

**T.C.**  
**ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 1 ENDOMETRİUM KARSİNOMUNDA**  
**HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Büşra HAYİT**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı**  
**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR**

**2019**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**TİP 1 ENDOMETRİUM KARSİNOMUNDA  
HİSTOPATOLOJİK ÖZELLİKLERİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Büşra HAYİT**

**Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı  
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŐMANI  
Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU**

**ESKİŞEHİR**

**2019**

**TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**

T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. Büşra HAYİT'e ait "Tip 1 Endometrium Karsinomunda Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih

Jüri Başkanı Prof. Dr. Serap IŞIKSOY  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Çiğdem TOKYOL  
Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun ...../...../.....  
Tarih ve ...../..... Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ  
Dekan

## TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda almış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile desteklerini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım Prof. Dr. Özgül PAŞAOĞLU'na, Prof. Dr. Serap IŞIKSOY'a, Prof. Dr. Emine DÜNDAR'a, Prof. Dr. Mustafa Fuat AÇIKALIN'a, Doç. Dr. Deniz ARIK'a, Dr. Öğr. Üyesi Evrim YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Funda CANAZ'a, eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında katkılarını eksik etmeyen ve aynı zamanda danışman hocam olan Sayın Prof. Dr. Sare KABUKÇUOĞLU'na, istatistiksel değerlendirmeyi yapan Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlisi Hülya ÖZEN'e destekleri için teşekkür ederim.

## ÖZET

**Hayit B. Tip 1 Endometrium Karsinomunda Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi, Eskişehir, 2019.** Endometrial karsinom gelişmiş ülkelerdeki en sık jinekolojik malignitedir ve klinikopatolojik özelliklerine göre iki ana gruba ayrılır; tip1 ve tip2 (Bokhman sınıflaması). Yapılan çalışmalar geleneksel sınıflamanın yeterli olmadığını göstermektedir ve yeni moleküler subtipler ortaya konmaktadır. Diğer yandan yaş, histolojik grade, boyut, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon, evre gibi parametreler prognozu etkileyen belirteçlerdir. Çalışmamızda 189 tip 1 endometrial karsinom olgusunda yaş, menopoiz durumu, grade, boyut, myometrial invazyon derinliği ve paterni, lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı, serviks stromal tutulumu, seroza invazyonu, alt uterin segment tutulumu, evre, periton yıkama sitolojisi ve bu parametrelerin birbirleriyle ilişkisi incelenmiştir. Ek olarak p53, ER, PR, PAX-8, E-kadherin,  $\beta$ -katenin, CDX2, kromogranin boyanma oranları ile immünohistokimyasal olarak mikrosatellit instabilite durumu klinikopatolojik veriler ile karşılaştırılmıştır. Klinik parametreler ve histopatolojik parametreler kendi aralarında karşılaştırıldığında tümör boyutu, grade, invazyon derinliği, invazyon paterni, alt uterin segment tutulumu, lenfovasküler invazyon, periton yıkama sitolojisi ve evre arasında anlamlı ilişkiler gözlenmiştir ( $p<0,05$ ). ER, PR boyanması ile invazyon derinliği, invazyon paterni, lenfovasküler invazyon varlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır ( $p<0,05$ ). PAX-8 ve kromogranin boyanma oranı invazyon paternlerine göre farklılık göstermektedir. Mikrosatellit instabilite varlığı ile serozal tutulum arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Sonuç olarak, endometrioid karsinomda iyi bilinen histopatolojik prognostik parametreler yanı sıra alt uterin segment tutulumu, invazyon paterni gibi bulguların varlığı da prognostik öneme sahiptir ve çalışmamızdaki veriler ile literatür verileri benzerdir. Bununla birlikte moleküler subtiplerin günlük pratikte uygulanmasında immünohistokimyasal belirteçlerden yarar sağlanabileceği gibi immünohistokimyasal yöntemler ile yeni gruplandırmalar oluşturulabilir.

Anahtar Kelimeler: endometrioid karsinom, histopatoloji, sınıflama

## ABSTRACT

**Hayit B. Evaluation of Histopathological Features in Type 1 Endometrial Carcinoma. Eskisehir Osmangazi University, Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, Speciality Thesis in Medicine, Eskisehir, 2019.**

Endometrial carcinoma is the most common gynecological malignancy in developed countries and divided into two main groups; type 1 and type 2 (Bokhman classification), according to clinicopathological characteristics. Studies show that traditional classification is not sufficient and new molecular subtypes are introduced. On the other hand, parameters such as age, histological grade, size, myometrial invasion, lymphovascular invasion, stage are also predictors of prognosis. In our study, age, menopause status, grade, size, depth and pattern of myometrial invasion, lymph node metastasis, cervical stromal involvement, serosal involvement, lower uterine segment involvement, stage, peritoneal washing cytology and the correlation between these parameters were investigated in 189 cases. In addition; p53, ER, PR, PAX-8, E-cadherin,  $\beta$ -catenin, CDX2, chromogranin staining profiles and microsatellite instability status were compared with the clinicopathological data. When the clinical parameters and histopathological parameters were compared among themselves, significant correlations were observed between tumor size, grade, invasion depth, invasion pattern, lower uterine segment involvement, lymphovascular invasion, peritoneal washing cytology and stage ( $p<0,05$ ). There was a statistically significant relevance between ER, PR staining and depth of invasion, invasion pattern and presence of lymphovascular invasion ( $p<0,05$ ). The staining score of PAX-8 and chromogranin varies according to the invasion patterns. There was a significant relationship between the presence of microsatellite instability and serosal involvement ( $p<0,05$ ). In conclusion, well-known histopathological prognostic parameters as well as lower uterine segment involvement and invasion patterns are important prognostic factors in endometrioid carcinoma and the results of our study are similar with the literature. However, immunohistochemical markers can be useful in daily practice for application of molecular subtypes and new groups can be created by using immunohistochemistry.

**Key Words:** endometrioid carcinoma, histopathology, classification

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Uterus Embriyolojisi	2
2.2. Uterus Anatomisi	2
2.3. Endometriumun Histomorfolojisi	3
2.4. Endometrial Karsinomun Prekürsör Lezyonları	5
2.4.1. Atipisiz Hiperplazi	5
2.4.2. Atipik Hiperplazi	5
2.5. Endometrial Karsinom	6
2.5.1. Epidemiyoloji	6
2.5.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	6
2.5.3. Klinik	8
2.5.4. Makroskopik Özellikler	9
2.5.5. Histopatoloji	9
2.5.6. İmmünohistokimyasal Özellikler	13
2.5.7. Moleküler Genetik Özellikler	17
2.5.8. Evreleme	20
2.5.9. Prognostik Faktörler	22



	Sayfa
2.5.10.Tedavi	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Olguların Seçimi	27
3.2. Klinikopatolojik Parametreler	27
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
4.1. Klinik, Patolojik ve İmmünohistokimyasal Verilerin Dağılımları	31
4.2. Bulguların Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi	44
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	73

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
Ark	Arkadaşları
$\beta$ -katenin	Beta katenin
CAP	Amerikan Patologlar Derneği
CDK4	Siklin bağımlı kinaz 4
CDK6	Siklin bağımlı kinaz 6
CDX2	Kaudal ilişkili Homeobox 2
CK7	Sitokeratin 7
CK18	Sitokeratin 18
CK19	Sitokeratin 19
CK20	Sitokeratin 20
CTNNB1	Katenin beta 1
DMAK	Düşük molekül ağırlıklı keratinler
DNA	Deoksiribonükleik asit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EIN	Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EMA	Epitelyal Membran Antijen
ER	Östrojen reseptör
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu
H&E	Hematoksilen eozin
ICCR	Uluslararası Kanser Raporlama İşbirliği
KRAS	Kirsten Rat Sarkom Viral Onkogen Homolog
LVİ	Lenfovasküler invazyon
MELF	Mikrokistik elonge fragmante
MLH1	mutL homolog 1
MMR	Hatalı eşleşme tamir
MSH2	mutS homolog 2
MSH6	mutS homolog 6

MSI	Mikrosatellit instabilite
MSS	Mikrosatellit stabil
NRAS	Nöroblastom Rat Sarkom Viral Onkogen Homolog
PAS	Periyodik asit-Schiff
PAX8	Paired-box gen 8
PI3K	Fosfotidilinositol 3-kinaz
PMS2	Postmyotik ayırım artışı 2
POLE	Polimeraz epsilon
PR	Progesteron reseptör
SEIC	Seröz Endometrial İnterepitelyal Karsinom
TCGA	Kanser Genom Atlas

## ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Uterusun anatomisi	3
2.2. Endometrial karsinomda moleküler değişiklikler	17
4.1. Olguların histolojik grade'lerine göre dağılımı	31
4.2. Olguların diferansiasyona göre dağılımı	32
4.3. Myometrial invazyon paternlerinin dağılımı	33
4.4. Patolojik T evresinin dağılımı	34
4.5. Olguların FIGO evresine göre dağılımı	35
4.6. PAX-8 boyanma oranlarının dağılımı	36
4.7. Olguların p53 immünohistokimyasal boyanmasına göre dağılımı	37
4.8. Endometrioid adenokarsinom, grade 2 (H&E, x100)	38
4.9. MELF paterninde myometrial invazyon ( H&E, x100)	38
4.10. Serviks stromal invazyonu (H&E, x40)	39
4.11. p53 ile grade 2 endometrioid karsinom olgusunda negatiflik (x40)	39
4.12. Grade 3 endometrioid karsinom olgusunda kuvvetli p53 pozitifliği (x100)	40
4.13. Grade 2 endometrioid karsinomda ER negatifliği (x40)	40
4.14. Grade 2 endometrioid karsinomda PR negatifliği (x40)	41
4.15. Beta-katenin nükleer pozitifliği (x100)	41
4.16. Endometrioid karsinomda CDX2 pozitifliği (x200)	42
4.17. Endometrioid karsinomda kromogranin A boyanması (skor 2) (x100)	42
4.18. MSI gözlenen olguda MLH-1 negatifliği (x100)	43
4.19. MSI gözlenen olguda PMS-2 negatifliği (x40)	43
4.20. Endometrioid karsinomda CK19 boyanması (skor 2) (x40)	44

## TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Menstrual siklusun ana histolojik özellikleri	5
2.2. MMR immünohistokimyası kullanımı için seçici algoritma	8
2.3. Endometrial karsinomların DSÖ 2014 sınıflaması	9
2.4. Endometrioid karsinomun histolojik derecelenmesi	10
2.5. Endometrial karsinomun moleküler sınıflamaya göre özellikleri	20
2.6. Uterin korpus karsinomlarının evrelemesi	21
3.1. Histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi	28
3.2. İmmünohistokimyasal verilerin değerlendirilmesi	29
4.1. Bazı histopatolojik parametrelerin görülme oranları	33
4.2. Olgulara ait yaş ile histolojik grade karşılaştırılması	44
4.3. Olgulara ait yaş ve myometrial invazyon derinliğinin karşılaştırılması	45
4.4. Menopoz durumu ile histolojik grade karşılaştırılması	45
4.5. Menopoz durumu ile myometrial invazyon derinliğinin karşılaştırılması	45
4.6. Menopoz durumu ile lenfovasküler invazyon varlığının karşılaştırılması	45
4.7. Tümör boyutu ile invazyon derinliğinin karşılaştırılması	46
4.8. Tümör boyutu ile alt uterin segment tutulumunun karşılaştırılması	46
4.9. Tümör boyutu ile lenfovasküler invazyonun karşılaştırılması	46
4.10. Tümör boyutu ile histolojik grade karşılaştırılması	47
4.11. Tümörün yerleşim yeri ile myometrial invazyonun karşılaştırılması	47
4.12. Tümör yerleşim yeri ile serviks stromal invazyonun karşılaştırılması	47
4.13. Tümör yerleşimi ile CK19/CK18 boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması	48
4.14. Alt uterin segment tutulumu ile grade ilişkisi	49
4.15. Alt uterin segment tutulumu ile lenf nodu metastazı varlığının karşılaştırılması	49
4.16. Alt uterin segment tutulumu ile periton yıkama sitolojisinin karşılaştırılması	49
4.17. Myometrial invazyon derinliği ve invazyon paterninin karşılaştırılması	50
4.18. Myometrial invazyon derinliği ile periton yıkama sitolojisinin karşılaştırılması	50

4.19. Myometrial invazyon paterni ile alt uterin segment tutulumunun karşılaştırılması	51
4.20. Myometrial invazyon paterni ile PAX8 boyanmasının karşılaştırılması	51
4.21. İnvazyon paterni ile kromogranin boyanmasının karşılaştırılması	52
4.22. Myometrial invazyon paterni ile lenfovasküler invazyon varlığının karşılaştırılması	52
4.23. Serviks stromal invazyonu ile metastatik lenf nodunun karşılaştırılması	52
4.24. Uterin seroza tutulumu ile CDX2 boyanmasının karşılaştırılması	53
4.25. Lenfovasküler invazon varlığının ve PR boyanmasının karşılaştırılması	53
4.26. Lenfovasküler invazyon varlığı ile kromogranin ilişkisi	53
4.27. Lenfovasküler invazyon varlığı ile kromogranin boyanma oranlarının karşılaştırılması	54
4.28. Metastatik lenf nodu ve batın yıkama sitolojisi ilişkisi	54
4.29. Batın yıkama sitolojisi ile PAX-8 boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması	54
4.30. Tümör grade'i ile ER boyanmasının ilişkisi	55
4.31. PR boyanması ile tümör grade'i ilişkisi	55

## 1. GİRİŞ

Endometrial karsinom kadınlarda görülen kanserler arasında 4. sırada yer almaktadır. 50 yaş üzerinde sıklığı artmaktadır (1).

Bokhman (2), endometrial karsinomları klinik ve epidemiyolojik gözlemlere göre iki tipe ayırmaktadır. Tip 1, temel olarak östrojenik uyarımla ilişkilidir ve histolojik prototipi endometrioid endometrial karsinomdur. Tip 2, östrojen uyarımı ile ilişkisizdir ve yüksek dereceli endometrial karsinomları içermektedir. Tip 2 endometrial karsinomun prototipi seröz karsinomdur (2, 3).

Son yıllarda endometrial karsinomun biyolojik, morfolojik ve moleküler olarak heterojen bir grup olduğu ve tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayırmanın hastalığı yönetmede, tedavi ve prognozu belirlemede yeterli olmadığı ortaya çıkmıştır (4). Kanser genom atlas (TCGA) moleküler çalışmalara dayanarak endometrial karsinom sınıflamasında dört grup belirlemiştir. Bu gruplarda mikrosatellit instabilite, POLE (polimeraz epsilon) mutasyonları, somatik kopya numarası değişiklikleri temel alınmıştır (5). Bu sınıflamada histopatolojik tiplendirme yeterli olmamakta, immünohistokimyasal ve moleküler çalışmalar gibi ek özelliklerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu özelliklerin anatomik ve histopatolojik bulgularla entegrasyonu önem taşımaktadır (4).

Endometrial karsinomda prognoz ve sağ kalıma tümörün histolojik tipi, histolojik grade, tümör boyutu, myometrial invazyon, evre ve lenf nodu tutulumu gibi evreyi etkileyen faktörler, lenfovasküler invazyon, hastanın yaşı, hormon reseptörlerinin durumu gibi klinik ve patolojik faktörler etki etmektedir (6, 7). Bununla birlikte p53,  $\beta$ -katenin, E-kadherin, PAX-8 ve p16 gibi belirteçler de prognozda yol gösterici olmaktadır (8, 9).

Çalışmamızın amacı Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2017 yılları arasında tanı almış tip 1 endometrial karsinomların demografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgularının ilişkilerini son yapılan genetik sınıflamanın ışığında değerlendirerek literatür verileriyle karşılaştırmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Uterus Embriyolojisi

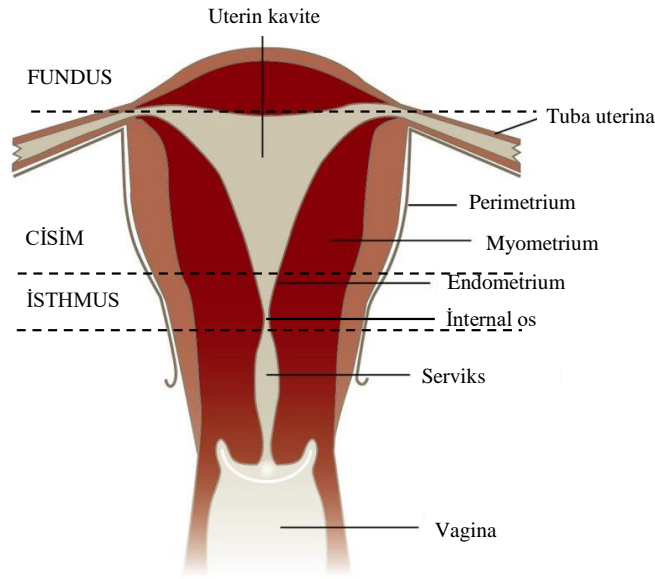
Kadın genital traktının gelişimi gestasyonun dördüncü haftasında germ hücrelerinin yolk sac duvarında oluşumu ile başlar. Altıncı haftada lateral müllerian (paramezonefrik) kanallar çöломik epitelin invajinasyonu ile şekillenir (10). Müllerian kanallar kaudal yönde büyüyerek orta hatta birleşir ve uterovaginal kanalı oluşturur (11). Bu kanalın kaudal ucu ise ürogenital sinüs ile yakın komşuluk gösterir ve gestasyonun ilerleyen dönemlerinde, füzyon sonucu vaginanın alt 2/3 kısmını ve eksternal genital vestibülü meydana getirir (10).

Paramezonefrik kanalların birleşmeyen kısımlarından tuba uterinolar gelişirken, birleşen kısımlardan uterus, serviks ve vaginanın üst 1/3'ü gelişir (12).

### 2.2. Uterus Anatomisi

Uterus rektum ve mesane arasında yerleşmiş olup pelvik peritonla kaplıdır. Pozisyonu round ligament ve uteroovarian ligament tarafından desteklenmektedir. İnternal os uterin korpus ile serviksi birbirinden ayıran bölümdür (Şekil 2.1). Uterin korpus fundus, cisim ve isthmus olmak üzere üç bölüme ayrılmaktadır. Nullipar kadında fundus seviyesinden ölçüldüğünde ortalama uzunluğu 8 cm, genişliği 5 cm'dir. Uterusu internal iliak arterden gelen uterin arter besler. Uterusun venleri pleksus venosus uterinus denilen bir pleksus oluşturur. Bu pleksustan çıkan uterin venler, vena iliaca interna'ya açılırlar. Uterusun orta ve alt kısımlarının lenfleri, broad ligament aracılığıyla pelvik lenf nodlarına gitmektedir. Uterus fundusunun lenfatik drenajı broad ligament aracılığıyla eksternal iliak ve inguinal lenf nodlarına ulaşmaktadır. Fundus uteriden başlayan lenf damarları, ovaryumunkilerle birlikte lateral aortik ve paraaortik lenf düğümlerine gitmektedir (13, 14).





Şekil 2.1. Uterusun anatomisi

### 2.3. Endometriumun Histomorfolojisi

Normal endometrium, reproduktif dönemde overlerden salgılanan hormonların etkisi ile siklik değişiklikler gösterir. Bu dönemde endometrium, bazal (stratum basale) ve fonksiyonel superfisyel (stratum spongium) olarak isimlendirilen iki ana tabakadan oluşur. Endometrium, uterusun bölgelerine göre de farklı morfolojik özelliklere sahiptir. Alt uterin segmentlerde endometrial mukoza daha incedir ve hormonal cevap daha düşüktür. Uterin kavitenin geri kalanında ise hormonal uyarılara tam cevap gözlenmektedir. Bazal tabaka endometriumun rezerv hücre katmanıdır. Menstruasyon sırasında ya da küretaj ile yüzeysel endometriumun kaybı sonrasında endometriumun yenilenmesi görevine sahiptir (3, 12).

Normal endometrium epitelyal ve mezenşimal elemanlar içerir. Epitelyal elemanlar, yüzeysel örtü ve gland epiteli; mezenşimal elemanlar, stromal hücreler, hematolenfoid hücreler, retikülin ağ ve vasküler yapılarıdır (12).

Normal menstrual siklusu proliferatif ve sekretuar faz, menstruasyon ve rejenerasyon dönemleri oluşturur ve birbirini takip eden bu olaylar ortalama 28 gün sürmektedir (15).

### **Proliferatif Faz**

Artan östrojen seviyesine cevap olarak endometrium stroma, gland ve damarlarında proliferasyon gözlenir. Proliferatif dönem başlangıcında 0.5 mm olan endometrium kalınlığı, bu faz sonunda 4-5 mm'ye ulaşır. Endometrial glandlar birbirine benzer görünümde ve tübüler formdadır. Glandlar psödostratifikasyon gösteren, oval-yuvarlak nükleuslu, küçük nükleolus içerebilen kolumnar hücrelerden oluşur. Proliferatif fazın geç dönemlerinde glandlarda şekil ve boyut farklılıkları görülür. Küçük, yuvarlak, hiperkromatik nükleuslu, belirsiz sitoplazmalı hücrelerden oluşan endometrium stroması yoğun sellülerdir. Glandüler hücrelerde daha yoğun olmak koşulu ile hem gland epitelinde hem de stromal hücrelerde mitotik aktivite belirgindir. Ayrıca stromada ince duvarlı venüller ve küçük spiral arterler izlenir (3, 16).

### **Sekretuar Faz**

Postovulatar korpus luteumdan salgılanan progesterona cevap olarak sekretuar endometrium oluşur. Endometrium kalınlığı 7-8 mm'ye ulaşır. Sekretuar faz, interval, erken-sekretuar, mid-sekretuar ve geç-sekretuar olmak üzere 4 dönemde incelenir (3, 12).

İnterval faz, ovulasyonun hemen sonrasındaki 36-48 saatlik dönemi kapsar. Endometriumda sekretuar değişikliklerin (subnükleer vakuol) görülmeye başladığı ilk dönemdir. Proliferatif ve sekretuar aktivitenin çakıştığı dönemdir. Sekretuar fazın ilk ışık mikroskopik bulgusu olan subnükleer vakuoller, erken sekretuar fazda artar ve supranükleer bölgeye doğru yerleşim göstermeye başlar. Mid-sekretuar dönemde glandlar anguler şekillidir ve stromal ödem artar. Eozinofilik, poligonal stromal hücre sitoplazmaları belirginleşir ve predesidual hücre olarak isimlendirilen forma dönüşür. Geç-sekretuar dönemde glanduler sekretuar aktivite azalmaya başlar, glandlarda testere dişi görünümü oluşur ve glandlar birbirine yakın yerleşim gösterir. Stromal hücrelerdeki predesidual değişiklikler spiral arterler etrafında yoğunlaşır. Stromada granüler lenfosit infiltrasyonu belirgindir (3, 12, 17).

### **Menstrual Faz**

Menstrasyonun başlangıcı menstrual siklusun ilk günü olarak kabul edilir. Bu fazda glanduler ve stromal bozulma ve kollaps bulguları, küçük damarlarda fibrin

trombüsler ve nekrotik debrisler gözlenmektedir. Apoptotik cisimcikler izlenir. Menstrual faz yaklaşık 4 gün sürer (3, 16)

Menstrual siklusun günlere göre histolojik özellikleri ve histopatolojik görünümü Tablo 2.1’de özetlenmektedir.

Tablo 2.1. Menstrual siklusun ana histolojik özellikleri (17).

Endometrial Faz		Menstrual	Proliferatif	Sekretuar					
				İnterval	Erken		Orta	Geç	
Günler		1-3	4-15	16	17	18	19-22	22-24	24-28
Mikroskopik Özellikler	Gland	Epitel kapalı ve sekretuar glandlar ile yer değiştirmiş	Sıkıca sarılmış ve düz tübüller, mitoz	Az sayıda subnükleer vakuol, çok sayıda mitoz	“piyano tuşu” benzeri subnükleer vakuoller, bir kaç adet mitoz	Az sayıda subnükleer vakuol, mitoz yok	İrregüler kontürlü dilate glandlar, lüminal sekresyon	“Testere dişi” glandlar	Belirgin “testere dişi” glandlar
	Stroma	Stromal agregatlar, “blue balls” hemoraji	Gevşek stroma, mitoz	Gevşek stroma, mitoz	Gevşek stroma, dağınık mitoz	Gevşek stroma, dağınık mitoz	Artmış stromal ödem	Perivasküler predesidual cufflar	Fokal-yaygın predesidual alt bölgelere uzanım gösterir, belirgin granüllü lenfositler

## 2.4. Endometrial Karsinomun Prekürsör Lezyonları

Endometrium karsinomlarında prekürsör lezyon endometrial hiperplazilerdir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2014 sınıflamasına göre iki kategoride incelenmektedir (18).

### 2.4.1. Atipisiz Hiperplazi

Atipisiz endometrial hiperplazi, endometrial glandların düzensiz şekil ve boyutlarda olup aşırı miktarda çoğalması olarak tanımlanır. Gland stroma oranı proliferatif endometriuma göre artmıştır (19).

### 2.4.2. Atipik Hiperplazi

Atipisiz hiperplaziye ek olarak nükleer genişleme, pleomorfizm, polarite kaybı, nükleol belirginliği gibi atipi özellikleri içerir (19). Yapılan çalışmalarda daha önceden ayrı bir antite olarak değerlendirilen atipik hiperplazi ve endometrial intraepitelyal neoplazinin (EIN) endometrial karsinom gelişimi açısından benzer

duyarlılık ve negatif prediktif değere sahip olduğu bulunmuştur. DSÖ 2014 sınıflamasında bu iki terim eş anlamlı olarak kabul edilmektedir (20).

## **2.5. Endometrial Karsinom**

### **2.5.1. Epidemiyoloji**

Amerika Birleşik Devletlerinde 2018 yılında endometrial karsinomun kadınlarda yeni tanı alan kanser vakalarının %7'sini oluşturması ve kanserle ilişkili ölümlerin %4'ünün nedeni olması öngörülmektedir. Endometrial karsinom sıklığı yıllar içerisinde sabit bir eğri çizmekle birlikte hastalık ilişkili ölümler giderek azalmaktadır ve beyaz ırkta 5 yıllık sağ kalım önemli ölçüde artmıştır (1).

Türkiye'de ve Avrupa ülkelerinde kadınlarda görülen kanserler arasında endometrial karsinom 4. sırada yer almaktadır. En sık görülme yaşı 50-59 arasında değişmektedir. Vakaların çoğunluğu lokalize hastalık şeklinde olup az bir kısmı (%3-8) uzak organ metastazına sahiptir (21, 22).

### **2.5.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri**

Endometrium karsinomunun gelişiminde rol oynayan etiyolojik faktörler 5 temel başlıkta incelenmektedir.

#### **Hormonal Uyarı**

Karşılanmamış östrojen endometrial karsinom gelişimi için en önemli risk faktörüdür. Özellikle tip 1 endometrial karsinomun etiyopatogenezinden temel olarak östrojenik uyarı sorumlu tutulmaktadır. Hormon replasman tedavisi gibi ekzojen nedenler, östrojen salgılayan granüloza hücreli tümör gibi endojen nedenler karşılanmamış östrojenik uyarı oluşturmaktadır. Yüksek androstenedion oranı da premenopozal ve postmenopozal kadınlarda endometrial karsinom gelişimi için diğer bir risk faktörüdür. Tamoksifen reproduktif dönemde endometriumda antiöstrojenik etki oluştursa da, postmenopozal dönemde östrojenik etki göstermektedir. Bu etkisinin yanı sıra yüksek dereceli, tip 2 endometrial karsinom gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (3, 23).

#### **Yapısal Faktörler**

Endometrial karsinom gelişiminde rol alan yapısal faktörler arasında ilk sırada obezite yer almaktadır. Beden kitle indeksinin artması, periferal aromatisasyon

ile endojen östrojen ve büyüme faktörlerinin seviyesini artırması ve insülin direncine yatkınlık oluşturması yoluyla endometrial karsinom riskini artırabilmektedir. Diğer bir yapısal faktör olan diyabet, hem obezite gibi birliktelik gösterdiği metabolik hastalıklar nedeniyle, hem de serum c-peptid düzeyini artırması nedeniyle endometrial karsinom için artmış risk oluşturmaktadır. Bir meta-analiz çalışmasında diyabetin endometrial kanser gelişimini 2.1 kat artırdığı bulunmuştur (24, 25).

Erken menarş, geç menopoz ve nulliparite östrojen hormon uyarımına daha uzun süre maruziyet oluşturmaları nedeniyle yapısal risk faktörleri arasındadır (3).

### **Diyet**

Total kalori alımı, diyetle alınan total protein miktarı artması ve et tüketimi endometrial karsinom riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Obeziteye yol açmasından bağımsız olarak spesifik bir diyetel ürün tüketiminin artmış riske neden olduğuna dair henüz kanıtlanmış bir veri olmasa da kahve tüketiminin riski azalttığı yönünde çalışmalar mevcuttur (3, 26, 27).

### **Moleküler Genetik**

Tip 1 endometrium karsinomlarında en sık değişiklik tümör supresör gen olan PTEN ile ilişkilidir. Vakaların %30-54'ünde PTEN mutasyonu tespit edilmektedir. PTEN immünohistokimyasal boyanma skorunda değişiklik %32-54 oranında görülmektedir. PTEN immünohistokimyasal boyanma derecesi diferansiasyon azaldıkça orantısız olarak azalmaktadır (28). PIK3CA onkogen mutasyonları ise endometrial karsinomların %39'unda görülmektedir. Bu iki gendeki mutasyon birlikteliği de sıktır. Tip 2 karsinomların yaklaşık %90'ında görülen p53 mutasyonu yüksek dereceli tip 1 karsinomlarda da rastlanmaktadır. Bu tür tip 1 karsinomlarda östrojen ve progesteron reseptör pozitifliği görülür. Mikrosatellit instabilite (MSI), sporadik ve Lynch sendromlu olgularda görülen endometrial karsinomda etiyolojik bir faktördür. Tip 1 karsinomda daha sık bulunmuştur. KRAS, CTNNB1, FGFR2 mutasyonları endometrial karsinom etiyolojisinde rol oynamaktadır. EGFR, CMYC, HER-2, BCL2 onkogenlerinde overekspresyon ya da amplifikasyon izlenebilmektedir (3, 29).

### **Hereditör Sendromlar**

Ailesel endometrium karsinomlarının en sık görüleni Lynch sendromudur. DNA hatalı eşleşme onarım (mismatch repair/MMR) genlerinde germline defekte bağlı olarak gelişmektedir. Lynch sendromu ilk olarak gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında tanımlanmıştır, ancak endometrium karsinomlarında sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur. MMR proteinlerini MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 oluşturmaktadır. Bu genlerdeki mutasyonlar mikrosatellit instabilitenin moleküler fenotipini oluşturmaktadır. MMR gen defekti endometrium karsinomlu hastaların yaklaşık %2'sinde görülmektedir, ancak 50 yaşın altında hastalar değerlendirildiğinde bu oran %10'a ulaşmaktadır. MMR gen defektinin araştırılmasında ilk basamak olan immünohistokimyasal yöntemlerin uygulanması için seçilmiş hasta grubu önerilmektedir (Tablo 2.2) (30-32).

Tablo 2.2. MMR immünohistokimyası kullanımını için seçici algoritma (32)

Yaş < 50
Lynch sendromunu düşündüren özgeçmiş veya aile öyküsü
Peritümöral yoğun lenfosit infiltrasyonu
Alt uterin segment yerleşimi
Tümör içi heterojenite
Multifokal endometrial tümör
Senkron berrak hücreli over karsinomu varlığı

Endometrial karsinom riski görülen diğer bir kalıtsal sendrom Cowden sendromudur. PTEN mutasyonu da görülen otozomal dominant geçişli sendromda endometrium yanı sıra tiroid ve meme maligniteleri için de artmış risk söz konusudur. Cowden sendromlu hastalarda yaşam boyu endometrium karsinomu gelişimi %28 oranındadır. Histolojik alt tip ilişkisi bu nadir sendromda henüz belirlenmemiştir (3, 19).

#### **2.5.3. Klinik**

En sık semptom anormal vajinal kanamadır. Hastaların %91'i postmenopozal dönemde ya da anormal kanama ile başvurmaktadır. Abdominal ağrı nadir görülen

(%3.9) semptomdur. Transvajinal ultrasonografide değerlendirilen endometrial kalınlığın normal popülasyonda 5 mm, tamoksifen kullananlarda 8 mm'den fazla oluşu endometrial karsinom için klinik şüphe uyandırmaktadır. Endometrial kaviteyi değerlendirmede histeroskopik inceleme kullanılabilir (33, 34).

#### 2.5.4. Makroskopik Özellikler

Endometrial karsinomların makroskopik özellikleri birbirine benzerdir. Endometrial yüzeyde düzensizlik ve hemorajik odaklar görülebilmektedir. Çoğu ekzofitik kitleler şeklinde ortaya çıkmaktadır. Ayrı bir polip şeklinde de gelişim izlenebilmektedir. Myometrial invazyon nedeniyle uterus hacminde artış gözlenmektedir. Seröz alt tiplerde papiller görünüm mevcuttur (3).

#### 2.5.5. Histopatoloji

Endometrial karsinomların 2014 DSÖ'ne göre sınıflaması Tablo 2.3'te yer almaktadır.

Tablo 2.3. Endometrial karsinomların DSÖ 2014 sınıflaması (19)

Endometrioid karsinom Skvamöz diferansiasyon Villoglandüler Sekretuar
Müsinöz karsinom
Seröz endometrial intraepitelyal karsinom
Seröz karsinom
Berrak hücreli karsinom
Nöroendokrin tümörler Düşük dereceli nöroendokrin tümör Karsinoid tümör Yüksek dereceli nöroendokrin karsinom Küçük hücreli nöroendokrin karsinom Büyük hücreli nöroendokrin karsinom
Mikst hücreli adenokarsinom
Andiferansiye karsinom
Dediferansiye karsinom

### **Endometrioid Karsinom**

Asiner, papiller veya solid yapılanma gösteren, seröz karsinomun nükleer özelliklerini içermeyen glandüler neoplazm olarak tanımlanmaktadır. Kalabalık, kompleks ve dallanan yapılanma gösteren çok katlı silindirik epitelle döşeli glandüler ve villoglandüler arşitektür göstermektedir. Endometrioid karsinomu atipik hiperplaziden ayırt etmede başlıca özellik stromal invazyon varlığıdır. Histolojik derecelendirme temel olarak arşitektürel özelliklere dayanmaktadır (Tablo 2.4). Ayrıca, tümörün %50'sinden fazlasında grade 3 nükleer özelliklerin izlenmesi, arşitektüre göre hesaplanan dereceyi bir derece artırmaktadır (3, 19).

Tablo 2.4. Endometrioid karsinomun histolojik derecelenmesi

Arşitektür	Grade
≤ %5 solid alan	Grade 1
%6-50 solid alan	Grade 2
>%50 solid alan	Grade 3

### **Skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom**

Endometrioid karsinomların yaklaşık %25'inde skumöz diferansiyasyon izlenmektedir. Skumöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinomun biyolojik davranışı konvansiyonel endometrioid karsinomdan farklı değildir. Skumöz diferansiyasyonu, endometrioid karsinomun solid alanlarından ayırt etmek histolojik dereceyi değerlendirmede önem taşımaktadır (35, 36).

### **Sekretuar diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom**

Erken sekretuar endometrium glandlarına benzer şekilde tümöral hücrelerde supranükleer ve subnükleer vakuolizasyon izlenen, az görülen varyanttır. Hemen tümü iyi diferansiye tümörlerdir ve çoğunluğu konvansiyonel endometrioid karsinoma göre daha genç yaşta görülmektedir (19, 34, 37).

### **Villoglandüler endometrioid karsinom**

Kolumnar hücrelerle çevrili fibrovasküler korlardan oluşan papiller yapılanma gösteren endometrioid karsinom varyantıdır. Nükleuslar bazal membrana dik yerleşimlidir ve parmak benzeri papiller yapıların yüzeyleri düzdür. Myometrial



invazyon genellikle yüzeysel olmakla birlikte invaziv komponentin villoglandüler tipte olmasının daha yüksek oranda lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Papiller yapılanma nedeniyle ayırıcı tanısında seröz karsinom yer almaktadır (3, 38).

### **Müsinöz Karsinom**

Hücre popülasyonunun yarısından fazlasını PAS pozitif, diastaz dirençli intrasitoplazmik müsin içeren hücreler oluşturur. Nadir görülen bir endometrial karsinom tipidir. İlk defa 1983 yılında tanımlanmıştır. Endoserviksin müsinöz karsinomuna benzer histolojik özellikler göstermektedir. Düşük dereceli endometrioid karsinoma benzer prognoza sahiptir. Tanı anında lenf nodu metastazı varlığı müsinöz karsinomlarda sık rastlanan bir bulgudur (39-41).

### **Seröz Endometrial İntraepitelyal Karsinom**

SEIC, minimal uterin seröz karsinom olarak da isimlendirilmektedir. Tip 2 endometrial karsinomlar arasında yer almaktadır ve invazyon görülmemesine rağmen oldukça agresif seyir gösterebilmektedir. Endometrium yüzey örtü ve gland döşeyici epitelinin seröz karsinoma benzer nükleer özellik gösteren yüksek derecede atipi, çok sayıda mitoz içeren hücrelerden oluşması olarak tanımlanmaktadır. SEIC'a eşlik eden karsinomlar arasında seröz, endometrioid ya da mikst karsinomlar da bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak p53 pozitifliği tanıda yardımcı olsa da p53 negatif (null) vakalar da bildirilmektedir (42-45).

### **Seröz Karsinom**

Seröz karsinom, diffüz nükleer pleomorfizm içeren hücreler ve kompleks papiller ve/veya glandüler morfoloji ile karakterizedir. Tip 2 endometrial tümörlerin prototipidir. Endometrioid karsinoma göre daha ileri yaşta görülür ve östrojenden bağımsız olarak gelişirler. Derin myometrial invazyon ve pelvik lenf nodu metastazı sık görülen bir bulgudur. Makroskopik olarak genellikle ekzofitik büyüme gösteren lezyonlardır. Bazen benign polip görünümünü taklit ederler. Belirgin sitolojik atipi (nükleer pleomorfizm, makronükleus ve hiperkromazi) içeren granüler eozinofilik veya berrak sitoplazmalı küboidal, hobnail hücrelerden oluşur. Hücreler gevşek kohezyon gösterirler. Mitoz siktir, atipik mitoz görülebilir. Vakaların üçte birinde psammomatöz kalsifikasyon gözlenmektedir (2, 3, 19).

### **Berrak Hücreli Karsinom**

Renal hücreli karsinoma benzemesi nedeniyle önceden mezonefrik orijinli olduğu düşünülüyordu. Ancak klinikopatolojik özellikleri müllerian orijinli olduğunu göstermiştir. Endometrial karsinomların yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Gestasyonel endometriumdaki Arias-Stella reaksiyonuna benzer histopatolojik görünüme sahiptir. Berrak hücrelerin yanı sıra eozinofilik sitoplazmalı hobnail hücrelerden oluşan tübüler, kistik, papiller ve solid yapı izlenmektedir. Sitoplazma glikojenden zengindir ve PAS boyası ile pozitif boyanmaktadır. Morfolojinin diğer endometrial karsinomlarla karıştığı durumlarda nükleer pleomorfizmin grade 2'de kalması özellikle seröz karsinomdan ayırt edilmesinde önemlidir. Berrak hücreli karsinomun 5 yıllık sağ kalım oranı %21-75 arasında değişmektedir. Destekleyici radyoterapi ve kemoterapinin etkisi sınırlıdır (3, 37, 46, 47).

### **Nöroendokrin Tümörler**

Jinekolojik traktta izlenen nöroendokrin tümörlerin en az görüldüğü bölge endometriumdur. Literatürde az sayıda primer karsinoid tümör bildirilmiştir. Küçük hücreli nöroendokrin karsinom diğer yerleşimlerine benzer olarak endometriumdaki da agresif seyir göstermektedir. Morfolojik olarak küçük-orta boyutlu, hiperkromatik nükleusa sahip yüksek mitoz gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Çoğunlukla konvansiyonel endometrial karsinom alt tipi ile birliktelik gösterir, bazen de karsinosarkom komponenti olarak bulunabilir. Tümöral hücrelerin en az bir nöroendokrin belirleyici ile pozitif olarak boyanması gerekmektedir. Büyük hücreli nöroendokrin karsinomlar endometriumdaki çok nadiren görülmektedir. Ayırıcı tanıda endometriumdaki andiferansiye karsinomu yer almaktadır (48).

### **Mikst Hücreli Adenokarsinom**

En az biri tip 2 kategorisinde olmak koşuluyla iki ya da daha fazla, birbirinden farklı endometrial karsinom tipinin birlikte görülmesi olarak tanımlanmaktadır. İkinci komponentin tümörün en az %5'ini oluşturması gerekmektedir. Tümörün biyolojik davranışı yüksek dereceli komponente göre olmaktadır (19).

### **Andiferansiye Karsinom**

Glandüler ya da skuamöz diferansiasyon göstermeyen orta-büyük boyutlu hücrelerden oluşan karsinom tipidir. Az miktarda (<%10) nöroendokrin diferansiasyon gözlenebilir. Makroskopik nekroz odakları izlenebilmektedir. EMA ve keratinlerle değişen oranlarda boyanmaktadır, vimentin pozitifliği izlenebilmektedir. Senkron ya da metakron olarak düşük dereceli endometrioid karsinomla birliktelik görülebilir. Ayırıcı tanısına yüksek dereceli endometrioid karsinom, nöroendokrin karsinom, lenfoma, malign mikst müllerian tümör ve sarkomlar girmektedir. Hastaların çoğunda konvansiyonel kemoterapiye cevap alınamamaktadır ve yaklaşık %75'i hastalıkla ilişkili ölüm ile sonuçlanmaktadır (49).

### **Dediferansiye Karsinom**

Andiferansiye karsinoma eşlik eden diferansiye endometrioid karsinom komponenti bulunan tümörlere verilen isimdir. Nadir bir endometrial karsinom tipidir. Daha önceden bu tümörlerin çoğu FIGO grade 3 endometrioid karsinom olarak tanı almaktaydı. Andiferansiye solid komponent miktarı tanımlanmamıştır, ancak tümörün %20'sinden fazlasını oluşturması agresif seyir ile ilişkilendirilmiştir. Rabdoid hücreler ve nöroendokrin diferansiasyon görülebilmektedir. Dediferansiye karsinomu daha kötü prognoza sahip olması nedeniyle yüksek dereceli endometrioid karsinomdan ayırt etmek önemlidir (50, 51).

### **2.5.6. İmmünohistokimyasal Özellikler**

Endometrioid karsinomda histolojik özellikler tanı için genellikle yeterlidir. Ancak yüksek dereceli karsinomlarda ve morfolojik olarak mikst görünüme sahip olgularda immünohistokimyadan yararlanılmaktadır. Bunun dışında genotipik ve histolojik alt tipi belirlemede destekleyici olarak kullanılabilir. Endometrioid karsinomlar pansitokeratin ekspresyonu göstermektedirler. EMA, Ca125, B72.3, Ber-EP 4, vimentin ve CK7 ile pozitif boyanmaktadırlar. CK20 genellikle negatiftir (52).

### **Östrojen Reseptör (ER) ve Progesteron Reseptör (PR)**

ER ve PR ile grade 1 endometrioid karsinomların hemen tümünde, grade 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom ve diğer endometrial karsinom tiplerinde de değişen oranlarda boyanma gözlenmektedir. CAP (College of American

Pathologist)'e göre  $\geq$ %1 boyanma pozitif olarak kabul edilmektedir ve hormon reseptör durumunun belirlenmesini endokrin tedavi seçeneği açısından gerekli görmektedir. Çalışmalarda ER ve PR kaybının kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur. Özellikle grade 1 ve 2 karsinomlarda klinik prognozun belirlenebilmesi için uygulanması önerilmektedir (53-55).

### **P53**

P53 hücre siklusunun duraklaması, anjiyogenez inhibisyonu ve apoptozdan sorumlu transkripsiyon faktörlerini kodlayan bir tümör baskılayıcı gendir. P53, seröz karsinom tanısında yardımcı olsa da yapılan çalışmalar endometrioid tip endometrial karsinomun patogenezinde de önemli yere sahip olduğunu göstermiştir; yüksek grade ve agresif seyir ile ilişkilendirilmiştir (56). Bu gendeki mutasyonlar p53 immünohistokimyasal boyanmasına farklı şekillerde yansımaktadır. Yanlış anlamlı (missense) mutasyonlarda p53 boyanmasında aşırı artma şeklinde gözlenirken, stop kodonu ile sonlanan baz değişimi (truncating) ve çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları p53 immünohistokimyasında negatiflik şeklinde izlenmektedir. Son dönem çalışmalarda p53 mutasyonunu endometrial karsinomun moleküler sınıflandırılmasında yer alan yüksek kopya numaralı grup ile eşleştirilse de diğer gruplarda ve düşük gradeli tümörlerde de p53 anormal boyanmaları saptanabilmektedir (57).

### **Düşük Molekül Ağırlıklı Sitokeratinler (Sitokeratin 18 ve Sitokeratin 19)**

Selektif östrojen reseptör modulatörü olan ve apoptozla ilişkili olarak sirküle olan soluble DNA fragmanlarında da saptanabilen CK19 ve CK18 epitelyal hücrelerde sıklıkla eksprese edilen intermediate filament ailesinin düşük molekül ağırlıklı üyeleridir (58). Ovaryan mezotelyum, endoserviks ve endometrium epitel hücreleri CK18 ve CK19 polipeptidlerini içermektedirler. Ovaryan karsinomlarda ve endometrial adenokarsinomlarda köken aldıkları hücrelerin boyanma şeklini kısmen devam ettirerek bu polipeptidleri eksprese etmektedirler. Endometrial karsinomlarda eksprese edilen CK19'un yaygınlığı farklılık göstermektedir. Buna ek olarak mikrokistik, elonge ve fragmente (MELF) paternindeki invazyonu ve lenfovasküler invazyonu (LVİ) göstermekte yardımcı olduğu öne sürülmektedir (59-61)

### **PAX-8**

Paired box gen ailesinin üyelerinden biridir. Bu gen ailesi embriyonik gelişim sırasında doku ve organların şekillenmesinde rol oynamaktadır. 2. kromozomda lokalize (2q13) bir transkripsiyon faktörü olan PAX-8 ise santral sinir sistemi, göz, böbrek, tiroid bezi, Müllerian duktusla ilişkili mezonefrik duktustan derive organların gelişimini kontrol etmektedir. PAX-8 birçok normal ya da neoplastik dokuda eksprese edilebilmektedir. Matür endoserviks ve endometriumda kuvvetli diffüz pozitiflik izlenmektedir. PAX-8'in endometrioid endometrial karsinom tümöröenezisinde rolü tam olarak bilinmese de PAX-8 pozitifliğini kötü klinik gidişle ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur (62, 63).

### **E-Kadherin**

E-Kadherin kalsiyum bağımlı transmembranöz epitelyal adezyon molekülüdür ve hücre iskeleti ile ilişkili aktin filamentleri olan  $\alpha$  ve  $\beta$  kateninlere bağlanır. E-kadherin ekspresyonundaki değişiklikler diğer karsinomlarda olduğu gibi endometrial karsinomda da hücreler arası bağlantının azaldığının ve metastatik potansiyelin arttığının göstergesidir. Ayrıca endometrial karsinomda E-kadherin boyanmasının azalması derin myometrial invazyon ve yüksek histolojik derece ile ilişkilendirilmiştir (64, 65).

### **Beta-Katenin ( $\beta$ -katenin)**

$\beta$ -katenin, E-kadherin'in normal intersellüler fonksiyonlarını devam ettirmesinde rol oynamaktadır. Bununla birlikte  $\beta$ -katenin, hücre içi sinyal iletim sistemi ile ilişkilidir ve gen ekspresyonunu, hücre şeklini ve polariteyi kontrol eden hücre içi Wnt sinyal yolunda görevlidir.  $\beta$ -katenin sitoplazmada bozunmaktadır, bu nedenle  $\beta$ -katenin'in sitoplazmik seviyeleri normalde düşüktür. Ancak, Wnt sinyal yolundaki bir anormallik nedeniyle bozunma işlemi değişirse  $\beta$ -katenin'in sitoplazmik seviyelerini arttırır. Sitoplazmada  $\beta$ -katenin aşırı ekspresyonu, nükleustaki aşırı ekspresyon ile de ilişkilidir. Bu durumda aşırı ekspresyon c-myc gibi onkogenlerin ekspresyonunda artışa ya da kanser ilişkili genlerde mutasyona yol açabilmektedir. Endometrial karsinomda hücre membranında  $\beta$ -katenin ekspresyonunda azalmanın prognostik öneme sahip olabileceği düşünülmektedir.  $\beta$ -katenin nükleer pozitifliği tip 1 endometrial karsinomların %20-50'sinde

gözlenmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda seröz karsinomda pozitiflik saptanmamıştır. Ayrıca, nükleer  $\beta$ -katenin pozitifliği grade 1 ve 2 tümörlerde skuamöz diferansiasyonla ilişkilendirilmiştir (8, 64, 66).

### **CDX2**

CDX2 gelişim sırasında intestinal diferansiasyonda rol oynayan nükleer transkripsiyon faktörlerini kodlamaktadır. CDX2 ekspresyonu nükleer  $\beta$ -katenin'in transkripsiyonel kontrolü altındadır. Endometrial karsinom hücrelerinin skuamöz diferansiasyonunda CDX2 ve  $\beta$ -katenin ekspresyonları saptanmıştır (66, 67).

### **DNA Mismatch Repair Gen Proteinleri (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)**

Endometrial karsinom Lynch sendromlu kadınlarda gözlenebilmekte olup daha erken yaşlarda prezante olabilmektedir. DNA mismatch repair genleri bu sendromdan ana olarak sorumludur ve bu genlerdeki değişiklikler mikrosatellit instabilite (MSI) olarak isimlendirilmektedir. MSI'nın immünohistokimyasal olarak MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 belirteçleri ile gösterilmesi sensitif ve spesifik metotlardan biridir. Bu belirteçlerin hangi yaş grubuna ya da hangi risk grubu kategorisinde olan olgulara uygulanacağı net değildir (30, 68, 69).

### **P16**

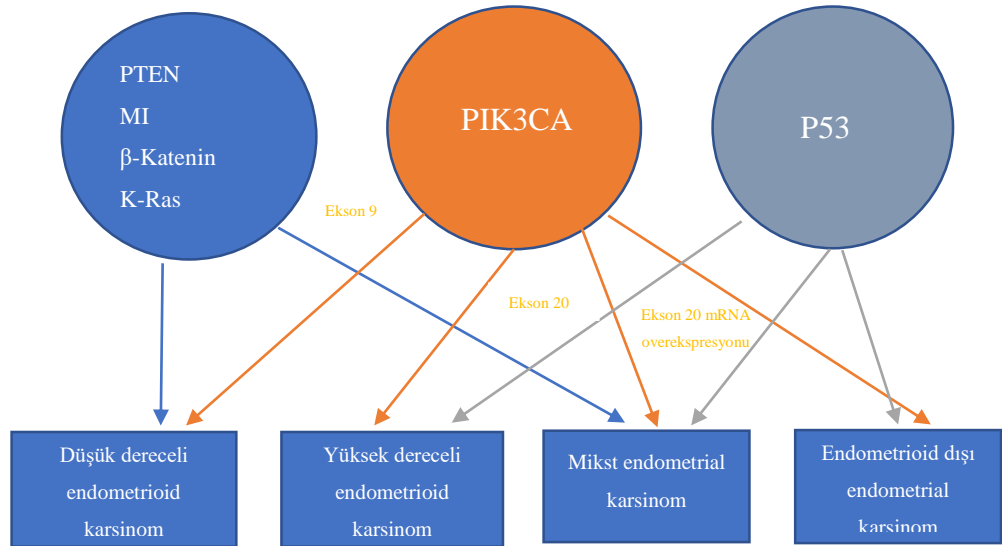
P16 hücre siklusunun negatif düzenleyicilerindedir. Bu protein 9. kromozomda (9p21) lokalizedir ve siklin bağımlı kinaz 4 (CDK 4) ve siklin bağımlı kinaz 6 (CDK 6) aktivasyonunu inhibe etmektedir. P16 ekspresyon artışı retinoblastom (RB) geninde fonksiyon kaybı ile ilişkilidir. Bu durum aynı zamanda prognozla da ilişkilendirilmiş ve invazivlik potansiyelinde artma olarak değerlendirilmektedir. Endometrial karsinomda artmış p16 ekspresyonu neoplastik transformasyonla ilişkilendirilmektedir. Küçük bir endometrial karsinom grubunda p16 gen düzenlenimi saptanmıştır, ancak klinikopatolojik parametreler ile ilişkilendirilememiştir (70, 71).

## Kromogranin

Nöroendokrin hücrelerin sekretuar granüllerinde bulunan asidik glikoprotein ailesinin bir üyesidir. Nöroendokrin diferansiasyonun immünohistokimyasal olarak gösterilmesinde oldukça spesifikdir (72).

### 2.5.7. Moleküler Genetik Özellikler

PTEN mutasyonu tip 1 tümörlerde sık saptanan bir moleküler bulgudur. Fosfotidilinositol-3-OH kinaz (PI(3)K)/AKT mutasyonları da sıklıkla PTEN mutasyonlarına eşlik etmektedir. Mikrosatellit instabilite sporadik tip 1 tümörlerin yaklaşık üçte birinde izlenmektedir. Tip 2 tümörlerde ise nadir görülmektedir (28). K-RAS ve beta-katenin (CTNNB1) mutasyonları izlenmektedir. Tip 2 tümörlerde temel mutasyon p53 geninde görülen mutasyondur. Ancak yüksek dereceli tip 1 tümörlerde de p53 mutasyonları saptanmaktadır. E-kadherin, p16 ve c-erbB-2 moleküler değişiklikleri ve kromozomal heterozigosite kaybı endometrioid karsinom dışı tümörlerde izlenen diğer moleküler değişikliklerdir (5, 29). Endometrial karsinomda sık izlenen moleküler değişiklikler Şekil 2.2’de özetlenmektedir (29).



Şekil 2.2. Endometrial karsinomda moleküler değişiklikler

Kanser genom atlas (TCGA) 2013 yılında endometrial karsinomları moleküler olarak dört grupta sınıflamaktadır (5):

- POLE (ultramutasyonlu)
- Mikrosatellit instabil (hipermutasyonlu) (MSI)
- Düşük kopya numaralı (mikrosatellit stabil, MSS)
- Yüksek kopya numaralı (seröz benzeri)

İlk grup kopya numarası stabil olan, ancak DNA polimeraz epsilon (POLE) geninin ekzonükleaz bölgesinde tekrarlayan mutasyonlar gösteren ultramutasyonlu endometrial karsinomları içermektedir. Bu gen nükleer DNA replikasyon ve tamirinden sorumludur. Bu grupta C→A transversiyonun sıklığı artmıştır. Histolojik olarak bu grubun çoğu yüzeysel myometrial invazyon gösteren, ancak yüksek dereceli de olabilen endometrioid karsinomlardan oluşmaktadır. POLE ultramutasyonlu gruptaki tümörlerin prognozu oldukça iyidir ve bu sınıflama vakaların tedavilerindeki agresif yaklaşımı azaltmakta yarar sağlayabilmektedir. Bir başka açıdan ise bu mutasyonların tespiti immünoterapi şansını artırmaktadır. POLE mutasyonu izlenen 43 olguluk bir çalışmada, bu grupta lenfovasküler invazyon görülme oranının yüksek, nodal metastaz varlığının ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Rastgele seçilen ve POLE mutasyonu içermeyen gruba göre POLE mutasyonlu grupta yüksek nükleer derece, artmış mitoz ve belirgin lenfosit infiltrasyonu izlenmiştir. Ancak bu grubu günlük pratikte H&E kesitlerle ayırmak için bu bulgular yeterli olmamaktadır (4, 73, 74).

İkinci grup olan MSI endometrial karsinomlar MMR genlerinin disfonksiyonuyla ilişkilidir. MSI testi yedi loküs üzerinden değerlendirilmektedir. Genellikle MLH1 promotor metilasyonu görülmektedir. Daha az vakada ise MMR genlerinde somatik ve germline mutasyonlar saptanmaktadır. MLH1 ve MSH2 defektlerinde di-nükleotid tekrarında instabilite gözlenirken MSH6 defektlerinde mononükleotid tekrarlarında değişiklikler izlenmektedir. Germline mutasyonlar Lynch sendromu için tanısal özellik taşımaktadır. Histolojik olarak çoğunluğu endometrioid tip olmakla birlikte seröz karsinomlarda da MSI tanımlanmıştır. POLE grubuna benzer olarak lenfovasküler invazyon sıklıkla eşlik etmektedir. Ayrıca MELF paterninde myometrial invazyon MSI endometrial karsinom vakalarında sık görülen histolojik bir bulgudur (4, 5, 73, 75). MMR mutasyonlarını tanımlamak için



genetik analiz yöntemleri, PCR ve immünohistokimya gibi teknikler kullanılmaktadır. Lynch sendromu için germline mutasyon çalışması yapılmadan önce immünohistokimya ve takiben MLH1 promoter mutasyonlarının değerlendirilmesi tanısal açıdan kullanışlı bir algoritma olarak öne sürülmektedir (69).

Üçüncü grup tümörler orta derecede mutasyon görülen moleküler subtiptir. Mutasyonlar çoğunlukla PI3K/Akt ve Wnt sinyal yollarında izlenmektedir (Tablo 2.5). POLE mutasyonu izlenmeyen, mikrosatellit stabil ve kopya numarası yüksek olmayan tümörler bu grupta sınıflanmaktadır. ER ve PR pozitifliği hemen tüm vakalarda görülmektedir (4, 73).

Yüksek kopya numaralı grubun büyük bir kısmını seröz ve seröz benzeri endometrioid karsinomlar oluşturmaktadır ve hücre siklusundaki düzenlenmenin ortadan kalkmasının artışıyla ve p53 mutasyonu ile ispat edilmiş büyük bir transkripsiyonel aktivite göstermektedirler (Tablo 2.5). Bu grupta görülen p53 mutasyonu ekspresyon artması ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca bu grupta PI3K/Akt yolağında down-regülasyon gözlenmektedir. Histopatolojik olarak grade 3 endometrioid karsinom tanısı almış vakaların yarısı moleküler sınıflamada seröz benzeri grupta yer almaktadır. Bu durum klinik değerlendirme ve tedavi stratejilerini değiştirebilmektedir (5, 76).

Tablo 2.5. Endometrial karsinomun moleküler sınıflamaya göre özellikleri (4)

	POLE	MSI	DÜŞÜK KOPYA NUMARALI	YÜKSEK KOPYA NUMARALI
<b>Kopya numarası değişiklikleri</b>	Düşük	Düşük	Düşük	Yüksek
<b>MSI/MLH1 metilasyonu</b>	Mikst MSI (yüksek, düşük ve stabil)	MSI yüksek	MSI stabil	MSI stabil
<b>Mutasyon oranı</b>	Çok yüksek (232 x 10 <sup>-2</sup> mutasyon/Megabaz)	Yüksek (18 x 10 <sup>-6</sup> mutasyon/Megabaz)	Düşük (2.9 x 10 <sup>-6</sup> mutasyon/Megabaz)	Düşük (2.3 x 10 <sup>-6</sup> mutasyon/Megabaz)
<b>Sık Mutasyona Uğrayan Genler (prevelans)</b>	POLE (%100) PTEN (%94) PIK3CA (%71) PIK3R1 (%65) FBXW7 (%82) ARID1A (%76) KRAS (%53) ARID5B (%47)	PTEN (%88) RPL22 (%37) KRAS (%35) PIK3CA (%54) PIK3R1 (%40) ARID1A (%37)	PTEN (%77) CTNNB1 (%52) PIK3CA (%53) PIK3R1 (%33) ARID1A (%42)	TP53 (%92) PPP2R1A (%22) PIK3CA (%47)
<b>Histolojik Tip</b>	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Seröz, endometrioid ve mikst seröz-endometrioid
<b>Tümör grade</b>	Mikst (grade 1-3)	Mikst (grade 1-3)	Grade 1 ve 2	Grade 3
<b>Hastaliksız Sağ Kalım</b>	İyi	Orta	Orta	Kötü

### 2.5.8. Evreleme

Endometrial karsinomda evreleme hastalığın yönetiminde ve prognozu belirlemede önemlidir. Uluslararası kanser raporlama işbirliği (ICCR) endometrial kanserleri FIGO 2009 evreleme sistemine göre evrelemeyi önermektedir. Ancak dünyanın birçok yerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) tarafından önerilen tümör kalınlığını (T), lenf nodu metastazını ve boyutunu (N), uzak metastaz varlığını ve yerini (M) göz önüne alan TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Günümüzde geçerliliğini koruyan 8. baskı AJCC Kanser Evreleme Kılavuzu'dur. Tablo 2.6'da FIGO evre karşılığıyla birlikte AJCC evrelemesi gösterilmektedir (77, 78).

Tablo 2.6. Uterin korpus karsinomlarının evrelemesi

<b>Primer Tümör Tanımı</b>		
T	FIGO Evresi	T Kriteri
TX		Primer tümör değerlendirilemedi
T0		Primer tümöre ait kanıt yok
T1	I	Tümör korpus uteriye sınırlı, endoservikal glandüler tutulumu da kapsar
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı ya da myometriyumun yarısından azına invaze
T1b	IB	Tümör myometriyumun yarısından fazlasına invaze
T2	II	Tümör servikal stromal dokuya invaze, ancak uterus dışına uzanım yok Endoservikal glandüler tutulumu içermez
T3	III	Tümör seroza, adneks, vagina veya parametriuma invaze
T3a	IIIA	Tümör seroza ve/veya adneks invaze (direkt uzanım ya da metastaz)
T3b	IIIB	Vajinal tutulum (direkt uzanım ya da metastaz) veya parametrial tutulum
T4	IVA	Tümör mesane mukozası ve/veya bağırsak mukozasına invaze (büllöz ödem T4 tümör sınıflaması için yeterli değildir)
<b>Bölgesel Lenf Nodu Tanımı</b>		
N	FIGO Evre	N Kriteri
NX		Bölgesel lenf nodu değerlendirilemedi
N0		Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)		Bölgesel lenf nodunda 0.2 mm'den küçük izole tümör hücreleri
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
N1mi	IIIC1	Pelvik lenf nodunda 0.2 mm'den büyük 2.00 mm'den küçük metastaz
N1a	IIIC1	Pelvik lenf nodunda 2 mm'den büyük metastaz
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazıyla birlikte ya da pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın paraaortik lenf nodu metastazı
N2mi	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazıyla birlikte ya da pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın paraaortik lenf nodunda 0.2 mm'den büyük 2.00 mm'den küçük metastaz
N2a	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazıyla birlikte ya da pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın paraaortik lenf nodunda 2mm'den büyük metastaz
N kategorisine metastaz sadece sentinal lenf nodu biyopsisinde tespit edildiyse (sn) eki eklenmelidir		

Tablo 2.6. “Devam” Uterin korpus karsinomlarının evrelemesi

<b>Uzak Metastaz Tanımı</b>			
M	FIGO Evre	M Kriteri	
cM0		Uzak metastaz yok	
cM1	IVB	Uzak metastaz (inguinal lenf nodu metastazı, intraperitoneal hastalık, akciğer, karaciğer veya kemik) (Pelvik veya paraaortik lenf nodlarına, vagina, uterus serozası veya adneks metastazı içermez)	
pM1	IVB	Uzak metastaz (inguinal lenf nodu metastazı, intraperitoneal hastalık, akciğer, karaciğer veya kemik) mikroskopik olarak konfirme edilmiştir.	
<b>AJCC Prognostik Evre Grupları</b>			
T	N	M	EVRE
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Herhangi N	M0	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1	IVB

### 2.5.9. Prognostik Faktörler

Evreleme sistemlerinde de kullanıldığı üzere en önemli bağımsız prognostik faktörler myometrial invazyon derinliği, bölgesel ve uzak metastatik yayılımdır. Buna ek olarak yaş, histolojik tip, tümör boyutu, tümör derecesi, tümör yerleşimi, lenfovasküler invazyon prognozu etkileyen diğer faktörlerdir (79).

#### Yaş

Yaş, prognozu eşlik eden komorbiditelerin artması nedeniyle negatif yönde etkilemektedir. Ancak bunlardan bağımsız olarak histolojik farklılıklar da mevcuttur. Yaşlılarda tip 2 karsinomlar daha fazla görülmektedir. Endometrioid karsinomlarda ise yaşla birlikte myometrial invazyon derinliği ve histolojik grade artmaktadır. Genç popülasyonda rekürrens gözlenme süresi yaşlı popülasyona göre daha uzun

bulunmuştur. 50 yaş üzeri hastalarda sağ kalımda %80 azalma saptanmıştır. Bu azalma histolojik derece ya da evredeki farklılıklardan bağımsızdır (80, 81).

### **Myometrial İnvazyon**

Derin myometrial invazyon FIGO ve AJCC evreleme sisteminde de yer alan kötü prognostik faktördür. Endomyometrial bileşkenen tümörün en derin olduğu yere kadar ölçülen mesafenin myometrial kalınlığa oranı ile hesaplanmaktadır. Bu alanın daha derininde izlenen lenfovasküler invazyon durumu ölçüme katılmamalıdır. Yapılan çalışmalar endometriuma sınırlı tümörler ile yüzeysel myometrial invazyon yapan tümörlerin benzer prognoza sahip olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak myometriumun yarısından fazlasının invaze olduğu vakalarda lenf nodu metastazı görülme eğilimi yüksektir. Myometrial invazyon farklı histolojik paternlerde görülebilir. Bu paternlerin tanınması invazyon derinliğini doğru hesaplamada önem teşkil etmekle birlikte son yıllardaki çalışmalar invazyon paternlerinin uterus dışı hastalığı öngörmeye yardımcı olabileceğini öne sürmektedir (3, 82, 83).

### **İnfiltratif Patern**

Tek gland paterni olarak da bilinen infiltratif düzensiz glandlardan oluşan myometrial invazyon paternidir. Endometrial karsinoma ait glandlar genellikle üç ya da daha az gruplar şeklinde yer almakta olup etrafında desmoplazi görülebilmektedir. Ancak bu patern için desmoplazi şart değildir. En sık görülen myometrial invazyon paternidir ve yüksek evre ile ilişkilendirilmiştir (83, 84).

### **İtici Patern**

Desmoplazi olmaksızın endometrial glandların şerit şeklinde yerleşerek altta kalan myometriumu itiyor görünümü oluşturmasıyla meydana gelen invazyon paternidir. İkinci en sık paterndir, yaklaşık %20 oranında görülmektedir. Endometriuma sınırlı, ancak aşırı büyüme gösteren tümörlerde myoinvazyonda karışıklığa yol açmaktadır. Bu durumda itici paternde myoinvazyon oluşturan tümörlerde sınırın doğrusal olması tanıda en önemli yardımcıdır. Myometrial invazyon oluşturmayan tümörlerde ise ondulan bir sınır konfigürasyonu izlenmektedir (83).

### **Mikrokistik, Elong ve Fragmante (MELF) Glandlar**

İnflamatuvar hücrelerin eşlik ettiği gevşek miksoid stroma içerisinde skuamoid veya eozinofilik görünümde tek ya da gruplar halinde mikrokistik, elong ve/veya

yarık benzeri glandlardan oluşan invazyon paternidir. MELF paterninde invazyon, görünümü nedeniyle kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Nadir görülen bir invazyon paternidir. Lenfovasküler invazyon sık eşlik eden bir bulgudur. MELF paterni, müsinöz diferansiyasyon ve lenf nodu tutulumu ile de ilişkilendirilmektedir. MELF paterninde myoinvazyon gözlenen endometrial karsinomlarda KRAS, NRAS ve MSI mutasyonları saptandığından bu patern prognostik öneme sahiptir (83, 84).

### **Adenomyozis Benzeri Patern**

Adenomyozis endometrial karsinoma sık eşlik eden bir bulgudur. Adenomyozis, adenomyozis benzeri invazyon gösteren karsinom ve adenomyozis odaklarını tutan invaziv olmayan karsinomu birbirinden ayırt etmek oldukça güçtür. Myometrium içerisinde üç ya da daha fazla endometrioid karsinom glandından oluşan adalar şeklinde tanımlanmaktadır. Bu adalarda rezidü normal gland ya da endometrial stroma izlenmemektedir. Ancak desmoplastik reaksiyon izlenebilir (83, 84).

### **Adenoma Malignum**

Stromal ya da inflamatuvar cevabın eşlik etmediği, iyi sınırlı yuvarlak geniş aralıklı glandlardan oluşan invazyon tipidir. Oldukça nadir görülmektedir (84).

### **Histolojik Derece**

Tümörün histolojik derecesi arttıkça myometrial invazyon derinliği, tümör boyutu, lenf nodu tutulumu artmaktadır. Grade 2 ve grade 3 histoloji gösteren tümörlerde lenf nodu tutulumu için artmış risk söz konusudur (85).

### **Lenfovasküler İnvazyon**

Lenfovasküler invazyon (LVİ) endometrial karsinomlarda bağımsız prognostik faktörlerden biridir. LVİ, histolojik diferansiyasyon azaldıkça, myometrial invazyon derinliği arttıkça daha çok görülmektedir. Düşük risk kategorisinde olmasına rağmen LVİ gözlenen vakalarda genel sağ kalımda azalma saptanmıştır (3, 86).

### **Alt Uterin Segment Tutulumu**

Alt uterin segment, histolojik olarak serviks ile endometrium arasındaki geçiş alanı olarak tanımlanmaktadır. Endometrial karsinomda bu bölgenin tutulumu

%5-58 oranında değişmektedir ve ileri histolojik grade, LVİ ve derin myometrial invazyon ile ilişkilendirilmektedir (87).

### **Servikal Stromal Tutulum**

Servikal stroma invazyonu FIGO ve AJCC evreleme sistemlerinde tümör evresini II olarak değiştirmektedir. Uterus dışı hastalık olmadığı durumlarda servikal stromal tutulum varlığı artmış rekürrens ile ilişkilidir (3).

### **Adneksiyal Tutulum**

Tuba, over, periadneksiyal yumuşak doku ve broad ligamanın tutulumunu kapsamaktadır. Bu bölgelerdeki tutulum evreyi IIIA olarak değiştirmektedir. Tuba ve over tutulumlarında senkron tümör ihtimalinin dışlanması gerekmektedir. Tek başına adneksiyal tutulumu olan hastalarda 5 yıllık hastaliksız sağ kalım %67-89.6 arasında değişmektedir. Bu hastalarda ek kemoterapi uygulanması sağ kalımı artırmaktadır (88, 89).

### **Uterus Serozasının Tutulumu**

Uterus yüzeyinde desmoplastik yanıt varlığı ve yokluğundan bağımsız, myometriumu tamamen infiltre etmiş ve submezotelyal fibrokonnektif dokuya ulaşmış ya da mezotelyumu tutmuş tümörler olarak tanımlanır ve evreyi IIIA'ya taşımaktadır. Serozal tutulumlu hastalarda diğer evre IIIA hastalara göre bölgesel rekürrens oranı daha fazla olarak bulunmuştur (88, 90).

### **Parametrial ve Vajinal Tutulum**

Her iki durum da evreyi IIIB olarak değiştirmektedir. Vajinal rekürrens sık görülmektedir ancak vajinal metastaz yaklaşık %1'dir. Direkt yayılım ya da lenfatik metastaz yoluyla gerçekleşmektedir. İzole vajinal metastazlarda median yaşam süresi iki yıldan az olarak saptanmıştır. Parametrial bölgede serviksin drene olduğu lenfatikler ve kan damarları mevcuttur. Bağımsız prognostik faktörlerden biri olarak değerlendirilmektedir. Parametrial tutulum varlığında 5 yıllık sağ kalım %90.1'den %42.9-%60.3'e gerilemektedir (91).

### **Lenf Nodu Tutulumu**

Nodal tutulum uzak rekürrensi öngörmede en önemli prognostik faktördür. Lenfatik kanallar infundibulopelvik ligamentten direkt olarak para-aortik lenf

nodlarına drene olabilmektedir. Ancak pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın para-aortik lenf nodu metastazı oldukça nadirdir. Pelvik lenf nodu metastazında evre, IIIC1; pelvik lenf nodu metastaz durumu dikkate alınmaksızın para-aortik lenf nodu metastazı varlığında evre, IIIC2 olarak değerlendirilmektedir. Uterus dışı prognostik parametreler arasında en önemlisi paraaortik lenf nodu metastazıdır. Para-aortik lenf nodu metastazlı vakalarda 5 yıllık hastalıksız sağ kalım %36 iken metastazı olmayanlarda %85 olarak bulunmuştur (3, 91).

### **Hormon Reseptör Durumu**

ER ve PR kaybı erken ve geç dönemde endometrial karsinomlarda hastalıksız sağ kalımı kötü yönde etkileyen bağımsız prognostik faktördür. Diğer prognostik faktörlerle ilişkisi ve endometrial karsinomların hormonoterapiye cevap vermesiyle de prognozu etkilemektedir (3, 53).

### **2.5.10. Tedavi**

Evre I hastalıkta cerrahi tedavi uygulanmakta olup lenfadenektomi içeren ya da içermeyen total histerektomi ve bilateral salpingooforektomi uygulanmaktadır. Evre II hastalıkta bu tedaviye mutlaka pelvik lenf nodu diseksiyonu eklenmektedir. Evre III-IV hastalıkta tüm tümör yükünü azaltmak amaçlı debulking cerrahi uygulanmaktadır. Uzak organ metastazı varlığında palyatif cerrahi yapılmaktadır. Evre II-III hastalar ile ek risk faktörleri (yaş, tümör volümü, LVİ) içeren evre I, grade 3 hastalara cerrahiye ek olarak karboplatin bazlı kemoterapi tedavisi verilmektedir (92).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Olguların Seçimi

Çalışmamız, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (Tarihi: 13/06/2018, No: 153). Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2017 yılları arasında endometrioid endometrial karsinom (tip 1) tanısı almış 189 olgunun retrospektif olarak incelenmesini içermektedir. Olguların tümü cerrahi evreleme operasyonu yapılan hastalardan seçilmiştir.

#### 3.2. Klinikopatolojik Parametreler

Hastaların yaşları ve menopoz durumları klinik istemde belirtilenler dikkate alınarak değerlendirilmiştir. Hastalar 60 yaş altı ve üstü olarak iki grup halinde ele alınmıştır. Olgulara ait histopatolojik parametreler; grade, myometrial invazyon, invazyon paterni, tümör boyutu, tümör yerleşimi, tümörde izlenen diferansiasyonlar, alt uterin segment tutulumu, LVİ durumu, serviks stroma invazyonu, uterus serozası tutulumu, patolojik evre ve FIGO evresi, lenf nodu metastaz durumu ve eşlik eden adenomyozis varlığı değerlendirilmesinde patoloji raporu esas alınmıştır. Bu parametrelerin incelenmesine ilişkin detaylı bilgi Tablo 3.1'de izlenmektedir.

Ayrıca rutin yapılan ve raporlarda sonuçları bildirilen olgulara ait immünohistokimyasal boyama (ER, PR, DMAK(CK19/CK18), PAX-8, E-kadherin,  $\beta$ -katenin, CDX2, p53, Kromogranin, MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 ve p16) sonuçları klinikopatolojik parametreler ile karşılaştırılmıştır. İmmünohistokimyasal boyamaların değerlendirilmeleri Tablo 3.2'de özetlenmektedir.

Tablo 3.1. Histopatolojik parametrelerin değerlendirilmesi

Parametre	Değerlendirme
Grade	1 2 3
Tümör boyutu	<2 cm ≥2 cm
Myometrial invazyon durumu	İnvazyon yok İnvazyon ½'yi aşmamış İnvazyon ½'yi aşmış
Myometrial invazyon paternleri	İtici İnfiltratif MELF Adenomyozis benzeri
Tümör yerleşimi	Endometrium Polip Alt uterin segment
Tümörde izlenen diferansiasyonlar	Diferansiasyon yok Skvamöz Müsinöz Nöroendokrin Berrak Sekretuar Dediferansiye
LVI, alt uterin segment tutulumu, serviks stroma invazyonu, uterus serozası tutulumu, eşlik eden adenomyozis, lenf nodu metastazı	Var Yok
Patolojik evre ve FIGO evresi	AJCC (8. Baskı) ve FIGO 2009

Tablo 3.2. İmmünohistokimyasal verilerin değerlendirilmesi

İmmünohistokimya	Değerlendirme şekilleri
CK19/ CK18	Negatif (skor 0) %50'den az oranda boyanma (skor 1) %50 ve daha fazla oranda boyanma (skor 2)
ER, PR, CDX2	Negatif Pozitif (%1 ve üzerinde boyanma)
PAX-8	Negatif (skor 0) %1-25 (skor 1) %26-50 (skor 2) %50-75 (skor 3) %76-100 (skor 4)
E-kadherin	Diffüz komplet boyanma (skor 1) Diğer boyanmalar (skor 0)
Beta-katenin	Sitoplazmik pozitiflik Nükleer pozitiflik
P53	Mutant (komplet kayıp ya da >%90 boyanma) Wild (%1-%90 boyanma)
Kromogranin	Negatif %10 ve daha az oranda boyanma (fokal) %10-50 oranında boyanma (parsiyel) %50 ve daha fazla oranda boyanma (diffüz)
P16	%10'dan az oranda boyanma (skor 0) %10-50 oranda boyanma (skor 1) %50 ve daha fazla oranda boyanma (skor 2)
MSI durumu (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2)	İki ya da daha fazla belirteç negatifliği (MSI) Diğer boyanma şekilleri (MSS)

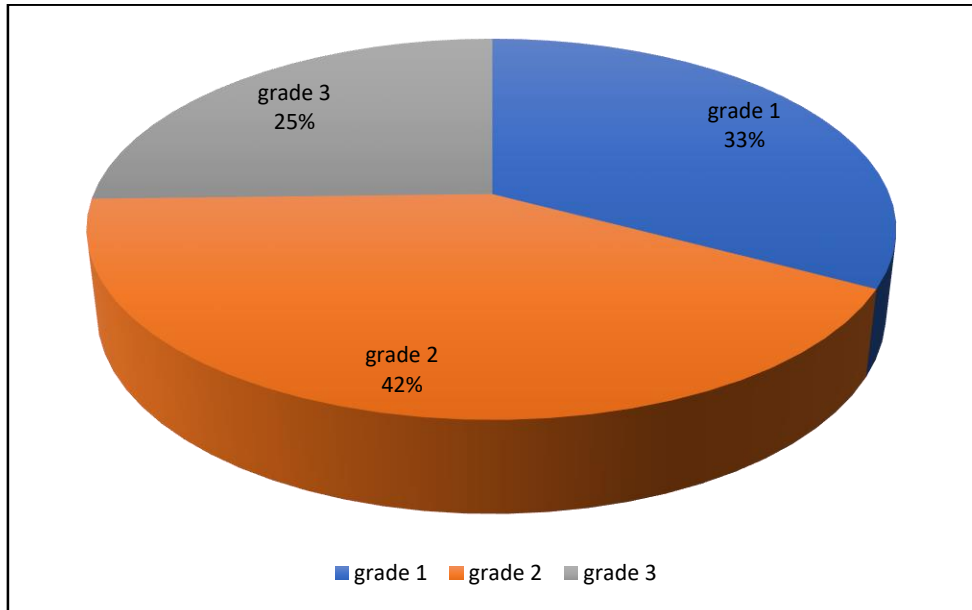
### **3.3. İstatistiksel Analiz**

Verilerin istatistiksel analizinin uygulanmasında IBM Statistics 21.0 programından yararlanılmıştır. Kategorik veriler yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare, Fisher Exact Ki-Kare ve Pearson Exact Ki-Kare analizleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri kriter olarak kabul edilmiştir.

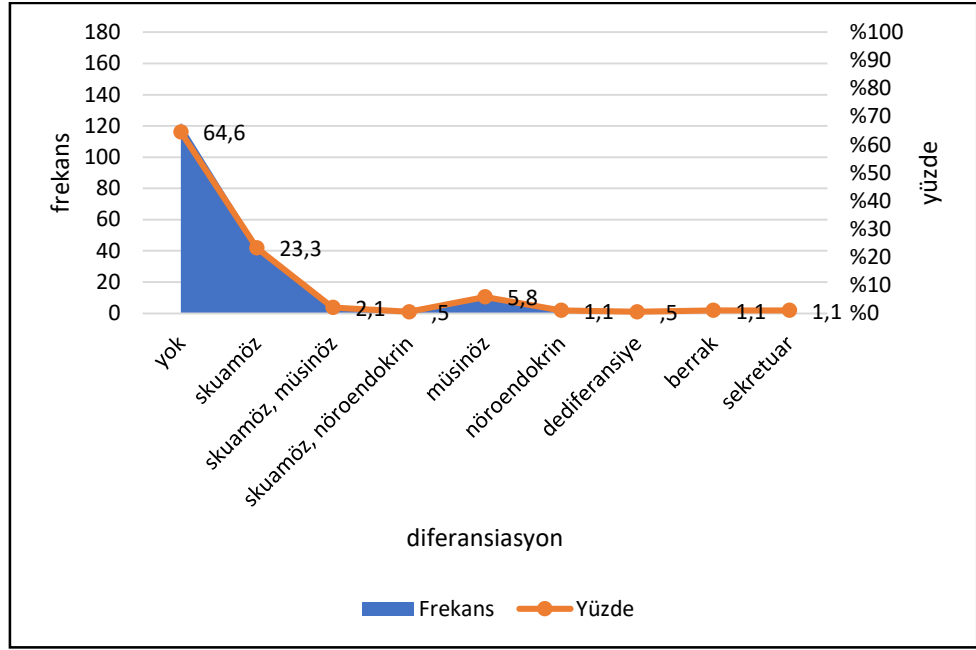
## 4. BULGULAR

### 4.1. Klinik, Patolojik ve İmmünohistokimyasal Verilerin Dağılımları

Çalışmaya dahil edilen 189 hastanın yaşları 34-88 arasında değişmektedir ve yaş ortalaması 56,7'dir. Olguların % 49,2'si 60 yaşın altında, %50,8'i 60 yaşın üzerindedir. Hastaların 139'u menopozdadır (%73,5). 62 olgu grade 1, 79 olgu grade 2, 48 olgu grade 3 olarak raporlanmıştır (Şekil 4.1). Tümör boyutu mikroskobik boyut (1cm'den küçük) ile 12 cm arasında ölçülmüştür. Olgulara ait tümörlerde izlenen diferansiasyonlar Şekil 4.2'de izlenmektedir. Tümörlerin çoğunluğu endometrium yerleşimli olup, 30'u polip içerisinde gelişmiştir. 4 vakada ise tümör alt uterin segment yerleşimlidir.

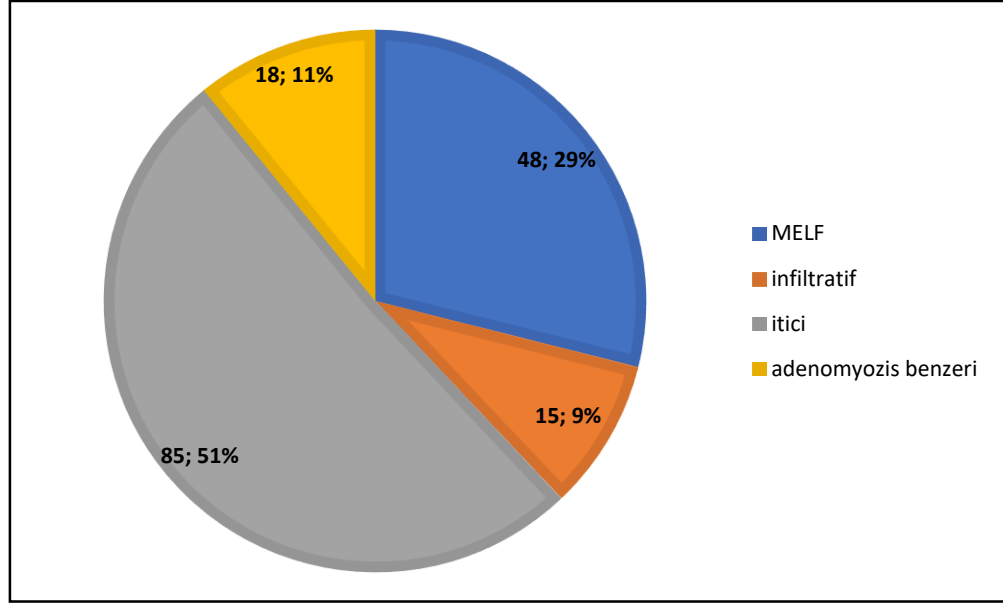


Şekil 4.1. Olguların histolojik grade'lerine göre dağılımı



Şekil 4.2. Olguların diferansiasyona göre dağılımı

Olguların 23'ünde (%12,2) tümör endometriuma sınırlıdır, 166'sında myometrial invazyon izlenmiştir. Tüm olguların %46'sında myometrial invazyon 1/2'yi geçmemiş olup, %41,8'inde derin myometrial invazyon (1/2'yi aşmış) saptanmıştır. İnvazyon izlenen 166 olguda myometrial invazyon paterni şekil 4.3'de gösterilmektedir.



Şekil 4.3. Myometrial invazyon paternlerinin dağılımı

Alt uterin segment tutulumu, LVİ durumu, serviks stromal invazyonu durumu, uterus serozası tutulumu, eşlik eden adenomyozis gözlenen hasta sayıları tablo 4.1’de izlenmektedir.

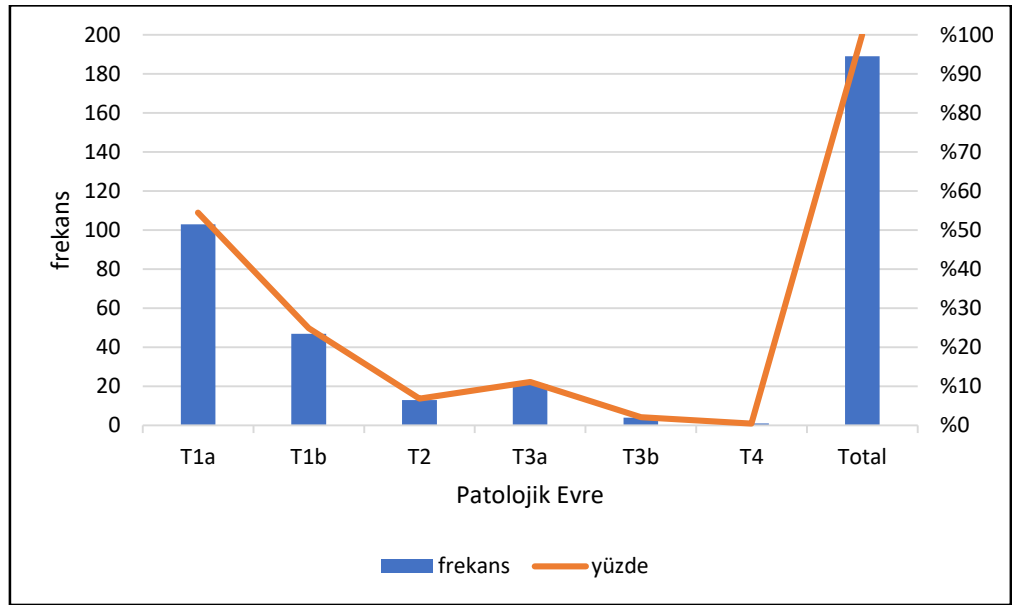
Tablo 4.1. Bazı histopatolojik parametrelerin görülme oranları

Parametre	Hasta Sayısı (%)	
	Var	Yok
LVİ	125 (%66,1)	64 (%33,9)
Alt uterin segment tutulum	54 (%28,6)	135 (%71,4)
Serviks stromal invazyonu	22 (%11,6)	167 (%88,4)
Uterus serozası tutulumu	11 (%5,8)	178 (%94,2)
Adenomyozis	80 (%42,3)	109 (%57,7)

Olguların 127’sine lenf nodu örnekleme yapılmış olup 14’ünde metastaz saptanmıştır (%11). Metastazların 3’ü paraaortik lenf nodlarında, diğer 11’i pelvik lenf nodlarında izlenmektedir.

166 vakada periton yıkama sitolojisi örneği mevcuttur. Bu olguların %5,4 (9 örnek)'ü malignite için pozitif olarak raporlanmıştır, %94,6 (157 örnek)'sı ise negatif olarak saptanmıştır.

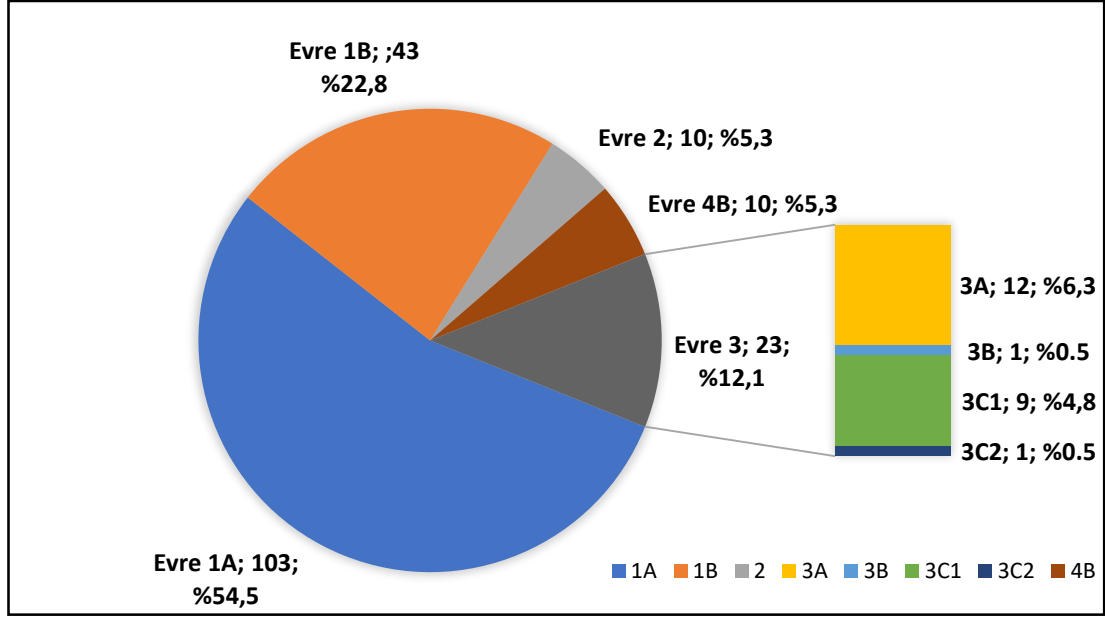
Olgulara ait patolojik evre incelendiğinde çoğunluğu (150, %79,4) T1 idi. 13 olgu (%6,9) T2, 25 olgu (%13,2) T3, 1 olgu (%0,5) T4 evresindeydi. T1 evresindeki olgulardan 103'ü T1a, 47'si T1b idi. T3 evresindeki olguların ise 21'i T3a, 4'ü T3b idi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Patolojik T evresinin dağılımı

FIGO evresine göre olguların %77,3'i (146 olgu) evre 1'dir. Bu olguların 103'ü 1A, 43'ü 1B idi. Olguların %5,3'ü (10 olgu) evre 2, %12,1'i (23 olgu) evre 3, %5,3'ü (10 olgu) evre 4B idi. Çalışmamızda evre 4A olgu yoktu (Şekil 4.5).



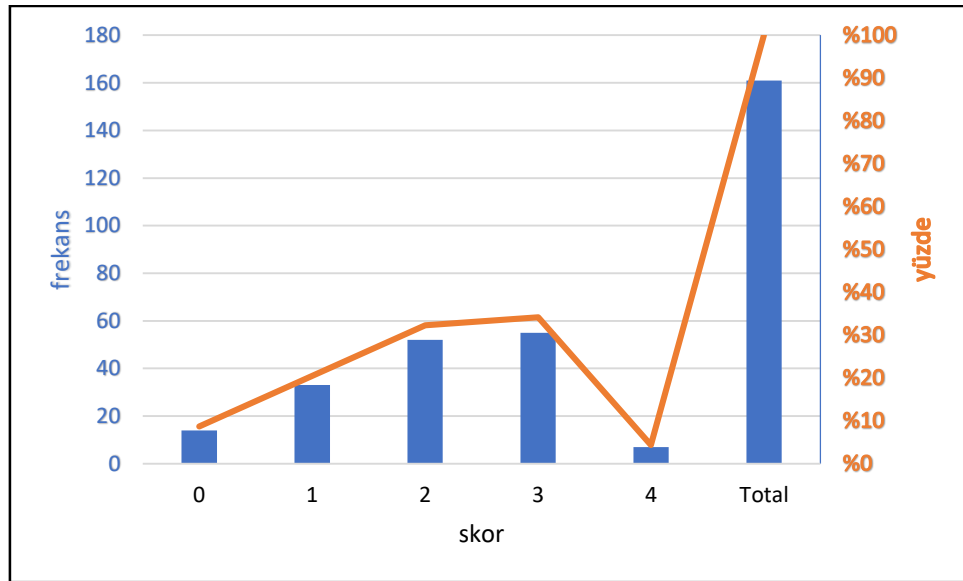


Şekil 4.5. Olguların FIGO evresine göre dağılımı

Olguların 139'una CK19 ya da CK18 uygulanmıştır. İki olguda boyanma saptanmamıştır, 48 olguda(%34,5) skor 1 boyanma, 89 olguda (%64) skor 2 boyanma mevcut idi.

169 olguda ER immünohistokimyası mevcut olup 8'i (%4,7) negatif, 161'i (%95,3) pozitif olarak raporlanmıştır. 166 vakaya PR uygulanmıştır. Bu vakaların 148'inde (%89,2) pozitif boyanma izlenmiş olup 18'i (%10,8) negatiftir.

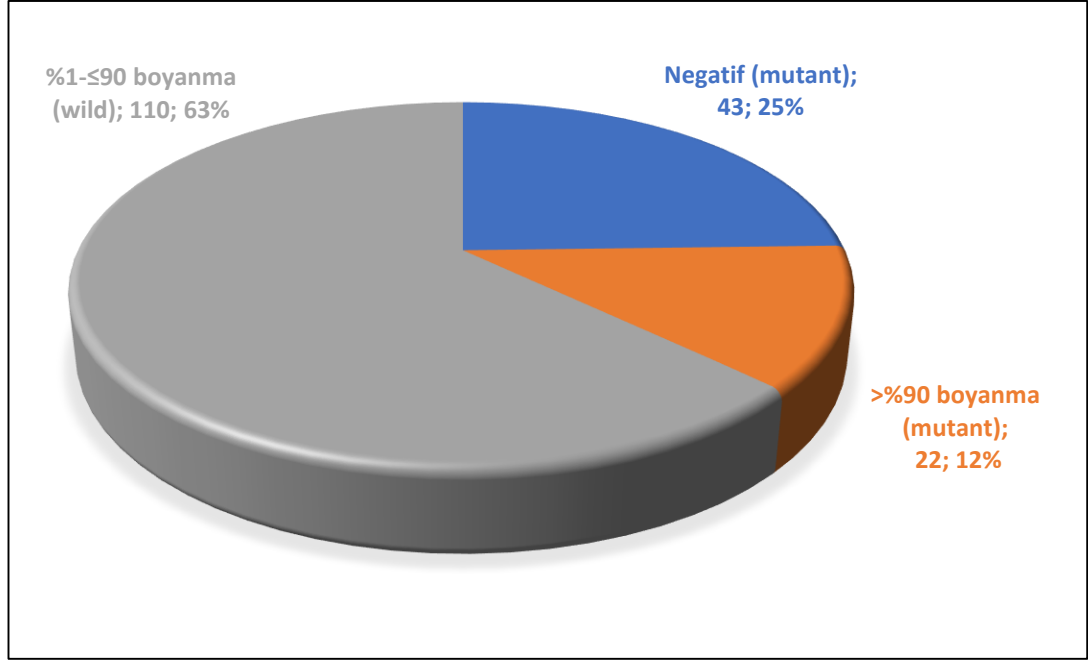
PAX-8 161 olguya yapılmıştır. 14 hastada negatif, 33 hastada skor 1 pozitif, 52 hastada skor 2 pozitif, 55 olguda skor 3 pozitif, 7 olguda ise skor 4 pozitif olarak bulunmuştur (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. PAX-8 boyanma oranlarının dağılımı

E-kadherin immünohistokimyasal boyası 148 vakada değerlendirilmiştir. 145 olgu E-kadherin pozitif, 3 vaka negatif saptanmıştır. 88 vakaya  $\beta$ -katenin uygulanmış olup vakaların tümü sitoplazmik ya da nükleer boyanmıştır. 80 vakada (%90,9) sitoplazmik pozitiflik gözlenirken, 8 vakada (%9,1) nükleer boyanma izlenmiştir. CDX2 boyanması 165 vakada değerlendirilmiştir. Olguların %67,3'ünde (111 olgu) boyanma gözlenmemiş, %32,7'sinde (54 olgu) pozitiflik saptanmıştır.

P53 uygulanmış 175 olgu mevcuttur. Bu olguların 65'i (%37) p53 mutant olup, 110'unda p53 (%63) wild tipte boyanmıştır. P53 mutant boyanan 65 olgunun 43'ünde p53 boyanmasında komplet kayıp gözlenirken, 22'sinde %90'ın üzerinde boyanma izlenmiştir (Şekil 4.7).



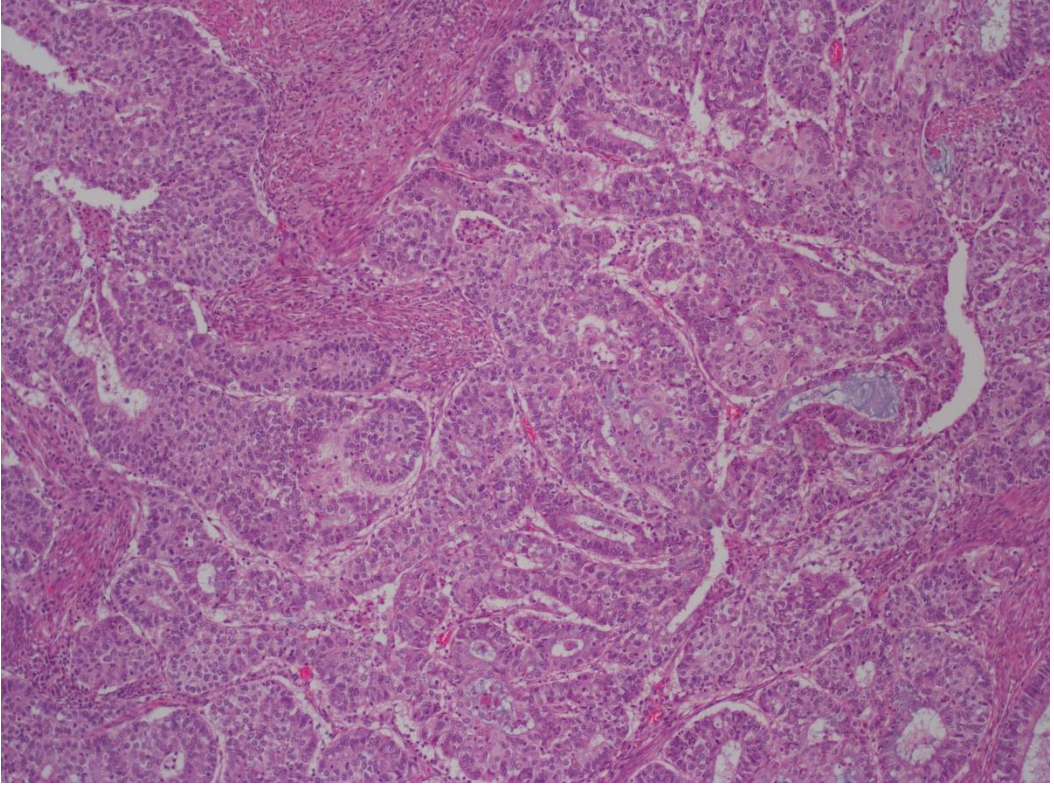
Şekil 4.7. Olguların p53 immünohistokimyasal boyanmasına göre dağılımı

Kromogranin 95 vakaya uygulanmıştır. Bu vakaların 34'ü (%35,8'i) negatif, 61'i (%64,2) farklı oranlarda olmak üzere pozitifdir. Kromogranin pozitifliği izlenen olgularda boyanma oranının dağılımı ise 29'u fokal (skor 1), 17'si parsiyel (skor 2), 15'i diffüz (skor 3) boyanma şeklindedir.

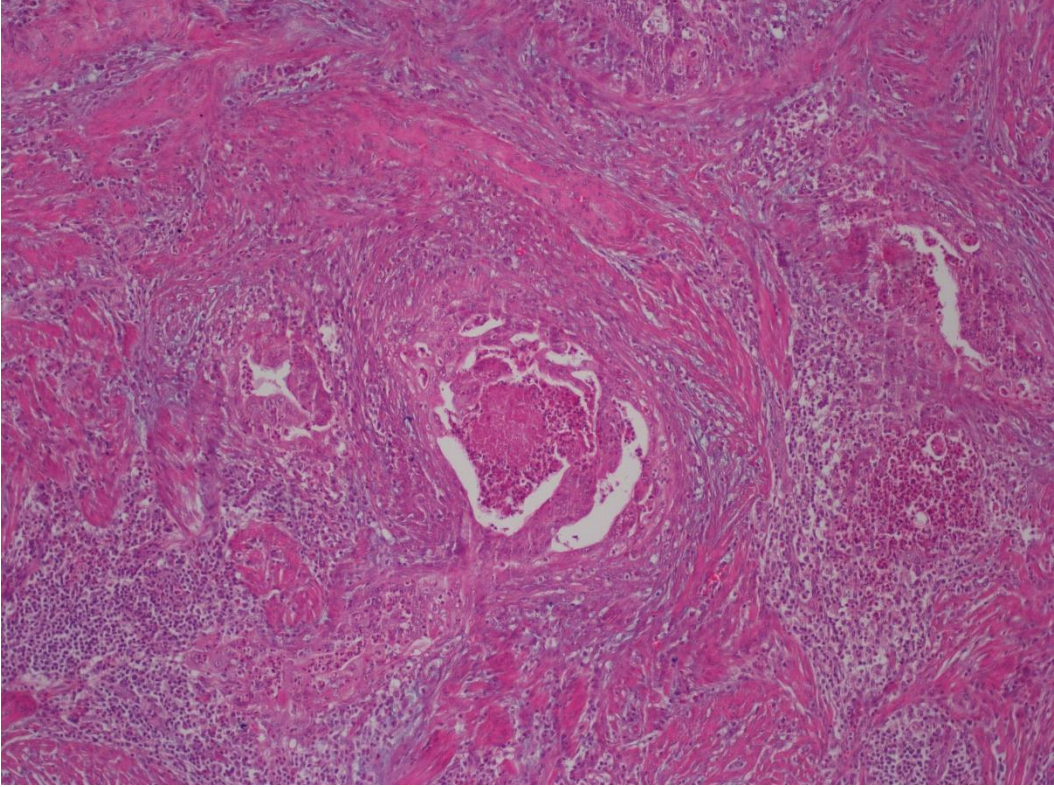
Toplam 70 olguya p16 uygulanmıştır. Olguların 25'i (%35,7) negatif, 24'ü (%34,3) skor 1, 21'i (%30) skor 2 olarak değerlendirilmiştir.

Mikrosatellit instabilite değerlendirmesine yönelik immünohistokimyasal belirteçler 57 olguya uygulanmıştır. Bu olguların 13'ü (%22,8) 2 ya da daha fazla belirteçte negatiflik nedeniyle mikrosatellit instabil olarak değerlendirilmiştir. 6 (%10,5) olguda ise 4 belirteçten yalnızca birinde negatiflik izlenmiş olup ikisinde MLH-1'in, geri kalan dördünde ise PMS-2'nin izole kaybı mevcuttur. Olguların 38'i (%66,7) dört belirteç ile de pozitif boyanmıştır ve mikrosatellit stabil olarak değerlendirilmiştir.

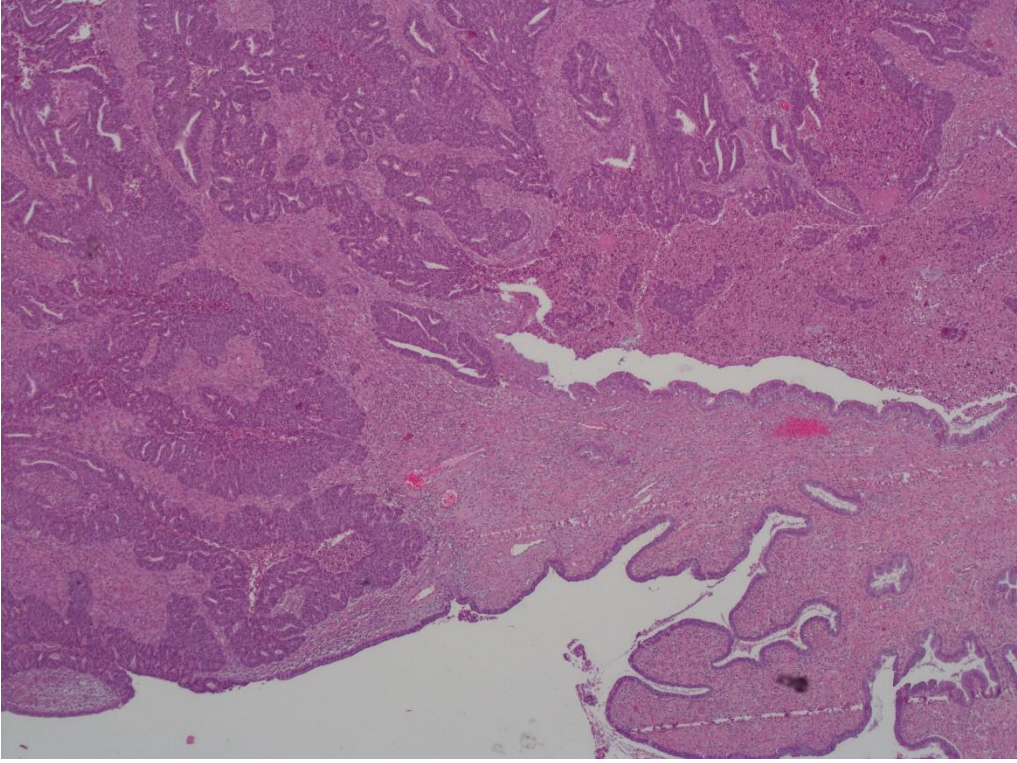
Çalışma olgularından bir kısmına ait hematoksilen eozin ve immünohistokimyasal boyama örnekleri Şekil 4.8-4.20'de gösterilmiştir.



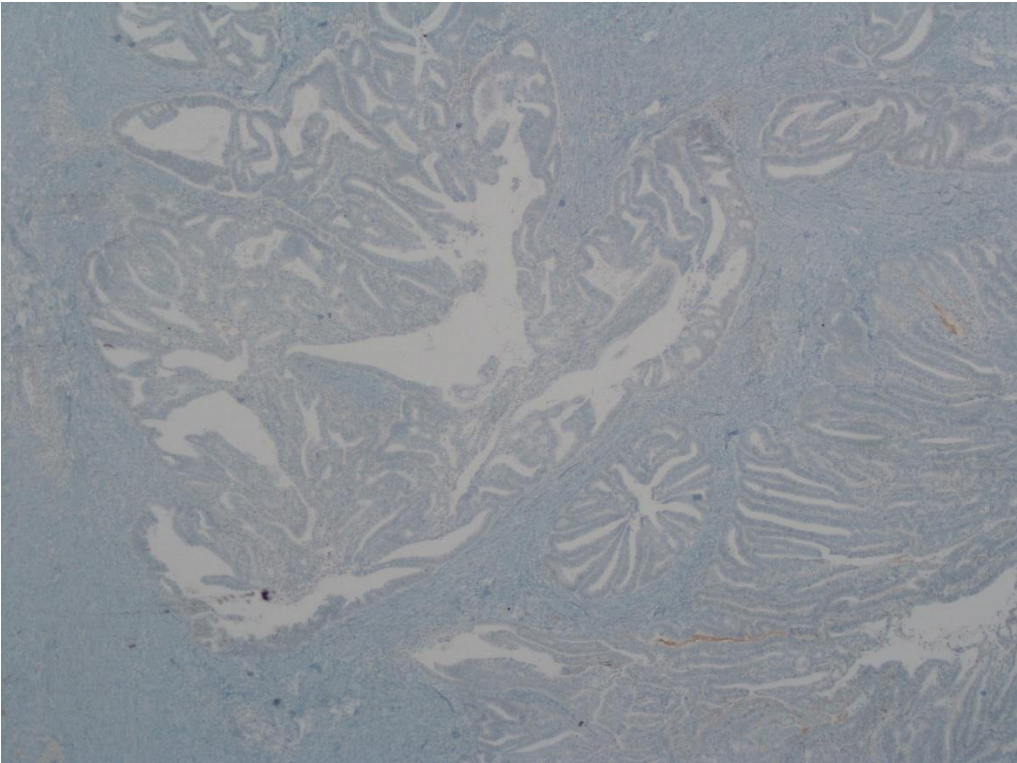
Şekil 4.8. Endometrioid adenokarsinom, grade 2 (H&E, x100)



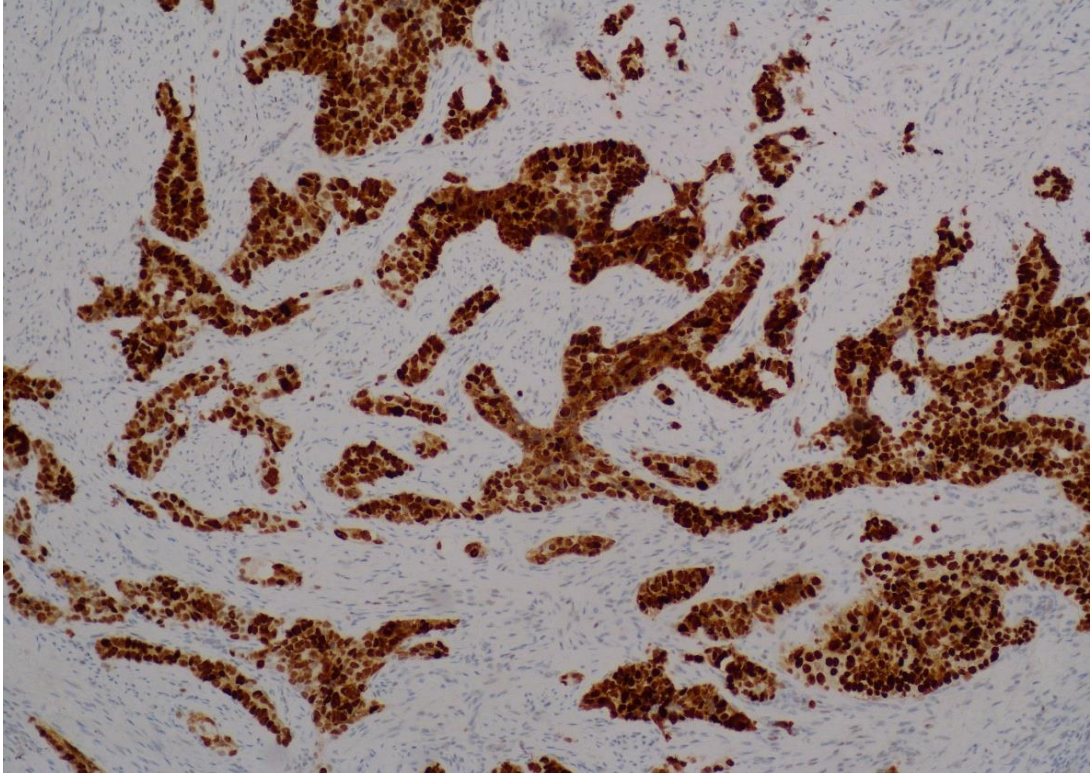
Şekil 4.9. MELF paterninde myometrial invazyon ( H&E, x100)



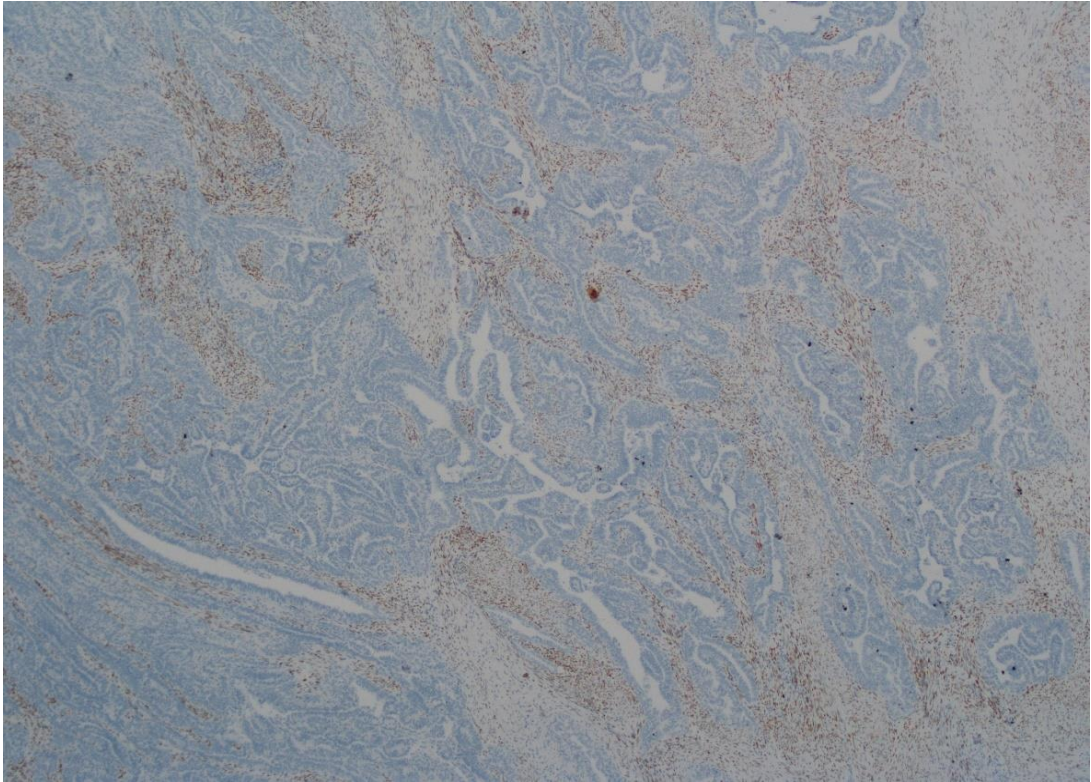
Şekil 4.10. Serviks stromal invazyonu (H&E, x40)



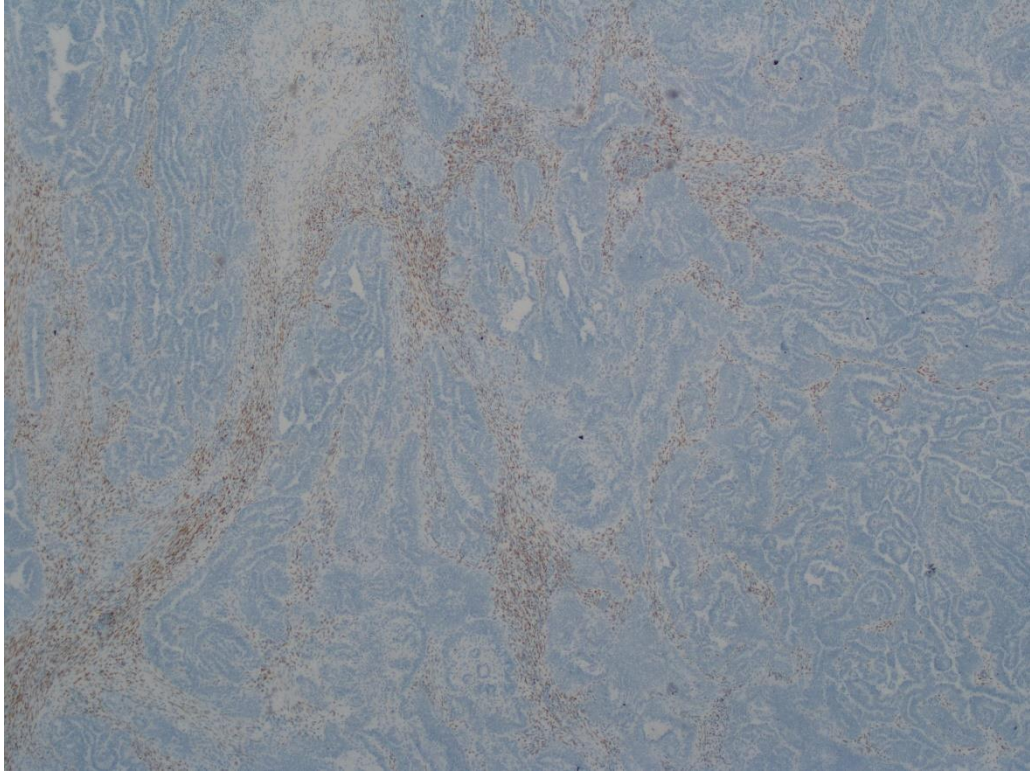
Şekil 4.11. p53 ile grade 2 endometrioid karsinom olgusunda negatiflik  
(x40)



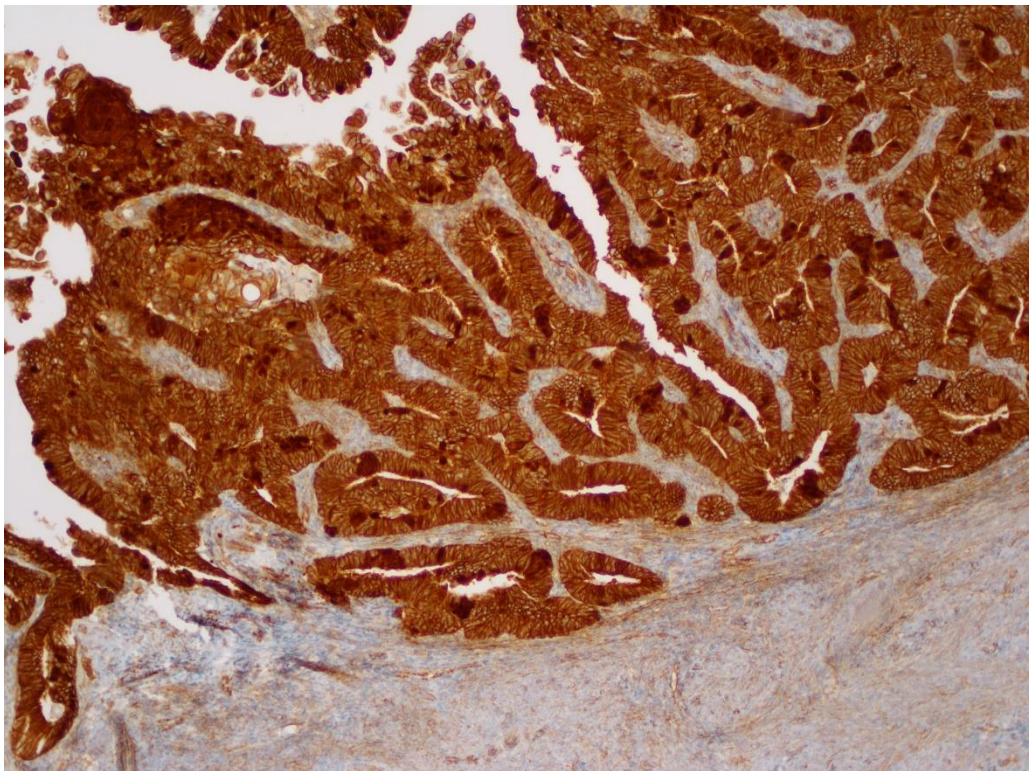
Şekil 4.12. Grade 3 endometrioid karsinom olgusunda kuvvetli p53 pozitifliği (x100)



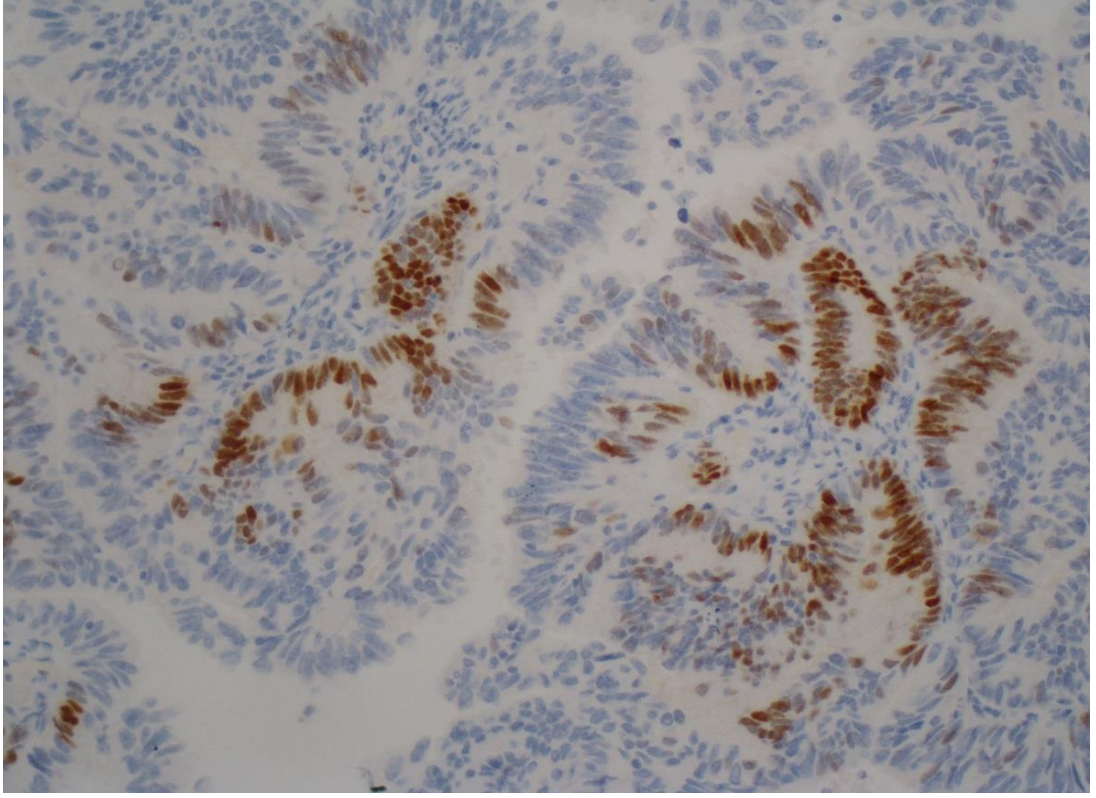
Şekil 4.13. Grade 2 endometrioid karsinomda ER negatifliği (x40)



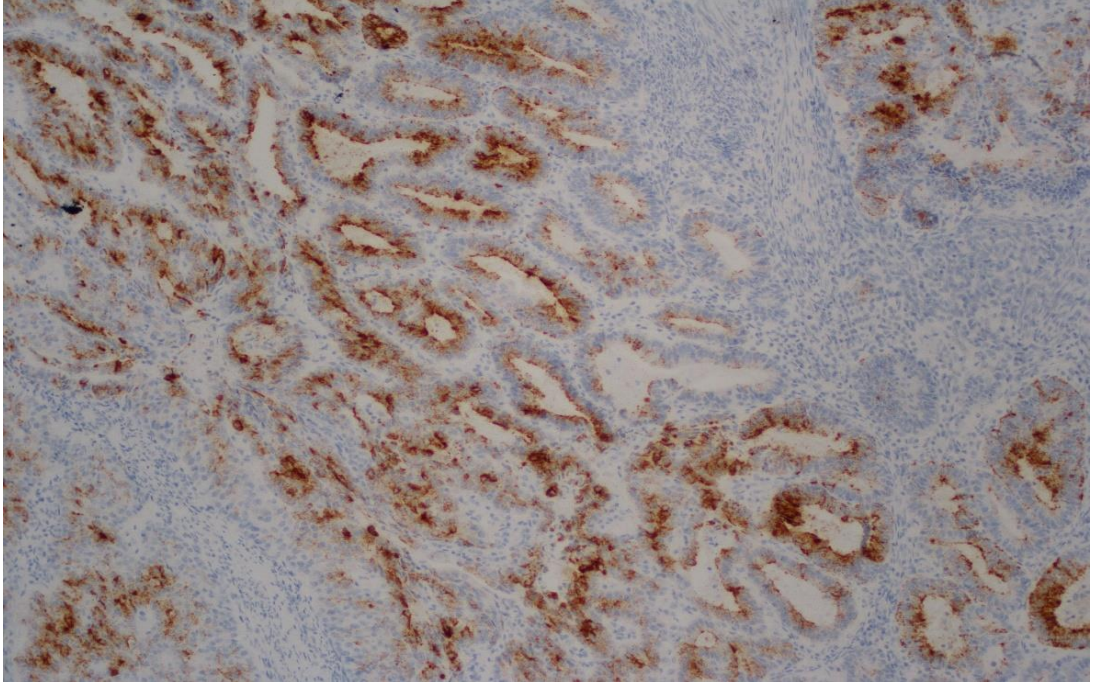
Şekil 4.14. Grade 2 endometrioid karsinomda PR negatifliği (x40)



Şekil 4.15. Beta-katenin nükleer pozitifliği (x100)

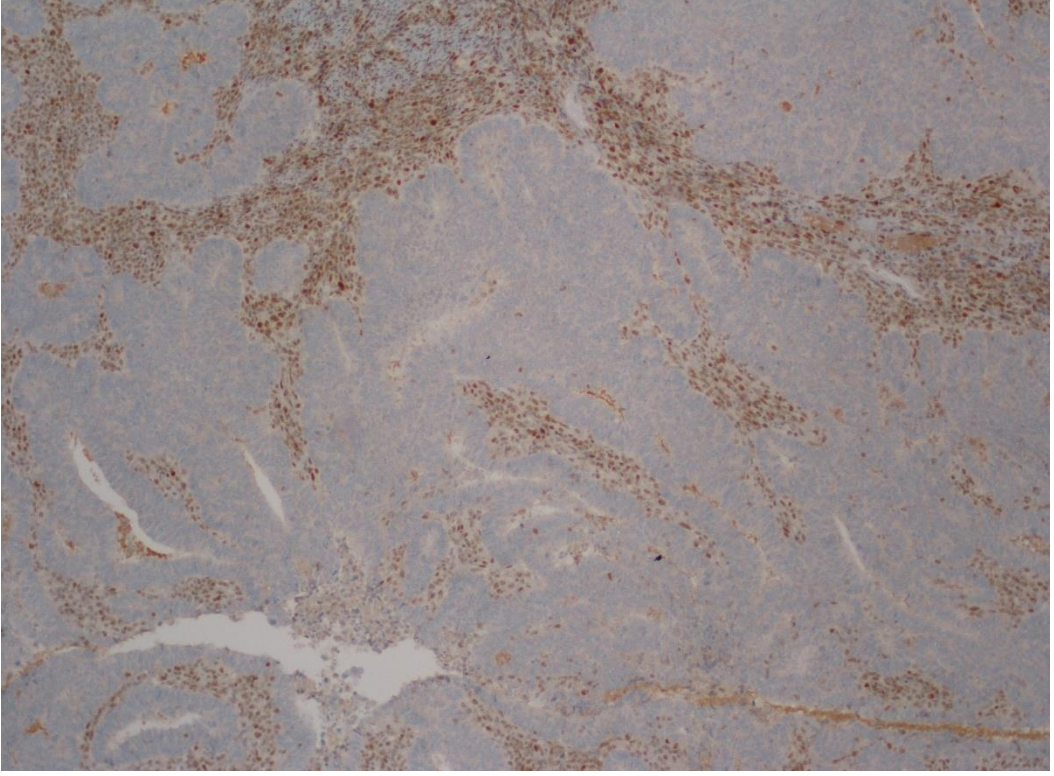


Şekil 4.16. Endometrioid karsinomda CDX2 pozitifliği (x200)

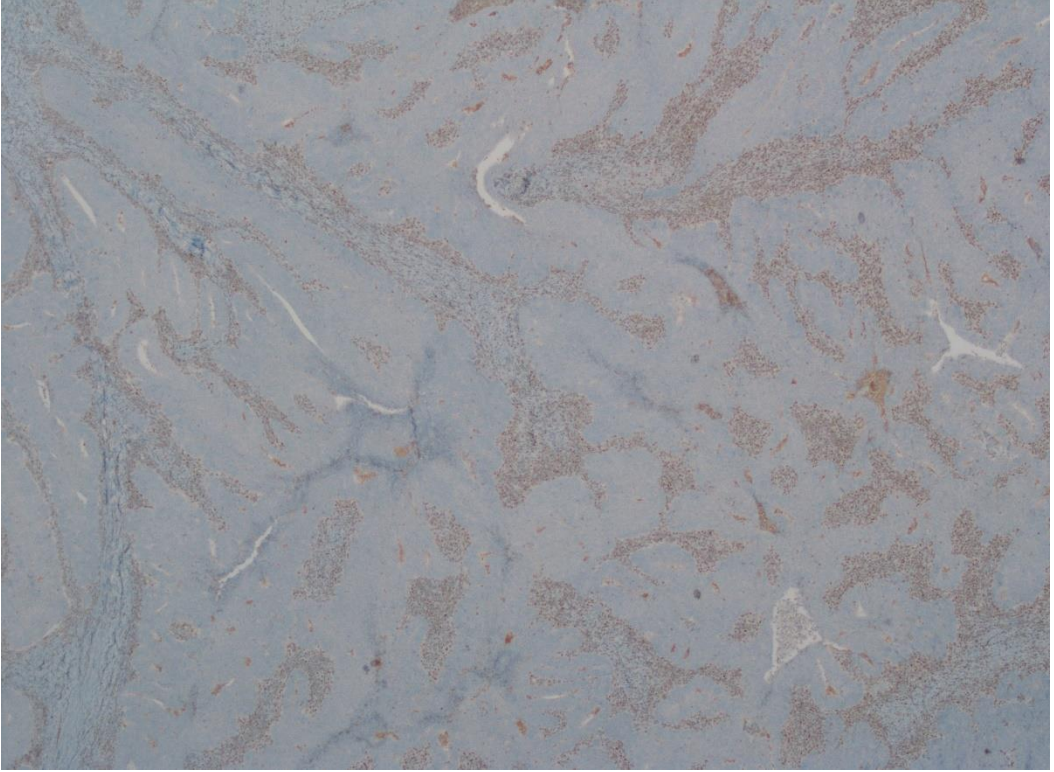


Şekil 4.17. Endometrioid karsinomda kromogranin A boyanması (skor 2)  
(x100)

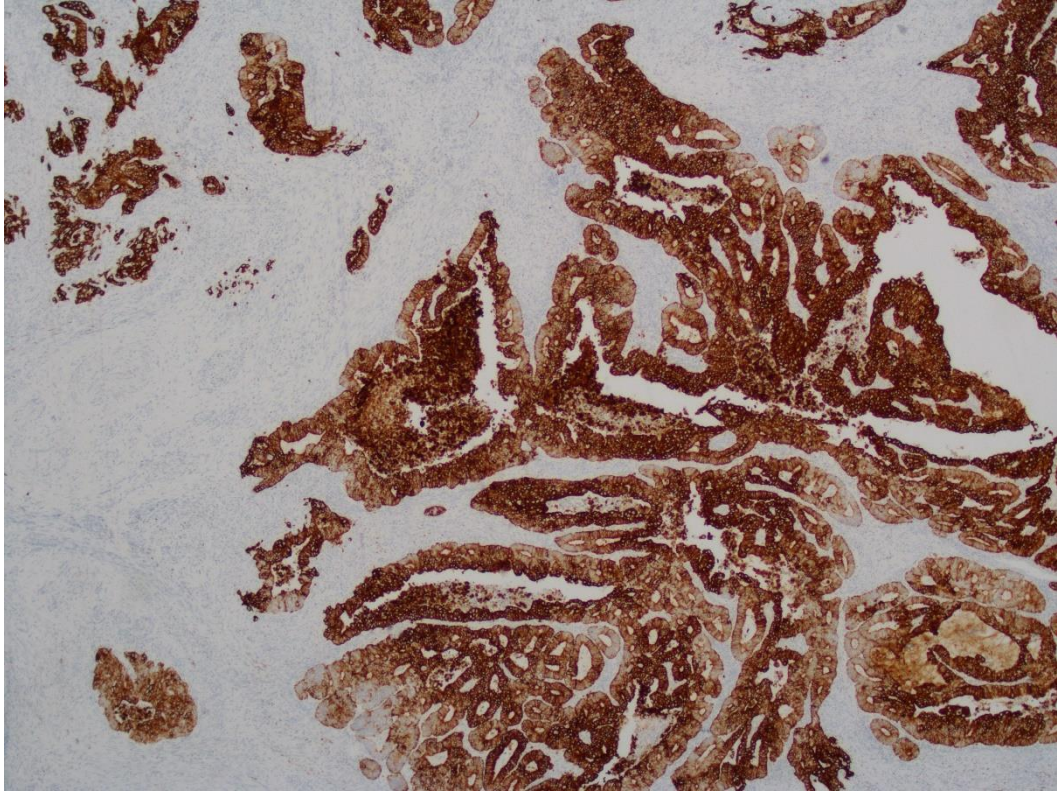




Şekil 4.18. MSI gözlenen olguda MLH-1 negatifliği (x100)



Şekil 4.19. MSI gözlenen olguda PMS-2 negatifliği (x40)



Şekil 4.20. Endometrioid karsinomda CK19 boyanması (skor 2) (x40)

#### 4.2. Bulguların Klinikopatolojik Parametrelerle İlişkisi

Olguların yaşları ile histolojik grade, invazyon derinliği karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.2, Tablo 4.3). Olguların yaşları ile diğer histopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.2. Olgulara ait yaş ile histolojik grade karşılaştırılması

		Grade			Total	p değeri
		1	2	3		
Yaş	<60	45	37	11	93	0,000
	$\geq 60$	17	42	37	96	
Total		62	79	48	189	

Tablo 4.3. Olgulara ait yaş ve myometrial invazyon derinliğinin karşılaştırılması

		İnvazyon derinliği			Total	p değeri
		yok	1/2'yi aşmamış	1/2'yi aşmış		
Yaş	<60	17	53	23	93	0,000
	≥60	6	34	56	96	
Total		23	87	79	189	

Olguların menopoz durumu histopatolojik ve immünohistokimyasal veriler ile karşılaştırıldığında histolojik grade, myometrial invazyon derinliği ve LVI ile istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 4.4, Tablo 4.5, Tablo 4.6). Olguların menopoz durumu, diğer parametreler ile karşılaştırıldığında istatistiksel analizlerde anlamlılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.4. Menopoz durumu ile histolojik grade karşılaştırılması

		Grade			Total	p değeri
		1	2	3		
Menopoz	yok	29	14	7	50	0,000
	var	33	65	41	139	
Total		62	79	48	189	

Tablo 4.5. Menopoz durumu ile myometrial invazyon derinliğinin karşılaştırılması

		İnvazyon derinliği			Total	p değeri
		yok	1/2'yi aşmamış	1/2'yi aşmış		
Menopoz	yok	14	29	7	50	0,000
	var	9	58	72	139	
Total		23	87	79	189	

Tablo 4.6. Menopoz durumu ile LVI varlığının karşılaştırılması

		LVI		Total	p değeri
		yok	var		
Menopoz	yok	27	23	50	0,001
	var	37	102	139	
Total		64	125	189	

Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan olgular ile 2 cm ve daha büyük olan olgular karşılaştırıldığında tümör boyutu büyük olanlarda invazyon derinliğinin myometriyumun ½'sini aştığı izlenmiştir (Tablo 4.7). Ayrıca tümör boyutunun 2 cm'den büyük olduğu olgularda LVİ, alt uterin segment tutulumu daha fazla oranda gözlenmektedir ve istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (Tablo 4.8, Tablo 4.9). Ayrıca grade 1 olgularda tümör boyutu 2 cm'den küçükken, grade 2 ve 3 olgularda 2 cm'den büyük olarak izlenmiştir (Tablo 4.10). Metastatik lenf nodu varlığı ile tümör boyutu ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri: 0,018). Metastatik lenf nodu olan olguların tamamında tümör boyutu 2cm'in üzerindedir.

Tablo 4.7. Tümör boyutu ile invazyon derinliğinin karşılaştırılması

		İnvazyon derinliği			Total	P değeri
		yok	1/2'yi aşmamış	1/2'yi aşmış		
Tümör boyutu	<2 cm	15	38	5	58	0,000
	≥2 cm	8	49	74	131	
Total		23	87	79	189	

Tablo 4.8. Tümör boyutu ile alt uterin segment tutulumunun karşılaştırılması

		Alt uterin segment tutulumu		Total	P değeri
		Yok	Var		
Tümör boyutu	<2 cm	51	7	58	0,002
	≥2 cm	84	47	131	
Total		135	54	189	

Tablo 4.9. Tümör boyutu ile lenfovasküler invazyonun karşılaştırılması

		LVİ		Total	p değeri
		yok	var		
Tümör boyutu	<2 cm	34	24	58	0,000
	≥2 cm	30	101	131	
Total		64	125	189	

Tablo 4.10. Tümör boyutu ile histolojik grade karşılaştırılması

		Tümör boyutu		Total	p değeri
		<2 cm	≥2 cm		
Grade	1	37	25	62	0,000
	2	15	64	79	
	3	6	42	48	
<b>Total</b>		58	131	189	

Tümörlerin yerleşim yerleriyle myometrial invazyon karşılaştırıldığında alt uterin segmentte yerleşim gösterenlerin tamamında myometrial invazyon izlenmiştir. Polip yerleşimli olanlarda ise çoğunlukla myometrial invazyon  $\frac{1}{2}$ 'yi aşmamaktadır (Tablo 4.11). Servikal stromal invazyon ile yerleşim yeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır (Tablo 4.12).

Tablo 4.11. Tümörün yerleşim yeri ile myometrial invazyonun karşılaştırılması

		İnvazyon derinliği			Total	p değeri
		yok	$\frac{1}{2}$ 'yi aşmamış	$\frac{1}{2}$ 'yi aşmış		
Yerleşim	endometrium	14	71	70	155	0,008
	polip	9	15	6	30	
	alt uterin segment	0	1	3	4	
<b>Total</b>		23	87	79	189	

Tablo 4.12. Tümör yerleşim yeri ile serviks stromal invazyonun karşılaştırılması

		Serviks stromal invazyon		Total	p değeri
		yok	var		
Yerleşim	endometrium	135	20	155	0,026
	polip	29	1	30	
	alt uterin segment	2	2	4	
<b>Total</b>		166	23	189	

Tümör yerleşimi ile CK19/CK18 boyanması karşılaştırıldığında polip yerleşimli tümörlerin hepsinde boyanma izlendiği ve alt segment yerleşimli olanlarda

boyanma yoğunluklarının eşit dağılım gösterdiği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Tümör yerleşimi ile CK19/CK18 boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması

		ck19/ck18			total	p değeri
		skor 0	skor 1	skor 2		
Yerleşim	endometrium	1	38	74	113	0,040
	polip	0	9	14	23	
	alt uterin segment	1	1	1	3	
<b>Total</b>		2	48	89	139	

Alt uterin segment tutulumu histolojik grade ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır. Grade 1 olguların %89'unda alt uterin segment tutulumu izlenmemiştir (Tablo 4.14). Alt uterin segment tutulumu olmayan vakalarda LVİ, serviks stroma tutulumu ve serozal tutulum da büyük oranda gözlenmemiş olup istatistiksel anlamlıdır (sırasıyla p değerleri: 0,001; 0,000; 0,002). Alt uterin segment tutulumu ile metastatik lenf nodu varlığı 127 olguda değerlendirilebilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç alınmıştır. Metastatik lenf nodu olan vakaların %78,6'sında alt uterin segment tutulumu da izlenmiştir (Tablo 4.15). 166 olguda alt uterin segment tutulumu ile periton yıkama sitolojisi karşılaştırılmıştır. Batın yıkama sitolojisi malignite için pozitif olan olguların %77,8'inde alt uterin segment tutulumu izlenmiştir. Periton sitolojisi negatif olan 157 hastanın %71,9'unda ise alt uterin segment tutulumu da negatiftir ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.16). Ayrıca 148 olguda E-kadherin boyanması ve alt uterin segment tutulumu ilişkisi incelendiğinde, E-kadherin'in negatif olduğu olguların tümünde alt uterin segment tutulumu mevcuttur ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p: 0,022).

Tablo 4.14. Alt uterin segment tutulumu ile grade ilişkisi

		Alt uterin segment tutulumu		Total	p değeri
		yok	var		
Grade	1	55	7	62	0,000
	2	55	24	79	
	3	25	23	48	
Total		135	54	189	

Tablo 4.15. Alt uterin segment tutulumu ile lenf nodu metastazı varlığının karşılaştırılması

		Metastatik lenf nodu		Total	p değeri
		yok	var		
Alt uterin segment tutulumu	yok	80	3	83	0,001
	var	33	11	44	
Total		113	14	127	

Tablo 4.16. Alt uterin segment tutulumu ile periton yıkama sitolojisinin karşılaştırılması

		Periton yıkama sitolojisi		Total	p değeri
		negatif	pozitif		
Alt uterin segment tutulumu	yok	113	2	115	0,004
	var	44	7	51	
Total		157	9	166	

Myometrial invazyon derinliği ile invazyon paternleri karşılaştırıldığında MELF ve infiltratif tipte olguların çoğunda invazyon myometriyumun  $\frac{1}{2}$ 'sinden fazlasında izlenmiştir. İtici ve adenomyozis benzeri invazyon paternlerinde ise olguların çoğunda myometriyumun  $\frac{1}{2}$ 'sine sınırlı invazyon saptanmıştır (Tablo 4.17). Myometrial invazyon derinliği ile periton yıkama sitolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir (Tablo 4.18). Myometrial invazyon ile ER ve PR

boyanması karşılaştırıldığında ER negatif olanların %100'ünde, PR negatif olan olguların %88,9'unda derin myometrial invazyon izlenmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p değeri: 0,010; 0,001).

Tablo 4.17. Myometrial invazyon derinliği ve invazyon paterninin karşılaştırılması

		invazyon paterni				total	p değeri
		MELF	infiltratif	itici	adenomyozis benzeri		
İnvazyon derinliği	1/2'yi aşmamış	14	3	57	13	87	0,000
	1/2'yi aşmış	34	12	28	5	79	
<b>Total</b>		48	15	85	18	166	

Tablo 4.18. Myometrial invazyon derinliği ile periton yıkama sitolojisinin karşılaştırılması

		periton yıkama sitolojisi		total	p değeri
		negatif	pozitif		
İnvazyon derinliği	yok	17	0	17	0,008
	1/2'yi aşmamış	75	0	75	
	1/2'yi aşmış	65	9	74	
<b>Total</b>		157	9	166	

Myometrial invazyon paterni ile alt uterin segment tutulumu karşılaştırıldığında, alt uterin segment tutulumu izlenen hastalarda en sık görülen paternler sırasıyla itici (%43,1) ve MELF (%33,3) idi (Tablo 4.19). Myometrial invazyon paterni ile batın yıkama sitolojisi karşılaştırılmış ve istatistiksel anlam bulunmuştur (p: 0,001). Adenomyozis benzeri paternde myometrial invazyon izlenen olguların hiçbirinde batın yıkama sitolojisi pozitifliği gözlenmemiştir. 155 olguda değerlendirilen ER ile invazyon paterni ilişkisi anlamlı bulunmuştur, adenomyozis benzeri invazyon gösterenlerin hiçbirinde ER negatifliği izlenmemiştir (p:0,003). 152 olguda ise PR ile myometrial invazyon paternleri karşılaştırılmış ve istatistiksel



olarak anlamlı bulunmuştur (p: 0,000). PAX-8 boyanma oranları ile invazyon paternleri karşılaştırıldığında MELF paternindeki olguların çoğunda (%42,5) skor 2 boyanma, infiltratif paternde olguların yarısında skor 0 boyanma, itici paternin %40'ında skor 3 boyanma izlenmiştir (Tablo 4.20). İnvazyon paternleri ile kromogranin boyanması karşılaştırıldığında anlamlı ilişki saptanmamıştır, ancak kromogranin boyanması skorlanarak değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlılık gözlenmiştir (Tablo 4.21). Myometrial invazyon paterni ile LVİ ilişkisi değerlendirildiğinde MELF paterninde invazyon gözlenen olguların %88'inde LVİ mevcuttur (Tablo 4.22).

Tablo 4.19. Myometrial invazyon paterni ile alt uterin segment tutulumunun karşılaştırılması

		Alt uterin segment tutulumu		Total	p değeri
		0	1		
İnvazyon paterni	MELF	31	17	48	0,027
	infiltratif	6	9	15	
	itici	63	22	85	
	adenomyozis benzeri	15	3	18	
<b>Total</b>	115	51	166		

Tablo 4.20. Myometrial invazyon paterni ile PAX8 boyanmasının karşılaştırılması

skor		PAX8 boyanma oranı					Total	p değeri
		0	1	2	3	4		
İnvazyon paterni	MELF	2	9	20	14	2	47	0,000
	infiltratif	6	0	1	3	2	12	
	itici	4	16	21	28	1	70	
	adenomyozis benzeri	0	5	7	5	0	17	
<b>Total</b>	12	30	49	50	5	146		

Tablo 4.21. İnvazyon paterni ile kromogranin boyanmasının karşılaştırılması

		Kromogranin boyanma oranı				Total	p değeri
skor		0	1	2	3		
İnvazyon paterni	MELF	14	5	4	9	32	0,005
	infiltratif	1	1	3	0	5	
	itici	14	15	10	3	42	
	adenomyozis benzeri	0	4	0	3	7	
<b>Total</b>		29	25	17	15	86	

Tablo 4.22. Myometrial invazyon paterni ile lenfovasküler invazyon varlığının karşılaştırılması

		LVi		Total	p değeri
		yok	var		
İnvazyon paterni	MELF	6	42	48	0,014
	infiltratif	4	11	15	
	itici	31	54	85	
	adenomyozis benzeri	8	10	18	
<b>Total</b>		49	117	166	

Serviks stromal invazyonu ile metastatik lenf nodu durumu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık bulunmuştur (Tablo 4.23).

Tablo 4.23. Serviks stromal invazyonu ile metastatik lenf nodunun karşılaştırılması

		Metastatik lenf nodu		Total	p değeri
		yok	var		0,000
Serviks stroma invazyonu	yok	103	6	109	
	var	10	8	18	
<b>Total</b>		113	14	127	

Uterus serozası tutulumu ile CDX2 boyanması arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Seroza tutulumu olan olguların hiçbirinde CDX2 pozitifliği görülmemiştir (Tablo 4.24).

Tablo 4.24. Uterin seroza tutulumu ile CDX2 boyanmasının karşılaştırılması

		CDX2		Total	p değeri
		negatif	pozitif		
Uterin seroza tutulumu	yok	101	54	155	0,031
	var	10	0	10	
Total		111	54	165	

166 olguda LVİ ve PR durumu ilişkisi değerlendirilmiştir. PR negatifliği izlenen olguların %94,4'ünde LVİ mevcuttur. LVİ izlenmeyen 51 vakanın %98'inde PR pozitif olarak bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.25). Kromogranin boyanması ile LVİ karşılaştırıldığında, LVİ izlenmeyen olguların %85,8'inde kromogranin pozitifdir. Kromogranin negatif olan olguların %88,2'sinde de LVİ mevcuttur (Tablo 4.26). Ayrıca kromogranin boyanma oranlarına göre skorlandığında da LVİ ile arasında istatistiksel anlamlı ilişki gözlenmiştir (p:0,031). LVİ izlenmeyen olgularda görülen kromogranin boyanması fokal olarak saptanmıştır (Tablo 4.27).

Tablo 4.25. Lenfovasküler invazon varlığının ve PR boyanmasının karşılaştırılması

		PR		Total	p değeri
		negatif	pozitif		
LVİ	yok	1	51	52	0,026
	var	17	97	114	
Total		18	148	166	

Tablo 4.26. Lenfovasküler invazyon varlığı ile kromogranin ilişkisi

		Kromogranin		Total	p değeri
		negatif	pozitif		
LVİ	yok	4	24	28	0,010
	var	30	37	67	
total		34	61	95	

Tablo 4.27. Lenfovasküler invazyon varlığı ile kromogranin boyanma oranlarının karşılaştırılması

		Kromogranin				Total	p değeri
skor		0	1	2	3		0,031
LVI	yok	4	13	6	5	28	
	var	30	16	11	10	67	
Total		34	29	17	15	95	

Metastatik lenf nodu durumu ile periton yıkama sitolojisi karşılaştırıldığında istatistiksel anlam saptanmıştır (Tablo 4.28).

Tablo 4.28. Metastatik lenf nodu ve batın yıkama sitolojisi ilişkisi

		Batın yıkama sitolojisi		Total	p değeri
		negatif	pozitif		0,003
Metastatik lenf nodu	yok	105	3	108	
	var	10	4	14	
Total		115	7	122	

Batın yıkama sitolojisi ile PAX8 boyanma oranları karşılaştırıldığında, sitolojisi pozitif olarak saptanan olguların %88,8'inde PAX8 ile skor 2 ve üzeri boyanma (>%25) gözlenmiştir (Tablo 4.29).

Tablo 4.29. Batın yıkama sitolojisi ile PAX-8 boyanma yoğunluğunun karşılaştırılması

		PAX8 boyanma oranı					total	p değeri
skor		0	1	2	3	4		0,045
Batın yıkama sitolojisi	negatif	9	30	45	47	4	135	
	pozitif	1	0	2	4	2	9	
Total		10	30	47	51	6	144	

Adenomyozis varlığı ile histolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin ilişkisi değerlendirildiğinde istatistiksel anlam saptanmadı.

ER ve PR boyanma durumu ile tümör grade karşılaştırıldığında anlamlı ilişki bulunmuştur (Tablo 4.30, Tablo 4.31)

Tablo 4.30. Tümör grade'i ile ER boyanmasının ilişkisi

		ER		Total	p değeri
		Negatif	Pozitif		
Grade	1	0	50	50	0,001
	2	1	72	73	
	3	7	39	46	
Total		8	161	169	

Tablo 4.31. PR boyanması ile tümör grade'i ilişkisi

		PR		Total	p değeri
		Negatif	Pozitif		
Grade	1	1	47	48	0,000
	2	4	69	73	
	3	13	32	45	
Total		18	148	166	

57 olguda histopatolojik özellikler ile karşılaştırılan MSI durumu ile serozal tutulum arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ( $p=0,049$ ).

Beta-katenin ve p16 boyanması ile klinikopatolojik veriler arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

FIGO evresi, evreyi etkilemeyen histopatolojik özellikler ve immünohistokimyasal boyama sonuçları ile karşılaştırıldığında yaş, menopoz durumu, tümör derecesi (grade), tümör boyutu, myometrial invazyon paterni, alt uterin segment tutulumu, LVİ, batın yıkama sitolojisi ile anlamlı ilişkilidir (hepsi için p değeri: 0,000). Ayrıca myometrial invazyon paterni ile FIGO evresi arasında istatistiksel önemli düzeyde anlamlılık mevcuttur ( $p: 0,001$ ).

## 5. TARTIŞMA

Endometrial karsinom sık görülen jinekolojik malignitelere aittir. Kadın cinsiyette görülen maligniteler ele alındığında ön sıralarda yer almaktadır. Tip 1 endometrial karsinomlar perimenopozal dönemde görülmektedir ve 55 yaş üzeri kadınlar endometrial karsinom için risk taşımaktadır. Batıda endometrium karsinomu 50-65 yaşları arasında sık görülmektedir (1, 93). Yirmi dört epidemiyolojik çalışmanın incelendiği bir meta analizde endometrioid tip tümörlü olguların yaş ortalaması 61,9 olarak bulunmuştur (94). Başka bir çalışmada ise endometrioid grupta ortalama yaş 53 olarak hesaplanmıştır (95). Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 56,7'dir ve literatür ile benzerdir.

Endometrial karsinomların histolojik olarak derecelendirilmesi prognostik önem taşımaktadır. Yaş, myometrial invazyon derinliği ve evre ile ilişkisi nedeniyle bağımsız prognostik faktör kabul edilmemekle birlikte ileri evre hastalıkta dahi prognozda değişikliğe yol açabilmektedir (7). Yano ve ark. (56), endometrioid endometrial karsinomlardaki grade ve p53 durumunu karşılaştırdıkları bir çalışmada 475 olgunun çoğunu (%69) grade 1 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda ise grade 2 olgular daha fazladır.

Ercelep ve ark. (96), 312 endometrial karsinom olgusunu içeren çalışmalarında, yüksek dereceli endometrial karsinomlar arasında, endometrioid tip grade 3 endometrial karsinom olgularının yaşlarının daha küçük olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise grade 2 ve grade 3 karsinomlarda 60 yaş ve üzerindeki olgu sayısı daha fazladır.

Myometrial invazyon derinliğinin sıklığı literatürde değişkenlik göstermektedir. Endometrioid tip endometrial karsinomların 5 yıllık sağ kalımının değerlendirildiği bir çalışmada olguların yaklaşık %70'inde myometriumun yarısına sınırlı invazyon izlenmiştir (97). Başka bir çalışmada ise bu oran yaklaşık %36'dır (98). Bizim çalışmamızda ise olguların %88'inde myometrial invazyon izlenmiştir ve çoğunluğu myometriumun %50'sine sınırlıdır. Derin myometrial invazyon iyi bilinen kötü prognostik özelliştir. Çalışmamızda 60 yaş ve üzerindeki olgularda, derin myometrial invazyon daha fazla oranda görülmüştür. Çalışmamızda literatüre benzer olarak yaş ile patolojik evre ve FIGO evresi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur

( $p<0,05$ ). Bu ilişki yaşla birlikte artan invazyon derinliğinin evreyi değiştirmesi nedeniyle olabilir.

Yedi bin iki yüz kırk altı olgunun incelendiği bir çalışmada endometrioid karsinomlu hastaların %79,6'sı postmenopozal dönemdedir (94). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların %73,5'i postmenopozal dönemdedir. Yaş ile ilişkili bir parametre olan menopoz durumu ile grade ve invazyon derinliği karşılaştırıldığında, grade ve invazyon derinliğinin postmenopozal hastalarda daha ileri olduğu görülmüştür. Farklı olarak, yaş ile istatistiksel anlamlılık saptamadığımız LVİ varlığı ile menopoz durumu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Postmenopozal dönemdeki olgularımızın %73,3'ünde LVİ izlenmiştir. Çalışmamızda patolojik evre ve FIGO evresi ile menopoz durumu arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Literatürde de ileri yaş ve postmenopozal dönem diğer ek kötü prognostik faktörler ile ilişkilendirilmektedir (99).

Endometrial karsinomda tümör boyutu arttıkça lenf nodlarına metastaz riski de artmaktadır. Lenf nodu örnekleme olmaksızın değerlendirilen hastalarda da 2 cm'den küçük tümör boyutu düşük risk kategorisinde değerlendirilmektedir. İki cm'den büyük boyut ise adjuvan radyoterapi kararı için yardımcı bir bulgudur (100). Milam ve ark. (101)'nin çalışmasında olguların %52'si 2 cm'den büyük olarak saptanmıştır. İki cm'den küçük olan olguların sadece %3.2'sinde nodal metastaz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tümör boyutu 2 cm'den küçük 58 (%31) olgu mevcuttur. Miliam ve ark. (101)'nin çalışmasına benzer olarak metastatik lenf nodu tutulumu ile tümör boyutu arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ( $p<0,05$ ). Lenf nodu metastazı gözlenen olgularımızın hepsinde tümör boyutu 2 cm ve üzerindedir. Başka bir çalışmada grade 1 tümörlerin büyük çoğunluğunda tümör boyutunun 2 cm'den küçük olduğu, grade 2 tümörlerde ise boyutun arttığı söylenmektedir. Bu nedenle lenf nodu tutulumunu etkilese de boyutun tek başına bir prognostik belirteç olamayacağı öne sürülmektedir (97). Bu çalışmaya benzer olarak olgularımızda grade 1 tümörlerin çoğu 2 cm'den küçüktür. Grade 2 ve 3 tümörlerde ise tümör boyutu 2 cm'den büyük olan olgular anlamlı olarak daha fazladır (sırasıyla %81 ve %87,5). Yukarıdaki tümör boyutu ile ilişkili çalışmalarda LVİ durumu risk kategorisine dahil edilmemiştir. Öz ve ark. (102)'nin grade 1 düşük riskli olgularda tümör boyutunun prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında düşük risk

kategorisindeki olguların yalnızca birinde LVİ gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda tümör boyutu 2 cm'den büyük olan olguların %77'sinde LVİ izlenirken, tümör boyutu 2 cm'den küçük olguların %41,3'ünde LVİ gözlenmiştir.

Endometrial karsinomların çoğu uterusun üst (korpus ve fundus) bölgelerinden gelişmektedir. Ancak uterus ile serviks geçiş bölgesine sınırlı tümörler de mevcuttur ve prognostik farklılıklar gösterebilmektedir. Miyoshi ve ark. (103), alt uterin segment ile sınırlı endometrial karsinomların oranını %9.3 olarak bulmuşlardır, bu tümörleri derin myometrial invazyon ve artmış lenf nodu metastazı ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda alt uterin segment yerleşimli olguların oranı %2,1 olup Miyoshi ve ark. (103)'ün çalışmasından hafif düşüktür. Miyoshi ve ark. (103)'ün çalışmasına benzer olarak myometrial invazyon derinliği ile anlamlı ilişki izlenmiştir ( $p<0,05$ ). Ek olarak servikal stromal invazyonla da ilişki bulunmuştur. Çalışmamızın farkı, polip yerleşimlilerin alt ya da üst segment olarak sınıflandırılmaması, ayrı bir kategori olarak değerlendirilmesidir. Bu nedenle ve çalışmamızın sadece tip 1 karsinomları içermesi nedeniyle alt segmente sınırlı tümör oranı daha düşük bulunmuş olabilir.

Alt uterin segmente sınırlı olmayan endometrium karsinomlu olgularda bu bölgenin tutulumu literatürde %5-85 arasındadır. Gemer ve ark. (87), 796 evre 1 endometrioid endometrial karsinomda alt uterin segment tutulumunu %17,4 oranında bulmuşlardır ve grade 3 tümör, LVİ varlığı ve derin myometrial invazyon ile ilişkilendirmişlerdir. Bu nedenle alt uterin segment tutulumunu kötü prognostik faktör olarak söylemektedirler. Erkaya ve ark. (104), çalışmalarında alt uterin segment tutulumunu Gemer ve ark.'nın (87) çalışmasındakilere ek olarak, serozal tutulum ve lenf nodu metastazı ile ilişkili bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda olguların %28,6'sında alt uterin segment tutulumu mevcuttur. Literatürdeki çalışmalara (87, 104) benzer olarak çalışmamızda da alt uterin segment tutulumu grade, LVİ, serozal tutulum, serviks stromasına invazyon, lenf nodu metastazı ve FIGO evresi ile ilişkili bulunmuştur. Endometrial karsinomun tedavisi ve prognozundaki en önemli belirteçlerden olan lenf nodu metastazı ile ilişkili olması, alt uterin segment tutulumunun da önemli histolojik prognostik belirteçler arasında yer aldığını göstermektedir. FIGO evresi ile anlamlı ilişki bağımsız bir prediktif faktör olmasından ziyade, lenf nodu metastazı gibi evreyi etkileyen diğer



parametreler ile ilişkisine bağlı olabilir. Çalışmamızda lenf nodu metastazı gözlenen olguların %79'unda alt uterin segment tutulumu gözlenmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak, grade 2 ve 3 olgularda alt uterin segment tutulumu varlığı birbirine yakındır. Ancak grade 1 olgularda oldukça az orandadır Diğer bulgular literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Ayrıca çalışmamızda literatürdeki diğer çalışmalarda incelenmemiş olan alt uterin segment tutulumu ile periton yıkama sitolojisi pozitifliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu durum, alt segmentte uterus kalınlığının azalması ve lenfatik drenajın farklılaşması nedeniyle uterus dışı yayılımın kolaylaşmasına bağlı olabilir.

Myometrial invazyon derinliği evrede de yer alan ve tümörün uterus dışı yayılımını öngören histolojik özelliklerden biridir. Periton yıkama sitolojisinin endometrial karsinomda önemi tartışmalıdır. Endometrial karsinomlarda periton yıkama sitolojisi pozitifliğinin insidansı %3,5-21,2 arasında değişmektedir (105-107). Evre 1 endometrioid adenokarsinomlarda periton yıkama sitolojisinin hastalıksız sağ kalım üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada sitoloji pozitifliği myometrial invazyon derinliği ve grade ile ilişkili bulunmamıştır, ancak hastalıksız sağ kalımı oranını azalttığı bulunmuştur (106). Lee ve ark. (105)'na ait bir meta-analizde, birçok çalışmada periton sitolojisi ile diğer prognostik belirteçler ile ilişki bulunmasa da derin myometrial invazyon, LVİ ve grade ile anlamlı ilişki gözlenen çalışmalardan da söz edilmektedir. Periton yıkama sitolojisi pozitif olan olgularda myometrial invazyon derinliğinin  $\frac{1}{2}$ 'yi geçiyor olma insidansı, sitolojisi negatif olan gruba göre daha yüksektir. Çalışmamızda pozitif periton sitolojisi insidansı %5,4 olup literatür ile benzerdir. Bizim çalışmamızda da myometrial invazyon derinliği ile periton yıkama sitolojisi arasında ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Malignite için pozitif olarak raporlanan 9 sitolojik örneğin tamamında derin myometrial invazyon gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda batın yıkama sitolojisi ile lenf nodu metastazı arasında da korelasyon gözlenmektedir. Garg ve ark. (108), endometrial karsinomun tüm histolojik tiplerini içeren 22.947 olguyu kapsayan çalışmasında endometrioid tipte, periton yıkama sitolojisi pozitif olan vakalarda lenf nodu tutulumu oranı %6,9 olarak bulunmuştur ve pozitif sitolojinin lenf nodu metastazı açısından anlamlı risk taşıdığı bildirilmiştir. Bu nedenle FIGO evrelemesinde artık yer almasa da periton yıkama sitolojisinin hastaların yönetiminde ve prognozunda dikkate alınması

gerektiği vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda da lenf nodu metastazı izlenen olguların %28'inde batın yıkama sitolojisi pozitif olarak izlenmiş olup, sitoloji pozitifliği gözlenen olguların %57'sinde lenf nodlarına metastaz mevcuttu. Gunjal ve ark. (108)'nın çalışması ile karşılaştırıldığında pozitiflik oranlarının farklı olması olgu sayımızın daha az olmasından kaynaklanabilir.

Son dönem çalışmalarda, myometrial invazyon paternlerinin uterus dışı hastalığı öngörmedeki öneminden söz edilmektedir. İyi tanımlanmış beş tip myometrial invazyon paterni arasında, MELF patern özellikle kötü prognostik faktörlerle ilişkilendirilmektedir (82, 109-111). Park ve ark. (112)'nin çalışmasında invazyon paternlerinin sıklığı sırasıyla infiltratif (%49,3), adenomyozis benzeri, MELF ve itici şeklindedir. Myometrial invazyon paternleriyle invazyon derinliği, LVİ, grade, lenf nodu metastazı ve hormon reseptörleri arasında ilişki saptanmıştır. MELF paterninde LVİ ve lenf nodu metastazı daha sık gözlenmiştir. Adenomyozis benzeri paternde ise invazyon derinliği diğer paternlere göre daha azdır. İnfiltratif patern progresyon ile ilişkilidir. Bu çalışmada endometrial karsinomun histolojik invazyon paternlerinin biyolojik davranışı belirlemede önemli olabileceğinden bahsedilmektedir. MELF paterni ile ilişkili 14 çalışmayı inceleyen bir analizde MELF paterni çoğunlukla yüksek grade ile ilişkilendirilmiştir. Ancak grade 1 ve 2 olgularda da sıklığının yüksek olduğu çalışmalar mevcuttur. Çalışmaların çoğunda LVİ ve lenf nodu metastazı ile korelasyon izlense de hastaliksız sağ kalım üzerine direkt etkisi anlamlı bulunmamıştır. Çalışmaların hiçbirinde alt uterin segment tutulumu ile ilişkiden bahsedilmemiştir (111). Kihara ve ark. (110), endometrioid endometrial karsinomlarda MELF paterni ile tümör boyutunu, derin myometrial invazyon varlığını, LVİ, lenf nodu metastazı ve ileri FIGO evresini ilişkilendirmişlerdir ve MELF paterninde p16 ve p21 pozitifliği izlemişlerdir.

Bizim çalışmamızda sırasıyla invazyon paternlerinin oranları azalan sıklıkla itici, MELF, adenomyozis benzeri ve infiltratif şeklindedir. Çalışmamızda invazyon paterni ile derinliği arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Literatürdeki diğer çalışmalara (82, 109-112) benzer olarak MELF ve infiltratif paternde myometrial invazyonun myometriumun yarısından fazlasında izlenme oranı daha fazladır. Çalışmamızda literatürde çalışılmamış olan alt uterin segment tutulumu ile infiltratif patern arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır ( $p<0,05$ ). MELF paterninde invazyon

gösteren olgularda azımsanmayacak oranda (%35,4) alt uterin segment tutulumu mevcuttur. Çalışmamızda invazyon paternleri ile lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p=0,332). Park ve ark. (112)'nin çalışmasına benzer olarak myometrial invazyon paterni ile LVİ ilişkisi değerlendirildiğinde, MELF paterninde LVİ %88 oranında görülmektedir. Bu durum MELF paterninin kötü prognostik faktörlerle ilişkisini destekler niteliktedir. A Kihara ve ark. (110)'nin çalışmasına benzer olarak invazyon paternleri ile FIGO evresi arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p<0,05); ancak p16 boyanması ve MELF paterni arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Ayrıca çalışmamızda periton yıkama sitolojisi pozitif olan olguların çoğunluğu infiltratif paternde myoinvazyon gösterenlerdir. Bunu MELF paternde myoinvazyon takip etmektedir. Bu olguların hiç birinde adenomyozis benzeri patern izlenmemiştir. Bu açıdan invazyon paterni agresif olan olgularda periton yıkama sitolojisi pozitifliği ihtimali yüksektir.

Stewart ve ark. (109), MELF paternindeki invazyon ile müsinöz diferansiyasyon varlığını ilişkili bulmuşlardır ve müsinöz diferansiyasyon izlenen olgularda MELF tipi invazyon açısından tümör sınırlarının gözden geçirilmesini önermektedirler. Bizim çalışmamızda da invazyon paternleri ile tümörde izlenen diferansiyasyonlar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur. MELF paterninde invazyon izlenen olguların %48'inde skuamöz, müsinöz ya da her iki diferansiyasyon birlikte gözlenirken, kendi içlerinde değerlendirildiğinde Stewart ve ark. (109)'nin çalışmasından farklı olarak skuamöz diferansiyasyon gözlenen olgu sayısı daha fazladır. Ayrıca müsinöz diferansiyasyon gözlenen olgularımızın hiçbirinde infiltratif ya da adenomyozis benzeri invazyon paterni görülmemiştir. Bu sonuca göre hem müsinöz hem de skuamöz diferansiyasyon varlığında invazyon paternleri açısından daha detaylı inceleme yapmak gerekmektedir.

MELF paterninde ER ve PR ile boyanmada azalma gözlenen çalışmalar mevcuttur (111). Bizim çalışmamızda da ER ve PR boyanması ile invazyon paternleri arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. ER negatifliği en çok infiltratif paternde (%28 oranında) gözlenirken, ikinci sırada MELF paterni (%4,1) gelmektedir. PR negatif vakaların %41'inde infiltratif patern gözlenirken ikinci sık izlenen patern (%29) MELF'tir.

FIGO 2009 evreleme sisteminde daha önceden pozitifliği evreyi 3A1'e çıkartan peritoneal yıkama sitolojisi artık yer almamaktadır. Ancak yapılan çalışmalar peritoneal sitoloji pozitifliğinin ileri dönem hastalıkla ve LVİ, lenf nodu metastazı gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkisi nedeniyle endometrium karsinomu prognozunda önemini koruduğunu göstermektedir (105, 108, 113). Çalışmamızda da invazyon derinliği ve FIGO evresi ile anlamlı ilişki saptanmıştır. Periton yıkama sitolojisi pozitif olan olgularımızın %77,7'si evre 3 ya da 4'tür. Ancak %22'sinin FIGO evresi 1B'dir. Peritoneal yıkama sitolojisinin FIGO evreleme sisteminde yeniden yer alması endometrial karsinomlu olguların tedavisini yönetmede ve prognozu belirlemede yol gösterici olacaktır.

ER ve PR endometrial karsinom patogeneğinde ve prognozunda geçerliliği kabul edilmiş biyolojik belirteçlerdendir. ER ve PR pozitifliği iyi klinik seyir ile ilişkilendirilmektedir. ER ve PR immünohistokimyasal boyamalarının değerlendirmelerine yönelik farklı skorlama sistemleri mevcuttur. Wang ve ark. (114), ER boyanmasına yönelik farklı yöntemleri karşılaştırdıkları çalışmalarında CAP skorlamasının diğer sistemlere göre prognostik ve prediktif değerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. CAP'e göre uygulanan değerlendirmede olguların %88'inde pozitif ER boyanması izlenmiş olup grade, LVİ ve lenf nodu metastazı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak batın yıkama sitolojisi, yaş ve myometrial invazyon derinliği ile istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır. Bir başka çalışmada ise ER ve PR ile myometrial invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (115). Çalışmamızda ER ve PR değerlendirmesi CAP'e göre uygulanmıştır. Olgularımızın %95'inde ER pozitifdir ve literatüre benzer olarak grade ile anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Grade arttıkça ER negatifliği oranı da artmaktadır. Çalışmamızda literatüre benzer olarak yaş ile ER boyanması arasında anlamlılık bulunmamıştır. ER negatifliği gözlenen olgularımızın hepsinde invazyon derinliği myometriumun yarısını geçmektedir. PR negatifliği izlenen olgularımızın birinde myometrial invazyon izlenmemiş, birinde myometriumun ilk yarısına sınırlı invazyon gözlenmiştir, diğerlerinde derin myometrial invazyon mevcuttur ve her iki hormon reseptörü ile invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki izlenmesini desteklemektedir. Wang ve ark. (114)'nın analizinden farklı olarak, çalışmamızda ER ile periton yıkama sitolojisi arasında da istatistiksel anlam saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Ayrıca PR negatif olgularımızın biri hariç tümünde LVİ mevcut olup PR ile LVİ istatistiksel olarak ilişkili bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmamızda ER ve PR'nin histopatolojik özelliklerle karşılaştırılmasıyla elde edilen sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalara benzer olup ER ve PR negatifliğinin kötü prognostik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir. ER ve PR pozitif olgu sayımızın literatüre göre daha fazla olması çalışmamızın sadece tip 1 endometrial karsinomları içermesi nedeniyle olabilir, literatürdeki daha düşük oranları içeren çalışmalarda (53-55, 114-117) tüm histolojik tipler çalışmaya dahil edilmiştir.

Endometrial karsinomda PAX-8 immünohistokimyasal boyanmasına yönelik literatürde az sayıda çalışma mevcuttur. Endometrioid tip endometrial karsinomda PAX-8 boyanması %93 oranında gözlenirken, diğer endometrial karsinomlarda ve endometriumun benign lezyonlarında da değişen oranlarda immünekspresyon izlenmektedir (63). Bir çalışmada PAX-8 pozitifliği kötü klinik seyir göstergesi olan tümör derecesi, LVİ varlığı gibi patolojik faktörle ilişkili bulunmuştur (62). Ayrıca PAX-8 negatif olguların 5 yıllık hastaliksız sağ kalım oranı, pozitif olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. PAX-8'in endometrial karsinomda rekürrensi öngörmede yardımcı olabileceği ve seçilmiş hastalarda hedefe yönelik tedaviye genetik temel oluşturabileceği öne sürülmüştür (62). Brunner ve ark. (9), PAX-8 ve p53 boyanması arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. PAX-8 ile yüksek tümör derecesi arasında da istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Diğer klinikopatolojik parametreler ile istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Çalışmada PAX-8'in p53 üzerinden ya da direkt olarak endometrial tümörögenезisi etkilediği sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda PAX-8 pozitifliği literatüre benzer şekilde %91,3 olarak bulunmuştur. PAX-8 boyanması ile grade ve p53 immünohistokimyası arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). PAX-8 boyanma oranları, karşılaştırdığımız klinik ve histopatolojik verilerden invazyon paterni ve periton yıkama sitolojisi ile anlamlı olarak ilişkilidir ( $p<0,05$ ). Batın yıkama sitolojisi negatif olguların %89'unda PAX-8 negatif iken, malignite için pozitif sitolojisi olan olguların çoğunda PAX-8 boyanma oranı %50'nin üzerindedir (skor 3 ya da 4). Bu durum PAX-8 kuvvetli boyanmasının uterus dışı hastalığı öngörmede yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bu iki parametreyi PAX-8 ile karşılaştıran çalışma bulunmamaktadır.

Endometrial karsinom patogenezinde ve prognozunda p53 mutasyonu önemli moleküler faktörlerdendir. P53 mutasyonu varlığı endometrial karsinomda kötü prognoz göstergesidir. P53 immünohistokimyasal değerlendirilmesinde net cut-off değerleri bildirilmemekle birlikte mutant ve wild tipte boyanma olarak iki kategoride değerlendirilmektedir. Mutant boyanma kategorisi p53'ün komplet kaybı ve yoğun ya da diffüz boyanmasını içermektedir (118). P53 mutasyonunun değerlendirilmesi endometrial karsinomun moleküler sınıflamasında da önemli yere sahiptir. Moleküler sınıflamaya göre, p53 mutant olgular kopya numarası yüksek grup olarak sınıflanırken, p53 wild tipte olan olgularda MSI ve POLE mutasyonu izlenmiyorsa kopya numarası düşük grupta yer almaktadır (119).

Bizim çalışmamızda olguların %37'sinde anormal (mutant) p53 boyanması izlenmiştir ve literatüre göre daha yüksek oranda bulunmuştur (57). Çalışmamızda p53 boyanmasını negatif, >%90 pozitif, %1-90 oranında boyanma ve p53 mutant, wild olmak üzere ayrı ayrı gruplayarak tüm klinik ve patolojik veriler ile karşılaştırdık. İki karşılaştırmada da yaş ve invazyon paterni ile anlamlı sonuç elde edilirken diğer parametreler ile istatistiksel anlamlılık tespit edilememiştir. Ayrıca p53 wild-mutant olarak yaptığımız karşılaştırmada, tümörün yerleşimi ile p53 boyanması arasında ilişki saptandı. Yano ve ark. (56), çalışmamıza benzer olarak 60 yaş ve üzeri olgularda p53 aberan ekspresyonunun daha fazla olduğunu göstermişler ve grade ile anlamlı ilişkiden bahsetmişlerdir. Bu araştırmacılar geleneksel gradeleme sisteminin p53 ile birlikte kullanılmasını önermektedirler. Ancak çalışmamızda grade ile p53 boyanması arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

CK19 düşük molekül ağırlıklı keratinlerden biridir ve birçok tümör tipinde farklı boyanmalar göstermektedir. Hepatosellüler karsinomda ve pankreatik nöroendokrin tümörlerde klinik seyir ile ilişkilendirilmektedir. Stewart ve ark. (59), düşük gradeli endometrial karsinomların hepsinde CK19 pozitifliğini göstermişlerdir. Ancak pozitifliğin tümör içerisinde bölgesel dağılımı değişkendir. Aynı çalışmada CK19'un MELF paterninde invazyonun tespitinde anlamlı olarak kolaylık sağladığından bahsedilmektedir. Endometrial karsinomda CK18 pozitifliği evre ile korelasyon göstermektedir (58). Bizim çalışmamızda CK19 ya da CK18 boyanmasının invazyon paterni ile anlamlı ilişkisi yoktur. Ancak CK19 ile tümörde izlenen diferansiasyonlar ve tümör yerleşimi arasında anlamlılık mevcuttur

( $p=0,046$ ). Skuamöz diferansiasyon gözlenen olgularda CK19 ya da CK18 ile skor 2 boyanma gözlenmektedir. Polip içerisinde gelişen endometrial karsinom olgularımızın hiçbirinde CK19 negatifliği izlenmemiştir.

Endometrial karsinom patogeneğinde Wnt/ $\beta$ -Katenin yolağında mutasyonlar gözlenmektedir. Bu yolağın immünohistokimyasal yansıması olarak  $\beta$ -Katenin nükleer pozitifliği iyi bilinen bir bulgudur ve düşük gradeli endometrioid karsinomlarda iyi klinik gidişle ilişkilidir. Ovaryan endometrial karsinomda bu yolağın mutasyonu CDX2 pozitifliği olarak da ortaya çıkmaktadır (120). Ancak endometrial endometrioid karsinomda skuamöz diferansiasyon alanları dışında CDX2 pozitifliği oldukça nadirdir (121). Çalışmamızda skuamöz diferansiasyon gözlenen olguların %60'ında CDX2 pozitifliği izlenmiştir. Literatürle karşılaştırıldığında daha az oranda görülmesi CDX2 uygulanan tümör alanı ile skuamöz diferansiasyon gözlenen tümör alanının farklı kesitlerde olması olabilir. Ayrıca çalışmamızda CDX2 pozitifliği gözlenen olguların hiçbirinde serozal tutulum gözlenmemiştir ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,031$ ). Bu durum, literatür bilgileri eşliğinde değerlendirildiğinde, CDX2'nin nükleer  $\beta$ -Katenin akümüleyonunu artırmak yoluyla hücrel proliferasyonu azaltması sonucu tümörün agresif gidişinin azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Endometrial karsinomların yaklaşık %9-28'inde MSI gösterilmektedir. Bu olgularda izlenen MSI, bir kısmı sporadik mutasyonlar, bir kısmı ise Lynch sendromu sonucu ortaya çıkmaktadır. Endometrial karsinomun yeni moleküler sınıflamasında MSI gözlenen olgular ayrı bir sınıfta değerlendirilmektedir. Bu grup hastalara klinik olarak over ve kolorektal malignite gelişimi açısından yüksek risk kategorisinde izlem yapılması önerilmektedir. Histopatolojik olarak MSI'yı gösteren özellikler net değildir, ancak yüksek grade ve MELF paterninde invazyon varlığı ipucu olabilmektedir (73, 75, 122). Parc ve ark. (123), MSI ile yüksek grade, kribriform arşitektür, müsinöz diferansiasyon, nekroz varlığı ve ileri evre arasında ilişki saptamışlar ve müsinöz diferansiasyonun MSI'yı öngörmede bağımsız tek prediktif faktör olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmamızda olgularımızın %22,8'inde MSI mevcut olup literatür ile uyumludur. Ayrıca olgularımızın yaş ortalaması literatürdeki yüksek MSI oranlarına sahip çalışmalara (75, 123) göre daha fazladır. Bu durum MSI değerlendirilmesinin 40 yaş üstü olgularda da yapılmasını

desteklemektedir. Literatürden farklı olarak MSI ile grade, evre ve invazyon paterni arasında anlamlı ilişki mevcut değildir. Ancak diğer histopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler arasından yalnızca seroza tutulumu ile anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Seroza tutulumu olan olgularımızın hepsinde MSI mevcuttu. Bu durum serozal tutulumun da MSI'yi predikte edebilecek bir histopatolojik özellik olabileceğini düşündürmektedir.

Endometrial karsinomda nöroendokrin diferansiasyon tartışmalı bir konudur. Endometriumun küçük hücreli karsinom ve büyük hücreli nöroendokrin karsinom olguları literatürde tanımlanmıştır. Andiferansiye karsinomlarda %41 oranına varan nöroendokrin marker ekspresyonu izlenmektedir (124, 125). Tamura ve ark. (126), az diferansiye endometrioid tip endometrial karsinomlarda nöroendokrin özellikleri değerlendirdikleri çalışmalarında olguların %55'inde kromogranin A ile pozitiflik saptamışlardır. Diğer immün belirleyiciler de dahil edildiğinde toplamda olguların %63'ünde nöroendokrin diferansiasyon gözlenmiştir. Nöroendokrin özellik varlığı endometrial karsinomlarda derin myometrial invazyon ve ileri evre ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdiğinden kötü prognostik gösterge olarak vurgulanmaktadır. Bizim çalışmamızda tüm histolojik grade'lerde toplam 95 olguya kromogranin A uygulanmıştır ve olguların %64,2'sinde pozitif boyanma izlenmiştir. Olguların %15,8'inde ise güçlü ya da diffüz kromogranin boyanması mevcuttur. Çalışmamız Tamura ve ark. (126)'nın çalışması ile karşılaştırıldığında, tüm histolojik grade'leri içermesi ve geniş bir histopatolojik parametre ile karşılaştırılması nedeniyle daha kapsamlı sonuçlar içermektedir. Çalışmamızda önemli prognostik faktörlerden olan LVİ varlığı ile kromogranin boyanması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p<0,05$ ). İnvazyon paterni ile kromogranin boyanması karşılaştırıldığında güçlü ya da diffüz boyanma izlenen olguların çoğu MELF paternindedir. Ancak lenf nodu metastazı, grade ve evre ile ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Endometrial karsinomda nöroendokrin diferansiasyon, tümör hücrelerinin multipotent özellikleri nedeniyle olabileceği gibi tümörün kendi diferansiasyonu nedeniyle de olabilir. Çalışmamızın tek nöroendokrin belirteç kullanılması nedeniyle sınırlılığı olsa da izlendiği üzere nöroendokrin diferansiasyon sadece yüksek gradeli endometrioid adenokarsinomların bir özelliği değildir. Düşük grade'li tümörlerde de



kötü prognostik faktörlerle ilişkisi nedeniyle nöroendokrin diferansiasyon varlığı klinik seyir ve prognozu etkileyen bir faktör olabilir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2014-2017 yılları arasında endometrioid (tip 1) endometrial karsinom tanısı almış 189 olgu dahil edilmiştir. Olguların tümü cerrahi evreleme operasyonu yapılmış hastalara ait materyallerden seçilmiştir.
2. Olguların yaşları 34-88 arasındadır ve yaş ortalaması 56,7'dir.
3. Altmış yaş ve üzerindeki olgu sayısı 96 (%50,8), 60 yaş altındaki olgu sayısı 93 (%49,2) 'tür.
4. Olguların 139'u (%73,5) postmenopozal, 50'si (%26,5) fertil dönemdedir.
5. Olguların 62'sinde (%32,8) histolojik grade 1, 79'unda (%41,8) grade 2, 48'inde (%25,4) grade 3'tür.
6. Tümör boyutu mikroskobik (1 cm'den küçük) boyutlu ile 12 cm arasındadır.
7. Olguların 44'ünde (%23,3) skuamöz, 11'inde müsinöz (%5,8), 2'sinde (%1,1) nöroendokrin, 2'sinde (%1,1) clear cell, 2'sinde (%1,1) sekretuar diferansiyon izlenmiştir. Olguların biri (%0,5) dediferansiye özellik göstermektedir. Dört (%2,1) olguda skuamöz ve müsinöz diferansiyasyon, 1 (%0,5) olguda skuamöz ve nöroendokrin diferansiyasyon birlikte saptanmış olup olguların 122'sinde (%64,6) herhangi bir diferansiyasyon saptanmamıştır.
8. Yüz elli beş (%82) olguda tümör endometriumda yerleşimli olup, 4 (%2,1) olguda alt uterin segmente sınırlıdır. Otuz (%15,9) olguda tümör polip içerisinde gelişmiştir.
9. Olguların 23'ünde (%12,2) myometrial invazyon izlenmemiştir. Seksen yedi (%46) olguda myometrial invazyon myometriumun ilk yarısına sınırlı olup, 79 (%41,8) olguda derin myometrial invazyon mevcuttur.
10. Myometrial invazyon izlenen olgulardan 48'i (%28,9) MELF, 15'i (%9) infiltratif, 85'i (%51,2) itici, 18'i (%10,8) adenomyozis benzeri paterndedir.
11. Alt uterin segment tutulumu 54 vakada (%28,6), LVİ 125 olguda (%66,1), serviks stromal invazyonu 22 olguda (%11,6), uterus serozası tutulumu 11 olguda (%5,8) izlenmiştir.

12. Yüz yirmi yedi olguda lenf nodu diseksiyonu yapılmış olup bunlardan 14 olguda (%11) lenf nodu metastazı saptanmıştır.
13. FIGO evreleme sistemine göre 103 olgu (%54,5) 1A, 43 olgu (%22,8) 1B, 10 olgu (%5,3) 2, 12 olgu (%6,3) 3A, 1 olgu (%0,5) 3B, 9 olgu (%4,8) 3C1, 1 olgu (%0,5) 3C2, 10 olgu (%5,3) 4B evresindedir.
14. Periton yıkama sitolojisi 166 olguda mevcut olup 9 olguda (%4,8) malignite için pozitifdir.
15. Olguların 80'ine (%42,3) adenomyozis eşlik etmektedir. Tümöre eşlik eden adenomyozis varlığı ile klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır ( $p>0,05$ ).
16. Olguların yaşları ile histolojik grade arasında önemli düzeyde anlamlılık saptanmıştır ( $p=0,000$ ). Altmış yaş ve üzeri olguların 56'sında (%58,3) myometrial invazyon  $\frac{1}{2}$ 'yi aşmış, 34'ünde (%35,4) myometrial invazyon  $\frac{1}{2}$ 'ye sınırlı olup, 6'sında (%6,3) invazyon izlenmemiştir ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlıdır ( $p=0,000$ ).
17. Hasta yaşı ile FIGO evresi arasında da önemli düzeyde anlamlı ilişki mevcuttur ( $p=0,000$ ).
18. Yaş ile p53 immünohistokimyasal boyanması karşılaştırıldığında p53 negatif 43 olgunun 29'u (%67,4) 60 yaşından küçüktür, p53 kuvvetli pozitif (mutant) 22 olgunun ise 16'sı (%72,7) 60 yaş ve üzerinde olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,003$ ). Yaş ile diğer histopatolojik ve immünohistokimyasal parametreler arasında anlamlı ilişki mevcut değildir ( $p>0,05$ ).
19. Postmenopozal dönemdeki 139 olgunun 65'inde (%46,7) grade 2 tümör izlenirken fertil dönemdeki 50 olgunun 29'unda (%58) grade 1 tümör görülmüştür ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,000$ ).
20. Menopoz durumu ile invazyon derinliği, LVI ve FIGO evresi arasında ileri düzeyde anlamlılık mevcuttur (sırasıyla p değerleri: 0,000; 0,001; 0,000). Menopoz ile diğer histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular arasında istatistiksel ilişki mevcut değildir ( $p>0,05$ ).
21. Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan 58 olgunun 37'si (%63,7) grade 1, 15'i (%25,8) grade 2, 6'sı (%10,3) grade 3'tür. Tümör boyutu 2 cm'den küçük olan

olgularda grade 1 tümör varlığı istatistiksel olarak önemli derecede anlamlıdır (p=0,000).

22. Tümör boyutu arttıkça 1/2'yi aşan myometrial invazyon, alt uterin segment tutulumu, LVİ varlığı ve ileri FIGO evresi anlamlı olarak artmaktadır (sırasıyla p değerleri: 0,000; 0,002; 0,000; 0,000).
23. Lenf nodu metastazı gözlenen 14 olgunun tamamında tümör boyutu 2 cm'den büyüktür ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,018). Diğer parametreler ile ilişki saptanmamıştır (p>0,05).
24. Tümör derecesi (grade) ile invazyon derinliği karşılaştırıldığında, 48 grade 3 tümörün 40'ünde (%83,3) 1/2'yi geçen myometrial invazyon saptanmıştır ve grade ile myometrial invazyon derinliğinin artması önemli düzeyde korelasyon göstermektedir (p=0,000).
25. Grade ile FIGO evresi arasında da güçlü istatistiksel ilişki izlenmiştir (p=0,000).
26. Altmış iki grade 1 olgunun 55'inde (%88,7) alt uterin segment tutulumu gözlenmemiş olup alt uterin segment ile grade ilişkisi istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,000).
27. Grade ile ER ve PR boyanması arasında anlamlı ilişki mevcuttur (sırasıyla p değerleri: 0,001; 0,000).
28. Skuamöz diferansiyasyon gözlenen 39 olgunun 17'si (%43,5) MELF paterninde myometrial invazyon göstermektedir. Müsinöz diferansiyasyon gözlenen olguların hiçbirinde infiltratif tipte invazyon gözlenmemiş olup tümörde izlenen diferansiyasyon ile invazyon paterni arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,002).
29. Skuamöz diferansiyasyon izlenen 40 olgunun 24'ünde (%60) CDX2 pozitif, 16'sında (%40) CDX2 negatiftir. Müsinöz diferansiyasyon gözlenen 11 olgunun 7'sinde (%63,6) CDX2 negatif, 4'ünde (%36,4) CDX2 pozitifdir. Diferansiyasyon ile CDX2 boyanması arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttur (p=0,001). Diğer klinik, histolojik ve immünohistokimyasal parametreler ile tümör diferansiyasyonu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (p>0,05).
30. Tümör yerleşimi ile myometrial invazyon karşılaştırıldığında alt uterin segment yerleşimli olguların 3'ü (%75) 1/2'yi aşan invazyon, 1'i (%25) 1/2'yi geçmeyen invazyon göstermektedir. Polip yerleşimli 30 olgunun 15'inde (%50) 1/2'ye sınırlı invazyon, 6'sında (%20) 1/2'yi geçen myometrial invazyon izlenmiş, 9'unda

- (%30) invazyon saptanmamıştır ve istatistiksel anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,008).
31. Alt uterin segment tutulumu izlenen olgularda servikal stromal invazyon izlenme oranı endometrium ve polip yerleşimli olanlardan daha fazla olup bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,026).
  32. CK19 ya da CK18 boyanması endometrium ve polip yerleşimli tümörlerde daha kuvvetli olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,040). Diğer parametreler ile anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).
  33. Derin myometrial invazyon izlenen 79 olgunun 34'ünde (%43) MELF, 28'inde (%35,4) itici, 12'sinde (%15,1) infiltratif paternde myometrial invazyon izlenmiş olup adenomyozis benzeri myometrial invazyon gözlenen olguların çoğunda (%72,2) myometrial invazyon ½'yi geçmemektedir ve invazyon derinliği ile paterni arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,000).
  34. Periton yıkama sitolojisi malignite için pozitif olguların hepsinde myometrial invazyon ½'yi geçmekte olup, istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,008).
  35. ER negatifliği gözlenen 8 olgunun tamamında (%100), PR negatifliği izlenen 18 olgunun 16'sında (%88,8) derin myometrial invazyon mevcut olup istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla p değeri: 0,010; 0,001). Diğer parametreler ile myometrial invazyon derinliği arasında anlamlı ilişki yoktur (p>0,05).
  36. İnfiltratif tip ve MELF paterninde invazyon gözlenen olgularda alt uterin segment tutulumu ve LVİ varlığı anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. FIGO evresi 4 olan olguların %50'sinde itici paternde invazyon mevcut olup, adenomyozis benzeri invazyon gözlenen olguların %83'ü evre 1'dir. Evre ile myometrial invazyon paterni anlamlı ilişkilidir (p=0,001).
  37. Myometrial invazyon paternleriyle PAX-8 ve kromogranin boyanma oranları arasında istatistiksel ilişki mevcuttur (sırasıyla p değeri: 0,000; 0,005).
  38. Alt uterin segment tutulumu gözlenen olguların %85'inde LVİ izlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,001).
  39. Lenf nodu metastazı izlenen 14 olgunun 11'inde (%78,5) alt uterin segment tutulumu mevcut olup bu iki parametre arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,001).

40. İleri evre hastalıkta alt uterin segment tutulumu anlamlı olarak artmaktadır (p=0,000).
41. LVİ varlığı ile PR ve kromogranin boyanmaları arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla p değeri: 0,026; 0,031).
42. Periton yıkama sitolojisi negatif olan 115 olgunun 105'inde (%91,3) lenf nodu metastazı izlenmemiş olup istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003).
43. Periton yıkama sitolojisi pozitif olan olguların %89'unda PAX-8 ile >%25 oranında boyanma mevcut olup PAX-8 boyanma oranı ile sitoloji pozitifliği arasında anlamlı ilişki mevcuttur (p=0,045).
44. Uterin seroza tutulumu ile mikrosatellit instabilite varlığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır (p=0,049).
45. İmmünohistokimyasal boyamalardan p16, E-kadherin ve  $\beta$ -katenin ile klinik ve histopatolojik veriler arasında anlamlı ilişki mevcut değildir (p>0,05).
46. Sonuç olarak; endometrioid tip endometrial karsinomda LVİ, lenf nodu metastazı varlığı gibi iyi bilinen histopatolojik prognostik parametreler yanı sıra alt uterin segment tutulumu, periton yıkama sitolojisi pozitifliği gibi bulguların varlığı da prognostik öneme sahiptir ve çalışmamızdaki veriler ile literatür verileri benzerdir. Bununla birlikte moleküler subtiplerin günlük pratikte kullanılmasında immünohistokimyasal belirteçlerden yarar sağlanabileceği gibi immünohistokimyasal yöntemler ile yeni gruplandırmalar önerilebilir. PAX-8, CDX2 ve kromogranin gibi immünohistokimyasal boyamaların histopatolojik parametrelerle ilişkisi endometrial karsinom patogenezi ve prognozundaki önemlerini ortaya koymaktadır. Ancak bu konuda daha geniş serilerle inceleme yapmak gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68(1):7-30.
2. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-7.
3. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract: Springer Science & Business Media*; 2013.
4. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology*. 2014;15(7):e268-78.
5. Levine DA, Network CGAR. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67.
6. Mangili G, De PM, Vigano R, Rabaiotti E, Sassi I, Taccagni G, et al. Identification of high risk patients with endometrial carcinoma. Prognostic assessment of endometrial cancer. *European journal of gynaecological oncology*. 2002;23(3):216-20.
7. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62.
8. Matias-Guiu X, Davidson B. Prognostic biomarkers in endometrial and ovarian carcinoma. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2014;464(3):315-31.
9. Brunner AH, Riss P, Heinze G, Meltzow E, Brustmann H. Immunoexpression of PAX 8 in endometrial cancer: relation to high-grade carcinoma and p53. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(6):569-75.
10. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. *Robbins and Cotran pathologic basis of disease: Elsevier Health Sciences*; 2014.
11. Singh V. *Textbook of Clinical Embryology-e-book: Elsevier Health Sciences*; 2014.
12. Mills SE. *Histology for pathologists: Lippincott Williams & Wilkins*; 2012.
13. Morton DA. *GRAY\ S Dissection Guide for Human Anatomy*. 2007.

14. Baggish M. Anatomy of the uterus. Baggish M, Guedj H, Valle R. 2007:15-30.
15. Dallenbach-Hellweg G, Schmidt D, Dallenbach F. Atlas of endometrial histopathology: Springer Science & Business Media; 2010.
16. Mazur M, Kurman RJ. Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach: Springer Science & Business Media; 2005.
17. Robboy SJ. Robboy's pathology of the female reproductive tract: Elsevier Health Sciences; 2009.
18. Emons G, Beckmann M, Schmidt D, Mallmann P, Group UcotGOW. New WHO classification of endometrial hyperplasias. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2015;75(2):135.
19. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs: IARC; 2014.
20. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Przegląd menopauzalny= Menopause review*. 2017;16(3):107.
21. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43.
22. Gultekin M, Dundar S, Kucukyildiz I, Karaca MZ, Boztas G, Turan SH, et al. Survival of gynecological cancers in Turkey: where are we at? *Journal of gynecologic oncology*. 2017;28(6).
23. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS, Creasman WT, Sherman ME, Mutch D, et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial. *Gynecologic oncology*. 2013;129(2):277-84.
24. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2002;11(12):1531-43.
25. Zhang Z-H, Su P-Y, Hao J-H, Sun Y-H. The role of preexisting diabetes mellitus on incidence and mortality of endometrial cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2013;23(2):294-303.



26. Bravi F, Scotti L, Bosetti C, Zucchetto A, Talamini R, Montella M, et al. Food groups and endometrial cancer risk: a case-control study from Italy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(3):293. e1-. e7.
27. Merritt MA, Tzoulaki I, Tworoger SS, De Vivo I, Hankinson SE, Fernandes J, et al. Investigation of dietary factors and endometrial cancer risk using a nutrient-wide association study approach in the EPIC and Nurses' Health Study (NHS) and NHSII. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2015;24(2):466-71.
28. Pekkarakaş Pİ. Endometriozis, Endometrial İntraepitelyal Neoplazi ve Düşük Dereceli Endometrial Adenokarsinomlarda PTEN Ekspresyonu [Tıpta Uzmanlık Tezi]: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi; 2013.
29. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2013;62(1):111-23.
30. Garg K, Leitaó Jr MM, Kauff ND, Hansen J, Kosarin K, Shia J, et al. Selection of endometrial carcinomas for DNA mismatch repair protein immunohistochemistry using patient age and tumor morphology enhances detection of mismatch repair abnormalities. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(6):925-33.
31. Mills AM, Liou S, Ford JM, Berek JS, Pai RK, Longacre TA. Lynch syndrome screening should be considered for all patients with newly diagnosed endometrial cancer. *The American journal of surgical pathology*. 2014;38(11):1501.
32. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Modern Pathology*. 2015;29(S1):S59.
33. Krissi H, Chetrit A, Menczer J. Presenting symptoms of patients with endometrial carcinoma. Effect on prognosis. *European journal of gynaecological oncology*. 1996;17(1):25-8.
34. Crum CP, Nucci MR, Granter SR, Howitt BE, Parast MM, Boyd T, et al. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2017.
35. Zaino R, Kurman R, Herbold D, Gliedman J, Bundy B, Voet R, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1991;68(10):2293-302.

36. Blanco Jr LZ, Heagley DE, Lee JC, Gown AM, Gattuso P, Rotmensch J, et al. Immunohistochemical characterization of squamous differentiation and morular metaplasia in uterine endometrioid adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2013;32(3):283-92.
37. Christopherson WM, Alberhasky RC, Connelly PJ. Carcinoma of the endometrium: I. A clinicopathologic study of clear-cell carcinoma and secretory carcinoma. *Cancer*. 1982;49(8):1511-23.
38. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Modern Pathology*. 2015;29(S1):S29.
39. Ross JC, Eifel PJ, Cox RS, Kempson RL, Hendrickson MR. Primary mucinous adenocarcinoma of the endometrium. A clinicopathologic and histochemical study. *The American journal of surgical pathology*. 1983;7(8):715-29.
40. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R, Haley MM, Yoon J, Mahan M, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2012;22(5):812-8.
41. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *American journal of clinical oncology*. 2016;39(1):43-8.
42. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, Bitterman P, Kurman RJ. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human pathology*. 1995;26(11):1260-7.
43. Wheeler DT, Bell KA, Kurman RJ, Sherman ME. Minimal uterine serous carcinoma: diagnosis and clinicopathologic correlation. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(6):797-806.
44. Hui P, Kelly M, O'Malley DM, Tavassoli F, Schwartz PE. Minimal uterine serous carcinoma: a clinicopathological study of 40 cases. *Modern Pathology*. 2004;18:75.
45. Pathiraja P, Dhar S, Haldar K. Serous endometrial intraepithelial carcinoma: a case series and literature review. *Cancer management and research*. 2013;5:117.

46. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium. An analysis of 21 cases. *Cancer*. 1976;37(2):872-82.
47. Fadare O, Zheng W, Crispens MA, Jones HW, Khabele D, Gwin K, et al. Morphologic and other clinicopathologic features of endometrial clear cell carcinoma: a comprehensive analysis of 50 rigorously classified cases. *American journal of cancer research*. 2013;3(1):70-95.
48. Rouzbahman M, Clarke B, editors. *Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract: select topics. Seminars in diagnostic pathology*; 2013: Elsevier.
49. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology*. 2007;39(1):134-8.
50. Li Z, Zhao C. Clinicopathologic and Immunohistochemical Characterization of Dedifferentiated Endometrioid Adenocarcinoma. *Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM*. 2016;24(8):562-8.
51. Han J, Ki EY, Rha SE, Hur S, Lee A. Dedifferentiated endometrioid carcinoma of the uterus : report of four cases and review of literature. *World journal of surgical oncology*. 2017;15(1):17.
52. Chiang S, Soslow RA. Updates in diagnostic immunohistochemistry in endometrial carcinoma. *Seminars in diagnostic pathology*. 2014;31(3):205-15.
53. Guan J, Xie L, Luo X, Yang B, Zhang H, Zhu Q, et al. The prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in grade I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma: hormone receptors in risk stratification. *J Gynecol Oncol*. 2019;30(1):e13.
54. Chambers JT, Carcangiu ML, Voynick IM, Schwartz PE. Immunohistochemical Evaluation of Estrogen and Progesterone Receptor Content in 183 Patients with Endometrial Carcinoma: Part II: Correlation Between Biochemical and Immunohistochemical Methods and Survival. *American journal of clinical pathology*. 1990;94(3):255-60.
55. Carcangiu ML, Chambers JT, Voynick IM, Pirro M, Schwartz PE. Immunohistochemical evaluation of estrogen and progesterone receptor content in 183 patients with endometrial carcinoma: part I: clinical and histologic correlations. *American journal of clinical pathology*. 1990;94(3):247-54.

56. Yano M, Ito K, Yabuno A, Ogane N, Katoh T, Miyazawa M, et al. Impact of TP53 immunohistochemistry on the histological grading system for endometrial endometrioid carcinoma. *Modern Pathology*. 2019;1.
57. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, Piscuoglio S, Ng CK, Hussein YR, et al. TP53 mutational spectrum in endometrioid and serous endometrial cancers. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2016;35(4):289.
58. Kabukcuoglu S, Ozalp SS, Yalcin OT, Colak E, Abubakar AA. Comparison of histopathologic classification and surgical stage by cytokeratin 8 and cytokeratin 18 in endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(6):641-4.
59. Stewart CJ, Crook ML, Lacey J, Louwen K. Cytokeratin 19 expression in normal endometrium and in low-grade endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2011;30(5):484-91.
60. Moll R, Levy R, Czernobilsky B, Hohlweg-Majert P, Dallenbach-Hellweg G, Franke WW. Cytokeratins of normal epithelia and some neoplasms of the female genital tract. *Lab Invest*. 1983;49(5):599-610.
61. Kabukcuoglu S, Oner U, Ozalp S, Dundar E, Yalcin O, Colak E. Prognostic significance of fascin expression in endometrioid carcinoma. *European journal of gynaecological oncology*. 2006;27(5):481-6.
62. Mhaweche-Fauceglia P, Wang D, Samrao D, Godoy H, Pejovic T, Liu S, et al. Pair-Box (PAX8) protein-positive expression is associated with poor disease outcome in women with endometrial cancer. *British journal of cancer*. 2012;107(2):370-4.
63. Ozcan A, Shen SS, Hamilton C, Anjana K, Coffey D, Krishnan B, et al. PAX 8 expression in non-neoplastic tissues, primary tumors, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2011;24(6):751-64.
64. Schlosshauer PW, Ellenson LH, Soslow RA. Beta-catenin and E-cadherin expression patterns in high-grade endometrial carcinoma are associated with histological subtype. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2002;15(10):1032-7.

65. Sakuragi N, Nishiya M, Ikeda K, Ohkouch T, Furth EE, Hareyama H, et al. Decreased E-Cadherin Expression in Endometrial Carcinoma Is Associated with Tumor Dedifferentiation and Deep Myometrial Invasion. *Gynecologic Oncology*. 1994;53(2):183-9.
66. Okayasu I, Hashimura M, Saegusa M, Kuwata T, Hamano M, Wani Y. A functional role of Cdx2 in  $\beta$ -catenin signaling during transdifferentiation in endometrial carcinomas. *Carcinogenesis*. 2007;28(9):1885-92.
67. Houghton O, Connolly LE, McCluggage WG. Morules in endometrioid proliferations of the uterus and ovary consistently express the intestinal transcription factor CDX2. *Histopathology*. 2008;53(2):156-65.
68. Garg K, Soslow RA. Endometrial carcinoma in women aged 40 years and younger. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2014;138(3):335-42.
69. Walsh CS, Blum A, Walts A, Alsabeh R, Tran H, Koeffler HP, et al. Lynch syndrome among gynecologic oncology patients meeting Bethesda guidelines for screening. *Gynecol Oncol*. 2010;116(3):516-21.
70. Witkiewicz AK, Knudsen KE, Dicker AP, Knudsen ES. The meaning of p16(ink4a) expression in tumors: functional significance, clinical associations and future developments. *Cell cycle (Georgetown, Tex)*. 2011;10(15):2497-503.
71. Nakashima R, Fujita M, Enomoto T, Haba T, Yoshino K, Wada H, et al. Alteration of p16 and p15 genes in human uterine tumours. *British journal of cancer*. 1999;80(3-4):458-67.
72. Peiguo Chu LW. *Modern Immunohistochemistry*. Weiss LM, editor: Cambridge University Press; 2009.
73. McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses. *The Journal of pathology*. 2018;244(5):538-49.
74. Bakhsh S, Kinloch M, Hoang LN, Soslow RA, Kobel M, Lee CH, et al. Histopathological features of endometrial carcinomas associated with POLE mutations: implications for decisions about adjuvant therapy. *Histopathology*. 2016;68(6):916-24.
75. Tinelli A, Mezzolla V, Leo G, Pisano M, Storelli F, Alemanno G, et al. Microsatellite instability (MSI) as genomic markers in endometrial cancer:

- toward scientific evidences. Mini reviews in medicinal chemistry. 2010;10(14):1356-65.
76. Le Gallo M, Bell DW. The emerging genomic landscape of endometrial cancer. *Clinical chemistry*. 2014;60(1):98-110.
  77. Edge SB, Edge SB. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Ed*: Springer; 2017.
  78. McCluggage WG. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. *Advances in anatomic pathology*. 2018;25(2):71-84.
  79. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10023):1094-108.
  80. Farley JH, Nycum LR, Birrer MJ, Park RC, Taylor RR. Age-Specific Survival of Women with Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus. *Gynecologic Oncology*. 2000;79(1):86-9.
  81. Lachance JA, Everett EN, Greer B, Mandel L, Swisher E, Tamimi H, et al. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology*. 2006;101(3):470-5.
  82. Euscher E, Fox P, Bassett R, Al-Ghawi H, Ali-Fehmi R, Barbuto D, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1728-36.
  83. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Advances in anatomic pathology*. 2013;20(3):141-7.
  84. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2012;31(4):337-43.
  85. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: a SEER analysis. *Gynecol Oncol*. 2014;133(2):216-20.
  86. Ayhan A, Sahin H, Sari ME, Yalcin I, Haberal A, Meydanli MM. Prognostic significance of lymphovascular space invasion in low-risk endometrial cancer.

International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society. 2019;29(3):505-12.

87. Gemer O, Gdalevich M, Voldarsky M, Barak F, Ben Arie A, Schneider D, et al. Lower uterine segment involvement is associated with adverse outcome in patients with stage I endometrioid endometrial cancer: results of a multicenter study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2009;35(8):865-9.
88. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1:S93-s113.
89. Lan C, Huang X, Huang Y, Xi S, Huang H, Feng Y, et al. The outcome and efficacy of adjuvant chemotherapy alone in patients with stage IIIA endometrial carcinoma with solitary adnexal involvement: a retrospective single-institution study. *Gynecol Oncol*. 2014;135(3):446-50.
90. Jobsen JJ, Naudin Ten Cate L, Lybeert ML, Scholten A, van der Steen-Banasik EM, van der Palen J, et al. Outcome of Endometrial Cancer Stage IIIA with Adnexa or Serosal Involvement Only. *Obstetrics and gynecology international*. 2011;2011:962518.
91. McCluggage WG, Colgan T, Duggan M, Hacker NF, Mulvany N, Otis C, et al. Data set for reporting of endometrial carcinomas: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR) between United Kingdom, United States, Canada, and Australasia. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2013;32(1):45-65.
92. Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, et al. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24 Suppl 6:vi33-8.
93. Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2001;15(3):341-54.
94. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607.

95. Huang C-Y, Chen C-A, Chen Y-L, Chiang C-J, Hsu T-H, Lin M-C, et al. Nationwide surveillance in uterine cancer: survival analysis and the importance of birth cohort: 30-year population-based registry in Taiwan. *PLoS One*. 2012;7(12):e51372.
96. Ercelep O, Gumus M. Comparison of clinicopathologic and survival characteristics of high grade endometrial cancers; single center experience. *Current problems in cancer*. 2019;43(2):160-6.
97. Lucic N, Draganovic D, Sibincic S, Ecim-Zlojutro V, Milicevic S. Myometrium Invasion, Tumour Size and Lymphovascular Invasion as a Prognostic Factor in Dissemination of Pelvic Lymphatics at Endometrial Carcinoma. *Medical archives (Sarajevo, Bosnia and Herzegovina)*. 2017;71(5):325-9.
98. Cheraghi F, Modaress Gilani M, Ghaemmaghami F, Mousavi A. The Five-Year Survival of Patients With Endometrioid-Type Endometrial Cancer. *Jentashapir J Health Res*. 2015;6(6):e28714.
99. Haley L, Burmeister C, Buekers T, Elshaikh MA. Is Older Age a Real Adverse Prognostic Factor in Women With Early-Stage Endometrial Carcinoma? A Matched Analysis. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2017;27(3):479-85.
100. Schink JC, Miller DS, Lurain JR, Rademaker AW. Tumor size in endometrial cancer. *Cancer*. 1991;67(11):2791-4.
101. Milam MR, Java J, Walker JL, Metzinger DS, Parker LP, Coleman RL, et al. Nodal metastasis risk in endometrioid endometrial cancer. *Obstetrics and gynecology*. 2012;119(2 Pt 1):286.
102. Oz M, Korkmaz V, Meydanli MM, Sari ME, Cuyilan ZF, Gungor T. Is tumor size really important for prediction of lymphatic dissemination in grade 1 endometrial carcinoma with superficial myometrial invasion? *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017;27(7):1393-8.
103. Miyoshi A, Kanao S, Naoi H, Otsuka H, Yokoi T. Investigation of the clinical features of lower uterine segment carcinoma: association with advanced stage disease and indication of poorer prognosis. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2018;297(1):193-8.
104. Erkaya S, ÖZ M, Topcu HO, ŞİRVAN AL, GÜNGÖR T, Meydanli MM. Is lower uterine segment involvement a prognostic factor in endometrial cancer? *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(1):300-6.



105. Lee B, Suh DH, Kim K, No JH, Kim YB. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2016;46(8):711-7.
106. Obermair A, Geramou M, Tripcony L, Nicklin JL, Perrin L, Crandon AJ. Peritoneal cytology: impact on disease-free survival in clinical stage I endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Cancer letters*. 2001;164(1):105-10.
107. Vecek N, Marinovic T, Ivic J, Jukic S, Nola M, Dzanic-Cemalovic N, et al. Prognostic impact of peritoneal cytology in patients with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1993;14(5):380-5.
108. Garg G, Gao F, Wright JD, Hagemann AR, Zigelboim I, Mutch DG, et al. The risk of lymph node metastasis with positive peritoneal cytology in endometrial cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2013;23(1):90-7.
109. Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC, Little L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology*. 2009;41(5):454-9.
110. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, Takahashi K, Kato T, Ino Y, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):896-905.
111. Prodromidou A, Vorgias G, Bakogiannis K, Kalinoglou N, Iavazzo C. MELF pattern of myometrial invasion and role in possible endometrial cancer diagnostic pathway: A systematic review of the literature. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2018.
112. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathology oncology research : POR*. 2019;25(1):123-30.
113. Akhavan S, Kazemi Z, Alibakhshi A, Modaresgilani M, Mousavi A, Ahmadzadeh A, et al. Positive Peritoneal Cytology as a Predictor of Prognosis in Early Stage of Endometrioid Adenocarcinoma. *Int J Cancer Manag*. 2017;10(2):e5285.

114. Wang Y, Ma X, Wang Y, Liu Y, Liu C. Comparison of Different Scoring Systems in the Assessment of Estrogen Receptor Status for Predicting Prognosis in Endometrial Cancer. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38(2):111-8.
115. Jeon YT, Park IA, Kim YB, Kim JW, Park NH, Kang SB, et al. Steroid receptor expressions in endometrial cancer: clinical significance and epidemiological implication. *Cancer letters*. 2006;239(2):198-204.
116. Di Donato V, Iacobelli V, Schiavi MC, Colagiovanni V, Pecorella I, Palaia I, et al. Impact of Hormone Receptor Status and Ki-67 Expression on Disease-Free Survival in Patients Affected by High-risk Endometrial Cancer. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2018;28(3):505-13.
117. Smith D, Stewart CJR, Clarke EM, Lose F, Davies C, Armes J, et al. ER and PR expression and survival after endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2018;148(2):258-66.
118. Kobel M, Ronnett BM, Singh N, Soslow RA, Gilks CB, McCluggage WG. Interpretation of P53 Immunohistochemistry in Endometrial Carcinomas: Toward Increased Reproducibility. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1:S123-s31.
119. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, Malpica A, Matias-Guiu X, Oliva E, 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 : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2019;38 Suppl 1:S64-s74.
120. Wang L, Rambau PF, Kelemen LE, Anglesio MS, Leung S, Talhouk A, et al. Nuclear  $\beta$ -catenin and CDX2 expression in ovarian endometrioid carcinoma identify patients with favourable outcome. *Histopathology*. 2019;74(3):452-62.
121. Wani Y. Interpretation of diffuse Cdx2 expression in endometrioid adenocarcinoma in the absence of morules. *Histopathology*. 2009;54(4):495-7.
122. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2018;472(6):885-96.

123. Parc YR, Halling KC, Burgart LJ, McDonnell SK, Schaid DJ, Thibodeau SN, et al. Microsatellite instability and hMLH1/hMSH2 expression in young endometrial carcinoma patients: associations with family history and histopathology. *International journal of cancer*. 2000;86(1):60-6.
124. Taraif SH, Deavers MT, Malpica A, Silva EG. The significance of neuroendocrine expression in undifferentiated carcinoma of the endometrium. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2009;28(2):142-7.
125. Rabban JT, Zaloudek CJ. Neuroendocrine differentiation in endometrial tumors: a practical diagnostic approach. *AJSP: Reviews & Reports*. 2011;16(3):119-25.
126. Tamura T, Jobo T, Watanabe J, Kanai T, Kuramoto H. Neuroendocrine features in poorly differentiated endometrioid adenocarcinomas of the endometrium. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2006;16(2):821-6.

