2.4.5.3.Histolojik Tip

Histolojik tipin endometriyal karsinomun biyolojik davranışının önemli bir belirleyicisi olduğu kabul edilmektedir. Endometrioid karsinomlar sıklıkla uterusla sınırlı olup iyi bir prognostik seyir göstermekte; seröz ve berrak hücreli karsinomlar myometrium ve vasküler boşlukları kolaylıkla invaze edip yüksek mortalite oranına sahiptir (Prat, J.,

2004). Müsinöz karsinomlar nadir görülür. Düşük dereceli ve minimal invaziv tümörler olma eğilimindedir. Bu nedenle mükemmel bir prognoza sahiptir (Ross, Jon C., et al.,1983)

2.4.5.4.Histolojik Grade

1988 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) derecelendirme sistemi, mimari özelliklere dayanarak tümörleri üç dereceye ayırmaktadır (Creastman, W.T., 1989). <5 solid alan içeren tümörler grade 1, %6-%50 arası solid alan içeren tümörler grade 2 ve %50'den fazla solid alan içeren tümörler grade 3 olarak sınıflanmıştır. Bu sisteme daha iyi tekrarlanabilirlik ve prognoz anlamında iyileştirmeler önerilmiş olup histolojik derece, diğer prognostik faktörlerle ilişkili olmasına rağmen, özellikle ileri evre hastalıklarda bağımsız bir prognostik değer taşımakta ve radyasyon, kemoterapi veya progestin tedavisi gibi tedavi kararlarını etkilemektedir (Prat, J., 2004).

2.4.5.5.Evre

Endometriyal kanser vakalarında patoloji raporunda geçici patolojik evrelemenin yer alması gerekmektedir. TNM ve FIGO evreleme sistemleri arasında büyük bir uyum olduğu, ancak evrelemenin EMK vakalarının en güçlü prognostik göstergesi olduğu vurgulanmaktadır (Pecorelli, S., 2009). Patoloji raporlarında FIGO evresinin belirtilmesi gerektiği, bazı bölgelerde TNM evrelemesinin de zorunlu olduğu belirtilmiştir. ICCR ve RCPATH, patoloji raporundaki evrelemenin klinik ve radyolojik bilgilerle birleştirildiğinde son evre olarak belirlenmesi gerektiğini vurgular (Singh, Naveena, et al., 2019).

2.4.5.6.Myometrial İnvazyon

Düşük evreli endometriyal karsinomlarda, myometrial invazyon, hastalığın seyrini ve tedavi sonuçlarını belirleyen önemli bir faktördür (Lee, K.R. et. al.,1994). Myometrial invazyonun tanımlanması ve ölçülmesi zor olabilir. Özellikle, adenomyozis odaklarının karsinomla etkileşimi gerçek myometrial invazyonlar karıştırılabilir. Bu durum, yanlış tanı riskini artırır ve prognozu etkileyebilir. Myometrial invazyon derinliği, cerrahi sırasında pelvik ve para-aortik lenf nodu örneklemesi veya diseksiyonunun gerekliliği konusunda karar vermede anahtar bir faktördür (Goff, B.A. et. al., 1990). Bir çalışmada, myometrial invazyon derinliği ve tümör derecesine dayalı olarak metastatik hastalık riskini değerlendirme konusunda bir algoritma sunmaktadır. Bu algoritmaya göre, endometriyuma sınırlı tümörlerde(tüm histolojik derecelerde) metastatik hastalık riski ihmal edilebilirken

myometriyal invazyonunun derinliği arttıkça risk de artmaktadır. Bu bilgiler, endometriyal kanser tanısı ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (Boronow, R. C. et. al., 1984).

2.4.5.7.Lenfovasküler İnvazyon

Tümör hücrelerinin endotel dōşeli alanlarda bulunması, histolojik derece veya myometriyal invazyon derinliğinden bağımsız olarak, tümörden kaynaklanan nüks ve mortalite için güçlü bir belirteçtir (Gal, D. et. al. 1991). Sıklıkla görülen stromal çekilme, vasküler invazyonu taklit edebilir. Endotelyal hücrelerin immünhistokimyasal Faktör VIII veya CD31 boyanması vasküler kanalların tanınmasına yardımcı olabilir (Lee, K.R. et. al.,1994). Ayrıca, vasküler invazyon genellikle perivasküler lenfositik infiltrasyonla ilişkilidir. Endometrioid karsinomlarda vasküler invazyon nadirdir, ancak kötü hücre morfolojisi, yüksek histolojik derece ve derin myometriyal invazyonla birlikte daha sık görülür. Bununla birlikte, miyoinvazyonun derecesi ve derinliğinden bağımsız olarak vasküler invazyonun varlığı, lenf nodu metastazını kuvvetle düşündürür (Zaino, R.J. et. al., 1996). Seröz karsinomların %35 ila %95'inde vasküler invazyon meydana gelir (Carcangiu, M.L. et. al., 1992).

2.4.5.8.Serviks, Adneksler ve Diğer Organların Tutulumu

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (AJCC)/FIGO evreleme sistemi, evre II hastalığı yalnızca servikal stromal tutulum görüldüğünde kabul eder. İnvazyon, tümörün iyi huylu endoservikal bezleri içeren stroma içinde veya endoservikal kriptalara kadar derin bölgelerde ortaya çıkmasıyla tanımlanabilir. Yüzey endoservikal epitel ve/veya endoservikal bezlerin tutulumu (doğrudan yayılım veya drop metastaz yoluyla) herhangi bir prognostik öneme sahip değildir ve T2/Evre II değildir. Primer endometriyal ve over tümörleri ile eşzamanlı primer tümörler arasında tartışmalar devam etmektedir, ancak klonal çalışmalar, düşük dereceli endometrioid karsinomların çoğunda tümörün endometriyumda ortaya çıktığını ve overlere doğru yayıldığını ortaya çıkarmıştır (Angelsio, M.S. et. al., 2016, Schultheis, M.S. et. al., 2016). Yüksek dereceli endometrial tümörlerin çoğu senkron olmaktan ziyade overlere metastatiktir. Ancak bu düşük dereceli tümörlerin olumlu sonuçları nedeniyle Dünya Sağlık Örgütü, Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği, Avrupa Terapötik Radyoloji ve Onkoloji Derneği ve Avrupa Patoloji Derneği eşlik eden endometrial ve over düşük dereceli endometrioid karsinomun sanki senkronize primer tümörlermiş gibi tedavi edilmesini önermektedir (Concin, N. et. al., 2021). Evre IA3'ün FIGO kategorisi, bu

vakaların ≥ 50 'den fazla miyometrial invazyon, önemli LVIN veya ek metastaz göstermemesi ve tümörün over kapsülü invazyonu veya uzantısı olmaksızın yalnızca bir overi içermesi koşuluyla bu durum için tasarlanmıştır. Vaka bu kriterleri karşılamıyorsa over tümörü tümörün overe yayılması olarak rapor edilmelidir (AJCC pT3a veya FIGO Evre IIIA1). Fallop tüpünü istila eden tümör aynı zamanda pT3a veya FIGO Evre IIIA1'i oluşturur, ancak yalnızca intralüminal, yapışmamış tümör tubal tutulum olarak değerlendirilmemelidir. İntramukozal karsinomun varlığı, mümkün olduğunda immünohistokimyasal belirteçler veya moleküler çalışmalar yoluyla seröz tubal intraepitelyal karsinomdan ayırt edilmelidir. Yalnızca seröz tubal intraepitelyal karsinom dışı tümörün intramukozal tutulumunun evrelemesi ve önemi tartışmalıdır. Tümör submezotelyal bağ dokusuna veya mezotelyal tabakaya ulaştığında, tümör hücreleri serozal yüzeyde görünse de görünmese de uterus serozası etkilenir. Evre IV hastalığa hak kazanmak için, mesane veya barsak tutulumu mukozal tabakanın invazyonunu göstermelidir. Pelvik kenarın ötesindeki periton tutulumu da Evre IV hastalığı (FIGO IVB) oluşturur (Berek, J.S. et. al., 2023).

2.4.5.9.Peritoneal Sitoloji

Endometrium kanserinde periton yıkama sıvısında veya asit sıvısında tümör hücrelerinin varlığının prognostik önemi tartışmalıdır. Pozitif sitoloji temelinde prognoz daha kötü olduğunu veya prognozda değişiklik olmadığını gösteren çalışmalar vardır. Sonuç olarak, evreleme sistemleri artık evreyi değiştirmek için pozitif sitolojiyi kullanılmamaktadır (Chandra, A. et al., 2020). Sitoloji raporu geldiğinde toplanan sıvının numuneyle korelasyon için mevcut olması durumunda, periton sıvısında tümör hücrelerinin varlığının veya yokluğunun rapor edilmesi kuvvetle teşvik edilir.

2.4.5.10.Lenf Nodu Tutulumu

"Bölgesel" olarak kabul edilen lenf nodları pelvik (parametrial, obturator, internal iliak/hipogastrik, eksternal iliyak, common iliak, sakral, presakral) ve para-aortik nodlardır. Başka herhangi bölgeye ait lenf nodları metastaz (pM1) olarak sınıflandırılmalı ve uzak metastaz bölümünde rapor edilmelidir. FIGO evrelemesi ayrıca, Evre IIIC hastalığında mikrometastazı (i) makrometastazdan (ii) ayıran lenf nodları için mikrometastaz kavramını da içerir. AJCC ve FIGO için mikro ve makrometastaz tanımı aynıdır. Bölgesel lenf nod(lar)ında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücrelerinin (ITC) varlığı N0 (i+) olarak kabul edilir. İzole edilmiş tümör hücreleri hastayı ileri aşamaya taşımaz ve yalnızca

mikro veya makrometastazların yokluğunda raporlanması gerekir. Mikrometastazlar (pN1(mi)) 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük olmayan birikintilerdir ve makrometastazlar 2 mm'den büyüktür. Orta veya yüksek nüks riski taşıyan hastalar lenf nodu evrelemesinden fayda görür. Sentinel lenf nodu örnekleme, düşük veya orta riskli hastaları evrelemek için yaygın olarak kullanılır, ancak aynı zamanda yüksek riskli hastalar için varsayılan erken evre kanserlerde sistematik lenfadenektomiye bir alternatiftir (Marchocki, Z. et. al., 2021). Sentinel lenf nodları, maksimum tümör tespiti için uygun şekilde işlenmelidir. Lenf nodu 2 mm'lik bölümler halinde kesilmeli, tüm lenf nodu yerleştirilmeli ve mikrometastazları tespit etmek için seri kesitler (200-250 µm'de 3 bölüm) gerçekleştirilmelidir (Lang-Avérous, G. et. al., 2021).

2.4.6.Endometrium Kanserlerinde Gradeleme

Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'nun (FIGO) uterus korpus karsinomlarına yönelik derecelendirme sistemi yalnızca resmi olarak endometrioid ve non-intestinal müsinöz karsinomlar için belirlenmiştir ve aşağıdaki mimari özelliklere dayanmaktadır (Amant, F. et. al., 2018, Matias-Guiu, X. et. al., 2020):

Tablo 2.2: EMK'larda Grade Sistemi (Matias-Guiu, X. et. al., 2020):

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

Hücrelerin çoğunda yapısal derece için rutin olarak bekleneni aşan ciddi sitolojik atipi (>%50), tümör derecesini 1,2,3 oranında artırır. Genel olarak çoğu tümör yalnızca mimariye göre derecelendirilebilir; sitolojik atipi düşük bir güçten telaffuz edilmelidir. Ayrıca notlandırmada aşağıdaki yönergeler kullanılmalıdır.

1.Endometrioid adenokarsinomun skuamöz bileşeni derecelendirilmemelidir çünkü farklılaşma derecesi tipik olarak glandüler bileşeninkine paraleldir (Matias-Guiu, X. et. al., 2020).

2.Non-intestinal müsinöz karsinomlar endometrioid karsinomlarla yakın ilişkili olduğundan aynı kriterlere göre derecelendirilebilirler. Ancak FIGO derecelendirmesi, endometrioid veya müsinöz farklılaşmanın şüpheli olduğu veya belirlenemediği durumlarda kullanılmamalıdır (Soslow, Robert A. et. al., 2019).

3. Seröz, berrak hücreli, transizyonel, küçük hücreli ve büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar, farklılaşmamış/dediferansiye karsinomlar ve karsinosarkomların yüksek gradeli olduğu kabul edilir.

Bu tümör tiplerine derece ve FIGO derecesi verilmemelidir (Matias-Guiu, X. et. al., 2020, Soslow, Robert A. et. al., 2019).

Vaka özeti tamamlanırken bunlar histolojik derece için “uygulanamaz” olarak belirtilmelidir.

4.Mikst karsinomlarda en yüksek derece verilmelidir.

FIGO 2023 revizyonları, FIGO derece 1 ve 2 tümörlerinin benzer şekilde davrandığını kabul ederek endometrioid ve müsinöz (non-intestinal tip) karsinomların derecelendirilmesi için WHO ikili sistemini (düşük dereceli ve yüksek dereceli) benimsemiştir (Berek, J.S. et. al., 2023). Ayrıca, mismatch repair gen eksikliği olan karsinomlu kadınlar için histolojik derecelendirmenin hiçbir önemi yoktur. Ancak doğurganlığı koruyucu tedavi isteyen kadınlar FIGO tarafından da desteklenen FIGO 3 katmanlı sistemin kullanımından faydalanabilirler. Sistemlerden herhangi biri veya her ikisi de kullanılabilir. Yüksek dereceli endometrioid karsinomlarda nüks ve prognoz riskini belirlemek amacıyla alt sınıflandırma ile moleküler profil oluşturma oldukça teşvik edilmektedir (Berek, J.S. et. al., 2023).

2.4.7.Endometrium Kanserinde Evreleme

AJCC ve UICC1 tarafından desteklenen endometrial kanser için TNM evreleme sistemi ve FIGO tarafından formüle edilen paralel sistem önerilmektedir (Berek, J.S. et. al., 2023).

AJCC/UICC sözleşmesine göre “T” ismi, daha önce tedavi edilmemiş bir primer tümörü ifade etmektedir. “p” sembolü, TNM'nin patolojik sınıflandırmasını ifade eder. Klinik sınıflandırma, brüt ve mikroskopik incelemeye dayanmaktadır. pT, en yüksek pT kategorisini değerlendirmek için yeterli primer tümörün rezeksiyonu veya biyopsiyi

gerektirir; pN, lenf nodu metastazını doğrulamak için yeterli nodların çıkarılmasını gerektirir ve pM, uzak lezyonların mikroskopik incelemesini gerektirir.

Sevk eden hekim genellikle tedaviden önce hastanın ilk değerlendirmesi sırasında veya patolojik sınıflandırmanın mümkün olmadığı durumlarda klinik sınıflandırma (cTNM) yapar.

Patolojik evreleme genellikle primer tümörün cerrahi rezeksiyonundan sonra yapılır. Patolojik evreleme, primer tümörün tamamen çıkarılıp çıkarılmadığına bakılmaksızın, hastalığın anatomik yayılımının patolojik olarak belgelenmesine bağlıdır. Biyopsi yapılan tümör herhangi bir nedenden dolayı rezeke edilmezse (örneğin teknik olarak mümkün olmadığı) ve tümörün en yüksek T ve N kategorileri veya M1 kategorisi mikroskopik olarak doğrulanabiliyorsa, patolojik sınıflandırma ve evreleme kriterleri primer tümör tamamen çıkarılmadan yapılmış olur.

2.4.7.1. TNM Tanımlayıcıları

TNM veya pTNM sınıflandırmalarının özel durumlarının tanımlanması için “m” son eki ve “y”, “r” ve “a” önekleri kullanılır. Evre gruplamasını etkilememekle birlikte ayrı analiz gerektiren durumları belirtirler.

“Y” öneki, sınıflandırmanın başlangıçtaki multimodal tedavi (yani neoadjuvan kemoterapi, radyasyon tedavisi veya hem kemoterapi hem de radyasyon terapisi) sırasında veya sonrasında yapıldığı vakaları belirtir. cTNM veya pTNM kategorisi “y” önekiyle tanımlanır. YcTNM veya ypTNM, muayene sırasında gerçekte mevcut olan tümörün boyutunu kategorize eder. “Y” kategorizasyonu, multimodal tedaviden önceki (yani neoadjuvan tedavinin başlatılmasından önceki) tümörün tahmini değildir.

"R" öneki, belgelenmiş hastalısız bir dönemden sonra evrelendiğinde tekrarlayan bir tümörü belirtir ve "r" önekiyle tanımlanır: rTNM

“a” öneki otopside belirlenen evreyi belirtir: aTNM.

2.4.7.2 T Kategorisinde Dikkat Edilmesi Gerekenler

Tablo 2.3: Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)

TNM EVRELEMESİ	FIGO EVRELEMESİ	TANIM
T1	I	Tümör uterus korpusuna sınırlıdır.
T1a	IA1	Endometrial poliple sınırlı veya endometriyumla sınırlı agresif olmayan histolojik tip
	IA2	LVIN içermeyen myometriyumun yarısından azına invaze agresif olmayan histolojik tipler
	IA3	Uterus ve overle sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinomlar
T1b	IB	Agresif olmayan tümör tipi myometriyumun yarısını veya daha fazlasını invaze etmiş, LVIN yok veya fokal
	IC	Polip veya endometriyumla sınırlı agresif tümör tipleri

Tablo 2.3 (devamı): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)

T2	II	Tümör serviksin stromal bağ dokusunu istila etmiş ancak uterusun ötesine uzanmamış veya yaygın LVIN veya myometrial invazyonun olduğu agresif histolojik tiplerde
	IIA	Agresif olmayan histolojik tiplerin servikal stromasını invazyonu
	IIB	Agresif olmayan histolojik tiplerde önemli LVSI
	IIC	Herhangi bir miyometriyal tutulumu olan agresif histolojik tip
T3	III	Herhangi bir histolojik alt tipteki tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
T3a	IIIA	Uterus serozasını ve/veya adneksini içeren tümör (direkt yayılım veya metastaz)
	IIIA1	Overler ve tubaya yayılma (evre IA3 kriterlerini karşılayan durumlar hariç)
	IIIA2	Uterin subserozanın tutulumu veya uterin serozaya yayılması

Tablo 2.3 (devamı): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)

T3b	IIIB	Vajinal tutulum, parametrial, pelvik veya peritoneal tutulum
	IIIB1	Vajina ve/veya parametriaya metastaz veya doğrudan yayılma
	IIIB2	Pelvik peritona metastaz
	IIIC	Pelvik veya para-aortik lenf düğümlerine veya her ikisine metastaz
	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
	IIIC1i	Pelvik lenf nodlarına mikrometastaz
	IIIC1ii	Pelvik lenf nodlarına makrometastaz
	IIIC2	Pelvik lenf düğümlerine metastaz olsun ya da olmasın, böbrek damarlarına kadar para-aortik lenf düğümlerine metastaz
	IIIC2i	Mikrometastaz
	IIIC2ii	Makrometastaz
T4	IV	Tümör mesane mukozası ve/veya barsak mukozasını istila etmiş ve/veya uzak metastaz
	IVA	Mesane mukozası ve/veya barsak mukozasının invazyonu

Tablo 2.3 (devamı): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)

	IVB	Pelvisin ötesinde karın peritoneal metastazı
	IVC	Böbrek damarları, akciğerler, karaciğer, beyin veya kemik üzerindeki ekstra veya intraabdominal lenf düğümlerine metastaz dahil uzak metastaz
NX		Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemiyor
NO		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)		Bölgesel lenf nod(lar)ındaki izole edilmiş tümör hücreleri, (0,2 mm'den küçük)
N1	IIIC1	Pelvik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı
N1mi	IIIC1i	Pelvik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı (çapı 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük değil)
N1a	IIIC1ii	Pelvik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı (çapı 2 mm'den büyük)
N2	IIIC2	Pozitif pelvik lenf düğümleri olan veya olmayan para-aortik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı
N2mi	IIIC2i	Pozitif pelvik lenf düğümleri olsun veya olmasın, para-aortik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı (çapı 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük değil)
N2a	IIIC2ii	Pozitif pelvik lenf düğümleri olsun ya da olmasın, para-aortik lenf düğümlerine bölgesel lenf düğümü metastazı (çapı 2 mm'den büyük)
M0	IVA	Uzak metastaz yok

Tablo 2.3 (devamı): Endometrium kanserlerinde AJCC TNM ve FIGO Evrelemesi (Berek, Jonathan S., et al. "FIGO staging of endometrial cancer: 2023." International Journal of Gynecology & Obstetrics)

M1	IVB	Pelvisin ötesinde karın peritoneal metastazı
M2	IVC	Uzak metastaz (abdominal lenf düğümlerine (para-aortik dışındaki diğer IVC) ve/veya kasık lenf düğümlerine, intraperitoneal hastalığa, akciğere, karaciğere veya kemiğe metastazı içerir; vajina, pelvik seroza veya adneks metastazı hariç tutar)

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 endometrial kanserlerin %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 endometrial kanserlerin %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'unda 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 Kanserinde Tedavi

Endometriyal karsinomun tedavisi, değişken risk sınıflandırması ve protokollerdeki bölgesel farklılıklar nedeniyle karmaşıktır. Erken evrede çoğu hasta, risk sınıflandırmasına göre ilk cerrahi takiben kemoterapiyle birlikte veya kemoterapisiz adjuvan radyoterapiyle tedavi edilir. Metastatik hastalığın prognozu kötüdür ve palyatif tedaviler (kemoterapi, hormonal tedavi veya radyasyon) tedavinin omurgasını oluşturur. Son zamanlarda, immün kontrol noktası inhibitörleri, tekrarlayan ve metastatik EMK'da umut verici sonuçlar göstermiştir.

Yeterli cerrahi evreleme için total histerektomi (TH), iki taraflı salpingo-ooferektomi (BSO) ve lenfadenektomi gereklidir. Laparoskopi veya robot yardımlı cerrahi kullanan minimal invaziv cerrahi, intraoperatif ve perioperatif komplikasyon oranlarının düşük olması nedeniyle mevcut bakım standardıdır (Concin, N. et. al., 2021) (Galaal, K. et. al., 2018) (Gaia, G. et. al., 2010). Lenfadenektominin özellikle düşük riskli erken evre hastalık vakalarında hayatta kalma avantajının olmaması nedeniyle tartışmalı olduğu ve myometrial invazyonun <%50 olduğu düşük dereceli endometrioid EMK'lı hastalarda kaçınılması gerektiği düşünülmektedir. Lenf nodu şüphesi olan tüm olgularda lenfadenektomi yapılmalıdır (Creasman, W, T. et al., 1987) (Todo, Y. et. al., 2010).

Yüksek dereceli ve endometrioid olmayan endometriyal karsinomu olan hastalarda tam cerrahi evreleme (TH, BSO, pelvik/paraaortik lenfadenektomi ve omental rezeksiyon) endikedir. Endometriyal karsinomda bu tekniği destekleyen sağlam veri

eksikliğine rağmen birçok merkez sentinel lenf nodu diseksiyonunu kullanmaya başlamıştır. Düşük ve orta riskli durumlarda düşünülebilir (Rossi, E.C. et. al., 2017) (Holloway, R.W. et al., 2017).

Düşük dereceli endometrioid histolojisi olan, myometrial invazyonu ve görüntüleme ekstrasuterin hastalığı olmayan genç kadınlarda doğurganlığı korumak için progestin tedavisi uygulanabilir. Bu tür hastalar dilatasyon ve küretaj veya endometriyal biyopsi kullanılarak düzenli olarak izlenir ve doğumdan sonra ameliyat yapılabilir (Rodolakis, A. et. al., 2015).

Tıbbi durumları nedeniyle cerrahiye aday olmayan erken evre hastalarda definitif radyoterapi bir seçenek olabilir. Tıbbi olarak ameliyat edilemeyen bu tür vakalarda tek başına brakiterapi veya pelvik eksternal ışın radyoterapisi (EBRT) ile kombinasyon halinde tercih edilir (Van Der Steen-Banasik, E. et. al., 2016) (Dutta, S. W. et. al., 2017).

Endometriyal karsinomun adjuvan tedavisi için gözlem, vajinal brakiterapi, EBRT ve sistemik kemoterapi dahil olmak üzere çeşitli yöntemler mevcuttur. Bunlar tek başına veya diğer tekniklerle kombinasyon halinde kullanılabilir. Geleneksel olarak adjuvan tedavi, cerrahi evreye, histolojik dereceye, histolojik alt tipe, lenfovasküler invazyonun (LVIN) varlığına veya yokluğuna, yaşa ve ameliyattan sonra herhangi bir rezidüel hastalığın varlığına veya yokluğuna dayanıyordu.

Daha yakın zamanlarda, adjuvan tedaviye TCGA tarafından tanımlanan moleküler sınıflandırmaya veya diğer genel moleküler sınıflandırmalara dayalı olarak karar verilmektedir. Hastalar düşük, orta, orta-yüksek ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. Düşük riskli endometriyal karsinomun nüks olasılığı düşüktür ve ameliyatla mükemmel lokal kontrole sahiptir. Bu hastalar adjuvan radyoterapiden fayda görmezler ve gözlem altında tutulabilirler (Cosgrove, C.M. et. al., 2021) (Sorbe, Bengt et. al., 2009). Orta risk, risk faktörleri taşıyan evre IA, evre IB ve evre II hastaları içerir. LVI, yüksek dereceli evre IB ve evre II varlığında yüksek orta alt grup tanımlanmıştır. EMK'larda postoperatif radyasyon terapisi (PORTEC) 1 ve GOG(Jinekolojik Onkoloji Grubu) 99 çalışmaları (EBRT'ye karşı gözlem), orta riskli hastalarda adjuvan pelvik EBRT ile lokal nüksün azaldığını fakat sağkalım avantajı

olmadığını göstermiştir (Creutzberg, Carien L., et al., 2000) (Blake, P. et. al., 2009). Ancak klinik açıdan anlamlı fayda yalnızca yüksek-orta risk grubundadır. PORTEC 2 çalışmasının uzun vadeli sonuçları (EBRT'ye karşı vajinal brakiterapi), EBRT ile pelvik nükslerin daha düşük olduğunu, ancak yüksek orta riskli hastalarda vajinal nüksler veya hayatta kalma açısından hiçbir fark olmadığını gösterdi (Nout, R.A. et. al., 2010) (Wortman, B.G., et. al., 2018). Yukarıdaki sonuçlara dayanarak, LVIN ve evre II'li yüksek orta riskli hastalarda pelvik EBRT önerilirken, geri kalanı lokal nüksleri önlemek için vajinal brakiterapi yeterli olabilir. GOG 249 çalışması adjuvan kemoterapi ve brakiterapinin EBRT'ye üstünlüğünü gösterememiştir (Randall, M.E. et. al., 2019). Yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapinin rolü, EBRT'ye kemoterapi eklenmesiyle (özellikle evre III ve seröz EC'de) hayatta kalma avantajı gösterdiği PORTEC 3 çalışmasında gösterilmiştir (de Boer, Stephanie M., et al., 2019).

Metastatik hastalık yaklaşık %15 vakada görülür ve metastazı olan hastaların çoğunda daha önce erken evre hastalık için tedavi öyküsü vardır. En sık metastaz bölgeleri akciğer ve lenf düğümleridir (Kurra, V. et. al., 2013). Metastatik EMK'nın yönetimi yaş, performans durumu, histolojik tip, derece, östrojen ve progesteron reseptörü (ER ve PR), Her2neu durumu, moleküler alt tip, mikrosatellit instabilite (MSI), tümör mutasyon yükü (TMB), önceki tedaviler ve ilk tedaviden sonraki süre gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Randomize çalışmalarda test edilmemiş olmasına rağmen, primer sitoredüktif cerrahinin (CRS) ardından kemoterapinin de novo ilerlemiş ve metastatik hastalığı olan vakalarda uygulanabilir olduğu ve geniş retrospektif çalışmalarda sağkalım avantajı gösterdiği gösterilmiştir. Cerrahi ancak tüm makroskopik tam rezeksiyon gerçekleştirilebiliyorsa denenmelidir. Yalnızca şüpheli görünen lenf düğümleri çıkarılır ve rutin lenfadenektomiye gerek kalmaz. CRS sonrası hastalar radyoterapiyle birlikte veya radyoterapi olmadan adjuvan kemoterapi (karboplatinli paklitaksel) ile tedavi edilir (Albright, B. B. et. al., 2021) (Wang, Y. et. al., 2021). CRS için uygun olmayan hastalar palyatif amaçlı kemoterapi ile tedavi edilir. Çoklu ajan kemoterapisi, bir metaanalizde hem genel sağkalım hem de progresyonsuz sağkalım avantajını göstermiştir (Vale, C.L et. al., 2012). GOG 209 çalışmasının sonuçlarına göre, karboplatin ile kombinasyon halinde paklitaksel tercih edilen kemoterapi omurgasıdır (Miller, D.S. et. al., 2020). Bu faz III randomize çalışmada ileri EMK hastalarında paklitaksel/karboplatin, paklitaksel/doksorubisin/sisplatinde daha düşük değildi ve daha az yan etkiyle

ilişkilendirildi. İmmünohistokimyasal veya FISH ile Her2neu testi yapılmalı (seröz histolojide) ve pozitifse kemoterapiye trastuzumab eklenebilir. Hedefe yönelik tedavinin eklenmesiyle toksisitenin önemli ölçüde farklı olmadığı görülmüş olup bu cesaret verici sonuçlar, uterus kanseri kılavuzlarında, ilerlemiş veya tekrarlayan HER2 pozitif seröz EMK'sı olan kadınlar için platin ve taksan bazlı kemoterapiye ek olarak trastuzumab'ın tercih edilen rejim olmasını sağlayacak değişikliklere yol açtı.

Nükseden hastalığın tedavisi temel olarak nüks tipine (lokorejyonel veya uzak), önceki tedaviye, ilk tedaviden itibaren geçen süreye, TMB ve MMRd/MSI durumuna bağlıdır (Lincoln, S. et. al., 2003) (Rütten, H. et. al., 2021). Lokorejyonel nüksler nadir olmasına rağmen cerrahi tam rezeksiyonun beklenebildiği durumlarda dikkate alınmalıdır. Nüks alanı daha önce ışınlanmamışsa radyoterapi bir seçenek olabilir (Concin, N. et. al., 2021). Nüks EMK'da tanımlanmış bir ikinci basamak tedavi yoktur. Paklitaksel ve lipozomal doksorubisin dahil tek ajanlı kemoterapi ajanları, %10-25'lik objektif yanıt oranları ile orta düzeyde etkinliğe sahiptir (Muggia, F.M. et. al., 2002) (Rubinstein, M. et. al., 2019). Platin serbest aralığı 6 aydan uzunsa platinler yeniden verilebilir (Oza, A.M. et. al., 2011). Temsirolimus, intravenöz mTOR inhibitörü de tek ajan olarak ve bevacizumab ile kombinasyon halinde denenmiştir. Tek ajana yanıt oranları çok düşüktü (%4), ancak hastaların yarısından fazlasında stabil hastalık gözlemlendi (Alvarez, E.A. et. al., 2013).

Terapötik yaklaşımı kişiselleştirmeye yönelik moleküler testler giderek daha yaygın hale gelmektedir. Son yıllarda endometrial kanserin tedavisi için çok sayıda hedefe yönelik tedavi değerlendirilmiş ve bunlardan bazıları yakın zamanda FDA onayı almıştır. Endometrial kanserlerin moleküler sinyal yollarındaki yaygın değişikliklerin hücresel DNA, hücre proliferasyonu ve hücre istilası üzerinde iyi bilinen fonksiyonel etkileri vardır. Bunlar endometriyal kanserin tedavisi için potansiyel hedefe yönelik yaklaşımlar sağlar.

Endokrin tedavisi sıklıkla tekrarlayan metastatik endometriyal kanserin tedavisinde veya sitoredüktif cerrahi ve sitotoksik kemoterapinin mümkün olmadığı hastalarda başlangıç tedavisi için düşünülür. Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, endometriyal kanserde endokrin tedavisine ılımlı yanıt oranları gösterdi (Ethier, J.L. et. al., 2017).

İmmün kontrol noktası inhibitörü, anti-PD-1 monoklonal antikoru, çeşitli kanser türlerinin tedavisinde erken dönemde elde edilen başarılar nedeniyle araştırmaların odağında yer alıyor (Hamid, O. et. al., 2013) (Garon, E.B. et. al., 2015).

Bir anti-PD-1 ilacı olan Pembrolizumab, etkileyici yanıtı dayalı olarak tekrarlayan MMR eksikliği veya MSI yüksek tümörlerin tedavisi için FDA onayı aldı (Le, D.T. et. al., 2015) (Le, D.T. et. al., 2017). MMR eksikliği ve MSI yüksek durumu, artan somatik mutasyonlar ve sitotoksik T hücrelerinin tümör infiltrasyonunun artmasına yol açan daha yüksek neoantijen yükleri ile ilişkilidir. POLE mutasyonlarını barındıran tümörlerin de ultra yüksek mutasyon yükü nedeniyle olumlu yanıtlara sahip olması beklenmektedir (Mehnert, J.M. et. al., 2016).

PI3K ve mTOR sinyal yolları, endometrial kanserlerde yaygın olarak değişir ve bu durum anormal hücre çoğalmasına, protein sentezinin artmasına ve anjiyogeneze yol açar (Lin, T. et. al., 2015). Everolimus, temsirolimus ve ridaforolimus gibi mTOR inhibitörleri endometriyal kanser için orta düzeyde klinik etkinlik göstermiştir ve araştırılmaya devam etmektedir (Wander, S.A. et. al., 2011) (Slomovitz, B.M. et. al., 2010).

Bir tümör baskılayıcı gen olan ARD1A'daki mutasyonlar, endometrioid ve berrak hücreli EMK'da sıklıkla gözlenir ve ARID1A ekspresyonunun kaybıyla ilişkilidir (Raffone, A. et. al., 2019). ARID1A normalde ATR geniyle birlikte çift sarmallı DNA kırılma onarımında rol oynar ve böylece hücre döngüsünü düzenler (Aggarwal, R. et. al., 2021). Bir faz 2 denemesinde, ATR inhibitörü ceralasertib, birden fazla solid tümörde monoterapi olarak (ARID1A eksikliğinde) ve ayrıca Olaparib (ARID1A intakt) ile kombinasyon halinde değerlendirildi. ARID1A eksikliği olan 10 hastadan 2'sinde tam yanıt elde edilirken 1'inde hastalık stabildi. ARID1A intakt kohortunda objektif yanıtlar gözlenmedi, ancak vakaların %40'ında stabil hastalık görüldü (Shen, J. et. al., 2015).

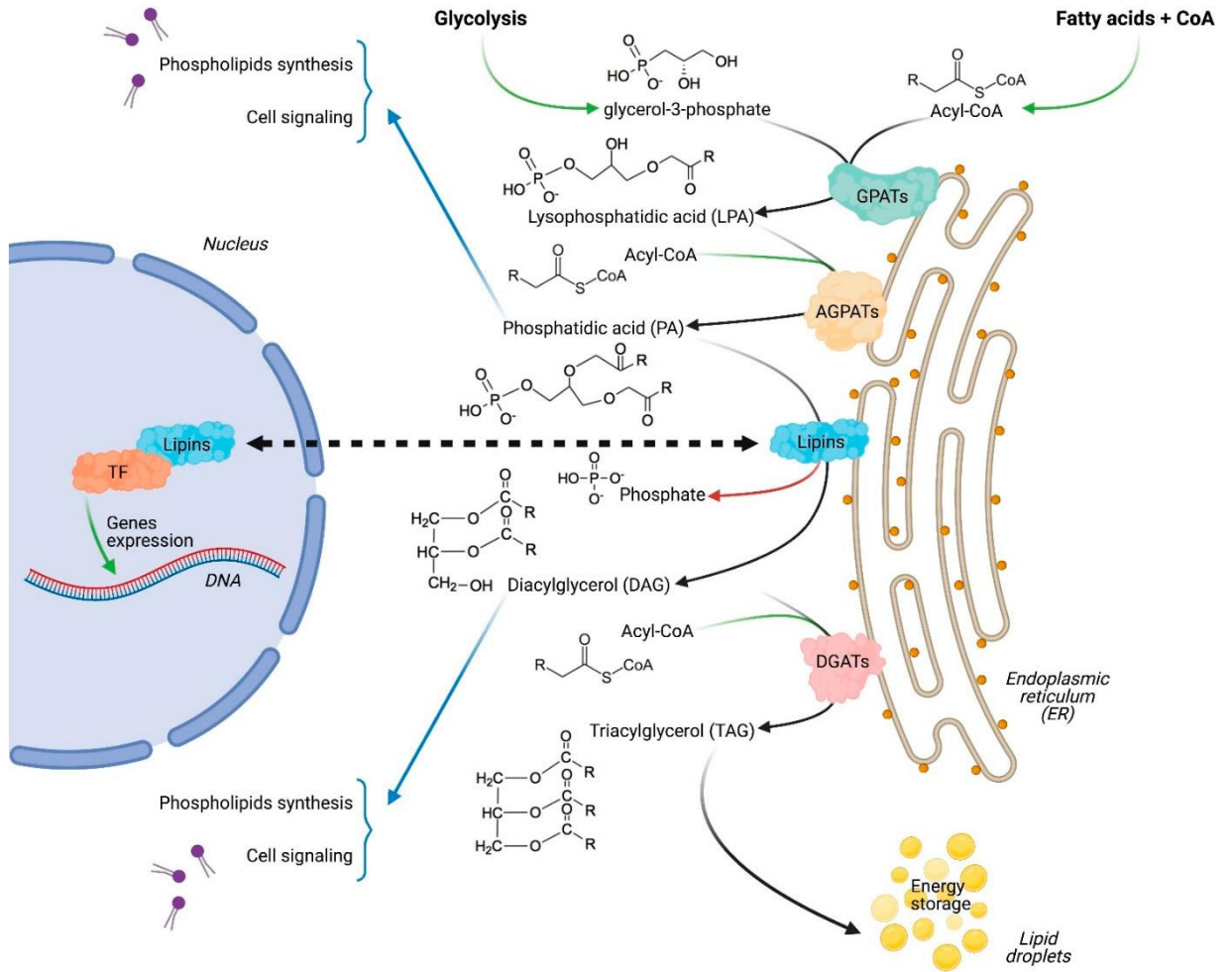
TCGA verilerinin 2013 yılında yayınlanmasından bu yana (Levine, D. A. et. al., 2013), moleküler testlerin rutin klinik histolojik tanısal değerlendirmeye dahil edilmesine yönelik yoğun çabalar sarf edilmiştir (Ritterhouse, L. L., & Howitt, B. E., 2016). Hangi testlerin gerçekleştirileceği konusunda güncel bir fikir birliği olmamasına rağmen, uyumsuzluk onarımı, POLE ve HER2'nin değerlendirilmesi gibi belirli moleküler testlerin, immün kontrol noktası inhibitörlerinin ve diğer hedefe yönelik tedavilerin potansiyel etkinliği nedeniyle önemli olduğu açıktır. Devam eden çabalar, tek başına veya geleneksel morfoloji bazlı teşhislerle birlikte moleküler testlerin klinik faydasını aydınlatmayı ve hedefe yönelik tedavi için spesifik moleküler genetik değişikliklerin karakterizasyonunu iyileştirmeyi amaçlamaktadır. Kişiselleştirilmiş tedavinin seçimine yön vermenin yanı sıra, bu testler prognostik

araçlar olarak ve erken teşhis yöntemlerinin geliştirilmesinde de faydalı olacaktır (Yen, T.T. et. al., 2020).

2.5.LİPİN-1 ENZİMİ

Yeni moleküler bileşenleri yapmak, artan enerji ihtiyaçlarını karşılamak, hücrenin büyümesi ve elverişsiz bir tümör mikroçevresine dayanabilmek için kanser hücreleri sık sık farklılaştırılmış metabolik yollar kullanırlar (Ferreira, L.M. et al., 2012) (Ackerman, D. et al., 2014). Bu farklılaşmış metabolik yollardan en iyi bilineni aerobik glikoliz veya Warburg efektidir (Warburg, O. et. al., 1927). Aerobik glikoliz her ne kadar az enerji veren bir yolak olsa da laktat üretimi ile de kanser hücreleri için önemlidir (Payen, V.L. et al, 2016, Porporato, P.E. et al., 2016). Aerobik glikoliz yolağına alternatif yollardan biri de lipid metabolizmasıdır. Metastaz yapabilme ve hızlı büyüyebilme yetenekleri için, hücrelerin yağ asidi ve kolesterol sentezi ya da alımını artırmaları gerekmektedir (Snaebjornsson, M.T. et. al., 2020). Kanser hücrelerinde, lipid biyosentezinin artması, kanserin daha agresif hale gelmesine ve tekrar ortaya çıkma ihtimalini yükseltmesine yol açabilir (Bensaad K. et. al., 2014, Sounni N.E. et al., 2014). Bu nedenle, lipidlerin yanı sıra, lipid biyosentezini kontrol eden enzimlerin, geliştirilmekte olan kanser tedavilerinde hedef alınması büyük ihtimal taşımaktadır (Rohrig. F. et. al., 2016). FAF olarak da bilinen lipin ailesinin (lipin-1, lipin-2, ve lipin-3) lipid metabolizmasındaki rolü ve bu mekanizmadaki önemi yüksektir (Donkor, J. et. al., 2007). Lipinler, hem de novo lipid sentezinde aktif rol oynarlar hem de yağ asidi oksidasyonu genlerinin transkripsiyonel düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Harris, T.E. et. al., 2011). Lipinler, fosfatidik asidi defosforile ederek diaçilgliserele dönüştürür ve böylece hızlı büyüyen hücrelerdeki fosfolipidler de dahil olmak üzere çeşitli lipid türlerinin düzenlenmesine yardımcı olurlar (Csaki, L.S. et. al., 2013). Lipin-1'in, diğer üyelerine göre daha yüksek kinetik aktiviteye sahip olduğu ve enzimatik aktivitesi aracılığıyla karsinogeneze katkıda bulunduğu, hücre farklılaşması, inflamasyon ve otofaji gibi kanserin başlaması ve ilerlemesine etki ettiği bilinmektedir (Donkor, J. et al., 2007) (Chae, M. et al., 2016) (Koh, Y.K. et al, 2008) (Meana, C. et al, 2014). Son araştırmalar, lipin-1'in ekstraselüler mekanik sinyallerle etkileşerek hücre-matriks adezyonunda lipid homeostazını düzenlediğini göstermektedir (Romani, P. et al., 2019). Çekirdekte, Lipin-1, lipid homeostazını düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkileyen çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girer. Ayrıca, Lipin-1, PPARalfa ve PGC1-alfa'nın aktivitelerini artırabilir ve PPARalfa, HNF-4, C/EBPalfa, NFATc4, ve SREBP1 üzerinde düzenleyici etkileri olduğu belirtilmiştir (Finck, B.N. et al., 2006) (Donkor, J. et al., 2009).

Dinervand ve meslektaşlarının gerçekleştirdiği araştırmada, lipin-1 geninin göreceli transkripsiyon düzeyleri, insan meme kanseri örneklerinde ve yanındaki sağlıklı dokularda kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (qRT-PCR) kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışma, toplamda 55 farklı insan meme kanseri örneğini kapsamıştır. Araştırmanın bulguları, meme kanseri dokularında lipin-1 ekspresyonunun, karşılık gelen bitişik normal dokulara göre belirgin bir şekilde yükseldiğini ortaya koymuştur (Dinervand, N. et al., 2020)



Şekil 2.12 Lipinlerin, endoplazmik retikulumdaki gliserol-3-fosfat yolundaki enzimler olarak ve çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşime girerek çekirdekte transkripsiyonel düzenleyiciler olarak dual fonksiyonları (Brohee, L. et. al., 2021)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Olguların Seçimi ve Hazırlanması

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında yürütülen çalışmaya, 2018-2023 yılları arasında tanı almış 100 adet EMK vakası çalışmaya dahil edildi. Dahil edilen tüm olgularda lenf nodu diseksiyonu yapıldı ve diseksiyon yapılmayan vakalar çalışma dışında tutuldu.

Çalışma kapsamında, %10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilip, rutin doku takibi ile hazırlanan parafin bloklardan elde edilen Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı preparatlar, Olympus marka ışık mikroskobu altında histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi. Hastalara ait klinik bilgiler ve arşiv preparatlarının incelenmesi sonucunda yaş, tümörün histolojik tipi, grade'i, tümörün en uzun çapı, myometrial invazyon, LVIN, lenf nodu metastazı, alt uterin segment, serviks ve adneksiyel organ tutulumu, adenomyozis varlığı, sitoloji durumu, FIGO evreleri, cerrahi sınır pozitiflikleri ve exitus durumu kaydedildi.

Çalışmada kullanılan prognostik parametreler ve sınıflandırma şekilleri aşağıdaki gibi yapıldı.

Yaş: Hastaların tanı sırasındaki yaşları esas alındı.

Tümör en uzun çapı: Tümörün en uzun çapı santimetre cinsinden kaydedildi.

Tümör histolojik tipi: Endometrioid ve seröz olmak üzere iki ana kategoriye ayrıldı.

Tümör Grade'i: Endometrioid tümörler grade 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılırken, seröz karsinomlar yüksek dereceli (high grade) olarak tanımlanmış olup 4 gruba ayrıldı.

Myometrial invazyon: Myometriumun yarısından azı veya fazlası etkilenmiş olarak iki kategoriye ayrıldı.

Lenfovasküler invazyon: İnvazyonun varlığı veya yokluğuna göre iki gruba ayrıldı.

Alt uterin segment tutulumu: Var veya yok olarak iki gruba ayrıldı.

Serviks tutulumu: Var veya yok olarak iki gruba ayrıldı.

Adneksiyel organ tutulumu: Var veya yok olarak iki gruba ayrıldı.

Sitoloji: Malign sitoloji var ise pozitif, yok ise negatif olarak iki gruba ayrıldı.

Lenf nodu metastazı: TNM sınıflandırmasına göre lenf nodu metastaz durumu belirlendi.

Lenf nodu metastaz bölgesi: Metastazın olmadığı, pelvik (obturator, interna, eksternal iliak) veya paraaortik bölgeye yayıldığı şeklinde üç kategoriye ayrıldı.

Adenomyozis varlığı: Var veya yok olarak iki gruba ayrıldı.

FIGO Evrelendirmesi: 2023 FIGO endometriyal kanser evreleme sistemi kullanıldı.

Cerrahi sınır pozitifliği: Var veya yok olarak iki gruba ayrıldı.

Genel Sağ Kalım: 31.12.2023 tarihinden önceki ex olan hastalar ile yaşayan hastalar var veya yok olarak 2 gruba ayrıldı.

3.2. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimyasal boyama süreci, Dako Omnis cihazı kullanılarak otomatik bir şekilde gerçekleştirildi. Bu işlem için Dako markasının DAB Detection Kit'i tercih edildi. Kesitler, 3 mikron kalınlığında parafin bloklardan alınıp, pozitif şarjlı cam lamlar üzerine yerleştirildi. Her bir lam üzerine en az iki farklı doku örneği konuldu. Doku kesitleri, 70°C'de 1 saat süreyle Mega-Term E220P etüvde inkübasyona tabi tutuldu. Ardından, kesitler immünohistokimya analizlerinin yapılacağı Dako Omnis cihazına yerleştirildi. Antijen geri kazanımı, pH 7,4'de etilen diamin tetraasetik asit (EDTA) kullanılarak yapıldı. LPIN1 antikoru, 1/400 oranında dilüsyon yapılarak 15 dakika süreyle kesitlere enkübe edildi. Arka plan boyama amacıyla Harris Hematoksilen, 5 dakika süreyle uygulandı. Son olarak, lamlar kurutulduktan sonra ksilol bazlı bir kapatıcı ile mühürlendi. Bu çalışmada kullanılan antikörlerin detayları aşağıda belirtildi.

Tablo 3.1: İmmunhistokimyasal Lipin-1 Boya Özellikleri

Klonalite	Poliklonal
Protein Tipi	LPIN-1
Alternatif Gen Adları	KIAA0188
Konak	Tavşan
Kontrol dokusu	Plazmosit, Leydig ve Ganglion Hücreleri
Boyanma yeri	Sitoplazmik ve Nükleer

İmmunhistokimyasal boyama sonrası tüm camlar ışık mikroskopunda değerlendirildi. Lipin-1 molekülü hem nükleer hem de sitoplazmik yerleşimli olduğu için nükleer ve sitoplazmik boyanmalar pozitif kabul edildi (Fan, X. et al., 2018). Boyanmalar yoğunluklarına göre 4 gruba ayrıldı.

Tablo 3.2 : İmmunhistokimyasal LİPİN-1 için boyanma şiddetinin değerlendirilmesi (Fan, X. et al., 2018).

Hiç boyanma yok	0 puan
Düşük Yoğunlukta Boyanma	1 puan
Orta Yoğunlukta Boyanma	2 puan
Şiddetli Yoğunlukta Boyanma	3 puan

3.3 Etik Kurul Onayı

Çalışmamız 29.05.2023 tarih ve 177 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup 2023/14492 sayılı karar ile kabul edildi.

3.4 İstatiksel Analiz

Bu araştırmada toplanan veriler, bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 22.0 kullanılarak analiz edildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizler sırasında, frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak sunulmuştur, sayısal veriler ise aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca (Minimum – Maksimum) değerleriyle ifade edildi.

Kategorik verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare (χ^2) testi ve Fisher'ın kesin ki-kare testi tercih edildi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu, hem görsel (histogram ve olasılık grafikleri) hem de analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren veriler için, üçlü karşılaştırmalar One Way ANOVA testi ile yapılmış ve alt gruplar arasındaki farklılıklar Posthoc Bonferroni testi ile incelendi.

Normal dağılım göstermeyen sayısal veriler arasındaki ilişkiler, Spearman Korelasyon analizi ile değerlendirildi. Korelasyon ilişkileri şu şekilde sınıflandırılmıştır: $r=0,05-0,30$ düşük veya önemsiz korelasyon, $r=0,30-0,40$ düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ iyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ çok iyi derecede korelasyon, ve $r= 0,75-1,00$ mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Tüm istatistiksel testlerde anlamlılık düzeyi olarak $p<0,05$ değeri esas alındı.

4.BULGULAR

Çalışmamıza 100 adet EMK tanılı hasta bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş ortalaması $65,1 \pm 9,42$ olup en küçük yaş 41, en büyük yaş 86 olarak saptandı.

Tümörün en uzun çapı ortalaması $4,28 \pm 2,08$ cm olup, tümör çapı aralığı 1-13 cm aralığında bulundu.

Olguların %75'i (n=75) endometrioid, %25'i (n=25) ise seröz karsinomdur.

Olguların %25'i (n=25) endometrioid tip grade 1, %25'i (n=25) endometrioid tip grade 2, %25'i (n=25) endometrioid tip grade 3 ve %25'i (n=25) high grade seröz karsinomdur.

Olguların %36'sında (n=36) myometriyumun %50'sinden azına invazyon, %64'ünde (n=64) myometriyumun %50'sinden fazlasına invazyon mevcuttur.

Olguların %40'ında (n=40) alt uterin segment tutulumu mevcut olup %60'ında (n=60) mevcut değildir.

Olguların %33'ünde (n=33) LVIN ve %24'ünde (n=24) lenf nodu metastazı saptanmış olup %67'sinde (n=67) LVIN ve %76'sında (n=76) lenf nodu metastazı saptanmadı.

Olgularda lenf nodu metastaz bölgeleri metastaz yok %78'i (n=78), pelvik bölgeye metastaz %9 (n=9) ve paraaortik bölgeye metastaz %13 (n=13) şeklindedir.

Olgularda malign peritoneal sitoloji %19(n=19) oranında mevcut olup ,%81'inde (n=81) negatiftir.

Tanı anında olgular FIGO'ya göre %21'i(n=21) IA2, %22'si(n=22) Ib, %27'si(n=27) IIC, %5'i(n=5) IIIA, %3'ü (n=3) IIIB, %9'u (n=9) IIIC1ii ve %13'ü (n=13) IIIC2ii olarak evrelendirildi.

Olguların %23'ünde (n=23) serviks tutulumu mevcut iken, %77'sinde (n=77) serviks tutulumu görülmedi.

Olguların %20'sinde (n=20) adneksiyel organ tutulumu mevcut iken, %80'inde (n=80) adneksiyel organ tutulumu görülmedi.

Olguların %23'ünde (n=23) adenomyozis varlığı saptanırken, %77'sinde (n=77) adenomyozis görülmedi.

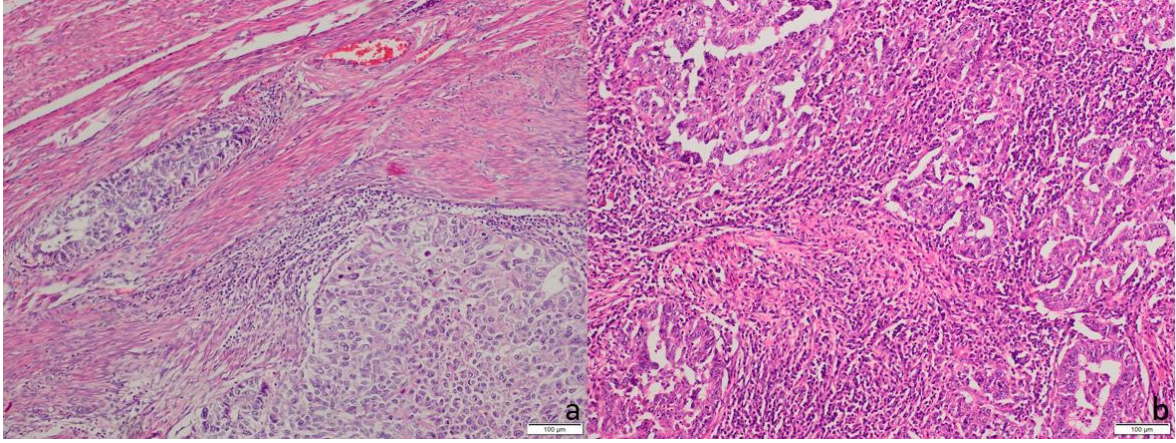
Olguların %8'inde (n=8) cerrahi sınır pozitifliği mevcut iken, %92'sinde (n=92) cerrahi sınır negatiftir.

Olguların %6'sı (n=6) exitus iken, %94'ünde (n=94) exitus tespit edilmedi.

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

		Ortalama +SS / n (%) (n=100)	Ortanca (Min-Max)
Yaş		65,1 ± 9,42	64,5 (41 – 86)
Histolojik tip	Endometrioid	75 (%75)	
	Seröz	25 (%25)	
Tümör Grade	Grade 1	25 (% 25)	
	Grade 2	25 (% 25)	
	Grade 3	25 (% 25)	
	High	25 (% 25)	
Myometrial invazyon	%50 den az	36 (%36)	
	%50 den fazla	64 (%64)	
Lenfovasküler İnvazyon Pozitifliği		33 (%33)	
Tümörün En Uzun Çapı		4,28 ± 2,08	4,00(1,0-13,0)
Alt Uterin Segment Tutulumu		40 (%40)	
Serviks Tutulumu		23 (%23)	
Adneksiyel Organ Tutulumu		20 (%20)	
Malign Peritoneal Sitoloji		19 (%19)	
Lenf Nodu Metastazı		24 (%24)	
Lenf nodu metastaz bölgesi	Metastaz Yok	78 (%78)	
	Pelvik Metastaz	9 (%9)	
	Paraaortik Metastaz	13 (%13)	
FİGO Evre	IA2	21 (% 21)	
	IB	22 (%22)	
	IIC	27 (%27)	
	IIIA	5 (%5)	
	IIIB	3 (%3)	
	IIIC1ii	9 (%9)	
	IIIC2ii	13 (%13)	
Adenomyozis Varlığı		23 (% 23)	
Cerrahi Sınır Pozitifliği		8 (% 8)	
Exitus Olan Hasta Yüzdesi		6 (% 6)	

Şekil 4.1:Endometrioid(a) ve seröz(b) tip EMK'larda myometrial invazyon(100x)



İmmünohistokimyasal değerlendirmede Lipin-1 antikorunun sitoplazmik ve nükleer ekspresyonu pozitif değerlendirilmiş olup boyama yoğunluğuna göre 4 gruba ayrılmıştır. 0: Hiç boyanma yok, 1+: Düşük yoğunlukta boyanma, 2+: Orta yoğunlukta boyanma, 3+: Şiddetli yoğunlukta boyanma kabul edildi.

Daha önce literatürde Lipin-1'in endometriuma yönelik immünohistokimyasal değerlendirilmesi bulunamamış olup yalnızca 04.02.2024 tarihinde saat 16:35'de bakılan <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000134324-LPIN1/tissue/endometrium> adlı linkte bulunan preparatlarda endometrial glandlarda ve stromada Lipin-1'in tespit edilmediği belirtilmektedir.

100 adet olgunun tümörsüz endometrial glandlarında Lipin-1 ekspresyonu saptanmış olup bu ekspresyonlar düşük yoğunlukta olması nedeni ile 1+ kabul edilmiştir. Tümörlü sahalarda ise Lipin-1 tüm vakalarda epitelyal sahaları boyamış olup %26'sında (n=26) 1+, %35'inde (n=35) 2+ ve %39'unda (n=39) 3+ ekspresyon izlenmiştir.

Tablo 4.2 : Olguların İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonucu Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması

	Düşük yoğunlukta boyanma (1+) (n=26)	Orta yoğunlukta boyanma (2+) (n=35)	Şiddetli yoğunlukta boyanma (3+) (n=39)	P
Yaş	61,40 ± 7,88	65,1 ± 10,53	67,4 ± 8,73	0,020
Tümörün En uzun çapı	4,43 ± 2,27	3,94 ± 1,45	4,49 ± 2,41	0,482

Tablo 4.2 (devamı) : Olguların İmmünohistokimyasal Değerlendirme Sonucu Klinik, Demografik ve Histopatolojik Durumları Açısından Karşılaştırılması

Grade	Grade 1	10 (%38,5)	10 (%28,6)	5 (%12,8)	0,002
	Grade 2	5 (%19,2)	15 (%42,9)	5 (%12,8)	
	Grade 3	6 (%23,1)	3 (%8,6)	16 (%41,0)	
	High Grade	5 (%19,2)	7 (%20,0)	13 (%33,3)	
Myometrial İnvazyon		18 (%69,2)	20 (%57,1)	26 (%66,7)	0,565
Lenfovasküler İnvazyon Pozitifliği		6 (%23,1)	11 (%31,4)	16 (%41,0)	0,311
Alt Uterin Segment Tutulumu		8 (%30,8)	13 (%37,1)	19 (%48,7)	0,320
Serviks Tutulumu		5 (%19,2)	6 (%17,1)	12 (%30,8)	0,330
Adneks Tutulumu		5 (%19,2)	3 (%8,6)	12 (%30,8)	0,058
Malign Peritoneal Sitoloji		4 (%15,4)	5 (%14,3)	10 (%25,6)	0,398
Lenf Nodu Metastazı		6 (%23,1)	8 (%22,9)	10 (%25,6)	0,954
Evre	IA2	5 (%19,2)	11 (%31,4)	5 (%12,8)	0,032
	IB	7 (%26,9)	11 (%31,4)	4 (%10,3)	
	IIC	5 (%19,2)	6 (%17,1)	16 (%41,0)	
	IIIA	2 (%7,7)	0 (%0,0)	3 (%7,7)	
	IIIB	1 (%3,8)	0 (0,0)	2 (%5,1)	
	IIIC1ii	3 (%11,5)	5 (%14,3)	1 (%2,6)	
	IIIC2ii	3 (%11,5)	2 (%5,7)	8 (%20,5)	
Histolojik Tip	Endometrioid	21 (%80,8)	28 (%80)	26 (%66,7)	0,305
	Seröz	5 (%19,2)	7 (%20,0)	13 (%33,3)	
Adenomyozis Varlığı		9 (%34,6)	5 (%14,3)	9 (%23,1)	0,175
Cerrahi Sınır Pozitifliği		3 (%11,5)	1 (%2,9)	4 (%10,3)	0,373
Omentum Tutulumu		2 (%7,7)	4 (%11,4)	6 (%15,4)	0,641
Lenf Nodu Metastazı	Yok	21 (%80,8)	27 (%77,1)	30 (%76,9)	0,106
	Pelvik	2 (%7,7)	6 (%17,1)	1 (%2,6)	
	Paraaortik	3 (%11,5)	2 (%5,7)	8 (%20,5)	
Exitus durumu		0 (%0,0)	1 (%2,9)	5 (%12,8)	0,064

Lipin-1 ile Yaş: Üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur (p = 0.020). Şiddetli yoğunlukta boyanan grup en yüksek ortalama yaşa sahiptir.

Lipin-1 ile Tümörün En Uzun Çapı: Bu ölçümlerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p = 0.482).

Lipin-1 ile Grade: Tümör grade'leri arasında önemli farklılıklar bulunmuştur ($p = 0.002$). Şiddetli yoğunlukta boyanan grupta daha yüksek grade'li tümörler daha sık görülmüştür.

Lipin-1 ile Myometrial İnvazyon, Lenfovasküler İnvazyon Pozitifliği, Alt Uterin Segment Tutulumu, Serviks Tutulumu, Adneksiyel Organ Tutulumu, Malign Peritoneal Sitoloji, Lenf Nodu Metastazı: Bu parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Lipin-1 ile Evre: Hastalık evresi açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur ($p = 0.032$). Şiddetli yoğunlukta boyanan grupta daha ileri evreler sık görülmüştür.

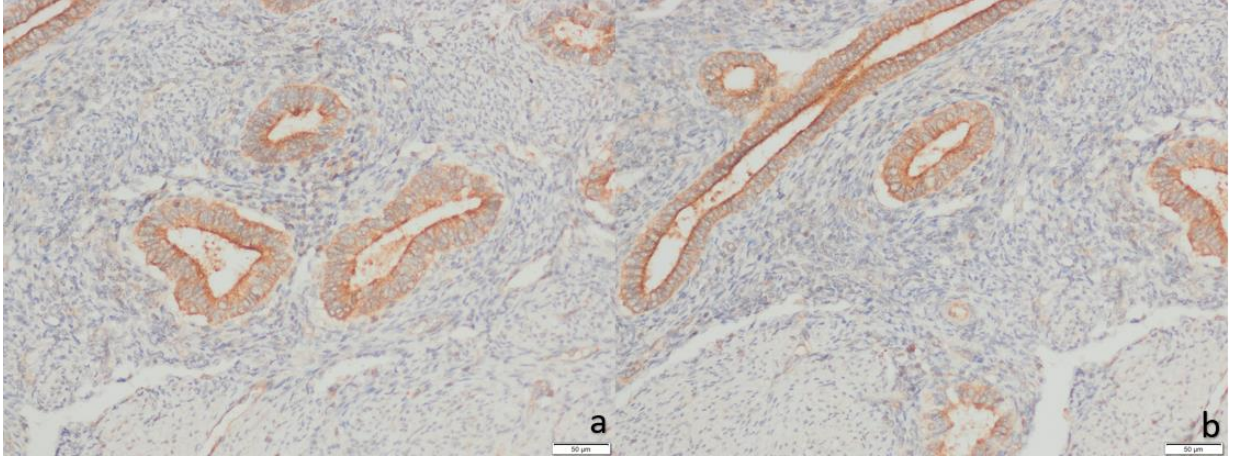
Lipin-1 ile Histolojik Tip: Endometrioid ve seröz tip kanserler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0.305$).

Lipin-1 ile Adenomyozis Varlığı, Cerrahi Sınır Pozitifliği, Omentum Tutulumu, Lenf Nodu Metastazı Bölgesi: Bu parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

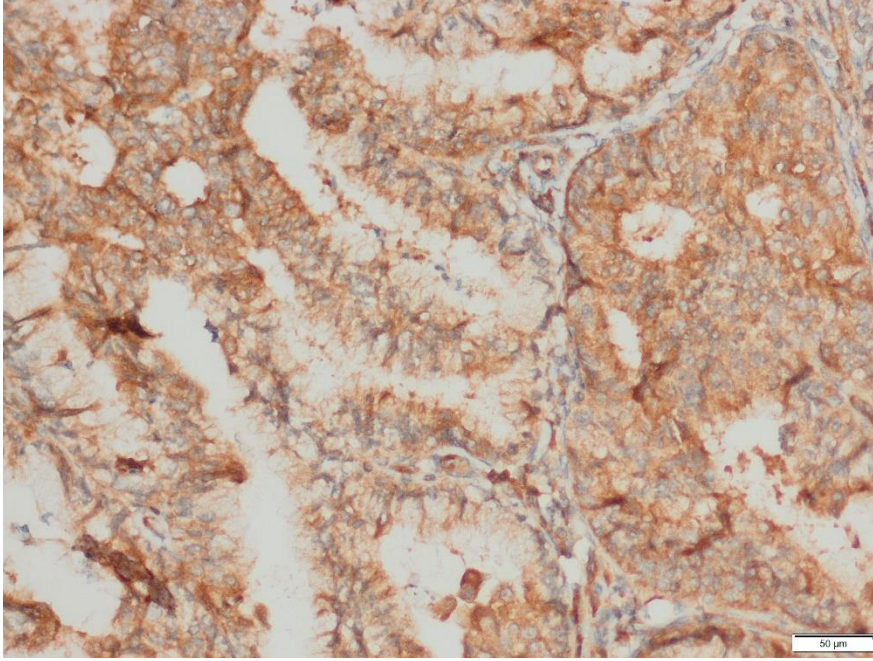
Lipin-1 ile Genel Sağ Kalım: Ölüm oranları açısından gruplar arasında bir trend görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.064$).

Bu sonuçlar, Lipin-1 boyama yoğunluğunun bazı klinik ve patolojik özelliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir. Özellikle, yaş ve tümör grade'i gibi faktörlerde Şiddetli yoğunlukta boyanan grupta daha yüksek değerler gözlemlenmiştir. Bu da boyama yoğunluğunun hastalığın şiddetiyle ilişkili olabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, tümör boyutu ve diğer birçok patolojik özellik açısından gruplar arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır, bu da Lipin-1 boyamasının bu özelliklerle doğrudan bir ilişkisi olmadığını göstermektedir.

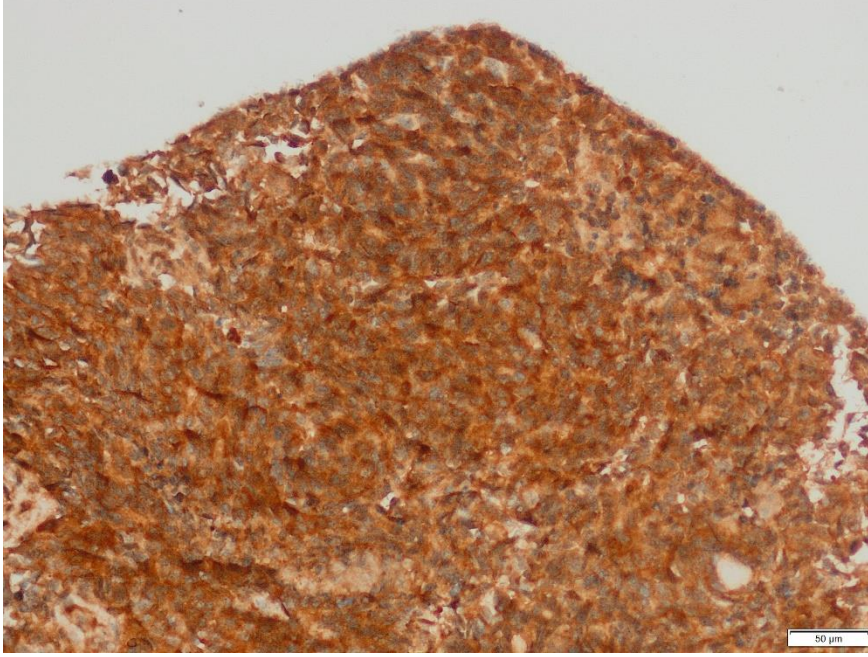
Şekil 4.2 İmmünohistokimyasal Lipin-1'in tümörsüz sahalardaki ekspresyonu (a,b)



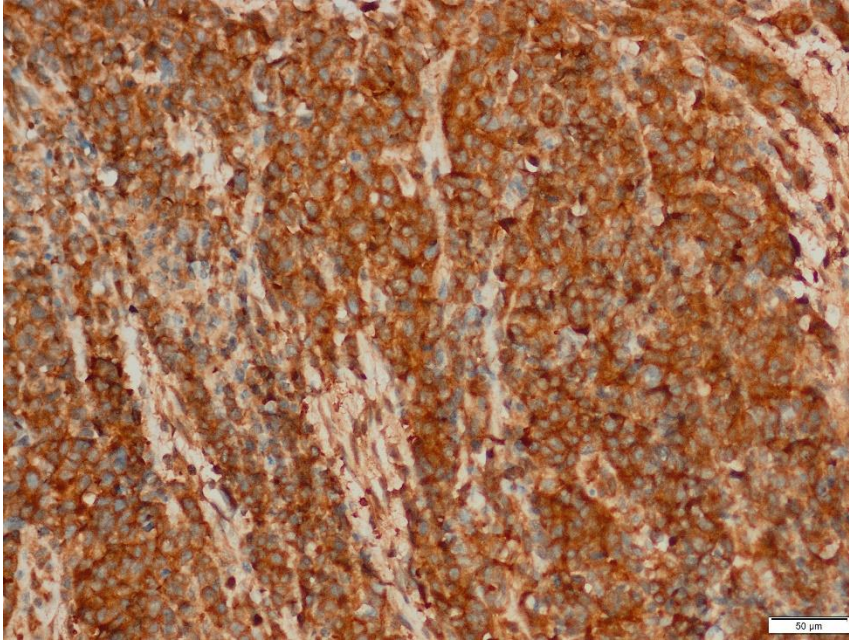
Şekil 4.3 İmmünohistokimyasal Lipin-1 endometrioid tip EMK'da düşük yoğunlukta (1+) ekspresyonu



Şekil 4.4: İmmünohistokimyasal Lipin-1'in endometrioid tip EMK Grade 3'de şiddetli yoğunlukta ekspresyonu (3+)



Şekil 4.5 İmmünohistokimyasal Lipin-1'in seröz tip EMK'da şiddetli yoğunlukta ekspresyonu



Tablo 4.3 : İmmünohistokimyasal Boyama, Klinik ve Histopatolojik Özelliklerin Birbirleri İle Aralarındaki İlişki

Korelasyonlar							
		Lipin-1	Evre	Grade	Lenf Nodu Metastazı	Tümörün En Uzun Çapı	Yaş
Lipin-1	r	1,000	0,159	0,284**	0,052	0,005	0,266**
	p	.	0,114	0,004	0,606	0,958	0,008
	N	100	100	100	100	100	100
Evre	r	0,159	1,000	0,693**	0,720**	0,261**	0,317**
	p	0,114	.	0,000	0,000	0,009	0,001
	N	100	100	100	100	100	100
Grade	r	0,284**	0,693**	1,000	0,315**	0,158	0,380**
	p	0,004	0,000	.	0,001	0,117	0,000
	N	100	100	100	100	100	100
Lenf Nodu Metastazı	r	0,052	0,720**	0,315**	1,000	0,209*	0,070
	p	0,606	0,000	0,001	.	0,037	0,490
	N	100	100	100	100	100	100
Tümörün En Uzun Çapı	r	0,005	0,261**	0,158	0,209*	1,000	0,102
	p	0,958	0,009	0,117	0,037	.	0,312
	N	100	100	100	100	100	100
Yaş	r	0,266**	0,317**	0,380**	0,070	0,102	1,000
	p	0,008	0,001	0,000	0,490	0,312	.
	N	100	100	100	100	100	100
**. Korelasyon 0,01 seviyesinde (2 kuyruklu) anlamlıdır.							
*. Korelasyon 0,05 seviyesinde (2 kuyruklu) anlamlıdır.							

Lipin-1 ve Diğer Değişkenler

Lipin-1 ile Figo evre arasında düşük ve istatistiksel olarak anlamsız bir pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.159$, $p = 0.114$).

Lipin-1 ile Grade arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.284$, $p = 0.004$).

Lipin-1 ile lenf nodu metastazı ve tümörün en uzun çapı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Fig0 Evre ve Diğer Değişkenler:

Fig0 evresi ile Grade arasında güçlü ve istatistiksel olarak çok anlamlı bir pozitif korelasyon gözlemlendi ($r = 0.693$, $p < 0.001$).

Fig0 evresi ile lenf nodu metastazı arasında da güçlü ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.720$, $p < 0.001$).

Fig0 Evresi ile tümörün en uzun çapı ve yaş arasındaki korelasyonlar daha düşük olmakla birlikte, yine de istatistiksel olarak anlamlıdır.

Grade ve Diğer Değişkenler:

Grade ile lenf nodu metastazı arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon tespit edildi ($r = 0.315$, $p = 0.001$).

Grade ile yaş arasında da orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.380$, $p < 0.001$).

Grade ve tümörün en uzun çapı arasındaki ilişki ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Lenf Nodu Metastazı ve Diğer Değişkenler:

Lenf nodu metastazı ile tümörün en uzun çapı arasında düşük düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon mevcuttur ($r = 0.209$, $p = 0.037$).

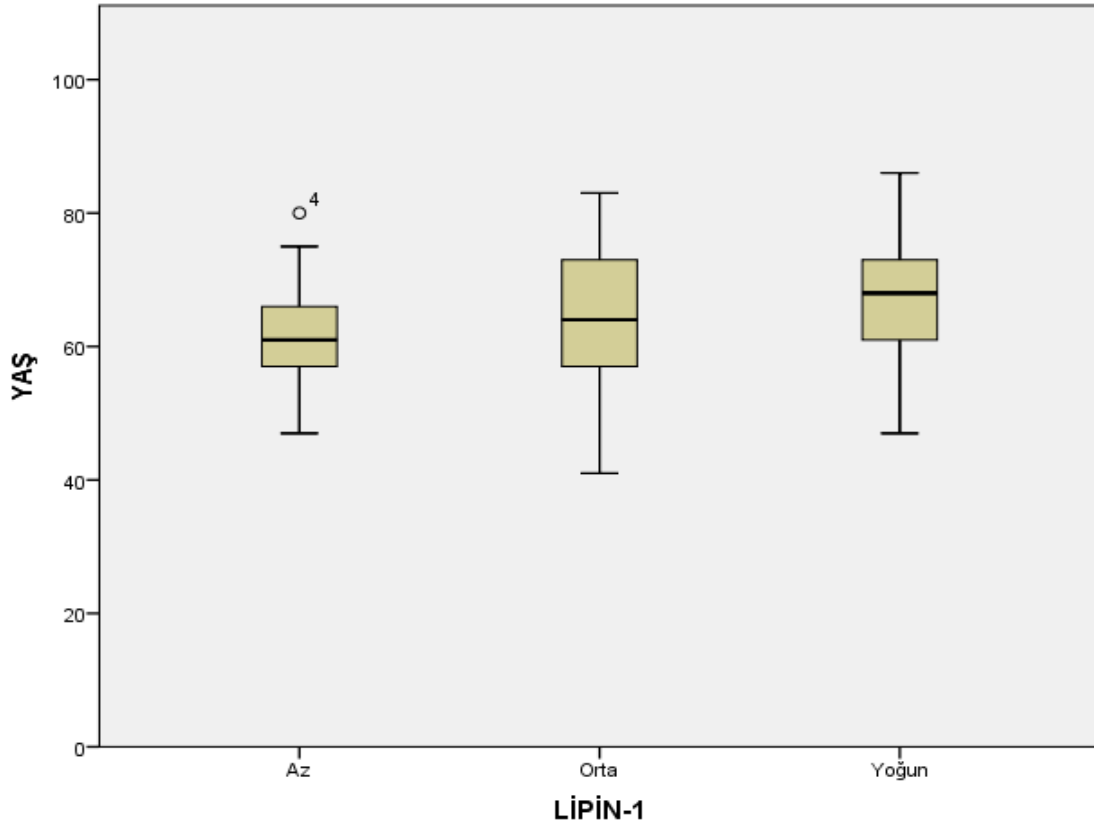
Lenf nodu metastazı ile yaş arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Tümörün En Uzun Çapı ve Yaş:

Bu iki değişken arasında düşük ve istatistiksel olarak anlamsız bir korelasyon saptandı ($r = 0.102$, $p = 0.312$).

Bu sonuçlar, incelenen değişkenler arasında farklı düzeylerde ve önemde ilişkiler olduğunu göstermektedir. Özellikle Fig0 evre ile grade ve lenf nodu metastazı arasındaki güçlü korelasyonlar, bu değişkenlerin birbiriyle yakından ilişkili olduğunu ve birlikte ele alınması gerektiğini işaret etmektedir. Diğer yandan, bazı değişken çiftleri arasında gözlemlenen düşük veya istatistiksel olarak anlamsız korelasyonlar, bu değişkenlerin birbirleriyle bağımsız olabileceğini veya aralarındaki ilişkinin daha karmaşık faktörler tarafından etkilenebileceğini göstermektedir.

Şekil 4.6 İmmünohistokimyasal Lipin-1 ile yaş arasındaki bağlantı



5.TARTIŞMA

Endometrial kanser (EK), jinekolojik tümörler arasında en yaygın görülenlerden birisidir. Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC) bünyesindeki Küresel Kanser Gözlemevi (GCO)'nin GLOBOCAN 2020 verilerine göre, endometrial kanser dünya genelinde kadınlarda altıncı en sık teşhis edilen kanser türüdür. Bu verilere göre, endometrial kanser, 417.000 yeni vakası ve 97.000 ölüm oranıyla kadın kanserlerinin yaklaşık %4.5'ini temsil etmektedir. Bu istatistikler, endometrial kanserin önemini ve kadın sağlığı üzerindeki etkisini vurgulamaktadır. (Sung et al., 2021).

Tarih boyunca, 1983 yılında Bokhman, endometrial kanseri ilk kez klinik ve hormonal özelliklere dayanarak Tip I ve Tip II olmak üzere iki ana kategoriye ayırmıştır (Yen et al., 2020). Histolojik olarak, Tip I tümörlerin büyük bir kısmı endometrioid farklılaşma göstermekte ve genellikle düşük derecelidir. Klinik açıdan Tip I kanserler, genellikle daha olumlu bir prognoza sahip olarak tanımlanır. Diğer yandan, Tip II tümörler

çoğunlukla non-endometrioid ve yüksek dereceli karsinomlar olarak sınıflandırılır. Bu Tip II karsinomlar, agresif klinik gidişatı ve kötü prognozu ile bilinir (Liu, 2007).

Metastaz yapma ve hızlı büyüme yetenekleri nedeniyle, hücrelerin yağ asidi ve kolesterol sentezi veya alımını artırması gerekmektedir (Snaebjornsson, M.T.et.al, 2020). Kanser hücrelerinde artan lipid biyosentezi, kanserin daha saldırgan hale gelmesine ve tekrarlama riskinin artmasına neden olabilir (Bensaad K. ve diğerleri, 2014; Sounni N.E. ve et. al., 2014). Bu sebeple, lipidlerin ve lipid biyosentezinde rol alan enzimlerin, geliştirilmekte olan kanser terapilerinde hedef alınması önem taşımaktadır (Rohrig. F. ve et. al., 2016). Fosfatidik asit fosfataz olarak da bilinen lipin ailesi üyeleri (lipin-1, lipin-2, ve lipin-3), lipid metabolizmasındaki rolleri ve bu süreçteki önemleriyle bilinirler (Donkor, J. ve et. al., 2007). Lipinler, hem yeni lipid sentezinde aktif olarak rol alırlar hem de yağ asidi oksidasyon genlerinin transkripsiyonel düzenlenmesine katkıda bulunurlar (Harris, T.E. ve et. al., 2011). Lipinler, fosfatidik asidi diaçilgliserole çevirerek, hızla büyüyen hücrelerde fosfolipidler de dahil olmak üzere çeşitli lipid türlerinin düzenlenmesine yardımcı olur (Csaki, L.S. ve et. al., 2013). Lipin-1, diğer üyelere kıyasla daha yüksek kinetik aktiviteye sahiptir ve enzimatik aktivitesi aracılığıyla karsinogenezde rol oynar, hücre farklılaşması, inflamasyon ve otofaji gibi kanserin başlangıcı ve ilerlemesi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (Donkor, J. ve et. al., 2007) (Chae, M. ve et. al., 2016) (Koh, Y.K. ve et. al., 2008) (Meana, C. ve et. al., 2014). Lipin-1'in meme kanseri üzerindeki potansiyel etkisini değerlendirmek için, Dinervand ve ark.ları tarafından yapılan çalışmada lipin-1 geninin göreceli transkripsiyon seviyeleri, 55 adet insan meme kanseri örneğinde ve bitişik normal dokuda qRT-PCR ile değerlendirilmiş olup sonuçlar, meme karsinomu dokusunda lipin-1 ekspresyonunun, bitişik normal dokuyla karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermektedir (Dinervand, N. et. al., 2020). Yakın zamanda yapılan araştırmalar, lipin-1'in ekstraselüler mekanik sinyallerle etkileşerek hücre-matriks adezyonunda lipid homeostazını düzenlediğini ortaya koymuştur (Romani, P. ve et. al., 2019). Çekirdekte, Lipin-1, lipid homeostazını düzenleyen genlerin ekspresyonunu etkileyen çeşitli transkripsiyon faktörleriyle etkileşim içindedir. Ayrıca, Lipin-1, PPARalfa ve PGC1-alfa'nın aktivitelerini artırabilir ve PPARalfa, HNF-4, C/EBPalfa, NFATc4, ve SREBP1 gibi faktörler üzerinde düzenleyici etkileri olduğu bildirilmiştir (Finck, B.N. ve et. al., 2006) (Donkor, J. ve et. al., 2009).

2016 yılında, Kim ve ark. lipin-1'in aşırı ekspresyonunun meme kanseri hücrelerinde epitelyal dönüşümü ve tümörogenezi teşvik ettiğini raporlamıştır. Lipin-1 ekspresyonunun meme tümörü materyallerinde insulin reseptör substratı 1 (IRS1) düzeyi ile ilişkili olduğunu ve lipin-1'in IRS1 ile ko-lokalle olup, doğrudan etkileşimde bulunduğunu gözlemler. Lipin-1, IRS1 protein seviyelerini arttırarak ve onun parçalanmasını inhibe ederek RAF1–MEK–ERK–p90RSK yolunu güçlendirip sürece katkıda bulunmaktadır. Kim ve ark. bu eksenin aktive etmenin c-fos ekspresyonu ve sonrasında aktivatör protein-1 (AP-1) aktivasyonuna neden olduğunu, bunun da tümör büyümesini arttırdığını gösterdi (Kim, J.Y. et al., 2016).

Lipin-1'in post-translasyonel modifikasyonları, onun fosfatidik asit fosfataz ve transkripsiyon ko-faktör aktivitesini düzenleme özelliğinde önemli bir yere sahiptir (Reue, K. et. al., 2019). Bu modifikasyonlar, özellikle kanser gelişimi üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu yakın zamanda keşfedilmiştir. Proto-onkogen c-src, hücrenin çoğalması, göç etmesi, lipogenez ve apoptoz gibi temel işlevleri etkileyen mekanizmalarda lipin-1'in post-translasyonel modifikasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Song ve çalışma arkadaşları, c-src'nin lipin-1 üzerindeki tirozin 795 noktasında fosforilasyon gerçekleştirebileceğini ve bu işlemin, lipin-1'in FAF aktivitesini artırarak triaçilgliserol ve çeşitli fosfolipidlerin üretimini teşvik ettiğini bulmuşlardır. Özellikle, c-src ve lipin-1 arasındaki etkileşim ve tirozin 795'te gerçekleşen fosforilasyon, meme kanseri hücrelerinin laboratuvar içi çoğalması ve canlı organizmada tümör gelişimi açısından hayati öneme sahiptir. İnsan tümör örneklerinin incelenmesi, c-src-lipin-1 etkileşiminin insan meme kanserlerinde, çevre normal dokuya göre, tutarlı bir şekilde aşırı aktif olduğunu ve lipin-1 fosforilasyonunun daha olumsuz bir prognoz ile bağlantılı olduğunu göstermiştir (Song, L. et. al., 2020).

Lipin-1'in kanser araştırmalarındaki önemi, meme, akciğer ve yüksek evreli prostat adenokarsinomlarındaki aşırı ekspresyonu ile dikkati çekti. Literatürde Lipin-1 ile alakalı kanserin dışında hızlı çoğalan hücre gruplarında (hematopoetik, endometrium vb.) ekspresyonu ile ilgili bir çalışma bulunamadı. Dolayısıyla lipin-1'i inhibe edici ajanların kullanımı sonucunda endometrium normal bezlerinde eksprese olan lipin-1'in inhibisyonu sonucu burada nasıl bir etki yapacağı ile ilgili bir kaynağa rastlanamadı. Fakat literatürde prostat ve meme kanseri hücrelerinde Lipin-1'in devre dışı bırakılması, kanser hücrelerinin çoğalmasını ve yayılmasını önemli ölçüde azaltırken otofaji sürecini artırdı ve normal hücreler üzerinde bir etkisi olmadığı belirlendi. Ayrıca, Lipin-1'in devre dışı bırakılması ya

da propranolol ile FAF aktivitesinin engellenmesi gibi yöntemlerle yapılan çalışmalar, meme ve prostat kanseri hücrelerinin rapamisinin mTORC1 inhibisyonuna karşı hassasiyetini artırdığını gösterdi. Bu bulgular, Lipin-1'i kanser tedavisinde potansiyel bir hedef olarak öne çıkarabilecek deneysel veriler sunmaktadır (Brohee, L. et al., 2015).

Propranolol beta-adrenerjik etkisinin yanında lipinlerin FAF aktivitesininin potansiyel bir inhibitörüdür (Jamal, Z. et. al., 1991). Klinikte çeşitli hastalıklarda yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır ve minimal toksisiteye sahiptir. Meme ve prostat kanserleri de dahil olmak üzere birçok kanserin tedavisinde tek başına veya kombinasyon halinde değerlendirilmektedir. Kombine tedavide vinblastin, doksorubisin, sisplatin ve metformin gibi kemoterapötik ajanların sitotoksik etkisini arttırabilir (Chaudhary, K. R. et al., 2019) (Pasquier, E. et al., 2016). Propranolol tarafından otofajinin bozulmasının, cisplatinin sitotoksik etkisini akciğer kanseri modellerinde artırdığı da rapor edilmiştir (Fan, X. et al., 2018) Bazı kanser tedavilerinin etkinliği, kanser hücrelerinin apoptozis ve ölümünden korunmalarını sağlayan otofaji sürecinin uyarılmasıyla kısıtlanmaktadır. Propranolol gibi ilaçların, glikoliz inhibitörü 2-deoksi-D-glukoz ya da açlık durumları gibi faktörlerle kombinasyonu, otofagozomların belirgin birikimine ve erken safhada engellenmesine yol açar. Bu durum, kanser tedavisinde önemli bir rol oynayan endoplazmik retikulum stresinin şiddetlenmesine ve sonuçta kanser hücrelerinin metabolik çöküşüne sebep olur (Schonthal, A.H. et al. (2013). Brohee ve ark.ları tarafından yapılan araştırmada, bu tür çoklu stres durumlarının kanser hücrelerinin adaptasyon yeteneğini zorlayarak, hücre ölümüne ve tümör büyümesinin durmasına neden olduğunu ortaya koymuştur (Brohee, L. et al. 2018). Ayrıca, propranololün glikoliz inhibitörü dikloroasetat ile birleştirilmesinin ve cisplatinin sitotoksik etkilerinin artırılmasının, propranolöl kanser tedavisinde alternatif bir otofaji inhibitörü olarak değerli kıldığı gösterilmiştir (Lucido, C.T. et al., 2018; Fan, X. et al., 2018). Bu çalışmalar, propranolölün kanser olmayan dokularda minimal etkiyle yeni tedavi kombinasyonları için umut vaat eden bir aday olduğunu belirtmektedir (Farrow, J.M. et al., 2014). Bundan dolayı minimal toksisiteye sahip ve kanser hücrelerinin yanında normal hücreleri etkilemeyen; lipin-1 inhibe edici, kemoterapötik ajanlarla kombine kullanılabilen propranolöl'ün lipin-1'i eksprese eden tümörlerin tedavisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Schink ve arkadaşlarının yaptığı araştırmaya göre, tümör boyutu 2 cm'den küçük olan vakalarda lenf nodu tutulumu riski %4 iken, 2 cm'den büyük tümörlerde bu risk %15'e

yükselmektedir (Vargas et al., 2014). Bizim çalışmamızda, tümör boyutunun ortalama değeri $4,28 \pm 2,08$ cm olarak bulunmuştur. Çalışmamızda lenf nodu tutulumu saptanan 24 vakanın 23'ünde, literatüre uygun bir şekilde, tümör boyutları 2 cm'den büyük olarak gözlemlenmiştir. Bu bulgular, tümör boyutunun lenf nodu tutulumu riskini etkileyebileceğini ve daha büyük tümörlerin lenf nodu tutulumu için daha yüksek bir risk taşıdığını göstermektedir.

Endometriyal karsinomda miyometrial invazyonun, nüksün iyi bir göstergesi olduğu ve adjuvan tedavi kararları için kritik bir rol oynadığı bilinmektedir (Dane & Bakir, 2019). Endometriyal kanserde, derin miyometrial invazyon, lenf nodu metastazı ile sıkı bir ilişkiye sahiptir. Derin myometrial invazyon (>%50) vakalarının yaklaşık %20-30'unda lenf nodu metastazı görülürken, yüzeysel myometrial invazyon (<%50) vakalarında bu oran yaklaşık %5'tir (Iitsuka et al., 2021). Bizim çalışmamızda incelenen yirmi dört olgu içerisinde lenf nodu metastazı tespit edilmiştir. Bu olguların literatüre uygun olarak hepsinde derin miyometrial invazyon gözlemlenmiştir.

Literatür taraması yapıldığında immünohistokimyasal lipin-1 ile alakalı daha önce EMK'larda uygulanmış benzer bir çalışma bulunamamıştır. Lipin-1 endometriumun ilgisini gösteren bulabildiğimiz tek kaynak <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000134324-LPIN1/tissue/endometrium> adresindeki görsel ve bilgilerdir. Buradaki bilgiler normal endometrial glandlarda immünohistokimyasal lipin-1 ile ekspresyon saptanmadığı yönünde olsa da kontrol grubu olarak seçilen, tümör içermeyen endometrial glandlarda lipin-1 ekspresyonu saptanmıştır.

Dinarvand ve arkadaşları tarafından yapılan meme kanserleri olgularında, Fan ve arkadaşları tarafından yapılan akciğer karsinomlarında ve Brohée ve arkadaşları tarafından yapılan prostat karsinomlarında immünohistokimyasal lipin-1 ekspresyonunun normal dokulara göre arttığı tespit edilmiştir (Dinarvand, N. et al., 2020) (Fan, X. et. al., 2018) (Brohée, L. et. al., 2015). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak EMK tanısına sahip 100 vakanın 26'sında tümör hücreleri normal endometrial glandlar ile benzer şekilde boyanırken, 74'ünde normal endometrial glandlara göre artmış Lipin-1 ekspresyonu saptandı.

Dinarvand ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada meme karsinomu olgularında artmış lipin-1 ekspresyonunun patoloji derecesi ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p=0.33$) (Dinarvand, N. et al., 2020). Çalışmamızda ise Lipin-1 ile tümör derecesi arasında

orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptandı ($r = 0.284$, $p = 0.004$).

Dinarvand ve arkadaşları lipin-1 ekspresyonu ile yaş arasında anlamlı ilişki görmezken ($p > .05$) çalışmamızda hasta yaşı ilerledikçe lipin-1 ekspresyonunun arttığı gözlemlendi ($p = 0.020$).

Dinarvand ve arkadaşları lipin-1 ekspresyonu ile tümör evresi hakkında anlamlı bir ilişki izlememiş olup ($p > .05$) çalışmamızda da tümör evresi ile lipin-1 arasında düşük ve istatistiksel olarak anlamsız bir pozitif korelasyon bulundu ($r = 0.159$, $p = 0.114$).

Dinarvand ve arkadaşları meme karsinomlu vakalarda uyguladıkları Lipin-1 ekspresyonunun lenf nodu metastazı olmayan olgularda arttığını tespit etmişlerdir ($p = 0.0005$). Çalışmamızda ise lenf nodu metastazı ile lipin-1 arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p = 0.606$).

Araştırmalarımızda literatürde lipin-1 ile alakalı endometriyumda yapılan çalışmaya rastlanamamıştır. Kendi bulgularımızda ise lipin-1 ile endometrioid ve seröz tip endometrial kanserler açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($p = 0.305$).

Tümör boyutu, LVIN, adenomyozis varlığı, cerrahi sınır pozitifliği ve omentumda tümör varlığı gibi prognostik faktörlere bakıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Olguların aynı zamanda sağ kalımları değerlendirilmiş olup 100 hastadan 6'sı exitus olmuştur. Ölüm oranları açısından gruplar arasında bir trend görülse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p = 0.064$).

Lipin-1 ile ilgili mevcut literatür tarandığında endometriyum ile ilgili bir kaynak bulamadığımız için çalışmamızı karşılaştırabilecek bir veri olmamıştır. Bu anlamda çalışmamız uterusu endometriyum ile alakalı ilk çalışma olma özelliğindedir.

Yine literatürdeki benzer çalışmalar tarandığında Lipin-1'in sadece immünohistokimyasal yöntemlerle değil aynı zamanda moleküler ve genetik yöntemlerle de çalışıldığı görülmüş olup elimizde bu imkanlar bulunmadığı için tarafımızca bu yöntemler kullanılamamış ve bu veriler elde edilememiştir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda daha önce literatürde bulunamayan ve Human Protein Atlas'da ekspresyon göstermediğine dair bilgiye rağmen normal endometrial sahalarda düşük yoğunlukta lipin-1 ekspresyonu izlendi. Tüm endometrial karsinomlarda boyanma mevcuttu. Olguların %26'sında (n=26) lipin-1 ile tümör hücrelerinde normal endometrial glandlara benzer bir şekilde düşük yoğunlukta, %35'inde orta yoğunlukta, %39'unda ise şiddetli yoğunlukta bir ekspresyon görüldü.
- İstatistiksel analiz boyanma yoğunluğuna göre yapıldığında yaşın değerlendirildiği üç grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmuştur ($p = 0.020$). Yoğun boyanan grup en yüksek ortalama yaşa sahiptir.
- Lipin-1 ekspresyonu ile tümör derecesi arasında önemli farklılıklar bulunmuştur ($p=0.002$). Şiddetli yoğunlukta boyanan grupta daha yüksek dereceli tümörler daha sık görülmüştür.
- Lipin-1 ile hastalık evresi açısından gruplar arasında anlamlı farklar bulunmuştur ($p = 0.032$). Şiddetli yoğunlukta boyanan grupta daha ileri evreler daha sık görülmüştür.
- Lipin-1 ile Figo evre arasında düşük ve istatistiksel olarak anlamsız bir pozitif korelasyon bulunmuştur ($r = 0.159$, $p = 0.114$).
- Lipin-1 ile Grade arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($r = 0.284$, $p = 0.004$).
- İmmünohistokimyasal lipin-1'in kanser metabolizmasında önemli bir görevi olduğu incelenmiş olup kanser hücrelerinde bu molekülün normal dokulara göre arttığı görülmüştür. Bu molekülün karsinom hücrelerinde kötü prognoza yol açtığı tespit edilmiş, oluşum yolaklarını inhibe eden ilaçlar tek ya da kombine şekilde kullanılmaya başlanmış konu hakkında ise daha ileri çalışmalar devam etmektedir. Lipin-1 molekülünün daha çok kanser ve organ çeşitinde çalışılarak hastalarda hedefe dönük tedavilerin uygulanması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.
- Literatürde daha önce meme, akciğer ve prostat karsinomlarında çalışılan fakat EMK'larla alakalı bir çalışmaya rastlayamadığımız bu molekülün yukarıda belirtilen Human Protein Atlas'da yazılan aksine normal endometrial glandlarda ve tümörlerde immünohistokimyasal olarak eksprese olduğu tarafımızca gösterilmiştir. Yalnızca immünohistokimyasal perspektiften değerlendirdiğimiz fakat aynı zamanda genetik ve moleküler çalışmaları da içeren birçok yayını olan Lipin-1'in işlevleri ve etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için, daha geniş hasta grupları ve doku-organ

sistemleri üzerinde yapılacak araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sayede daha kesin ve anlamlı sonuçlara ulaşılabilir.

KAYNAKLAR

- Ackerman, D.; Simon, M.C. Hypoxia, lipids, and cancer: Surviving the harsh tumor microenvironment. *Trends Cell Biol.* **2014**, *24*, 472–478.
- Aggarwal, R., et al. "5120 Interim results from a phase II study of the ATR inhibitor ceralasertib in ARID1A-deficient and ARID1A-intact advanced solid tumor malignancies." *Annals of Oncology* *32* (2021): S583.
- Albright, Benjamin B., et al. "Primary cytoreductive surgery for advanced stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis." *American Journal of Obstetrics and Gynecology* *225.3* (2021): 237-e1.
- Alvarez, Edwin A., et al. "Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." *Gynecologic oncology* *129.1* (2013): 22-27.
- Amant F, Mirza MR, Koskas M. Cancer of the corpus uteri. FIGO Cancer Report 2018. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(suppl 2):37-50.
- Angelsio MS, Wang YK, Maassen M, et al. Synchronous endometrial and ovarian carcinomas: evidence of clonality. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):dju428.
- Baergen, Rebecca N., et al. "Early uterine serous carcinoma: clonal origin of extrauterine disease." *International journal of gynecological pathology* *20.3* (2001): 214-219.
- Barretina-Ginesta, M.P., Quindós, M., Alarcón, J.D. et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2021). *Clin Transl Oncol* **24**, 625–634 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12094-022-02799-7>
- Beckers, A.; Organe, S.; Timmermans, L.; Scheys, K.; Peeters, A.; Brusselmans, K.; Verhoeven, G.; Swinnen, J.V. Chemical inhibition of acetyl-CoA carboxylase induces growth arrest and cytotoxicity selectively in cancer cells. *Cancer Res.* **2007**, *67*, 8180–8187.
- Beiner, M.E.; Finch, A.; Rosen, B.; Lubinski, J.; Moller, P.; Ghadirian, P.; Lynch, H.T.; Friedman, E.; Sun, P.; Narod, S.A.; et al. The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. *Gynecol. Oncol.* **2007**, *104*, 7–10.
- Bensaad, K.; Favaro, E.; Lewis, C.A.; Peck, B.; Lord, S.; Collins, J.M.; Pinnick, K.E.; Wigfield, S.; Buffa, F.M.; Li, J.L.; et al. Fatty acid uptake and lipid storage induced by HIF-1alpha contribute to cell growth and survival after hypoxia-reoxygenation. *Cell Rep.* **2014**, *9*, 349–365.
- Berek JS, Matias-Gulu X, Creutzberg C, et al.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynecol Obstet.* 2023; 162:383-394.
- Blake, P., et al. "Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer: pooled trial results, systematic review, and metastatic-analysis." *Lancet* *373* (2009): 37-46.
- Blaustein's Pathology of Female Genital Tract, 2019
- Board, W. C. "of TE (2020) Female genital tumours." *IARC, Lyon.*
- Bokhman, Jan V. "Two pathogenetic types of endometrial carcinoma." *Gynecologic oncology* *15.1* (1983): 10-17.
- Boronow, R. C., et al. "Surgical staging in endometrial cancer: clinical—pathologic findings of a prospective study." *Obstetrics & Gynecology* *63.6* (1984): 825-832.
- Bosse, Tjalling, et al. "Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups." *The American journal of surgical pathology* *42.5* (2018): 561-568.

- Brohee, L.; Peulen, O.; Nusgens, B.; Castronovo, V.; Thiry, M.; Colige, A.C.; Deroanne, C.F. Propranolol sensitizes prostate cancer cells to glucose metabolism inhibition and prevents cancer progression. *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 7050.
- Brohée, Laura, et al. "Lipin-1 regulates cancer cell phenotype and is a potential target to potentiate rapamycin treatment." *Oncotarget* 6.13 (2015): 11264.
- Brohée, Laura, et al. "Lipin-1, a versatile regulator of lipid homeostasis, is a potential target for fighting cancer." *International Journal of Molecular Sciences* 22.9 (2021): 4419.
- Buza, Natalia, and Pei Hui. "Marked heterogeneity of HER2/NEU gene amplification in endometrial serous carcinoma." *Genes, Chromosomes and Cancer* 52.12 (2013): 1178-1186.
- Cancer Genome Atlas Research Network. "Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma." *Nature* 541.7636 (2017): 169.
- Carcangiu, Maria Luisa, and Joseph T. Chambers. "Uterine papillary serous carcinoma: a study on 108 cases with emphasis on the prognostic significance of associated endometrioid carcinoma, absence of invasion, and concomitant ovarian carcinoma." *Gynecologic oncology* 47.3 (1992): 298-305.
- Casey, Laura, and Naveena Singh. "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 (2021): 5-16.
- Chae, M.; Jung, J.Y.; Bae, I.H.; Kim, H.J.; Lee, T.R.; Shin, D.W. Lipin-1 expression is critical for keratinocyte differentiation. *J. Lipid Res.* **2016**, *57*, 563–573.
- Chandra A, Crothers B, Kurtycz D, Schmitt F. The International System for Reporting Serous Fluid Cytopathology. Switzerland: Springer Nature; 2020.
- Chandran, S.; Schilke, R.M.; Blackburn, C.M.R.; Yurochko, A.; Mirza, R.; Scott, R.S.; Finck, B.N.; Woolard, M.D. Lipin-1 Contributes to IL-4 Mediated Macrophage Polarization. *Front. Immunol.* **2020**, *11*, 787.
- Chaudhary, K.R.; Yan, S.X.; Heilbroner, S.P.; Sonett, J.R.; Stoopler, M.B.; Shu, C.; Halmos, B.; Wang, T.J.C.; Hei, T.K.; Cheng, S.K. Effects of beta-Adrenergic Antagonists on Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 575.
- Cherniack, Andrew D., et al. "Integrated molecular characterization of uterine carcinosarcoma." *Cancer cell* 31.3 (2017): 411-423.
- Clement, Philip B., and Robert H. Young. "Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects." *Advances in anatomic pathology* 11.3 (2004): 117-142.
- Concin N, Creutzberg CL, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Virchows Arch.* 2021;478:153-190.
- Concin, Nicole, et al. "ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma." *Virchows Archiv* 478 (2021): 153-190.
- Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J Womens Health.* 2019;28(2):237-43.
- Cosgrove, Casey M., David Barrington, and Floor J. Backes. "Impact of molecular classification on treatment paradigms in uterine cancers." *Current Oncology Reports* 23 (2021): 1-9.
- Creasman, W. T. "Announcement FIGO stages: 1988 revisions." *Gynecol Oncol* 35 (1989): 125-127.

- Creasman, William T., et al. "Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study." *Cancer* 60.S8 (1987): 2035-2041.
- Creutzberg, Carien L., et al. "Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial." *The Lancet* 355.9213 (2000): 1404-1411.
- Crosbie, Emma J., et al. "The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome." *Genetics in Medicine* 21.10 (2019): 2390-2400.
- Csaki, L.S.; Dwyer, J.R.; Fong, L.G.; Tontonoz, P.; Young, S.G.; Reue, K. Lipins, lipinopathies, and the modulation of cellular lipid storage and signaling. *Prog. Lipid Res.* **2013**, 52, 305–316.
- 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>
- de Boer, Stephanie M., et al. "Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial." *The lancet oncology* 20.9 (2019): 1273-1285.
- De Schrijver, E.; Brusselmans, K.; Heyns, W.; Verhoeven, G.; Swinnen, J.V. RNA interference-mediated silencing of the fatty acid synthase gene attenuates growth and induces morphological changes and apoptosis of LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Res.* **2003**, 63, 3799–3804.
- DeLair, Deborah F., Kathleen A. Burke, Pier Selenica, Raymond S. Lim, Sasinya N. Scott, Sumit Middha, Abhinita S. Mohanty et al. "The genetic landscape of endometrial clear cell carcinomas." *The Journal of pathology* 243, no. 2 (2017): 230-241.
- Dinarvand, Negar, et al. "Expression and clinicopathological significance of lipin-1 in human breast cancer and its association with p53 tumor suppressor gene." *Journal of cellular physiology* 235.7-8 (2020): 5835-5846.
- diFiore's Atlas Of Histology with functional correlations, 2013
- Donkor, J.; Sariahmetoglu, M.; Dewald, J.; Brindley, D.N.; Reue, K. Three mammalian lipins act as phosphatidate phosphatases with distinct tissue expression patterns. *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 3450–3457.
- Donkor, J.; Zhang, P.; Wong, S.; O'Loughlin, L.; Dewald, J.; Kok, B.P.; Brindley, D.N.; Reue, K. A conserved serine residue is required for the phosphatidate phosphatase activity but not the transcriptional coactivator functions of lipin-1 and lipin-2. *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 29968–29978.
- Dutta, Sunil W., et al. "Management of elderly patients with early-stage medically inoperable endometrial cancer: Systematic review and National Cancer Database analysis." *Brachytherapy* 16.3 (2017): 526-533.
- Ethier, Josee-Lyne, et al. "Is hormonal therapy effective in advanced endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis." *Gynecologic oncology* 147.1 (2017): 158-166.
- Fan, Xueyu, et al. "Lipin-1 determines lung cancer cell survival and chemotherapy sensitivity by regulation of endoplasmic reticulum homeostasis and autophagy." *Cancer medicine* 7.6 (2018): 2541-2554.
- Fang, Z.; Zhang, T.; Dizeyi, N.; Chen, S.; Wang, H.; Swanson, K.D.; Cai, C.; Balk, S.P.; Yuan, X. Androgen Receptor Enhances p27 Degradation in Prostate Cancer Cells

- through Rapid and Selective TORC2 Activation. *J. Biol. Chem.* **2012**, 287, 2090–2098.
- Farah, B.L.; Sinha, R.A.; Wu, Y.; Singh, B.K.; Zhou, J.; Bay, B.H.; Yen, P.M. beta-Adrenergic agonist and antagonist regulation of autophagy in HepG2 cells, primary mouse hepatocytes, and mouse liver. *PLoS ONE* **2014**, 9, e98155.
- Farrow, J.M.; Yang, J.C.; Evans, C.P. Autophagy as a modulator and target in prostate cancer. *Nat. Rev. Urol.* **2014**, 11, 508–516.
- Ferreira, L.M.; Hebrant, A.; Dumont, J.E. Metabolic reprogramming of the tumor. *Oncogene* **2012**, 31, 3999–4011.
- Finck, B.N.; Gropler, M.C.; Chen, Z.; Leone, T.C.; Croce, M.A.; Harris, T.E.; Lawrence, J.C., Jr.; Kelly, D.P. Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1alpha/PPARalpha regulatory pathway. *Cell Metab.* **2006**, 4, 199–210.
- Furberg, A.-S.; Thune, I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int. J. Cancer* **2003**, 104, 669–676.
- Gaia, Giorgia, et al. "Robotic-assisted hysterectomy for endometrial cancer compared with traditional laparoscopic and laparotomy approaches: a systematic review." *Obstetrics & Gynecology* 116.6 (2010): 1422-1431.
- Gal, David, et al. "Lymphovascular space involvement—a prognostic indicator in endometrial adenocarcinoma." *Gynecologic oncology* 42.2 (1991): 142-145.
- Galaal, Khadra, et al. "Laparoscopy versus laparotomy for the management of early stage endometrial cancer." *Cochrane Database of Systematic Reviews* 10 (2018).
- Garon EB, et al., Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(21): p. 2018–28.
- GGSMCH, Faridkot, and Parveen Rajora. "Triad of obesity, hypertension and diabetes in endometrial cancer-do we really need to worry?.", 2023
- Gilks, C. Blake, and Naveena Singh. "Synchronous carcinomas of endometrium and ovary: A pragmatic approach." *Gynecologic oncology reports* 27 (2019): 72
- Gilks, C. Blake, Esther Oliva, and Robert A. Soslow. "Poor interobserver reproducibility in the diagnosis of high-grade endometrial carcinoma." *The American journal of surgical pathology* 37.6 (2013): 874-881.
- Goff, Barbara A., and Laurel W. Rice. "Assessment of depth of myometrial invasion in endometrial adenocarcinoma." *Gynecologic oncology* 38.1 (1990): 46-48.
- Hamid O, et al., Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*, 2013. 369(2): p. 134–44.
- Harris, T.E.; Finck, B.N. Dual function lipin proteins and glycerolipid metabolism. *Trends Endocrinol. Metab.* **2011**, 22, 226–233.
- 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>
- He, J.; Zhang, F.; Tay, L.W.R.; Boroda, S.; Nian, W.; Levental, K.R.; Levental, I.; Harris, T.E.; Chang, J.T.; Du, G. Lipin-1 regulation of phospholipid synthesis maintains endoplasmic reticulum homeostasis and is critical for triple-negative breast cancer cell survival. *FASEB J.* **2017**, 31, 2893–2904.
- Henderson, B.E. The cancer question: An overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1989**, 161, 1859–1864.

- Hoang, Lien N., et al. "Histotype-genotype correlation in 36 high-grade endometrial carcinomas." *The American journal of surgical pathology* 37.9 (2013): 1421-1432.
- Hoang, Lien N., et al. "Targeted mutation analysis of endometrial clear cell carcinoma." *Histopathology* 66.5 (2015): 664-674.
- Holloway, Robert W., et al. "Sentinel lymph node mapping and staging in endometrial cancer: a Society of Gynecologic Oncology literature review with consensus recommendations." *Gynecologic oncology* 146.2 (2017): 405-415.
- Hou, J.; Karin, M.; Sun, B. Targeting cancer-promoting inflammation-have anti-inflammatory therapies come of age? *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2021**.
- Howitt, Brooke E., and Marisa R. Nucci. "Mesonephric proliferations of the female genital tract." *Pathology* 50.2 (2018): 141-150.
- 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>
- Imai, H.; Saijo, K.; Chikamatsu, S.; Kawamura, Y.; Ishioka, C. LPIN1 downregulation enhances anticancer activity of the novel HDAC/PI3K dual inhibitor FK-A11. *Cancer Sci.* **2021**, 112, 792–802.
- Jamal, Z.; Martin, A.; Gomez-Munoz, A.; Brindley, D.N. Plasma membrane fractions from rat liver contain a phosphatidate phosphohydrolase distinct from that in the endoplasmic reticulum and cytosol. *J. Biol. Chem.* **1991**, 266, 2988–2996.
- Johnson, N., and P. Cornes. "Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis." *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 114.11 (2007): 1313-1320.
- Jung, Y.; Kwon, S.; Ham, S.; Lee, D.; Park, H.H.; Yamaoka, Y.; Jeong, D.E.; Artan, M.; Altintas, O.; Park, S.; et al. Caenorhabditis elegans Lipin 1 moderates the lifespan-shortening effects of dietary glucose by maintaining omega-6 polyunsaturated fatty acids. *Aging Cell* **2020**, 19, e13150.
- Keys HM, Roberts JA, Brunetto VL, et al. A Phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study . *Gynecol. Oncol.* 92 (3), 744 – 751 (2004).
- Kim, J.Y.; Kim, G.; Lim, S.C.; Choi, H.S. LPIN1 promotes epithelial cell transformation and mammary tumorigenesis via enhancing insulin receptor substrate 1 stability. *Carcinogenesis* **2016**, 37, 1199–1209.
- Koh, Y.K.; Lee, M.Y.; Kim, J.W.; Kim, M.; Moon, J.S.; Lee, Y.J.; Ahn, Y.H.; Kim, K.S. Lipin1 is a key factor for the maturation and maintenance of adipocytes in the regulatory network with CCAAT/enhancer-binding protein alpha and peroxisome proliferator-activated receptor gamma 2. *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 34896–34906.
- Kurnit, Katherine C., et al. "Prognostic factors impacting survival in early stage uterine carcinosarcoma." *Gynecologic oncology* 152.1 (2019): 31-37.
- Kwitkowski, V.E.; Prowell, T.M.; Ibrahim, A.; Farrell, A.T.; Justice, R.; Mitchell, S.S.; Sridhara, R.; Pazdur, R. FDA approval summary: Temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist* **2010**, 15, 428–435.
- Kwon, J.S.; Scott, J.L.; Gilks, C.B.; Daniels, M.; Sun, C.C.; Lu, K.H. Testing Women with Endometrial Cancer to Detect Lynch Syndrome. *J. Clin. Oncol.* **2011**, 29, 2247–2252.

- Lang-Avérous G, Croce S, Mery E, Devouassoux-Shisheboran M. Sentinel node processing in gynecological cancer histopathology and molecular biology. *Chin Clin Oncol*. 2021;10(2):17.
- Le DT, et al., Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*, 2017. 357(6349): p. 409–413.
- Le DT, et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509–20.
- Lee, Kenneth R., Pamela M. Vacek, and Jerome L. Belinson. "Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma." *Gynecologic oncology* 54.1 (1994): 10-18.
- Lee, Nita Karnik, et al. "Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women." *Obstetrics & Gynecology* 109.3 (2007): 655-662.
- León-Castillo, Alicia, et al. "Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy." *Journal of Clinical Oncology* 38.29 (2020): 3388.
- Levine, Douglas A., et al. "Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma." *Nature* 497.7447 (2013): 67-73.
- Li, Wenhui, et al. "The prognosis of stage IA mixed endometrial carcinoma: a retrospective cohort study." *American Journal of Clinical Pathology* 152.5 (2019): 616-624.
- Lin T, et al., Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in solid tumours. *Clinical Pharmacist*, 2016. 8(3).
- Lincoln, Sarah, et al. "Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study." *Gynecologic oncology* 88.3 (2003): 277-281.
- Lortet-Tieulent, Joannie, et al. "International patterns and trends in endometrial cancer incidence, 1978–2013." *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 110.4 (2018): 354-361.
- Lucido, C.T.; Miskimins, W.K.; Vermeer, P.D. Propranolol Promotes Glucose Dependence and Synergizes with Dichloroacetate for Anti-Cancer Activity in HNSCC. *Cancers* **2018**, *10*, 476.
- MacVicar, T.; Ohba, Y.; Nolte, H.; Mayer, F.C.; Tatsuta, T.; Sprenger, H.G.; Lindner, B.; Zhao, Y.; Li, J.; Bruns, C.; et al. Lipid signalling drives proteolytic rewiring of mitochondria by YME1L. *Nature* **2019**, *575*, 361–365.
- 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>
- Marchocki Z, Cusimano MC, Clarfield L, et al. Sentinel lymph node biopsy in high-grade endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of performance characteristics. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(4):367.e1-367.e39.
- Masood, Mariam, and Naveena Singh. "Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020)." *Diagnostic Histopathology* 27.12 (2021): 493-499.
- Matias-Guiu X, Oliva E, McCluggage WG, et al. Tumours of the uterine corpus. In: WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2020 Nov 20]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 4). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>.
- Matsuo, K., et al. "Significance of histologic pattern of carcinoma and sarcoma components on survival outcomes of uterine carcinosarcoma." *Annals of oncology* 27.7 (2016): 1257-1266.

- McConechy, Melissa K., et al. "In-depth molecular profiling of the biphasic components of uterine carcinosarcomas." *The Journal of Pathology: Clinical Research* 1.3 (2015): 173-185.
- Meana, C.; Garcia-Rostan, G.; Pena, L.; Lorden, G.; Cubero, A.; Orduna, A.; Gyorffy, B.; Balsinde, J.; Balboa, M.A. The phosphatidic acid phosphatase lipin-1 facilitates inflammation-driven colon carcinogenesis. *JCI Insight* **2018**, 3.
- Meana, C.; Pena, L.; Lorden, G.; Esquinas, E.; Guijas, C.; Valdearcos, M.; Balsinde, J.; Balboa, M.A. Lipin-1 integrates lipid synthesis with proinflammatory responses during TLR activation in macrophages. *J. Immunol.* **2014**, 193, 4614–4622.
- Mehnert JM, et al., Immune activation and response to pembrolizumab in POLE-mutant endometrial cancer. *J Clin Invest*, 2016. 126(6): p. 2334–40.
- Miller, David S., et al. "Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209)." *Journal of Clinical Oncology* 38.33 (2020): 3841.
- Mirkovic, Jelena, et al. "Targeted genomic profiling reveals recurrent KRAS mutations in mesonephric-like adenocarcinomas of the female genital tract." *The American Journal of Surgical Pathology* 42.2 (2018): 227-233.
- Motzer, R.J.; Escudier, B.; Oudard, S.; Hutson, T.E.; Porta, C.; Bracarda, S.; Grunwald, V.; Thompson, J.A.; Figlin, R.A.; Hollaender, N.; et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* **2008**, 372, 449–456.
- Muggia, Franco M., et al. "Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study." *Journal of clinical oncology* 20.9 (2002): 2360-2364.
- Murali, Rajmohan, et al. "High-grade endometrial carcinomas: morphologic and immunohistochemical features, diagnostic challenges and recommendations." *International Journal of Gynecological Pathology* 38.1 Suppl 1 (2019): S40.
- Njoku K, Agnew HJ, Crosbie EJ. Impact of Type 2 Diabetes Mellitus on Endometrial Cancer Survival: A Prospective Database Analysis. *Front Oncol.* 2022;12:899262.
- Nout, R. A., et al. "Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial." *The Lancet* 375.9717 (2010): 816-823.
- Oza, Amit M., et al. "Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: a trial of the NCIC Clinical Trials Group." *Journal of Clinical Oncology* 29.24 (2011): 3278.
- Pantziarka, Pan, et al. "Repurposing Drugs in Oncology (ReDO)—Propranolol as an anti-cancer agent." *ecancermedicalsecience* 10 (2016).
- Pantziarka, P.; Bryan, B.A.; Crispino, S.; Dickerson, E.B. Propranolol and breast cancer—a work in progress. *Ecancermedicalsecience* **2018**, 12, ed82.
- Parslov, M.; Lidegaard, Ø.; Klintorp, S.; Pedersen, B.; Jønsson, L.; Eriksen, P.S.; Ottesen, B. Risk factors among young women with endometrial cancer: A Danish case-control study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2000**, 182, 23–29.
- Pasquier, E.; Andre, N.; Street, J.; Chougule, A.; Rekhi, B.; Ghosh, J.; Philip, D.S.J.; Meurer, M.; MacKenzie, K.L.; Kavallaris, M.; et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine* **2016**, 6, 87–95.

- Payen, V.L.; Porporato, P.E.; Baselet, B.; Sonveaux, P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 1: Tumor pH, glycolysis and the pentose phosphate pathway. *Cell. Mol. Life Sci.* **2016**, *73*, 1333–1348.
- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103–4
- Peters, Elke EM, et al. "Defining substantial lymphovascular space invasion in endometrial cancer." *International Journal of Gynecological Pathology* 41.3 (2022): 220-226.
- Peterson, T.R.; Sengupta, S.S.; Harris, T.E.; Carmack, A.E.; Kang, S.A.; Balderas, E.; Guertin, D.A.; Madden, K.L.; Carpenter, A.E.; Finck, B.N.; et al. mTOR complex 1 regulates lipin 1 localization to control the SREBP pathway. *Cell* **2011**, *146*, 408–420.
- Porporato, P.E.; Payen, V.L.; Baselet, B.; Sonveaux, P. Metabolic changes associated with tumor metastasis, part 2: Mitochondria, lipid and amino acid metabolism. *Cell. Mol. Life Sci.* **2016**, *73*, 1349–1363.
- Prat, Jaime. "Prognostic parameters of endometrial carcinoma." *Human pathology* 35.6 (2004): 649-662.
- Quddus, M. Ruhul, et al. "Minor serous and clear cell components adversely affect prognosis in "mixed-type" endometrial carcinomas: a clinicopathologic study of 36 stage-I cases." *Reproductive sciences* 17 (2010): 673-678.
- Rabban, Joseph T., et al. "Issues in the differential diagnosis of uterine low-grade endometrioid carcinoma, including mixed endometrial carcinomas: recommendations from the International Society of Gynecological Pathologists." *International Journal of Gynecological Pathology* 38.1 Suppl 1 (2019): S25.
- Raffone, Antonio, et al. "TCGA molecular groups of endometrial cancer: Pooled data about prognosis." *Gynecologic Oncology* 155.2 (2019): 374-383.
- Randall, Marcus E., et al. "Phase III trial: adjuvant pelvic radiation therapy versus vaginal brachytherapy plus paclitaxel/carboplatin in high-intermediate and high-risk early-stage endometrial cancer." *Journal of Clinical Oncology* 37.21 (2019): 1810.
- Remmele W, Stegner HE. Vorschlag zur einheitlichen Definition eines Immunreaktiven Score (IRS) für den immunhistochemischen Östrogenrezeptor-Nachweis (ER-ICA) im Mammakarzinomgewebe [Recommendation for uniform definition of an immunoreactive score (IRS) for immunohistochemical estrogen receptor detection (ER-ICA) in breast cancer tissue]. *Pathologe*. 1987 May;8(3):138-40. German. PMID: 3303008.
- Reue, K.; Wang, H. Mammalian lipin phosphatidic acid phosphatases in lipid synthesis and beyond: Metabolic and inflammatory disorders. *J. Lipid Res.* **2019**, *60*, 728–733.
- Ritterhouse LL and Howitt BE, Molecular Pathology: Predictive, Prognostic, and Diagnostic Markers in Uterine Tumors. *Surg Pathol Clin*, 2016. 9(3): p. 405–26.
- Rodolakis, Alexandros, et al. "European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: clinical recommendations for fertility-sparing management in young endometrial cancer patients." *International Journal of Gynecological Cancer* 25.7 (2015): 1258-1265.
- Roh, H.J.; Yoon, H.J.; Jeong, D.H.; Lee, T.H.; Kwon, B.S.; Suh, D.S.; Kim, K.H. Prognostic factors of oncologic outcomes after fertility-preservative management with progestin in early-stage of endometrial cancer. *J. Res. Med. Sci.* **2021**, *26*, 48.
- Rohrig, F.; Schulze, A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat. Rev. Cancer* **2016**, *16*, 732–749.
- Romani, P.; Brian, I.; Santinon, G.; Pocaterra, A.; Audano, M.; Pedretti, S.; Mathieu, S.; Forcato, M.; Bicciato, S.; Manneville, J.B.; et al. Extracellular matrix mechanical cues regulate lipid metabolism through Lipin-1 and SREBP. *Nat. Cell Biol.* **2019**, *21*, 338–347.

- Rosa-Rosa, Juan M., et al. "Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas." *Modern Pathology* 29.11 (2016): 1390-1398.
- Ross, Jon C., et al. "Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium: a clinicopathologic and histochemical study." *The American journal of surgical pathology* 7.8 (1983): 715-729.
- Rossi, Emma C., et al. "A comparison of sentinel lymph node biopsy to lymphadenectomy for endometrial cancer staging (FIRES trial): a multicentre, prospective, cohort study." *The Lancet Oncology* 18.3 (2017): 384-392.
- Rubinstein, Maria, et al. "Retreatment with carboplatin and paclitaxel for recurrent endometrial cancer: A retrospective study of the Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience." *Gynecologic oncology reports* 28 (2019): 120-123
- Rütten, Heidi, et al. "Recurrent endometrial cancer: local and systemic treatment options." *Cancers* 13.24 (2021): 6275.
- Saijo, K.; Imai, H.; Chikamatsu, S.; Narita, K.; Katoh, T.; Ishioka, C. Antitumor activity and pharmacologic characterization of the depsipeptide analog as a novel histone deacetylase/ phosphatidylinositol 3-kinase dual inhibitor. *Cancer Sci.* **2017**, 108, 1469–1475.
- Santuario-Facio, S.K.; Cardona-Huerta, S.; Perez-Paramo, Y.X.; Trevino, V.; Hernandez-Cabrera, F.; Rojas-Martinez, A.; Uscanga- Perales, G.; Martinez-Rodriguez, J.L.; Martinez-Jacobo, L.; Padilla-Rivas, G.; et al. A New Gene Expression Signature for Triple Negative Breast Cancer Using Frozen Fresh Tissue before Neoadjuvant Chemotherapy. *Mol. Med.* **2017**, 23, 101–111.
- Schilke, R.M.; Blackburn, C.M.R.; Rao, S.; Krzywanski, D.M.; Finck, B.N.; Woolard, M.D. Macrophage-Associated Lipin-1 Promotes beta-Oxidation in Response to Proresolving Stimuli. *Immunohorizons* **2020**, 4, 659–669.
- Schmid, D.; Behrens, G.; Keimling, M.; Jochem, C.; Ricci, C.; Leitzmann, M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. *Eur. J. Epidemiol.* **2015**, 30, 397–412.
- Schonthal, A.H. Pharmacological targeting of endoplasmic reticulum stress signaling in cancer. *Biochem. Pharmacol.* **2013**, 85, 653–666.
- Schultheis AM, Ng CK, De Filippo MR, et al. Massively parallel sequencing based clonality analysis of synchronous endometrioid endometrial and ovarian carcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(6):djv427.
- Schultheis, Anne M., et al. "TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers." *International Journal of Gynecological Pathology* 35.4 (2016): 289-300.
- Setiawan, V.W.; Pike, M.C.; Karageorgi, S.; Deming, S.L.; Anderson, K.; Bernstein, L.; Brinton, L.A.; Cai, H.; Cerhan, J.; Cozen, W.; et al. Age at Last Birth in Relation to Risk of Endometrial Cancer: Pooled Analysis in the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Am. J. Epidemiol.* **2012**, 176, 269–278.
- Shen, Jianfeng, et al. "ARID1A deficiency impairs the DNA damage checkpoint and sensitizes cells to PARP inhibitors." *Cancer discovery* 5.7 (2015): 752-767.
- Singh, Naveena, et al. "Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade)." *International Journal of Gynecological Pathology* 38.1 Suppl 1 (2019): S93.
- Slomovitz BM, et al., A phase 2 study of the oral mammalian target of rapamycin inhibitor, everolimus, in patients with recurrent endometrial carcinoma. *Cancer*, 2010. 116(23): p. 5415–9.
- Snaebjornsson, M.T.; Janaki-Raman, S.; Schulze, A. Greasing the Wheels of the Cancer Machine: The Role of Lipid Metabolism in Cancer. *Cell Metab.* **2020**, 31, 62–76.

- Soefje, S.A., Karnad, A. & Brenner, A.J. Common toxicities of mammalian target of rapamycin inhibitors. *Targ Oncol* **6**, 125–129 (2011). <https://doi.org/10.1007/s11523-011-0174-9>
- Song, L.; Liu, Z.; Hu, H.H.; Yang, Y.; Li, T.Y.; Lin, Z.Z.; Ye, J.; Chen, J.; Huang, X.; Liu, D.T.; et al. Proto-oncogene Src links lipogenesis via lipin-1 to breast cancer malignancy. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 5842.
- Sorbe, Bengt, et al. "Intravaginal brachytherapy in FIGO stage I low-risk endometrial cancer: a controlled randomized study." *International Journal of Gynecological Cancer* *19.5* (2009): 873-878.
- Soslow, Robert A., et al. "Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists." *International journal of gynecological pathology* *38.1 Suppl 1* (2019): S64.
- Sounni, N.E.; Cimino, J.; Blacher, S.; Primac, I.; Truong, A.; Mazzucchelli, G.; Paye, A.; Calligaris, D.; Debois, D.; De Tullio, P.; et al. Blocking lipid synthesis overcomes tumor regrowth and metastasis after antiangiogenic therapy withdrawal. *Cell Metab.* **2014**, *20*, 280–294.
- Stinton, Chris, et al. "Testing strategies for Lynch syndrome in people with endometrial cancer: systematic reviews and economic evaluation." *Health Technology Assessment (Winchester, England)* *25.42* (2021): 1.
- Sundar, Sudha, et al. "BGCS uterine cancer guidelines: Recommendations for practice." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* *213* (2017): 71-97.
- 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>
- Sung, Hyuna, et al. "Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: a cancer journal for clinicians* *71.3* (2021): 209-249. (SEER Cancer Stat Facts: Uterine Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD,)
- Talhouk, Aline, et al. "Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer." *Cancer* *123.5* (2017): 802-813.
- Thompson, D.; Easton, D.F.; The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 Mutation Carriers. *J. Natl. Cancer Inst.* **2002**, *94*, 1358–1365.
- Thorburn, A.; Thamm, D.H.; Gustafson, D.L. Autophagy and cancer therapy. *Mol. Pharmacol.* **2014**, *85*, 830–838.
- Todo, Yukiharu, et al. "Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis." *The Lancet* *375.9721* (2010): 1165-1172.
- Vale, Claire L., et al. "Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial carcinoma." *Cochrane Database of Systematic Reviews* *8* (2012).
- Van Der Steen-Banasik, E., et al. "Systemic review: radiation therapy alone in medical non-operable endometrial carcinoma." *European Journal of Cancer* *65* (2016): 172-181.
- 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>

- Vermij, Lisa, et al. "Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management." *Histopathology* 76.1 (2020): 52-63.
- Vozenilek, A.E.; Navratil, A.R.; Green, J.M.; Coleman, D.T.; Blackburn, C.M.R.; Finney, A.C.; Pearson, B.H.; Chrast, R.; Finck, B.N.; Klein, R.L.; et al. Macrophage-Associated Lipin-1 Enzymatic Activity Contributes to Modified Low-Density Lipoprotein-Induced Proinflammatory Signaling and Atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2018**, 38, 324–334.
- Wander SA, Hennessy BT, and Slingerland JM, Next-generation mTOR inhibitors in clinical oncology: how pathway complexity informs therapeutic strategy. *J Clin Invest*, 2011. 121(4): p. 1231–41.
- Wang, K.; Karin, M. Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. *Adv. Cancer Res.* **2015**, 128, 173–196.
- Wang, Yuefeng, et al. "Comparison of chemotherapy vs chemotherapy plus total hysterectomy for women with uterine cancer with distant organ metastasis." *JAMA Network Open* 4.7 (2021): e2118603-e2118603.
- Warburg, O.; Wind, F.; Negelein, E. The Metabolism of Tumors in the Body. *J. Gen. Physiol.* **1927**, 8, 519–530.
- Wong, Richard Wing-Cheuk, et al. "Endometrial gastric (gastrointestinal)-type mucinous lesions: report of a series illustrating the spectrum of benign and malignant lesions." *The American journal of surgical pathology* 44.3 (2020): 406-419.
- World Health Organization. Classification of Tumours Editorial Board et al., n.d.
- Wortman, Bastiaan G., et al. "Ten-year results of the PORTEC-2 trial for high-intermediate risk endometrial carcinoma: improving patient selection for adjuvant therapy." *British journal of cancer* 119.9 (2018): 1067-1074.
- Yang, L.; Ma, H.L. MiRNA-584 suppresses the progression of ovarian cancer by negatively regulating LPIN1. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **2020**, 24, 1062–1071.
- 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 TT, Wang TL, Fader AN, Shih IM, Gaillard S. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol.* 2020 Jan;39(1):26-35. doi: 10.1097/PGP.0000000000000585. PMID: 30741844; PMCID: PMC6685771.
- Yu, X.; Bao, Z.; Zou, J.; Dong, J. Coffee consumption and risk of cancers: A meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* **2011**, 11, 96.
- Zaidi, N.; Royaux, I.; Swinnen, J.V.; Smans, K. ATP citrate lyase knockdown induces growth arrest and apoptosis through different cell- and environment-dependent mechanisms. *Mol. Cancer Ther.* **2012**, 11, 1925–1935.
- Zanagnolo, V.; Pasinetti, B.; Sartori, E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **2004**, 25, 431–438.
- Zhang, J. Targeting mTOR by CZ415 Suppresses Cell Proliferation and Promotes Apoptosis via Lipin-1 in Cervical Cancer In Vitro and In Vivo. *Reprod. Sci.* **2021**, 28, 524–531.
- Zhang, S.; Gong, T.-T.; Liu, F.-H.; Jiang, Y.-T.; Sun, H.; Ma, X.-X.; Zhao, Y.-H.; Wu, Q.-J. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990–2017: Results from the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front. Oncol.* **2019**, 9, 1440.
- Zhao, S.; Li, J.; Zhang, G.; Wang, Q.; Wu, C.; Zhang, Q.; Wang, H.; Sun, P.; Xiang, R.; Yang, S. Exosomal miR-451a Functions as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma by Targeting LPIN1. *Cell Physiol. Biochem.* **2019**, 53, 19–35.

- Zicha, J.; Kronauer, J.; Duhm, J. Effects of a chronic high salt intake on blood pressure and the kinetics of sodium and potassium transport in erythrocytes of young and adult subtotally nephrectomized Sprague-Dawley rats. *J. Hypertens.* **1990**, *8*, 207–217.
- Zorn, K.K.; Bonome, T.; Gangi, L.; Chandramouli, G.V.; Awtrey, C.S.; Gardner, G.J.; Barrett, J.C.; Boyd, J.; Birrer, M.J. Gene Expression Profiles of Serous, Endometrioid, and Clear Cell Subtypes of Ovarian and Endometrial Cancer. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 6422–6430.