



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**UTERİN SERÖZ KARSİNOMLARDA HER2 DEĞERLENDİRİLMESİ,  
DEĞERLENDİRMEDEKİ TUZAKLAR, HİSTOMORFOLOJİK  
PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

DR. İHSAN TURAN CERAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2025



TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
MARMARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**UTERİN SERÖZ KARSİNOMLARDA HER2 DEĞERLENDİRİLMESİ,  
DEĞERLENDİRMEDEKİ TUZAKLAR, HİSTOMORFOLOJİK  
PARAMETRELER VE PROGNOZ İLE İLİŞKİSİ**

DR. İHSAN TURAN CERAN  
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN:  
DOÇ. DR. İPEK ERBARUT SEVEN

İSTANBUL- 2025

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, beni patoloji sanatına ortak eden, öğrencileri olmaktan gurur duyduğum ve kendimi şanslı saydığım, başta tez danışmanım Doç. Dr. İpek Erbarut Seven olmak üzere kıymetli hocalarım Prof. Dr. Çiğdem Çelikel, Prof. Dr. Handan Kaya, Prof. Dr. Rengin Ahıskalı, Prof. Dr. Süheyla Bozkurt, Prof. Dr. Zeliha Leyla Cinel, Prof. Dr. Şirin Funda Eren, Prof. Dr. Hüseyin Kemal Türköz, Prof. Dr. Pelin Bağcı Çulçi, Doç. Dr. Emine Bozkurtlar, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Toper'e;

Hem uzmanlık eğitimim süresince çok şey öğrendiğim, hem de tez çalışmalarım sırasında bilgisinden faydandığım, değerli arkadaşım Uzm. Dr. Mehmet Fatih Tekin'e;

Berber çalışmaktan keyif aldığım, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Hülya Şahin Özkan, Uzm. Dr. Emine Çeşmecioğlu, Uzm. Dr. Buket Gedik'e;

Birlikte uzmanlık eğitimi almaktan büyük mutluluk duyduğum, çalışkan, özverili, sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Selim Yiğit Erçetin, Uzm. Dr. Medine Özgür Günay, Uzm. Dr. Tuba Oğuzsoy, Uzm. Dr. Beyza Keskin, Uzm. Dr. Ebru Akar, Uzm. Dr. Cem Berk Türk, Dr. Damlanur Karaman, Dr. Nurşah Arı, Dr. Gizem Menetlioğlu, Dr. Seher Eda Horoz, Dr. Kadir Kolçak, Dr. İlknur Hotmanoğlu Şahin, Dr. Beyza Binici, Dr. Özgür Eren, Dr. Orhan Selim Ergin, Dr. İrem Memiş Yaşar, Dr. Büşra Mantar, Dr. Ahsen Gür, Dr. Gökçe İskender, Dr. Nazile Kaplan'a;

Çalışmamda emeği geçen, değerli arkadaşım Mücahit Özkelle ve Nursen Gürgöl'e;

5 yıl boyunca, büyük bir mutlulukla birlikte çalıştığım Marmara Üniversitesi Tıbbi Patoloji ailesine;

Varlıklarıyla bana sevgi, güven ve huzur veren aileme;

Teşekkür ederim.

İhsan Turan Ceran

## İÇİNDEKİLER

<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b> .....	i
<b>ŞEKİL LİSTESİ</b> .....	ii
<b>TABLO LİSTESİ</b> .....	iii
<b>1. ÖZET</b> .....	1
<b>2. SUMMARY</b> .....	3
<b>3. GİRİŞ ve AMAÇ</b> .....	5
<b>4. GENEL BİLGİLER</b> .....	7
4.1. Uterus Embriyolojisi.....	7
4.2. Uterus Anatomisi.....	9
4.3. Uterus Histolojisi.....	14
4.4. Endometrial Karsinomlar.....	14
4.5. Uterin Seröz Karsinom.....	20
4.5.1. Terminoloji.....	20
4.5.2. Epidemiyoloji.....	20
4.5.3. Klinik Bulgular.....	20
4.5.4. Patogenez.....	20
4.5.5. Makroskopik Bulgular.....	21
4.5.6. Mikroskopik Bulgular.....	21
4.5.7. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	23
4.5.8. Tedavi.....	23
4.5.9. Prognoz.....	24
4.6. HER2.....	24
4.6.1. Uterin Seröz Karsinomlar ve HER2 İlişkisi.....	25
4.6.2. Pozitiflik Kriterleri.....	25
4.6.3. HER2 Pozitifliğinin Prognoz ile İlişkisi.....	27
4.6.4. İntratümöral Heterojenite.....	27
4.6.5. İmmünekspresyon Paterni.....	29
4.6.6. İn-Situ Hibridizasyon.....	30
4.6.7. Gen Sekanslama.....	31
4.7. Tümör İnfiltre Eden Lenfositler (TİL).....	31

4.7.1. Endometriyal Tümörler ve TİL ilişkisi.....	32
4.7.2. Uterin Seröz Karsinomlar ve TİL ilişkisi.....	32
<b>5. GEREÇ ve YÖNTEM.....</b>	<b>33</b>
5.1. Olgu Seçimi.....	33
5.1.1. Dahil Edilme Kriterleri.....	33
5.1.2. Dışlama Kriterleri.....	33
5.1.3. Klinik ve Histopatolojik Veriler.....	33
5.2. Etik Kurul Onayı.....	33
5.3. Yöntem.....	34
5.3.1. İmmünohistokimya.....	34
5.3.2. Silver İn-Situ Hibridizasyon.....	34
5.4. Değerlendirme.....	35
5.4.1 Histomorfolojik Değerlendirme.....	35
5.4.2 TİL Değerlendirmesi.....	37
5.4.3 İmmünohistokimyasal Değerlendirme.....	38
5.4.4 Silver İn-Situ Hibridizasyon Değerlendirmesi.....	41
5.5. İstatistiksel Analiz.....	41
<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>43</b>
6.1. Demografik Bulgular.....	43
6.2. Klinik Veriler.....	43
6.2.1. Biyopsi Materyali.....	43
6.2.2. Nüks ve Metastaz.....	43
6.2.3. Tanı Anında Metastaz.....	43
6.2.4. İzlem Süresi ve Sağkalım.....	43
6.3. Histopatolojik Bulgular.....	44
6.3.1 Tümör En Büyük Boyutu.....	44
6.3.2 Tümör Paterni.....	44
6.3.3 Lenf Nodu Metastazı.....	44
6.3.4 İnvazyon Derinliği.....	44
6.3.5 Serviks Tutulumu.....	44
6.3.6 Lenfovasküler İnvazyon.....	44
6.3.7 Polip Zemini.....	45
6.3.8 TİL.....	45

6.4. HER2 İmmünohistokimyasal Değerlendirmesi.....	45
6.5. HER2 Silver İn-Situ Hibridizasyon Değerlendirmesi.....	46
6.6.HER2 Değerlendirmesi.....	46
6.6.1. HER2 ve İntratümöral Heterojenite.....	47
6.6.2. HER2 ve Biyopsi Türü.....	47
6.6.3. HER2 ve Yaş.....	48
6.6.4. HER2 ve Histolojik Patern.....	48
6.6.5. HER2 ve Uzak Metastaz.....	49
6.6.6. HER2 ve Tanı Anında Metastaz.....	50
6.6.7. HER2 ve Lenf Nodu Metastazı.....	51
6.6.8. HER2 ve Tümör En Büyük Boyutu.....	52
6.6.9. HER2 ve İnvazyon Derinliği.....	53
6.6.10. HER2 ve Serviks Tutulumu.....	53
6.6.11. HER2 ve Lenfovasküler İnvazyon.....	54
6.6.12. HER2 ve Polip Zemini.....	55
6.6.13. HER2 ve TİL.....	55
6.6.14. HER2 ve Sağkalım.....	56
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>59</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>67</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>68</b>
<b>10. EKLER .....</b>	<b>82</b>

## KISALTMALAR LİSTESİ

a.	:	Arteria
AJCC	:	American Joint Committee on Cancer
CAP	:	College of American Pathologists
EGFR	:	Epidermal Büyüme Faktörü
FIGO	:	The International Federation of Gynecology on Obstetrics
FSH	:	Folikül uyarıcı hormon
LH	:	Luteinizan hormon
lig.	:	Ligamentum
MMR	:	Mismatch repair
NCCN	:	National Comprehensive Cancer Network
TCGA	:	The Cancer Genome Atlas Program
TİL	:	Tümör infiltre eden lenfosit
WHO	:	World Health Organization

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa Numarası

<b>Tablo 1.</b>	FIGO endometrial kanser evrelemesi, 2023.....	16
<b>Tablo 2.</b>	AJCC endometrial kanser evrelemesi, 2018.....	18
<b>Tablo 3.</b>	CAP immünohistokimya ile HER2 değerlendirme kriterleri.....	26
<b>Tablo 4.</b>	CAP in-situ hibridizasyon ile HER2 değerlendirme kriterleri .....	26
<b>Tablo 5.</b>	HER2 immünohistokimya skorları.....	46
<b>Tablo 6.</b>	HER2 silver in-situ hibridizasyon sonuçları.....	46
<b>Tablo 7.</b>	HER2 sonuçları.....	47
<b>Tablo 8.</b>	HER2 ve yaş ilişkisi.....	48
<b>Tablo 9.</b>	HER2 ve histolojik patern ilişkisi.....	49
<b>Tablo 10.</b>	HER2 ve metastaz ilişkisi.....	50
<b>Tablo 11.</b>	HER2 ve tanı anında metastaz ilişkisi.....	51
<b>Tablo 12.</b>	HER2 ve lenf nodu metastazı ilişkisi.....	52
<b>Tablo 13.</b>	HER2 ve tümör en büyük boyutu ilişkisi.....	52
<b>Tablo 14.</b>	HER2 ve invazyon derinliği ilişkisi .....	53
<b>Tablo 15.</b>	HER2 ve serviks tutulumu ilişkisi.....	54
<b>Tablo 16.</b>	HER2 ve lenfovasküler invazyon ilişkisi.....	54
<b>Tablo 17.</b>	HER2 ve polip zemini kökeni ilişkisi.....	55

## ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa Numarası
Şekil 1. Uterus oluşumu.....	9
Şekil 2. Uterus anatomisi .....	11
Şekil 3. Endometrium ve endometrial bezler.....	12
Şekil 4. Menstrüel döngü .....	14
Şekil 5. Tümörün makroskopik görüntüsü .....	21
Şekil 6. Tümörün mikroskopik görüntüsü-1 .....	22
Şekil 7. Tümörün mikroskopik görüntüsü-2.....	23
Şekil 8. HER2 immünohistokimya ile intratümöral heterojenite.....	28
Şekil 9. Bazolateral/lateral boyanma paterni .....	29
Şekil 10. Komplet boyanma paterni.....	30
Şekil 11. Papiller patern .....	35
Şekil 12. Mikropapiller patern.....	36
Şekil 13. Solid patern.....	36
Şekil 14. Glandüler patern.....	37
Şekil 15. TİL oranı yüksek tümör.....	38
Şekil 16. HER2 immünohistokimya, skor:0 .....	39
Şekil 17. HER2 immünohistokimya, skor:1+.....	39
Şekil 18. HER2 immünohistokimya, skor:2+ .....	40
Şekil 19. HER2 immünohistokimya, skor:3+ .....	40
Şekil 20. Silver in-situ hibridizasyon, HER2 amplifiye.....	41

<b>Şekil 21.</b> HER2 için Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi.....	56
<b>Şekil 22.</b> HER2 için Kaplan-Meier 3 yıllık sağkalım eğrisi.....	57
<b>Şekil 23.</b> HER2 için Kaplan-Meier 5 yıllık sağkalım eğrisi.....	57
<b>Şekil 24.</b> HER2 için Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrisi.....	58

## 1. ÖZET

**Tezin başlığı :** Uterin Seröz Karsinomlarda HER2 Değerlendirilmesi, Değerlendirmedeki Tuzaklar, Histomorfolojik Parametreler ve Prognoz ile İlişkisi

**Öğrencinin Adı Soyadı :** Dr. İhsan Turan Ceran

**Danışmanın Adı Soyadı :** Doç. Dr. İpek Erbarut Seven

**Programın Adı :** Tıpta Uzmanlık Tezi

**Giriş ve Amaç:** Uterin seröz karsinomlar, tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmakta olmasına rağmen endometrial kanser sebepli ölümlerin yaklaşık %40'undan sorumlu olan, biyolojik açıdan agresif tümörlerdir. Olguların yaklaşık %30'unda HER2 (ERBB2) amplifikasyonu bildirilmektedir.

HER2; tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktörü (EGFR) ailesine ait bir transmembran proteindir. Hücre içinde; proliferasyon, farklılaşma ve programlı hücre ölümünü önleme gibi görevlerde yer alır. HER2'nin amplifiye olması ve HER2 ekspresyon artışı, proliferasyon artışına neden olur. HER2 artışı birçok organdaki malignite ile ilişkilidir

İntratümöral heterojenite, aynı tümör içerisindeki hücre popülasyonlarının farklı moleküler ve fenotipik profilde olması olarak tanımlanmaktadır. HER2 pozitifliği açısından intratümöral heterojenite, meme kanserlerinde görülebiliyor olsa da mide ve uterin seröz karsinomlarda daha sıklıkla karşılaşılan bir durumdur.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; immün yanıtın, birçok malignitede prediktif ve prognostik önemi olduğunu göstermiştir. Akciğer ve overin epitelyal maligniteleri gibi bazı tümörlerde yüksek oranda tümör infiltrate eden lenfosit varlığının, daha iyi sağkalımla ve immünoterapiye daha yüksek yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir. TIL'lerin uterus malignitelerindeki önemi ise henüz belirsizdir.

Çalışmadaki amaçlarımız; arşivimizde bulunan uterin seröz karsinomu tanısı almış olgularda HER2 pozitiflik oranlarını değerlendirmek ve elde ettiğimiz verileri literatür ile karşılaştırmak, HER2 pozitifliğinin, histomorfolojik parametreler (histolojik patern, lenfovasküler invazyon

gibi) ile ilişkisini değerlendirmek, uterin seröz karsinomu olgularını TİL açısından değerlendirmek ve HER2 pozitifliği ile ilişkisini değerlendirmek, HER2 pozitifliğinin sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek, hem rezeksiyon hem de küretaj materyali olan olgularda HER2 pozitifliğini biyopsi alınma şekline göre karşılaştırmak ve HER2 açısından intratümöral heterojeniteyi değerlendirmektir.

**Yöntem:** Hastanemiz Patoloji Laboratuvarı arşivinde yer alan 2012-2024 yılları arasında uterin seröz karsinom tanısı almış olgular çalışmamıza dahil edildi. Bu hastaların, hastane bilgi yönetim sisteminden klinik verilerine ulaşıldı. Bu veriler, patolojik veriler ile birlikte değerlendirildi. Bu olguların lamaları arşivden çıkartılarak biri jinekopatoloji konusunda deneyimli iki patolog tarafından, histomorfolojik olarak değerlendirildi. Bunun yanında formaldehit fikse parafine gömülü tümörlü bloklardan kesitler hazırlanarak HER2 immünohistokimya ve silver in-situ hibridizasyon çalışması yapıldı ve değerlendirildi.

**Bulgular:** 64 olgunun 15'inde (%23) HER2 pozitifliği izlendi. HER2 pozitif olguların 14'ünde (%93) intratümöral heterojenite saptandı. HER2 pozitifliği ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bulgularımız; HER2 pozitifliği saptama açısından, küretaj materyallerinin rezeksiyon materyallerine göre üstünlüğü olduğunu düşündürdü ancak istatistiksel olarak doğrulanamadı. Histomorfolojik parametreler ile HER2 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmazken, intratümöral alanda TİL yüksekliği ile HER2 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

**Sonuç:** Uterin seröz karsinomlarda histomorfolojik parametreler tek başına HER2 pozitifliğini öngörmeye yeterli değildir ancak intratümöral TİL yüksekliği ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişki, daha fazla sayıda çalışma ile desteklenirse, prognoz tayini ve yeni tedavi seçenekleri açısından hastalara fayda sağlayabilir. HER2 değerlendirilmesinde; küretaj materyalleri, intratümöral heterojenite ve kötü fiksasyon kaynaklı yanlış değerlendirmeleri önlemek açısından rezeksiyon materyallerine göre daha avantajlı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** uterin seröz karsinom, HER2, intratümöral heterojenite, sağkalım, TİL

## 2. SUMMARY

**Title of Thesis:** Evaluation of HER2 in Uterine Serous Carcinomas, Pitfalls in Assessment, Relationship with Histomorphological Parameters and Prognosis

**Student Name, Surname:** Dr. İhsan Turan Ceran

**Supervisor Name :** Assoc. Prof. Dr. İpek Erbarut Seven

**Program Name :** Thesis of Specialization in Medicine

**Background and Objectives:** Uterine serous carcinomas, although comprising approximately 10% of all endometrial cancers, are biologically aggressive tumors responsible for about 40% of endometrial cancer-related deaths. HER2 (ERBB2) amplification has been reported in approximately 30% of cases.

HER2 is a transmembrane protein with tyrosine kinase activity belonging to the epidermal growth factor receptor (EGFR) family. It plays roles in cellular processes such as proliferation, differentiation, and prevention of programmed cell death. HER2 amplification and overexpression lead to increased proliferation. Elevated HER2 levels are associated with malignancies in various organs.

Intratumoral heterogeneity is defined as the presence of distinct molecular and phenotypic profiles within cell populations of the same tumor. While intratumoral heterogeneity regarding HER2 positivity is observed in breast cancers, it is more frequently encountered in gastric and uterine serous carcinomas.

Recent studies have demonstrated the predictive and prognostic significance of immune response in many malignancies. In epithelial malignancies of the lung and ovary, for example, a high presence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) is known to correlate with better

survival and higher response rates to immunotherapy. However, the importance of TILs in uterine malignancies remains unclear.

The objectives of this study are; to evaluate the rate of HER2 positivity in uterine serous carcinoma cases in our archive and compare these findings with the literature, to assess the relationship between HER2 positivity and histomorphological parameters (e.g., histologic pattern, lymphovascular invasion), to evaluate uterine serous carcinoma cases in terms of TILs and examine their relationship with HER2 positivity, to investigate the association between HER2 positivity and survival, to compare HER2 positivity based on biopsy type (resection vs. curettage) in cases where both materials are available, to assess intratumoral heterogeneity concerning HER2.

**Results:** HER2 positivity was observed in 15 out of 64 cases (23%). Intratumoral heterogeneity was detected in 14 of the HER2-positive cases (93%). No significant relationship was found between HER2 positivity and survival. Our findings suggest that curettage specimens might be superior to resection specimens for detecting HER2 positivity, although this was not statistically confirmed. While no statistically significant relationship was found between HER2 positivity and histomorphological parameters, a statistically significant association was identified between increased intratumoral TILs and HER2 positivity.

**Conclusion:** Histomorphological parameters alone are insufficient to predict HER2 positivity in uterine serous carcinomas. However, the association between increased intratumoral TILs and HER2 positivity, if supported by further studies, could benefit patients in terms of prognostic determination and new therapeutic options. For HER2 assessment, curettage specimens may be more advantageous than resection specimens due to their potential to mitigate errors caused by intratumoral heterogeneity and fixation artifacts.

**Keywords:** uterine serous carcinoma, HER2, intratumoural heterogeneity, survival, TILs

### 3. GİRİŞ ve AMAÇ

Uterin seröz karsinomlar, tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmakta olmasına rağmen endometrial kanser sebepli ölümlerin yaklaşık %40'ından sorumlu olan, biyolojik açıdan agresif tümörlerdir<sup>2</sup>.

Siyahi, multipar, meme kanseri tanısı almış ve/veya tamoksifen tedavisi görmüş kadınlarda insidans daha yüksektir<sup>2,3</sup>. Pelvik bölgeye uygulanmış radyoterapi öyküsü ile ilişkili olgular mevcuttur<sup>4</sup>. Bazı olguların germline ve somatik BRCA mutasyonu ile ilişkisi olduğu düşünülmektedir<sup>5</sup>.

Diğer endometrial kanserlere kıyasla daha erken evrede tanı almasına rağmen hastalığın agresif seyri nedeniyle daha kötü prognoza sahiptir<sup>6</sup>. Olguların yaklaşık yarısında; başta lenf nodları, periton ve omentum olmak üzere, metastaz mevcuttur<sup>7</sup>.

Etiyolojisi hala net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte olguların çok büyük çoğunluğunda TP53 mutasyonu görülmektedir<sup>8,9</sup>. Diğer sık görülen genetik alterasyonlar PIK3CA, PP2R1A ve FBXW7 ile ilişkilidir<sup>10</sup>. Olguların yaklaşık %30'unda HER2 (ERBB2) amplifikasyonu bildirilmektedir<sup>11</sup>. *The Cancer Genome Atlas Program*'ın (TCGA) yaptığı çalışmada tüm uterin seröz karsinomu olguları yüksek kopya sayılı grupta yer almaktadır<sup>10</sup>.

Atrofik endometrium zemininde veya endometrial polip içerisinde köken alırlar<sup>12</sup>. Mikroskopik olarak; olguların büyük kısmı kompleks papiller ve/veya glandüler arkitektürel özelliktedir. Glandüler yapılar uzamıştır ve düzensiz, yarı benzeri boşluklar oluşturmuşlardır. Glandüler yapıların daha yuvarlak halde olduğu, endometrioid karsinom benzeri histomorfoloji veya solid büyüme paterni de görülebilir. Tümör hücreleri belirgin nükleer pleomorfizm,

nükleol belirginliği ve sık mitoz ile karakterizedir. Lenfovasküler invazyon sıktır. İntraepitelyal tümörler invazyon yapmaksızın uzak metastazlar yapabilirler<sup>13,14</sup>.

İmmünohistokimyasal olarak p53, p16, PAX8, PANCK, CK7 pozitif, CK20 negatiftirler. ER, PR, ve WT-1, genelde negatif olmakla birlikte bazı olgularda fokal pozitiflikler görülebilir. Bazı olgularda HER2 pozitifliği görülebilmektedir. Seyrek olguda MMR proteinlerinden en az birinin immünoekspresyon kaybının olabileceği bildirilmiştir<sup>12,15</sup>.

Tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi seçenekleri olsa da tümörün agresif seyri ve düşük sağkalım süreleri araştırmacıları yeni tedavi seçenekleri bulmaya yönlendirmektedir.

HER2; tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktörü (EGFR) ailesine ait bir transmembran proteindir. Hücre içinde; proliferasyon, farklılaşma ve programlı hücre ölümünü önleme gibi görevlerde yer alır<sup>16</sup>. HER2'nin amplifiye olması ve HER2 ekspresyon artışı, proliferasyon artışına neden olur<sup>17</sup>.

HER2 amplifikasyonunun birçok organda kanser gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir<sup>18-20</sup>. Özellikle meme ve mide karsinomları, HER2 amplifikasyonu açısından uzun süreden beri, rutin olarak değerlendirilmektedir<sup>21,22</sup>. Uterin seröz karsinomlarda da HER2 açısından çalışmalar yapıyor olmakla birlikte fikir birliği sağlanmış bir değerlendirme sistemi oluşturulamamıştır.

Intratümöral heterojenite, aynı tümör içerisindeki hücre popülasyonlarının farklı moleküler ve fenotipik profilde olması olarak tanımlanmaktadır<sup>23</sup>. HER2 pozitifliği açısından intratümöral heterojenite, meme kanserlerinde görülebiliyor olsa da mide ve uterin seröz karsinomlarda daha sıklıkla karşılaşılan bir durumdur<sup>24,25</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalar; immün yanıtın, birçok malignitede prediktif ve prognostik önemi olduğunu göstermiştir. Bu malignitelerin en önemlileri arasında; melanom, baş ve boyun, meme, over, kolorektal, böbrek, prostat, akciğer ve ürotelyal tümörler sayılabilir<sup>26</sup>. İmmün yanıtın, immünoterapi etkinliği açısından da belirleyici olması sebebiyle, bazı araştırmacılar biyopsilerin, tümör infiltre eden lenfositler (TİL) açısından, rutin olarak değerlendirilmesi ve raporlanması gerektiğini savunmaktadırlar<sup>27,28</sup>.

Çalışmadaki amaçlarımız; arşivimizde bulunan uterin seröz karsinomu tanısı almış olgularda HER2 pozitiflik oranlarını değerlendirmek ve elde ettiğimiz verileri literatür ile karşılaştırmak, HER2 pozitifliğinin, histomorfolojik parametreler (histolojik patern, lenfovasküler invazyon gibi) ile ilişkisini değerlendirmek, uterin seröz karsinomu olgularını TİL açısından değerlendirmek ve HER2 pozitifliği ile ilişkisini değerlendirmek, HER2 pozitifliğinin sağkalım ile ilişkisini değerlendirmek, hem rezeksiyon hem de küretaj materyali olan olgularda HER2 pozitifliğini biyopsi alınma şekline göre karşılaştırmak ve HER2 açısından intratümöral heterojeniteyi değerlendirmektir.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Uterus Embriyolojisi

Cinsiyet farklılaşması bazıları otozomal olan birçok genin görev aldığı karmaşık bir süreçtir. Bu farklılaşmada anahtar rolünü SRY (*sex-determining region on Y*) genini içeren Y kromozomu üstlenmektedir. Cinsel organların geleceğini belirleyen bir dizi genin başlatılmasını bu genin protein ürünü sağlar. SRY proteini testis belirleyici faktördür. Bu protein varlığında erkek cinsiyet yönünde farklılaşma görülürken, yokluğunda farklılaşma dişi yönde olur<sup>29</sup>.

Embriyonun cinsiyeti genetik olarak döllenme esnasında belirlenmesine rağmen gelişimin 7. haftasına kadar gonadlar erkek veya dişi morfolojik özellikler kazanmaz<sup>29</sup>.

Gonadlar başlangıçta gonadal kabartı denilen bir çift çıkıntı şeklinde ortaya çıkarlar. Bu, epitel tabakasının çoğalması ve alttaki mezenkim tabakasının yoğunlaşmasıyla gerçekleşir. Germ hücreleri gelişimin 6. haftasına kadar gonadal kabartıda görünmezler<sup>29</sup>.

Primordiyal germ hücreleri epiblast kaynaklıdır. İlkel çizgi boyunca göç edip gelişimin üçüncü haftasında allantoyise yakın yolk kesesi duvarındaki endoderm hücreleri arasında yerleşirler. Dördüncü hafta içerisinde primordiyal germ hücreleri son barsağın (*hindgut*) arka mezenteri boyunca amipsi hareketle göç eder. Beşinci haftanın başında ilkel gonadlara ulaşmış

olurlar ve altıncı haftada gonadal kabartıya girmeye başlarlar. Gonadlar gonadal kabartıya ulaşamazlarsa gelişemezler. Dolayısı ile primordiyal germ hücreleri gonadın testis veya overe farklılaşmasında indükleyici etkiye sahiptir<sup>29</sup>.

Primordiyal germ hücrelerinin gelişinden hemen önce ve gelişi sırasında genital çıkıntının epiteli çoğalır ve epitel hücreleri alttaki mezenkime doğru ilerler. Burada primer seks kordonu oluştururlar. Hem erkek hem dişi embriyoda bu kordon yüzey epiteliyle bağlantılıdır ve bu aşamada erkek ya da dişi olarak ayırım yapmak mümkün değildir. Bu sebeple bu gonad farklılaşmamış (*indifferent*) gonad olarak bilinir<sup>29</sup>.

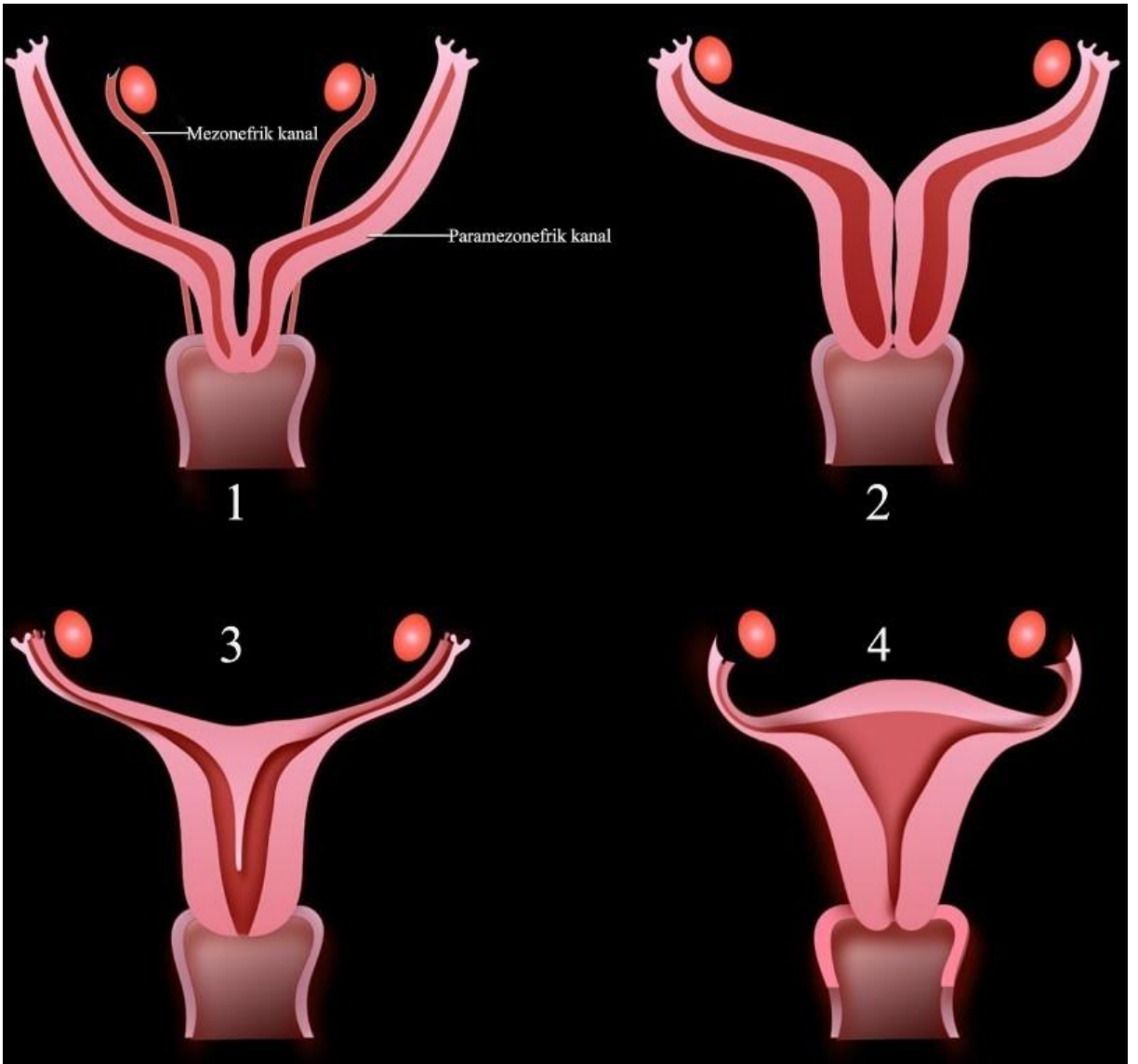
Y kromozomu bulunmayan XX kromozomuna sahip dişi embriyolarda primer cinsiyet kordonları düzensiz hücre kümelerine ayrılır. Primordiyal germ hücrelerini içeren bu kümeler overin medüller kısmında yer alır. Daha sonra bu hücre kümeleri kaybolur ve yerini over medüllasını oluşturan vasküler bir stromaya bırakır<sup>29</sup>.

Erkektekinin aksine dişi gonadın yüzey epiteli çoğalmaya devam eder. Yedinci haftada, kortikal kordon olarak adlandırılan ikincil kordonlar oluşur. Kortikal kordonlar, alttaki mezenkime nüfuz ediyor olmasına rağmen yüzeye yakın kalırlar. Gelişimin üçüncü ayında bu kordonlar birbirinden ayrı hücre kümeleri halini alırlar. Bu kümelerdeki hücreler çoğalmaya devam eder ve her oogonyumun etrafını foliküler hücre denilen bir epitelyal tabaka ile çevrelerler. Oogonya ve çevresindeki foliküler hücrelerin birlikteliği ile primordiyal folikül oluşmuş olur<sup>29</sup>.

Başlangıçta hem erkek hem de dişi embriyoda iki çift genital kanal vardır: Mezonefrik (*Wolfian*) kanallar ve paramezonefrik (*Müllerian*) kanallar. Birleşmiş paramezonefrik kanalların kaudal ucu, ürogenital sinüsün arka duvarına doğru çıkarak sinüs tüberkülü denilen küçük bir şişlik oluşturur. Mezonefrik kanallar ise sinüs tüberkülünün her iki yanında ürogenital sinüse açılırlar<sup>29</sup>.

Östrojenin varlığı ve testosteron ile *Anti-Mullerian hormonun* olmaması dolayısı ile paramezonefrik kanallar, dışının ana genital kanallarına dönüşürler. Bu aşamada, her bir kanalda şu bölümler tanınabilir; karın boşluğuna açılan kranial dikey bölüm, mezonefrik kanalı geçen yatay bölüm ve karşı taraftaki eşi ile birleşen kaudal dikey bölüm. Overin alçalmasıyla ilk iki bölüm tuba uterinaya dönüşür. Kaudal bölgeler ise birleşerek uterin kanalı oluşturur. Paramezonefrik kanalların ikinci bölümü mediokaudal yönde hareket ettiğinde,

ürogenital kabartılar transvers düzlemde yer almaya başlarlar. Kanallar orta hatta birleştikten sonra geniş bir transvers pelvik kat oluşur. Bu kat ligamentum latum uteri olarak adlandırılır ve birleşmiş paramezonefrik kanalların lateral kenarlarından pelvis duvarına doğru uzanan geniş bir bağıdır. Lig. latum uterinin üst kenarında tuba uterina, arka yüzeyinde ise over yer alır. Uterus ve lig. latum uteri pelvik boşluğu rektouterin boşluk ve vezikouterin boşluk olarak ikiye ayırır. Birleşen paramezonefrik kanallar, uterusun korpus ve serviksi ile vajinanın üst kısmını oluşturur. Uterus; kas tabakası olan myometriyum ve peritoneal yüzey olan perimetriumu oluşturan bir mezenkim tabakası ile çevrilidir. Dişi embriyoda, testosteron yokluğunda mezonefrik kanallar dejenere olur<sup>29</sup>.



**Şekil 1: Uterus oluşumu**

## 4.2. Uterus Anatomisi

Uterus; pelviste, mesane ve rektum arasında yer alan, kalın duvarlı ve kaslı bir organdır. Mesane ve vezikouterin boşluğun arkasında, rektum ve rektouterin boşluğun önünde yer alır. Mesane ve rektumun genişlediği durumlarda hareket edebilir<sup>30</sup>.

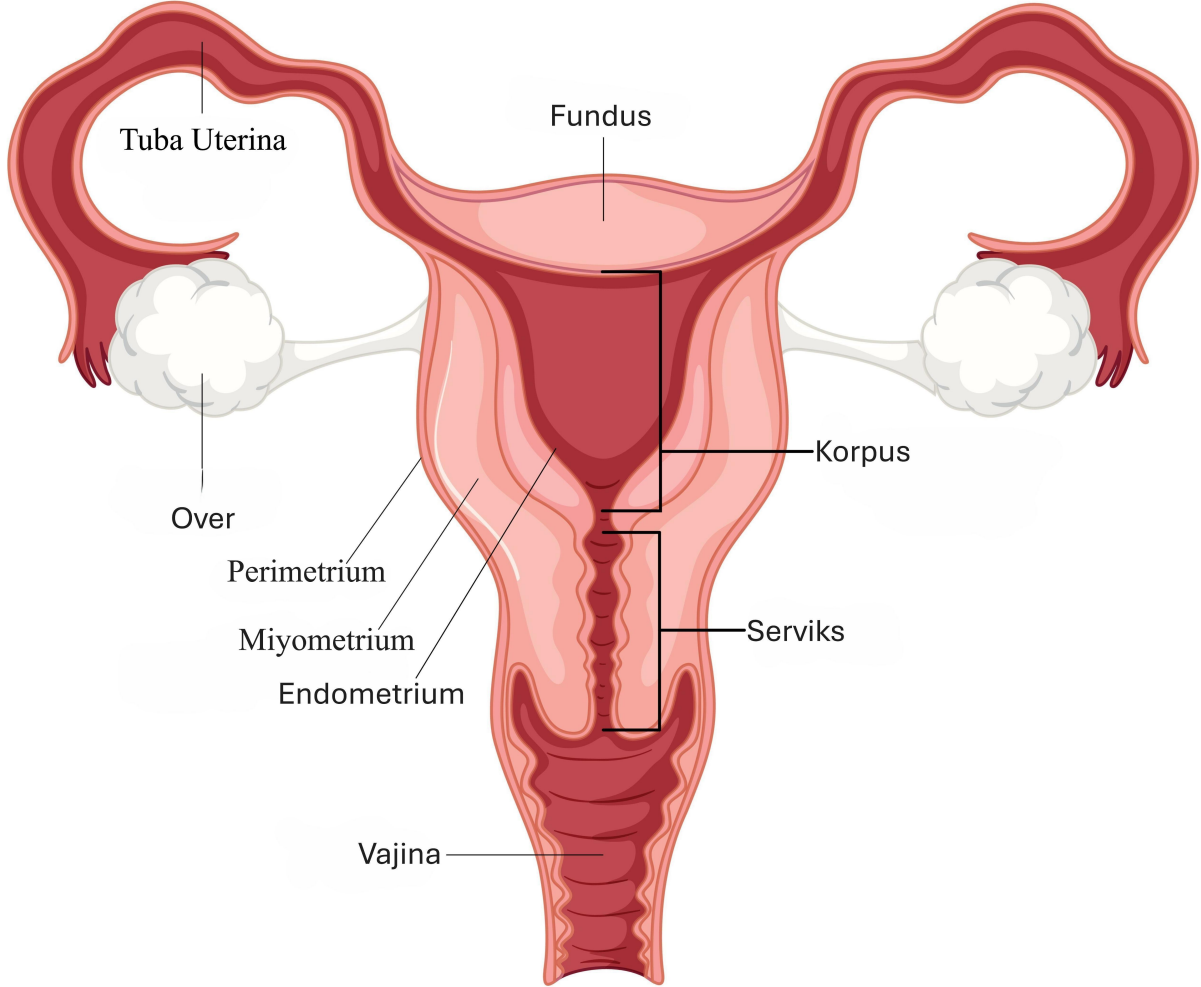
Yapısal ve fonksiyonel olarak iki ana bölüme ayrılır. Üst üçte ikilik kısmını kaslı yapıda korpus kısmı oluştururken alt üçte birlik kısmını daha fibröz yapıda serviks kısmı oluşturur. Yetişkin, doğum yapmamış kadınlarda; serviks genellikle vajina eksenine göre öne doğru eğilir (anteversiyon) ve korpus, servikse doğru, öne doğru eğilir (antefleksiyon). Kadınların %10-15'inde tüm uterus vajinaya göre arkaya doğru açılmış şekildedir (retroversiyon). Uterusun servikse göre arkaya doğru açılması ise retrofleksiyon olarak adlandırılır<sup>30</sup>.

Uterus korpusu armut şeklindedir ve altta bulunan istmus ile üstte bulunan fundus arasında uzanır. Tuba uterinalar her iki tarafta uterotubal bileşim noktasından uterusu girer. Bu bileşim noktalarının; ön alt kısmında lig. teres uteri, arka alt kısmında lig. ovarii proprium yer alır. Kubbe şeklindeki fundus, tuba uterinaların giriş noktalarının yukarısında yer alır ve peritonla kaplıdır. Fundus, ince barsakla ve kimi zaman genişlemiş sigmoid kolonla temas halindedir. Uterusun yan kenarları dışa doğru kavisli olup peritonu her iki yanda pelvis duvarına kadar uzanan lig. latum uteriyi oluşturur. Korpusun ön yüzeyindeki periton, vezikouterin katlantı sonrası mesaneye doğru devam eder. Korpusun arka yüzeyindeki periton, serviks ve üst vajinaya kadar alçalıp rektouterin boşluk sonrası rektum üzerinde devam eder<sup>30</sup>.

Uterin kavite, serviks dış açıklığından fundus duvarına kadar ölçüldüğünde ortalama 6 cm uzunluğundadır. Üçgen şeklindedir. Tuba uterinaların giriş yerlerinde genişken servikse doğru daralır<sup>30</sup>.

Gebe olmayan erişkin bir kadında serviks, korpusa göre daha dar ve silindirik yapıda, yaklaşık 2,5 cm uzunluğundadır. Bir tarafında uterusun istmus bölümü, diğer tarafında vajina yer alır. Servikal açıklık, doğum yapmamış kadınlarda yuvarlakken doğum sonrası yatay bir yarık şeklini alır. Eskiden serviksin bir parçası olarak kabul edilen, yaklaşık 1 cm uzunluğundaki uterusun istmus bölümü; uterus korpusunun serviksle olan sınırını oluşturur. Gebeliğin ilk ayında etkilenmese de ilerleyen süreçte kademeli olarak uterus korpusuna dahil

olarak alt uterin segmenti oluşturur. Gebe olmayan kadınlarda ise istmus menstrüel değişikliklere uğrar ancak bu değişiklikler uterus korpusu kadar belirgin değildir<sup>30</sup>.

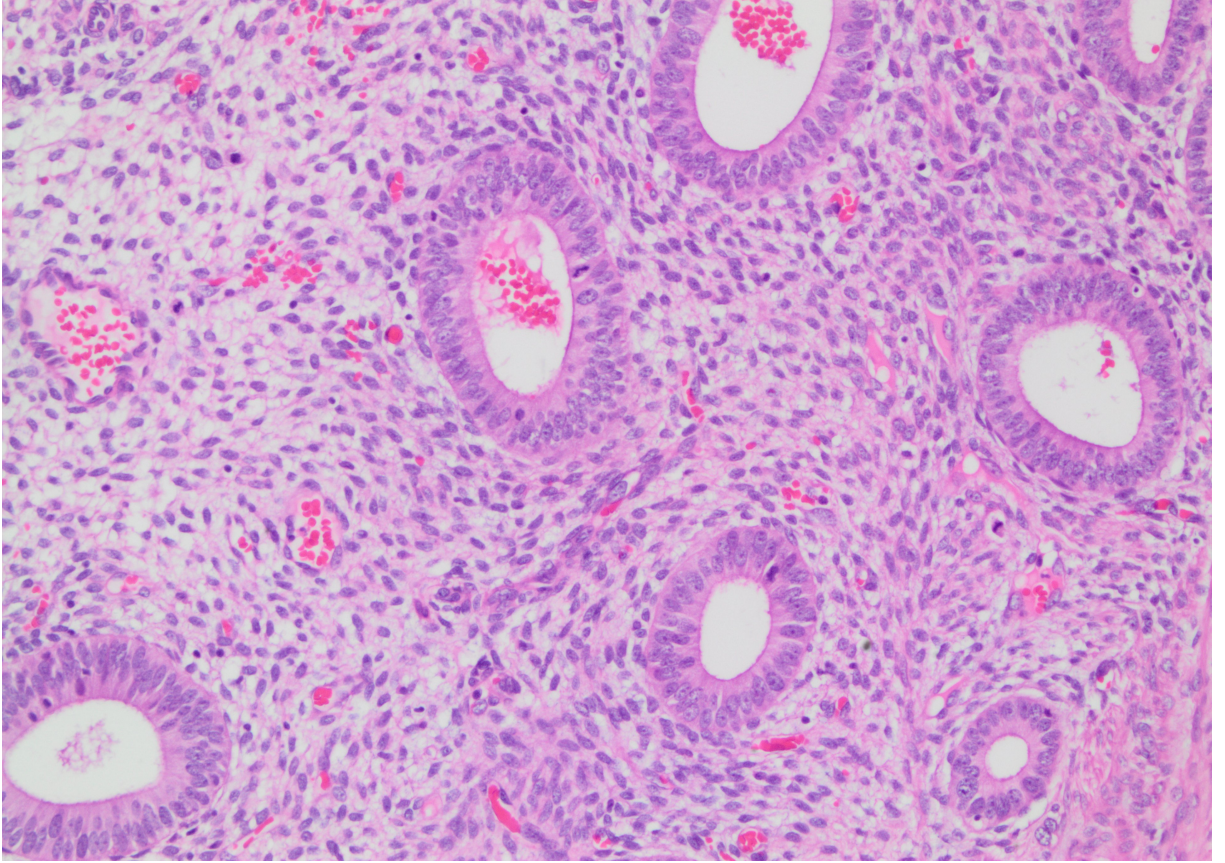


**Şekil 2: Uterus anatomisi**

### 4.3. Uterus Histolojisi

Gebeliğin olmadığı bir uterusun duvarı yaklaşık 2,5 cm kalınlığında olup üç katmandan oluşur. En dışta, bir kısmı peritoneal mezotel ile kaplı olan, perimetrium denilen bağ dokusu yer almaktadır. Ortada, en kalın tabaka olan miyometrium yer almaktadır. Bu tabakayı, birbiriyle kesişen ve birbirinden bağ dokusu ile ayrılan düz kas demetleri oluşturmaktadır. Bu kas demetleri dış ve iç kısımda uzunlamasına, orta kısımda ise eğik ve dairesel sıralanmışlardır. En

içte yer alan endometrium tabakası ise menstrüel döngü sırasında belirgin değişiklikler geçiren, basit kolumnar epitelden oluşan özelleşmiş bir mukozadır. Basit tubüler uterin bezler ve hücreliliği yüksek bir stroma mevcuttur. Endometriumdaki histolojik değişiklikler, embriyonun implantasyonu ve beslenmesi amacıyla gerçekleşen hipofiz uyarımı ve over cevabını yansıtmaktadır<sup>31</sup>.



**Şekil 3: Endometrium ve endometrial bezler**

Endometrium iki işlevsel katmandan oluşur. İlki; her menstrüel döngüde dökülen ve yeniden oluşan, daha kalın ve yüzeyel yerleşimli fonksiyonel tabakadır. İkincisi; hormonlardan etkilenmeyen, menstrüel döngüde dökülmeyen, yüzeyel tabakanın yenilenmesine yardım eden bazal tabakadır. Bu iki tabakanın beslenmesi farklı arterler aracılığıyla olur. A.uterina, sayıları 6 ile 10 arasında değişen a.arcuatayı besler. A.arcuatalar serozanın hemen altından uterusu çepeçevre sararlar ve a.radialeleri oluştururlar. A.radialeler miyometriumu kat ederek iç kısımlara doğru ilerler ve a.basale ve a.spiraleleri oluşturur. Kısa ve düz a.basaleler, bazal tabakayı besler ve kesintisiz bir kan dolaşımı sağlar. A.spiraleler ise bazal tabakayı geçip uterin bezlere paralel olarak yerleşir ve endometrium yüzeyine kadar ulaşır. İnce duvarlı venöz

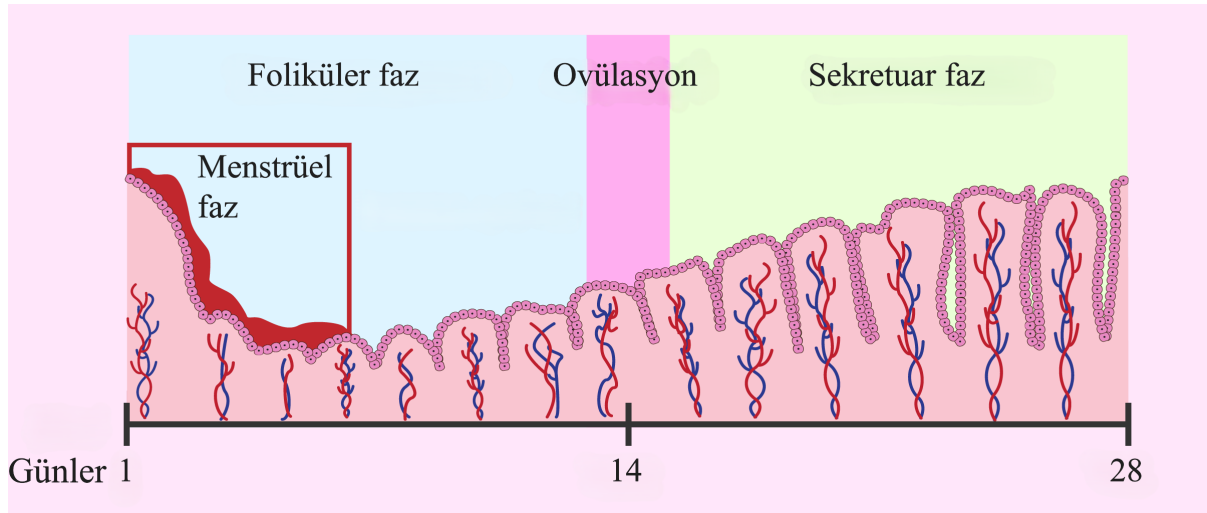
göllenmeler sonrası eferent venlere ulaşan geniş bir kapiller ağa boşalır. Spiral arterin distal kısmı her menstrüel döngüde dejenere olur ve yenilenir. Menstrüasyonun bir gün öncesinde, bu arterlerin güçlü vazokonstrüksiyonu beslediği kapillerlerin iskemi ve yırtılmasına yol açar. Uterin bezler nekroza uğrar. Kan, uterin salgılar ve ölü dokular; endometriumdan dökülür ve vajina yoluyla vücuttan dışarı atılır<sup>31</sup>.

Menstrüel siklus; üreme çağında ve gebe olmayan kadınlarda, her 28 günde tekrarlanan histolojik ve fonksiyonel değişikliklerdir. Endometrium ve overler; hipofiz, over folikülleri ve korpus luteumdan salınan hormonlar sebebiyle döngüsel değişimler geçirirler. Menstrüel döngünün fazları; menstrüel faz (1.-4. günler arası), foliküler ya da proliferatif faz (4.-15. günler arası), luteal ya da sekretuar faz (15.-27. günler arası), premenstrüel ya da iskemik faz (28.gün) şeklindedir. Hipofiz; folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve prolaktin üretirken overler, östrojen ve progesteron üretir. Menstrüel kanama, fonksiyonel tabakanın nekroz ve dökülmesi sebebiyle menstrüel döngünün birinci günü başlar. Bazal tabaka, proliferatif fazda endometriumu yeniden oluşturması amacıyla korunmuştur. 1-5. günlerde östrojen üretimi düşük, FSH üretimi en üst seviyededir. Bu durum overlerde foliküllerin büyümesini sağlar. Menstrüel döngünün başlangıcı korpus luteumun küçülüp gerilemesiyle aynı zamana denk gelir. Proliferatif evre; LH ve FSH'nin tetiklemesiyle gerçekleşen ovülasyona kadar endometriumun hızlı şekilde onarım ve yenilenmesi ile karakterizedir. Foliküllerden salınan östrojen endometriumun gelişimini sağlar. Luteal fazda; LH, korpus luteum oluşumunu uyarır. Korpus luteumdan salınan progesteron; uterin bezlerin gelişimini uyarır, epitelyal hücrelerin glikojen depolamasını ve a. spiralislerin uzamasını sağlar. Bu histolojik değişiklikler, embriyonun implantasyonu için uygun koşulları sağlar<sup>31</sup>.

Proliferatif fazda, östrojen bağımlı bir süreç olan Graaf folikülünün gelişimi gerçekleşir. Bu gelişim süreci, menstrüasyondan hemen sonra başlayıp ovülasyon sonrası 1. ya da 2. günde sonlanır. Endometriumun yenilenmesi, menstrüasyon sonrası kalan kısıtlı alanda başlar. Epitelin alt kısımlarında yer alan uterin bezler, mukozal yüzeyi kaplayacak şekilde çoğalır. Bezlerdeki kolumnar epitelyal hücrelerde sık mitoz görülür. Stroma içerisindeki bağ dokusu çoğalıp lamina propriayı yeniden oluşturur. Uterin bezler uzarlar ve buldukları alanda yoğunlaşırlar. Bu bezler ilk aşamada basit ve düzdürler. Tabandan mukozal yüzeye doğru uzanırlar. Bu esnada a.spiraleler de tabandan mukozal yüzeye doğru büyürler. Özellikle geç proliferatif fazda, hem stroma hem de bezlerde belirgin büyüme görülür. Sonrasında, bezler kıvrımlı hale gelmeye başlar ve tirbuşon benzeri görünüm göstermeye başlarlar. Ödem

nedeniyle stromal hücreler birbirinden uzaklaşır, mitoz sıklaşır, epitel uzar ve nükleusların rastgele yerleştiği daha kolumnar bir hal alır. Proliferatif faz boyunca endometrium kalınlığı 0,5 mm'den 2-3 mm'ye kadar artar<sup>31</sup>.

Sekretuar faz, ki progestasyonel veya luteal faz da denir, ovulasyonun hemen ardından başlar ve menstrüel döngünün 26.-27. günlerine kadar devam eder. Ovulasyondan 2-3 gün sonra, bezlerdeki epitelyal hücreler ve mukozal yüzey; progesteron etkisi altındaki sekretuar aktivitenin erken bulgularını göstermeye başlarlar. Yüzeyledeki ödemin kaybolmasıyla birlikte endometrium hafifçe küçülür. Başlangıçta, epitelyal hücrelerin yuvarlak nükleusları her hücrenin ortasında olacak şekilde hizadadırlar. Hücrelerin bazalinde glikojen birikmeye başlar ve mitozlar, proliferatif faza göre daha seyrekleşir. 21.-25. günler arasında aktif sekresyon gerçekleşir ve glikojen daha apikalde görülmeye başlanır. Bezlerin hipertrofisi ile birlikte endometrium 4 mm kalınlığa kadar ulaşır. Bezler belirgin şekilde kıvrımlı görünür. Yuvarlak şekilli nükleuslar artık bazalindedirler. Kıvrımlı, mukoid, glikojen ve glikoproteinlerden zengin sekresyon bezlerin lümeninden salınır epitelyal hücrelerin lüminal yüzeyinde baloncuklar oluşturur. Stromal hücreler oldukça büyür ve soluk boyanır hale gelir. Bezler ise çok genişleşmişlerdir. Eğer gebelik gerçekleşirse stromal hücreler desidualize olur, lipid ve glikojen depolarlar<sup>31</sup>.



**Şekil 4: Menstrüel döngü**

#### 4.4. Endometrial Karsinomlar

Endometrial karsinomlar; gelişmiş ülkelerde yaşayan kadınlarda en sık görülen dördüncü kanserdir<sup>32</sup>. Türkiye’de yaşayan kadınlarda ise; meme, tiroid, kolorektal ve akciğer karsinomlarından sonra beşinci sırada gelmektedir<sup>33</sup>. Yüksek gelirli ülkelerde; orta gelirli ve düşük gelirli ülkelere kıyasla insidansının daha yüksek olduğu görülmektedir<sup>33,34</sup>. Bu farka; yüksek gelirli ülkelerde, kaliteli sağlık hizmetine daha kolay ulaşılabilmemesinin de sebep olmuş olabileceği düşünülmüştür<sup>35,36</sup>.

Endometrial karsinomlarla ilgili bilinen ilk sınıflamayı *Bokhman* yapmıştır. Tip 1 tümörler; düşük dereceli, östrojen bağımlı, genellikle iyi seyirli endometrioid karsinomlardır. Tip 2 tümörler; endometrioid dışı, östrojenden bağımsız, seröz veya berrak hücreli karsinomları da kapsayan kötü seyirli tümörlerdir<sup>37</sup>. Bu sınıflama; tümörler arasında klinik, patolojik ve moleküler düzeyde örtüşen önemli özellikler bulunması sebebiyle tümörlerin ayırımında kullanımı uygun değildir. TCGA, genomik özellikleri de göz önünde 4 grup karsinom belirlemiştir. 1. grup, POLE mutasyonu görülen ve iyi prognozla ilişkili gruptur. 2. grup, mikrosatellit instabilite görülen ve orta prognozla ilişkili gruptur. 3. grup, düşük kopya sayısı görülen ve orta prognozla ilişkili gruptur. 4. grup; yüksek kopya sayısı ve TP53 mutasyonlarının görüldüğü, kötü prognozla ilişkili gruptur<sup>10</sup>. Bazı ekipler, TCGA sınıflamasını kısıtlı bir immünohistokimya paneli ve POLE mutasyon analizi uygulayarak klinik uygulamalarına dahil etmeye çalışmışlardır<sup>38</sup>. Bu sınıflama özellikle 3. derece endometrioid karsinomlarda prognoz tayininde faydalı bulunmuştur<sup>39</sup>.

*World Health Organization* (WHO), endometrial karsinomları 7 gruba ayırmaktadır. Bunlar; endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar, mikst karsinom, karsinosarkom ve diğer karsinomlar şeklindedir<sup>8</sup>.

Endometrial karsinomların evrelemesi iki kılavuza göre yapılır. İlki, *American Joint Committee on Cancer*’in (AJCC) TNM evreleme sistemi; ikincisi, *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*’in (FIGO) 2023 yılında yayınladığı evreleme sistemidir<sup>40,41</sup>. Her iki evreleme sisteminde de; tümörün invazyon derinliği, çevre yapıların invazyonu, çevre lenf nodlarının ve uzak metastazların durumu kriterler arasındadır. FIGO evrelemesinin 2023 güncellemesinde; alışlagelen evreleme kriterlerinden farklı olarak histolojik tip, tümör özellikleri ve moleküler grubu gibi parametreler dahil edilmiştir<sup>42</sup>.

FIGO Evrelemesi (Endometrial kanserler için, 2023)	
I	Uterus korpusu ve overe sınırlı
IA	Endometriuma sınırlı hastalık YA DA agresif olmayan histolojik tip (ör. düşük dereceli endometrioid), miyometriyumun yarısından daha az invazyon mevcut ve lenfovasküler invazyon yok veya fokal var YA DA iyi prognozlu hastalık
IA1	Endometrial polipe sınırlı agresif olmayan histolojik tip YA DA endometriuma sınırlı
IA2	Lenfovasküler invazyonu olmayan veya fokal olan, miyometriyumun yarısından daha az invazyon mevcut, agresif olmayan histolojik tip
IA3	Uterus ve overe sınırlı düşük dereceli endometrioid karsinom
IAm (POLEmut)	Lenfovasküler invazyon ve histolojik tipten bağımsız, uterus korpusuna sınırlı veya servikal uzanımı olan, POLE mutasyonu olan endometrial karsinom
IB	Lenfovasküler invazyonu olmayan veya fokal olan, miyometriyumun yarısı veya daha fazlasına invaze, agresif olmayan histolojik tip
IC	Polip veya endometriuma sınırlı agresif histolojik tip

II	Ekstrauterin uzanımı olmadan servikal stroma invazyonu olan YA DA belirgin lenfovasküler invazyonu olan YA DA miyometrial invazyonu olan agresif histolojik tip
IIA	Servikal stroma invazyonu olan agresif olmayan histolojik tip
IIB	Belirgin lenfovasküler invazyonu olan agresif olmayan histolojik tip
IIC	Herhangi bir düzeyde miyometrial invazyonu olan agresif histolojik tip
IICm (p53abn)	Histolojik tip ve lenfovasküler invazyon, miyometrial invazyon düzeyinden ve servikal invazyondan bağımsız, uterus korpusuna sınırlı p53 mutant endometrial karsinom
III	Herhangi bir histolojik tipteki tümör, lokal ve/veya bölgesel yayılımı mevcut
IIIA	Uterus serozası, adneks ya da her ikisine direkt invazyon ya da metastaz
IIIA1	Over ya da tubaya yayılım (evre IA3 kriterlerini karşılayan olgular hariç)
IIIA2	Uterus subserozası tutulumu ya da uterus serozası üzerinden invazyon
IIIB	Vajina ve/veya parametria veya pelvik peritona direkt invazyon veya metastaz
IIIB1	Vajina ve/veya parametriaya direkt invazyon
IIIB2	Pelvik peritona metastaz
IIIC	Pelvik veya paraaortik ya da her ikisine de metastaz
IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
IIIC1i	Mikrometastaz (pelvik lenf nodlarına)

IIC1ii	Makrometastaz (pelvik lenf nodlarına)
IIC2	Pelvik lenf nodlarına metastazdan bağımsız, renal damarlar seviyesi paraaortik lenf nodu metastazı
IIC2i	Mikrometastaz (pelvik lenf nodlarına metastazdan bağımsız, renal damarlar seviyesi paraaortik lenf nodlarına)
IIC2ii	Makrometastaz (pelvik lenf nodlarına metastazdan bağımsız, renal damarlar seviyesi paraaortik lenf nodlarına)
IV	Mesane mukozasına ve/veya intestinal mukozaya invazyon ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya intestinal mukozaya invazyon
IVB	Pelvis dışı abdominal peritoneal metastaz
IVC	Renal damarlar seviyesinden uzak her türlü intra ya da ekstraabdominal lenf nodları, akciğerler, karaciğer, beyin ya da kemik dahil uzak metastaz

**Tablo 1: FIGO endometrial kanser evrelemesi, 2023**

AJCC Evrelemesi (Endometrial Kanseler için, 2018, 8. versiyon)	
Primer tümör (pT)	
TX	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümöre ait kanıt yok
T1	Tümör uterin korpusa sınırlı

T1a	Tümör endometriuma sınırlı veya miyometriyumun yarısından daha azını invaze ediyor
T1b	Tümör miyometriyumun yarısını veya daha fazlasını invaze ediyor
T2	Tümör servikal stromayı invaze ediyor
T3	Lokal ve/veya bölgesel yayılım
T3a	Tümör uterin korpus serozasını ve/veya adneksleri invaze ediyor (direkt yayılım veya metastaz)
T3b	Vajinal veya parametrial tutulum (direkt yayılım veya metastaz)
T4	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını invaze ediyor
Bölgesel Lenf Nodları (pN)	
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N0(i+)	Bölgesel lenf nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1	Pelvik lenf nodlarına metastaz
N1mi	Pelvik lenf nodlarına metastaz (çapı 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük olmayan)
N1a	Pelvik lenf nodlarına metastaz (çapı 2 mm'den büyük)
N2	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (pelvik lenf nodlarına metastaz var veya yok)
N2mi	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (çapı 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den büyük olmayan)

N2a	Paraaortik lenf nodlarına metastaz (çapı 2 mm'den büyük) (pelvik lenf nodlarına metastaz var veya yok)
Uzak metastaz (pM)	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var

**Tablo 2: AJCC endometrial kanser evrelemesi, 2018**

## 4.5. Uterin Seröz Karsinom

### 4.5.1 Terminoloji

Eskiden “uterin papiller seröz karsinom” olarak isimlendirilirken günümüzde bu terminoloji kullanılmamaktadır. WHO; “uterin seröz karsinom”, “uterin gövdenin seröz karsinomu” ve “seröz adenokarsinom” terminolojilerini kabul etmektedir<sup>8</sup>.

### 4.5.2. Epidemiyoloji

Uterin seröz karsinom, biyolojik açıdan agresif seyirli bir endometrial kanser türüdür. Tüm endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unu oluşturmakta olmasına rağmen endometrial kanser sebepli ölümlerin yaklaşık %40'undan sorumludur<sup>2</sup>. Siyahi, multipar, meme kanseri tanısı almış ve/veya tamoksifen tedavisi görmüş kadınlarda insidans daha yüksek bulunmuştur<sup>2,3</sup>. Bazı olgular, pelvik bölgeye uygulanmış radyoterapi öyküsü ile ilişkilidir<sup>4</sup>. Germline ve somatik BRCA mutasyonu ile ilişkisi olduğu da düşünülmektedir<sup>5</sup>.

### 4.5.3. Klinik Bulgular

Çoğu olgu postmenapozal kanama ile bulgu verir. Çoğu zaman diğer endometrial kanserlere kıyasla daha erken evrede tanı almasına rağmen hastalığın agresif seyri nedeniyle daha kötü prognoza sahiptir<sup>6</sup>. Olguların %40-%50 kadarında, başta lenf nodları, periton ve omentum olmak üzere, metastaz mevcuttur<sup>7</sup>.

### 4.5.4. Patogenez

Etiyolojisi hala net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte olguların çok büyük çoğunluğunda TP53 mutasyonu görülmektedir<sup>8,9</sup>. Diğer sık görülen genetik alterasyonlar PIK3CA, PP2R1A ve FBXW7 ile ilişkilidir<sup>10</sup>. Olguların yaklaşık %30'unda HER2 (ErbB2) amplifikasyonu bildirilmektedir<sup>11</sup>. TCGA'nın yaptığı çalışmada tüm uterin seröz karsinomu olguları yüksek kopya sayılı grupta yer almaktadır<sup>10</sup>.

#### 4.5.5. Makroskopik Bulgular

Bazı tümörler aşkar miyometrium, serviks ve adneksiyal yapılara invaze halde görülmekteyken bazı tümörler, polip şeklinde veya atrofik bir uterusu mikroskopik odak halinde görülebilir. Büyük tümörler uterusun büyümesine sebep olabilirler.

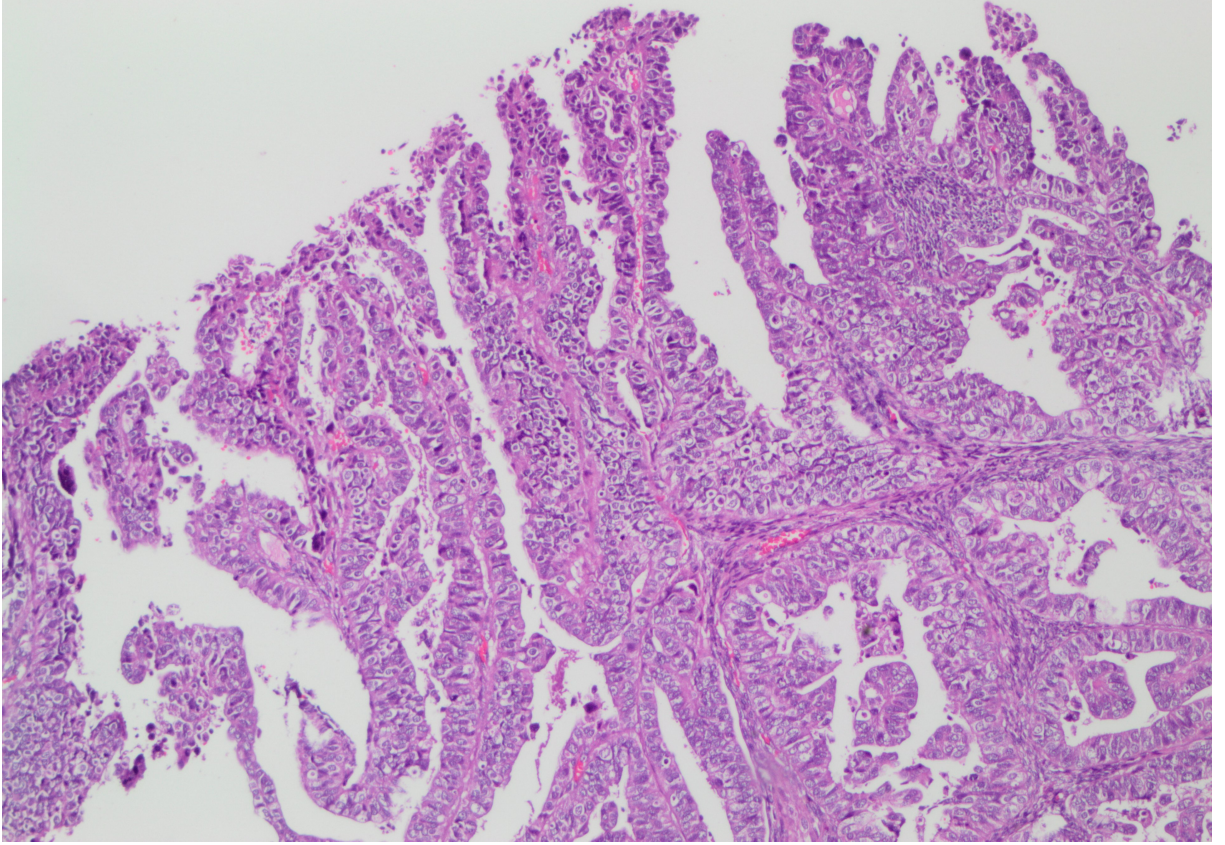


**Şekil 5: Makroskopik tümör görüntüsü**

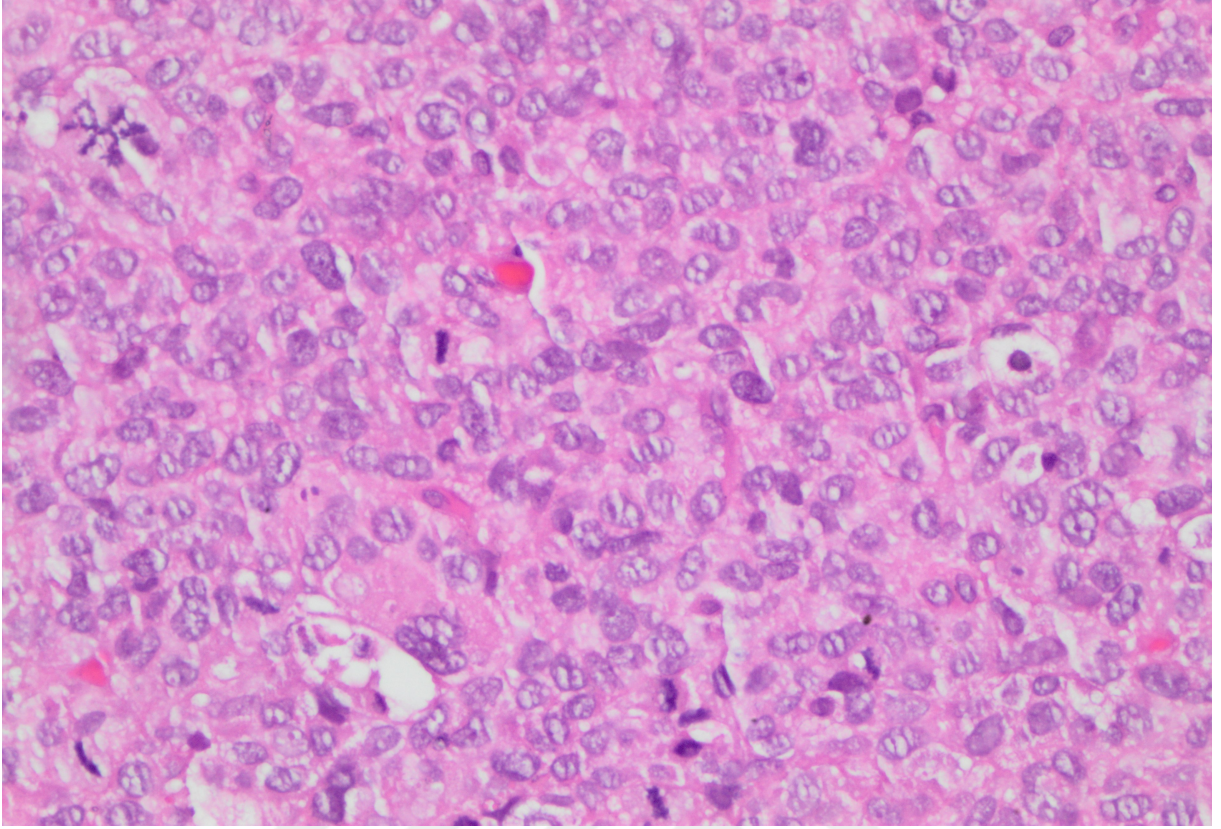
#### 4.5.6. Mikroskopik Bulgular

Uterin seröz karsinom atrofik endometrium zemininde veya endometrial polip içerisinde köken alır<sup>12</sup>. Mikroskopik olarak; olguların büyük kısmı kompleks papiller ve/veya glandüler arkitektürel özelliktedir. Glandüler yapılar uzamıştır ve düzensiz, yarık benzeri boşluklar oluşturmuşlardır. Glandüler yapıların daha yuvarlak halde olduğu, endometrioid karsinom

benzeri histomorfoloji veya solid büyüme paterni de görülebilir. Tümör hücreleri belirgin nükleer pleomorfizm, nükleol belirginliği ve sık mitoz ile karakterizedir. Multinükleasyon ve psammomatöz kalsifikasyonlar görülebilir. Miyoinvaziv tümörlerde sıklıkla lenfovasküler invazyon görülür. İntraepitelyal tümörler invazyon yapmaksızın uzak metastazlar yapabilirler<sup>13,14</sup>. Bazı karsinomlar, uterin mikst karsinomunun bir parçası olabilir.



**Şekil 6: Tümörün mikroskopik görüntüsü-1 (H&E, 10x)**



**Şekil 7: Tümörün mikroskopik görüntüsü-2 (H&E, 40x)**

#### **4.5.7. İmmünohistokimyasal Bulgular**

İmmünohistokimyasal olarak neredeyse her zaman p53 mutantırlar. p16, IMP3 ve HMGA2, PAX8, PANCK, CK7 ile diffüz immünoekspresyon görülür. CK20 ile immünoekspresyon görülmez. Uterin seröz karsinomlarda, negatifliği daha ön planda olmakla birlikte, ER/PR ile olguların yaklaşık %50' sinde, WT-1 ile yaklaşık %30' unda fokal immünoekspresyon görülebilir. Olguların bir kısmında izlenen HER2 (ErbB2) ekspresyon artışı ve hedefe yönelik tedavi seçenekleri literatürde güncel bir konu olarak tartışılmaktadır. Olguların büyük çoğunluğunda MMR proteinlerinin immünoekspresyonu korunmuş olsa da %10' a kadar olguda MMR proteinlerinden en az birinin immünoekspresyon kaybının olabileceği bildirilmiştir<sup>12,15</sup>. 3. dereceli endometrioid karsinomların aksine PTEN,  $\beta$ -katenin ve ARID1A'nın aberran immünoekspresyonu nadirdir.

#### **4.5.8. Tedavi**

Uterin seröz karsinomu tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve/veya radyoterapi yer almaktadır<sup>6</sup>. Standart tedavi olarak, total abdominal histerektomi+bilateral salpingooforektomi (TAH+BSO)

ve devamında taksan+platin bazlı kemoterapi kabul edilmektedir. Standart tedavide sağkalım oranlarının düşük olması araştırmacıları farklı tedavi seçenekleri bulmaya yönlendirmektedir<sup>43</sup>. Alternatif tedavi oluşturabilmek amacıyla, hedefe yönelik ajanlarla (anti PD-1, anti PDL-1, PARP ve PIK inhibitörleri gibi) çok sayıda faz 2 ve faz 3 çalışma devam etmektedir. Sonuçlanan bir randomize faz 2 çalışmasında HER2 pozitif uterin seröz karsinomu olgularına standart kemoterapötik kombinasyonun yanı sıra *Trastuzumab* eklenmesinin progresyonsuz ve genel sağ kalım oranlarını yükselttiği gösterilmiştir<sup>44</sup>. Metastazı olan veya cerrahi operasyona uygun olmayan, farklı maligniteleri olan hastalarda yapılan başka bir faz 2 çalışmasında ise Trastuzumab tedavisinin progresyonsuz ve genel sağ kalım oranlarını yükselttiğini, en büyük artışın immünohistokimyasal olarak HER2 skoru 3+ olan jinekolojik kanser olgularında sağlandığını ortaya konmuştur<sup>45</sup>.

#### **4.5.9. Prognoz**

Diğer endometrial kanserlere kıyasla daha kötü prognoza sahiptir. 5 yıllık sağkalım; %50'den az miyometriyal invazyon tümörlerde %80, %50'den fazla miyometriyal invazyon olan tümörlerde %66, FIGO evrelemesine göre evre 1 ve 2 tümörlerde %74, evre 3 ve 4 tümörlerde %33 olarak bildirilmektedir<sup>46</sup>.

#### **4.6. HER2**

HER2 (ERBB2), tirozin kinaz aktivitesi olan, epidermal büyüme faktörü (EGFR) ailesine ait bir transmembran proteindir. Bu ailede EGFR (HER1, ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3), HER4 (ErbB4) yer almaktadır. HER2 proteinini kodlayan gen 17. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır (17q12)<sup>47</sup>. Ligand bağlanması ile birlikte reseptörler dimerize olur, proteinin intraselüler kısmı fosforile olur ve proliferasyon, farklılaşma ve programlı hücre ölümünü önleme gibi görevlerde yer alır<sup>16</sup>. HER2'nin amplifiye olması ve HER2 ekspresyon artışı, proliferasyon artışına neden olur<sup>17</sup>.

HER2 amplifikasyonunun meme, mide, özofagus, over ve daha birçok organda kanser gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir<sup>18-20</sup>. Özellikle meme ve mide karsinomları, HER2 amplifikasyonu açısından uzun süreden beri, rutin olarak değerlendirilmektedir<sup>21,22</sup>. Hem meme hem de mide için HER2 değerlendirilmesi açısından fikir birliği sağlanmış değerlendirme

kriterleri bulunmasına rağmen endometrial tümörlerde henüz bulunmamaktadır<sup>22,48,49</sup>. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* ve *Collage of American Pathologists (CAP)* 2024 yılı içerisinde yaptıkları güncelleme ile; tüm uterin seröz karsinomlarda, karsinosarkomlarda ve histolojik tipine bakılmaksızın bütün p53-mutant endometrial karsinomlarda HER2 değerlendirilmesini önermişlerdir<sup>50,51</sup>. Bu güncelleme sonrası endometrial tümörlerde HER2 ile ilişkili çalışmaların artması beklenmektedir.

#### **4.6.1. Uterin Seröz Karsinomlar ve HER2 İlişkisi**

Uterin seröz karsinomlarda HER2' ye yönelik çalışmalar 1994 yılında Khalifa ve arkadaşları ile başlamıştır<sup>52</sup>. Geçen sürede ise çok sayıda immünohistokimyasal, in-situ hibridizasyon (ISH) ve yeni nesil sekanslama (NGS) yöntemleriyle çalışma bildirilmiştir. İmmünohistokimyasal olarak %14 ile %80 arası oranlarda ekspresyon artışı, in-situ hibridizasyon ile ise %14 ile %47 arası oranlarda amplifikasyon bildirilmiştir<sup>53-57</sup>. Oranlardaki farklılığın yüksek olmasının sebepleri arasında; çalışmalardaki olgu sayısının kısıtlılığı, dahil edilme kriterlerinin (farklı histolojik kriterler dahil olmak üzere), metodolojinin ve skorlama sistemlerinin farklılığı sayılabilir<sup>58</sup>.

#### **4.6.2. Pozitiflik Kriterleri**

CAP; Fader ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları faz 2 çalışmadaki pozitiflik kriterlerinin kullanılmasını önermektedir<sup>44,51</sup>.

CAP, İmmünohistokimya ile HER2 Değerlendirme Kriterleri	
Sonuç	Kriter
Negatif (Skor: 0)	Boyanma izlenmedi
Negatif (Skor: 1)	Herhangi bir miktardaki hücrede, inkomplet, zayıf membranöz boyanma VEYA %10'dan az tümör hücresinde zayıf komplet membranöz boyanma
Şüpheli (Skor: 2)* (Aynı örnekte in-situ hibridizasyon testi uygulanması gerekir.)	%30 veya daha az tümör hücresinde yoğun, komplet veya bazolateral/lateral boyanma VEYA %10 veya daha fazla tümör hücresinde zayıf-orta boyanma
Pozitif (Skor: 3)	%30'dan fazla tümör hücresinde kuvvetli, komplet veya bazolateral/lateral boyanma

**Tablo 3: CAP immünohistokimya ile HER2 değerlendirme kriterleri**

CAP, İn-Situ Hibridizasyon ile HER2 Değerlendirme Kriterleri	
Sonuç	Kriter
Negatif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2/CEP17 oranı 2,0'dan az VE</li> <li>- Nükleus başına ortalama HER2 sinyal sayısı 6'dan az</li> </ul>
Pozitif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2/CEP17 oranı 2,0 veya daha fazla VEYA</li> <li>- HER2/CEP17 oranı 2,0'dan az ve nükleus başına ortalama HER2 sinyal sayısı 6 veya daha fazla</li> </ul>

**Tablo 4: CAP in-situ hibridizasyon ile HER2 değerlendirme kriterleri**

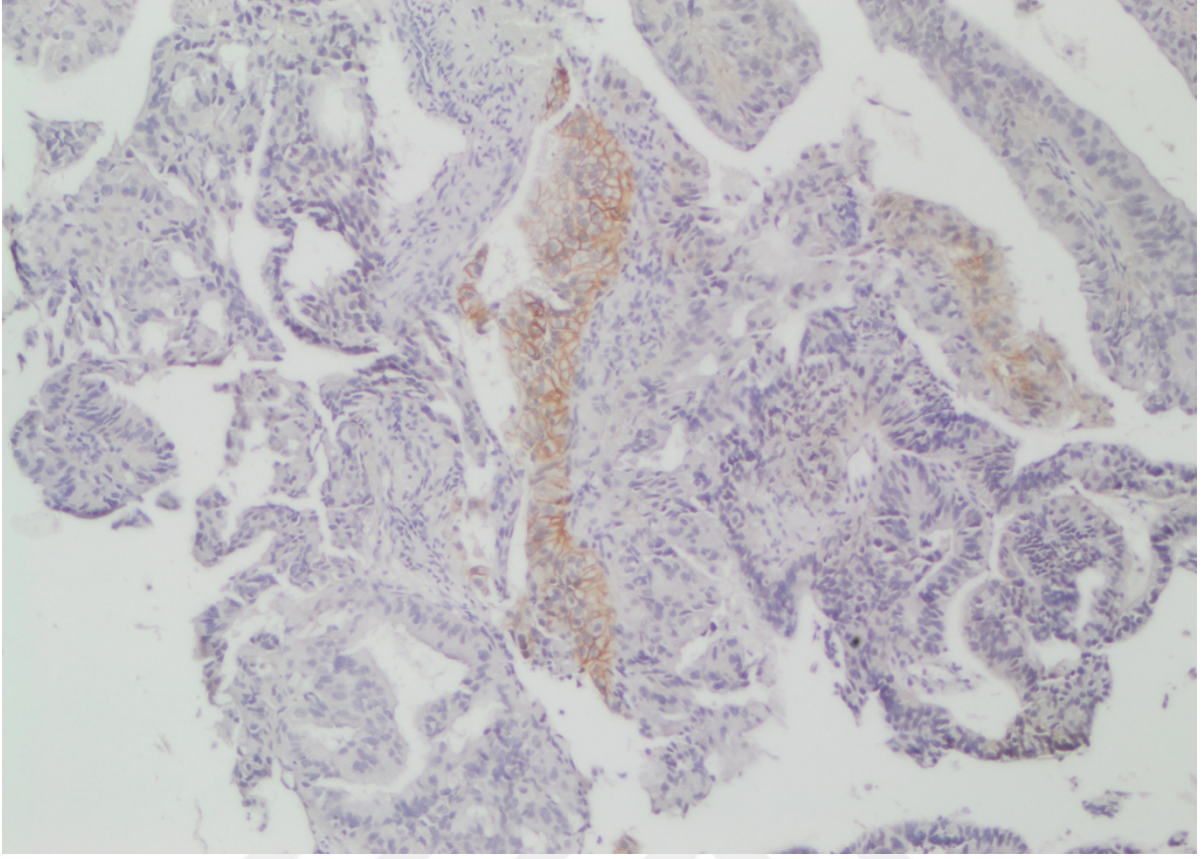
Hali hazırda 3 tane HER2 hedefli klinik araştırma devam etmekte olup 3'ünde de birbirinden farklı HER2 pozitiflik kriterleri belirlenmiştir. İlki; faz 2 çalışması olup pozitiflik kriteri, immünohistokimyasal olarak 2+ ve 3+ olguların FISH ile doğrulanması şeklindedir (clinicaltrials.gov kodu: NCT02491099). İkincisi; faz 2 ve faz 3 çalışması olup pozitiflik kriteri, immünohistokimyasal olarak 3+ veya in-situ hibridizasyon ile amplifikasyonu ortaya konulmuş 2+ olgular şeklindedir (clinicaltrials.gov kodu: NCT05256225). Üçüncüsü; faz 1 çalışması olup pozitiflik kriteri, immünohistokimyasal olarak 1+, 2+ ve 3+ olguların amplifikasyonlarının in-situ hibridizasyon veya yeni nesil dizileme ile ortaya konması şeklindedir (clinicaltrials.gov kodu: NCT04585958).

#### **4.6.3. HER2 Pozitifliğinin Prognoz ile İlişkisi**

Uterin seröz karsinomlarda HER2 pozitifliğinin prognoz ile ilişkisi 2000' li yılların başından beri araştırılan bir konudur. Literatürde HER2 pozitifliğinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılan çalışmalar olduğu gibi prognoz ile ilişkili bulunmayan çalışmalar da mevcuttur<sup>59-63</sup>. Bu konuda fikir birliği sağlanamamıştır.

#### **4.6.4. İntratümöral Heterojenite**

İnatümöral heterojenite, aynı tümör içerisindeki hücre popülasyonlarının farklı moleküler ve fenotipik profilde olması olarak tanımlanmaktadır<sup>23</sup>. HER2 pozitifliği açısından intratümöral heterojenite, meme kanserlerinde seyrek görülebiliyor olsa da mide ve uterin seröz karsinomlarda daha sıklıkla karşılaşılan bir durumdur<sup>24,25</sup>. Bazı araştırmacılar uterin seröz karsinomlarda HER2 açısından intratümöral heterojeniteyi, %5'den fazla tümör hücresinin immünohistokimyasal olarak 2'den daha fazla şiddette ekspresyon farklılığı göstermesi olarak tanımlamışlardır<sup>11</sup>. Buna göre; %5'den fazla tümör hücresinin 0 ve 2+, 0 ve 3+, 1+ ve 3+ olarak skorlanması intratümöral heterojenite olarak kabul edilmiştir. İntratümöral heterojenitenin %97'ye varan oranlarda tespit edildiği bildirilmiştir<sup>64</sup>.



**Şekil 8: HER2 immünohistokimya ile intratümöral heterojenite (HER2, 10x)**

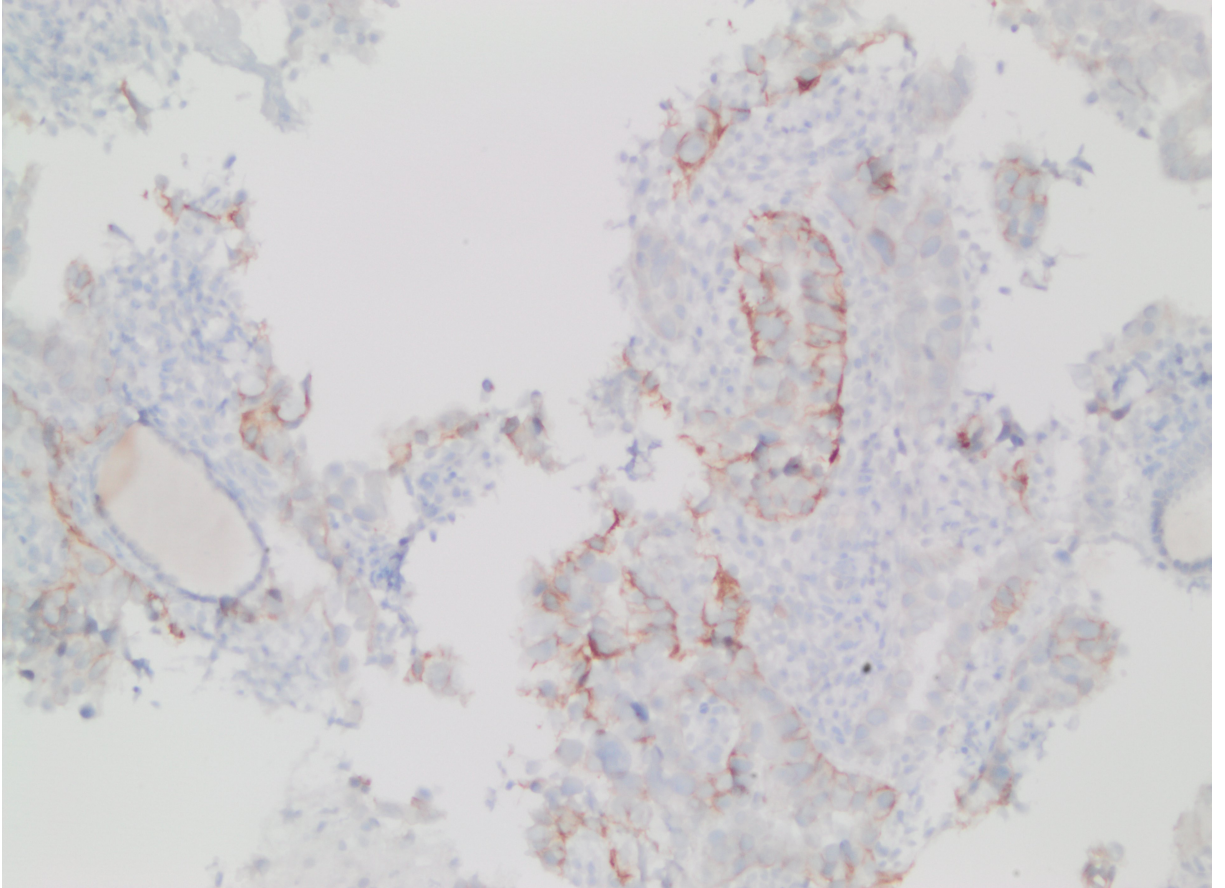
Yüksek oranda intratümöral heterojeniteye rastlanması, uterin seröz karsinomlarda HER2 değerlendirmesi açısından optimal biyopsi materyali konusunu gündeme getirmektedir. Teknik açıdan; rezeksiyon örneğinde uterusun tek bir alanındaki geniş doku parçası değerlendirilir. Küretaj örneği ise uterin kavitenin tümüyle kürete edilmesi ile elde edilir ve endometriyumun farklı alanlarını temsil eden doku parçaları mevcuttur<sup>65</sup>. Bu konuda yapılmış bir çalışma HER2 pozitifliği açısından, küretaj ve rezeksiyon materyalleri arasında %84 oranında konkordans olduğunu bildirmektedir<sup>66</sup>.

Teknik açıdan; rezeksiyon örneğinde uterusun tek bir alanındaki geniş doku parçası değerlendirilir. Küretaj örneği ise uterin kavitenin tümüyle kürete edilmesi ile elde edilir ve endometriyumun farklı alanlarını temsil eden doku parçaları mevcuttur<sup>65</sup>.

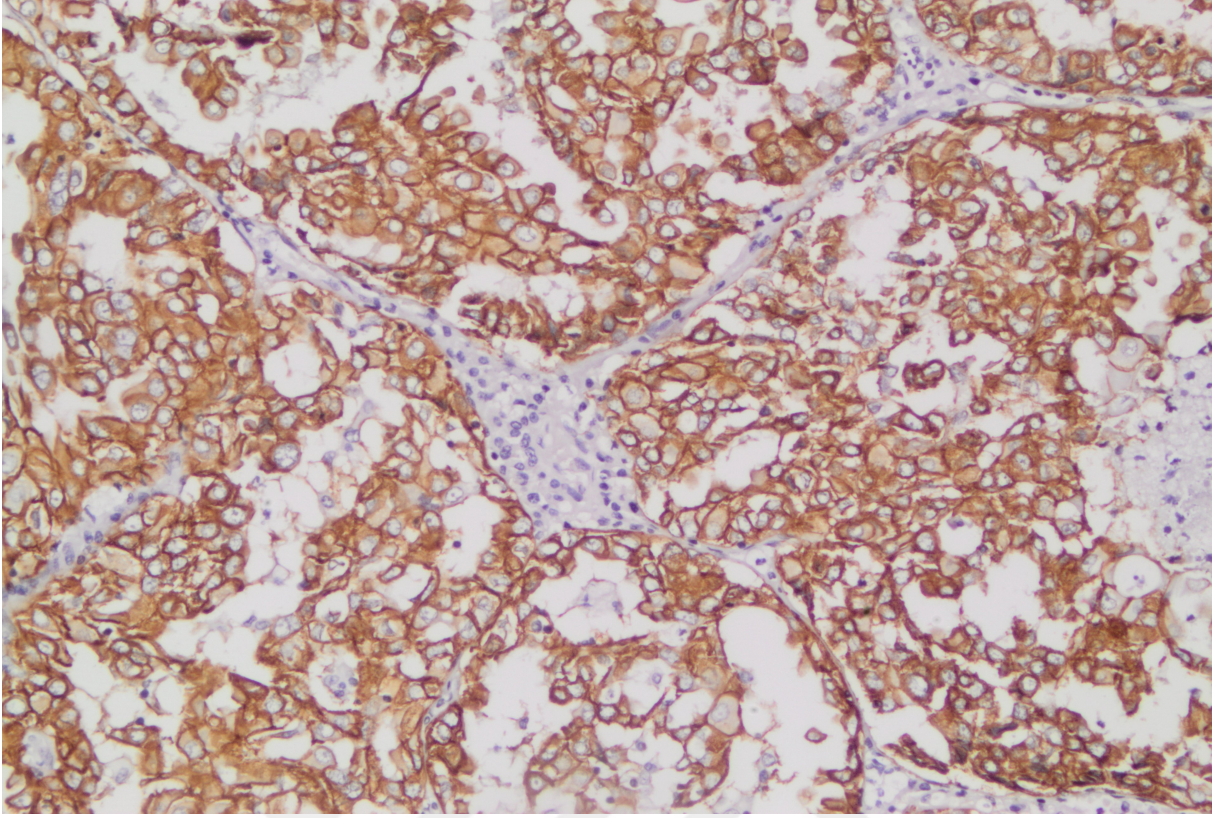
CAP, uterin neoplaziler açısından 2024'ün aralık ayında güncellediği kılavuzda; olası bir HER2 pozitifliğini yakalayabilmek amacıyla mevcut bütün biyopsi çeşitlerinde (küretaj/rezeksiyon/metastaz alanı) HER2 değerlendirilmesini önermektedir<sup>51</sup>.

#### 4.6.5. İmmünekspresyon Paterni

HER2 pozitif uterin seröz karsinomu olgularının yaklaşık %75'inde, bazolateral/lateral membranda immünekspresyonun görüldüğü, apikal membranda immünekspresyonun izlenmediği patern görülmüştür<sup>55,67,68</sup>. Bu patern, mide adenokarsinomlarında sık görülürken meme karsinomlarında nadirdir<sup>21,22</sup>. Uterin seröz karsinomlarda komplet immünekspresyon da görülebilmekle birlikte bazolateral/lateral paterne göre daha seyrekdir<sup>55,67,68</sup>.



**Şekil 9: Bazolateral/lateral boyanma paterni (HER2, 20x)**



**Şekil 10: Komplet boyanma paterni (HER2, 20x)**

#### **4.6.6. İn-Situ Hibridizasyon**

İn-situ hibridizasyon yöntemleri ile HER2 pozitifliği açısından fikir birliği sağlanmış pozitiflik kriterleri bulunmamaktadır. CAP, meme kanserlerinde olduğu gibi, immünohistokimyasal olarak 2+ olguların floresan in-situ hibridizasyon ile değerlendirilmesini önermektedir. Pozitiflik kriteri olarak; HER2/CEP17 oranının 2.0'dan yüksek olması veya HER2/CEP17 oranının 2.0'dan düşükken ortalama HER2 kopya sayısının nükleus başına 6 veya daha fazla olması olarak belirlenmiştir<sup>51</sup>.

Uterin seröz karsinomlarda HER2 pozitifliği değerlendirme açısından altın standart sayılabilecek bir yöntem bulunmamaktadır. İmmünohistokimya ve in-situ hibridizasyon çalışmaları arasında %75 ile %98,9 oranında konkordans bildirilmektedir. Bu varyasyonun sebebinin HER2 değerlendirilmesi için standardize hale getirilmiş bir kılavuz eksikliği olduğu düşünülmektedir<sup>49,68,69</sup>.

Teknik ve/veya mali sebepler nedeniyle her olguya in-situ hibridizasyon çalışması yapılamaması, bazı HER2 pozitif olguların ortaya konulamaması sorununu gündeme getirmektedir. Bir çalışmada immünohistokimyasal olarak 0 veya 1+ olarak skorlanmış ve negatif olarak değerlendirilmiş olguların %14'ünde floresan in-situ hibridizasyon ile HER2 amplifikasyonu saptanmıştır. Bu sebepten dolayı bazı araştırmacılar uterin seröz karsinomlarda rutin şekilde hem immünohistokimyasal olarak hem de in-situ hibridizasyon ile HER2 değerlendirilmesini önermektedirler<sup>46,49</sup>.

Kromojen in-situ hibridizasyon ve silver in-situ hibridizasyon ile yapılmış çok sınırlı sayıda çalışma mevcut olsa da floresan in-situ hibridizasyon ile yüksek konkordans bildirilmektedir<sup>69,70</sup>

Işık mikroskopunda ve daha geniş alanda değerlendirmeye imkan sağladığı için, uterin seröz karsinomlarda yüksek oranda görülen intratümöral heterojenite göz önünde bulundurulduğunda, silver in-situ hibridizasyonun, floresan in-situ hibridizasyona göre daha üstün olabileceğini düşünen araştırmacılar vardır<sup>55</sup>.

#### **4.6.7. Gen Sekanslama**

HER2 amplifikasyonunun yeni nesil dizileme gibi moleküler gen sekanslama yöntemleriyle araştırıldığı çalışmalar bildirilmeye başlanmıştır. Mevcut az sayıdaki çalışma, HER2 amplifikasyonu açısından immünohistokimya ve in-situ hibridizasyona göre daha yüksek spesifiteye ancak daha düşük sensitiviteye sahip olduğunu göstermektedir<sup>69,71</sup>

#### **4.7. Tümör İnfiltrate Eden Lenfositler**

Stroma, immün sistem hücreleri, sinirler ve damarlar; patologlar tarafından tümör mikroçevresine ait elemanlar olarak tanımlanmaktadır ve bu elemanların tümörün davranışı, prognozu ile tedaviye yanıtı hakkında fikir verdiğini düşünmektedirler. Tümörlerdeki farklı yapıdaki proteinlerden ötürü tümörlerin antijenik kabul edildiği ve immün yanıtın aktive olduğu bilinmektedir<sup>72,73</sup>. Son yıllarda yapılan çalışmalar; immün yanıtın, birçok malignitede prediktif ve prognostik önemi olduğunu göstermiştir. Bu malignitelerin en önemlileri arasında; melanom, baş ve boyun, meme, over, kolorektal, böbrek, prostat, akciğer ve ürotelyal tümörler sayılabilir<sup>26</sup>. İmmün yanıtın, immünoterapi etkinliği açısından da belirleyici olması sebebiyle, bazı araştırmacılar biyopsilerin, tümör infiltrate eden lenfositler (TİL) açısından, rutin olarak değerlendirilmesi ve raporlanması gerektiğini savunmaktadırlar<sup>27,28</sup>.

Gözlemciler arası uyumsuzluğu azaltmak ve tüm tümörlerde TİL değerlendirmesini standardize hale getirmek amacıyla *International Immuno-Oncology Biomarker Working Group*, TİL değerlendirme kılavuzu yayımlamıştır<sup>74,75</sup>.

Akciğer ve overin epitelyal maligniteleri gibi bazı tümörlerde yüksek oranda tümör infiltrate eden lenfosit varlığının, daha iyi sağkalımla ve immünoterapiye daha yüksek yanıt ile ilişkili olduğu bilinmektedir<sup>76-79</sup>. TİL'lerin uterus malignitelerindeki önemi ise henüz belirsizdir<sup>1</sup>. Bu konudaki çalışmaların sonuçları arasında bazı farklılıklar olsa da genel görüş; CD8+ T hücrelerin iyi prognoz ile, tümör ilişkili makrofajlar ve FOXP3+ regülatör T hücreleri kötü prognoz ile ilişkili olduğu şeklindedir<sup>80-83</sup>

#### **4.7.1. Endometrial Tümörler ve TİL İlişkisi**

Çalışmalar, diğer birçok tümörle benzer şekilde, endometrioid karsinomlarda da TİL açısından zengin tümörlerin daha iyi prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>84,85</sup>. Yakın dönemde yapılan çalışmalar POLE mutant endometrial tümörlerde immün yanıtın daha fazla olduğu ve bu tümörlerin immünoterapi seçeneği açısından umut verici olduğunu göstermiştir.<sup>86-88</sup> Benzer şekilde mikrosatellit instabil tümörlerde de TİL yanıtı yüksek bulunmuştur<sup>89-92</sup>. Ancak mismatch repair proteinlerinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesinin güvenilir ve geniş kesim tarafından kabul edilmiş olması sebebiyle TİL değerlendirmesine olan ilgi azalmıştır<sup>75</sup>.

#### **4.7.2. Uterin Seröz Karsinomlar ve TİL İlişkisi**

Endometrioid karsinomların aksine uterin seröz karsinomlarda TİL ile ilgili çalışmalar son derece kısıtlıdır.

2023 yılına ait bir çalışmada; CD3+ ve CD4+ T lenfositten zengin uterin seröz karsinomların yüksek genomik instabilite skoruna sahip olduğu ve bunun da daha uzun progresyonsuz ve genel sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir<sup>1</sup>. 2024 yılına ait bir çalışmada; HER2 pozitif uterin seröz karsinomu olgularında intratümöral ve stromal alanda CD20+ B TİL ve CD8+ T TİL anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CD4+ T TİL ve CD68+ histiyosit arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır<sup>59</sup>.

## **5. GEREÇ ve YÖNTEM**

### **5.1. Olgu Seçimi**

Çalışmamız için 01.01.2012 – 31.11.2024 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi (MÜPEAH) Tıbbi Patoloji Laboratuvarı'nda uterin seröz karsinom tanısı alan 79 farklı hastaya ait 103 olgu seçilmiş; dışlama kriterleri sonrası 64 farklı hastaya ait 87 olgu çalışma kapsamına alınmıştır (Bkz. 5.1.2.).

#### **5.1.1. Dahil Etme Kriterleri**

Laboratuvarımız tarafından uterin seröz karsinomu tanısı verilen, klinik takipleri bulunan, hematoksilen-eozin ve immünhistokimya lamları ile parafin blokları mevcut olan, yapılması planlanan ek çalışmalar için parafin bloklarında yeterli doku bulunan olgular çalışmamıza dahil edilmiştir.

#### **5.1.2. Dışlama Kriterleri**

Laboratuvarımız tarafından uterin seröz karsinomu tanısı verilmiş olgulardan; farklı tümör komponenti bulunanlar (ör. berrak hücreli karsinom), H&E ve/veya immünhistokimyasal inceleme lamları arşivimizde bulunmayanlar, parafin bloğu olmayan veya parafin bloğunda yeterli doku bulunmayan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Dahil etme ve dışlama kriterleri sonucunda 64 farklı hastaya ait 87 olgu çalışma kapsamına alınmıştır.

#### **5.1.3. Klinik ve Histopatolojik Veriler**

Olgulara ait H&E ve immünhistokimyasal çalışmalara ait parafin blok ve lamlar MÜPEAH Tıbbi Patoloji Laboratuvarı arşivinden çıkarılmıştır. Demografik veriler, uygulanan cerrahi metod, rezidü, nüks ve metastaz durumu ile ilgili bilgiler hastane bilgi yönetim sisteminden elde edilmiştir. Sağkalım bilgilerine T.C. Sağlık Bakanlığı, Ölüm Bildirim Sistemi (ÖBS) üzerinden erişilmiştir.

### **5.2. Etik Kurul Onayı**

Çalışmamız T.C. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu tarafından 25.01.2024/06 tarih ve sayısı ile onaylanmıştır. (Bkz : Ek-1)

## 5.3. Yöntem

### 5.3.1. İmmünohistokimya

Olgulara ait, tümörün en iyi temsil edildiği parafin bloklardan elde edilen kesitlere HER2 belirteci uygulanmıştır. HER2 immünohistokimyasal belirteci uygulamak için, parafin bloklarda yer alan formaldehit fikse dokulardan 2 µm kalınlığında kesitler elektrostatik yüklü lamlara alınmış ve 72°C sıcaklıkta en az 1 saat kurutulmuştur.

İmmünohistokimyasal çalışma işlemleri, deparafinizasyon ve antijen açığa çıkarma işlemleri de dahil olmak üzere, tamamı tam otomatik immünohistokimyasal lam boyama cihazında (*Ventana BenchMark ULTRA (Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, Amerika Birleşik Devletleri)*) gerçekleştirilmiştir.

İşlemler için; mevcut cihaza uygun, biyotinsiz, HRP multimer bazlı substrat ve 3,3'-diaminobenzidin tetrahidroklorit (DAB) kromojeni içeren hazır kit (*ultraView Universal DAB Detection Kit, Catalog Number: 760-500, Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, Amerika Birleşik Devletleri*) kullanılmıştır.

HER2 kiti olarak Ventana (*Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, Amerika Birleşik Devletleri*) HER2 4B5 klonu kullanılmıştır. 1/100 oranında dilüsyon yapılmış, 37 °C'de 60 dakika inkübe edilmiştir.

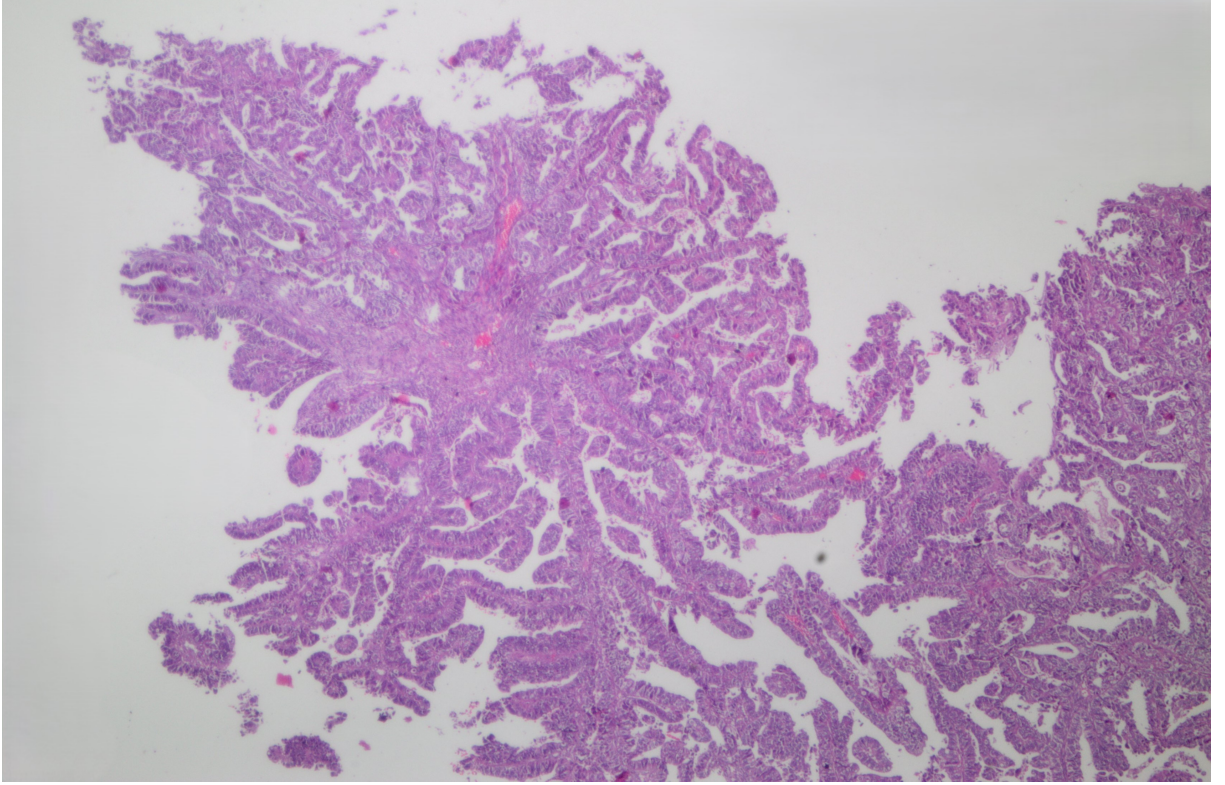
### 5.3.2 Silver İn-Situ Hibridizasyon

Deparafinize edilen lamalar ince 8, 12, 12 dakikalık inkübasyon sonrası proteaz 3 damlatılması, inkübasyon ve gümüş işaretli (silver-ISH) kromozom 17 ve HER2 probu damlatılması uygulanmıştır. Ardından inkübasyon ve silver C bir damla uygulanmış, zıt boya olarak hematoksilin damlatılmış, ardından post boya olarak Bluing Reagent damlatılmış, lamel ile lamın kapatılması şeklinde otomatize, kapalı, kalibre boyama sisteminde gerçekleştirilmiştir. Kit olarak Ventana (*Ventana Medical Systems, Tucson, Arizona, Amerika Birleşik Devletleri*) HER2 Dual ISH Probe Cocktail kullanılmıştır.

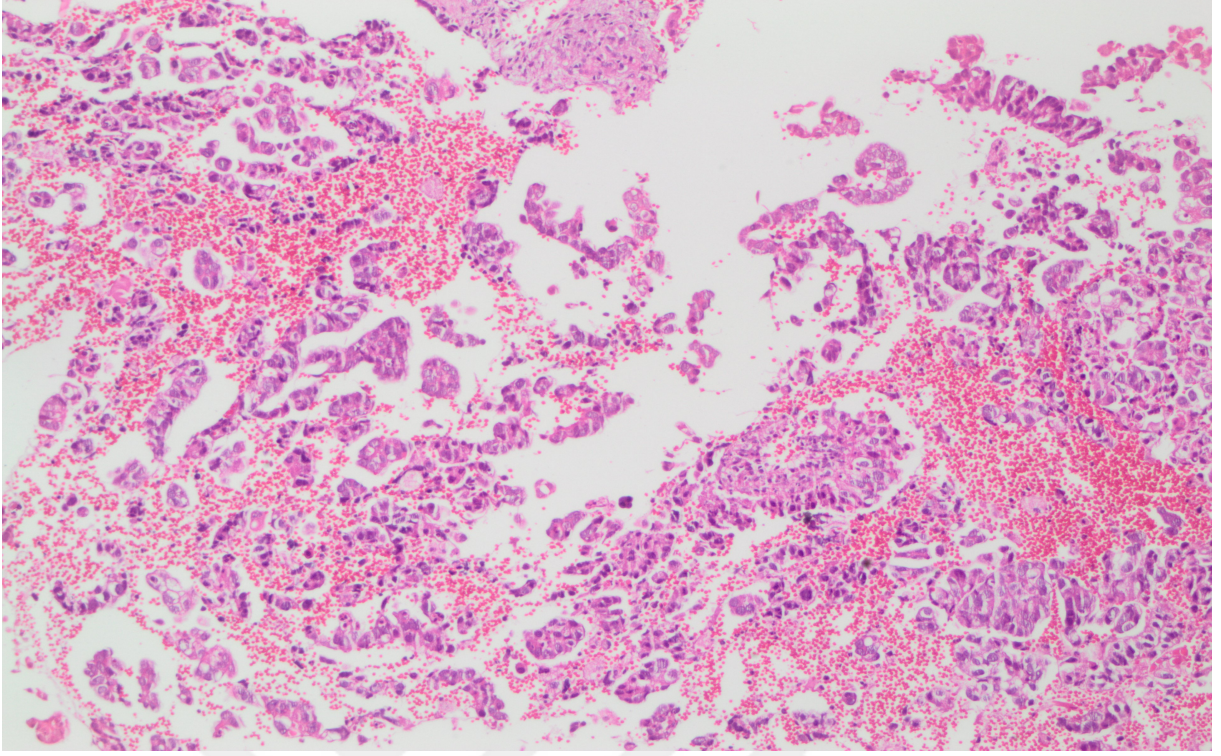
## 5.4. Değerlendirme

### 5.4.1. Histomorfolojik Değerlendirme

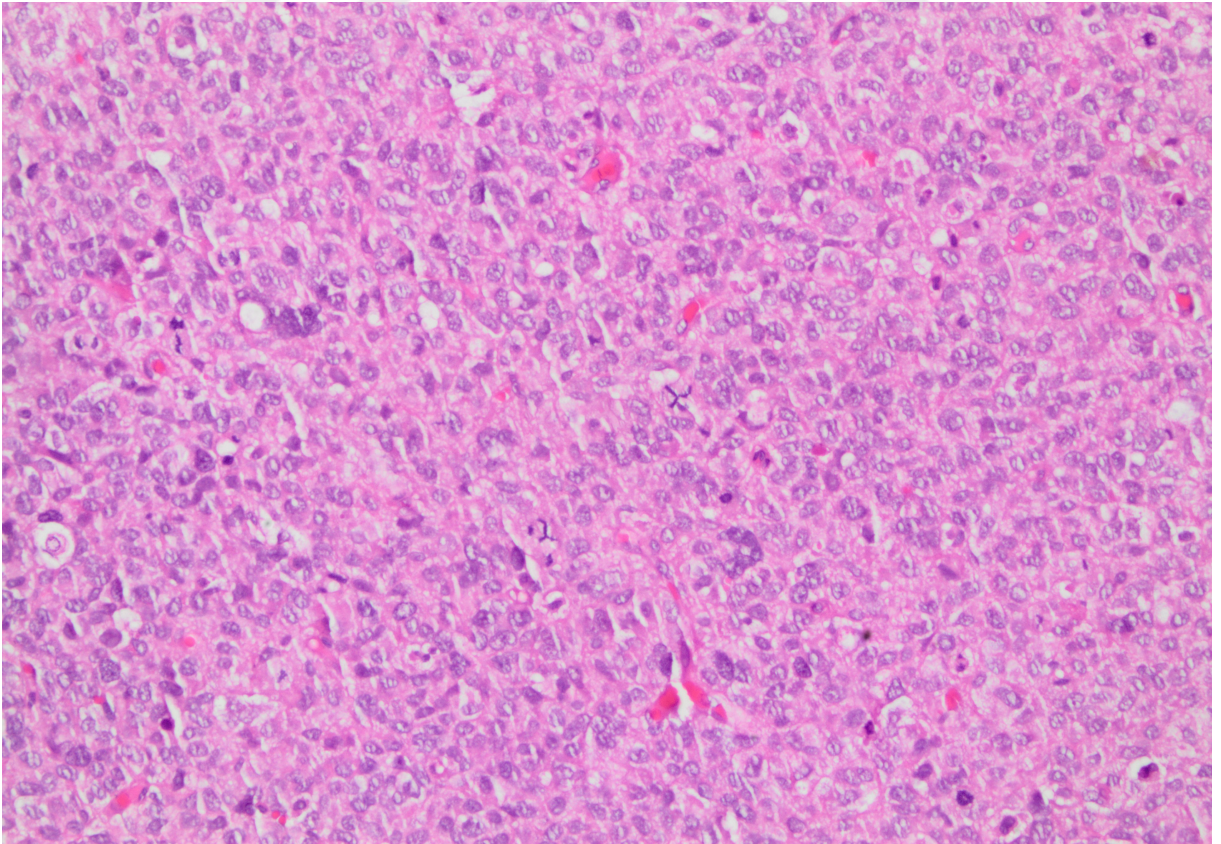
H&E boyalı lamlar, tümör paterni açısından değerlendirilmiştir. Daha objektif değerlendirme yapabilmek amacıyla histomorfolojik değerlendirme HER2'ye yönelik immünohistokimya ve in-situ hibridizasyon çalışmalarından önce yapılmıştır.



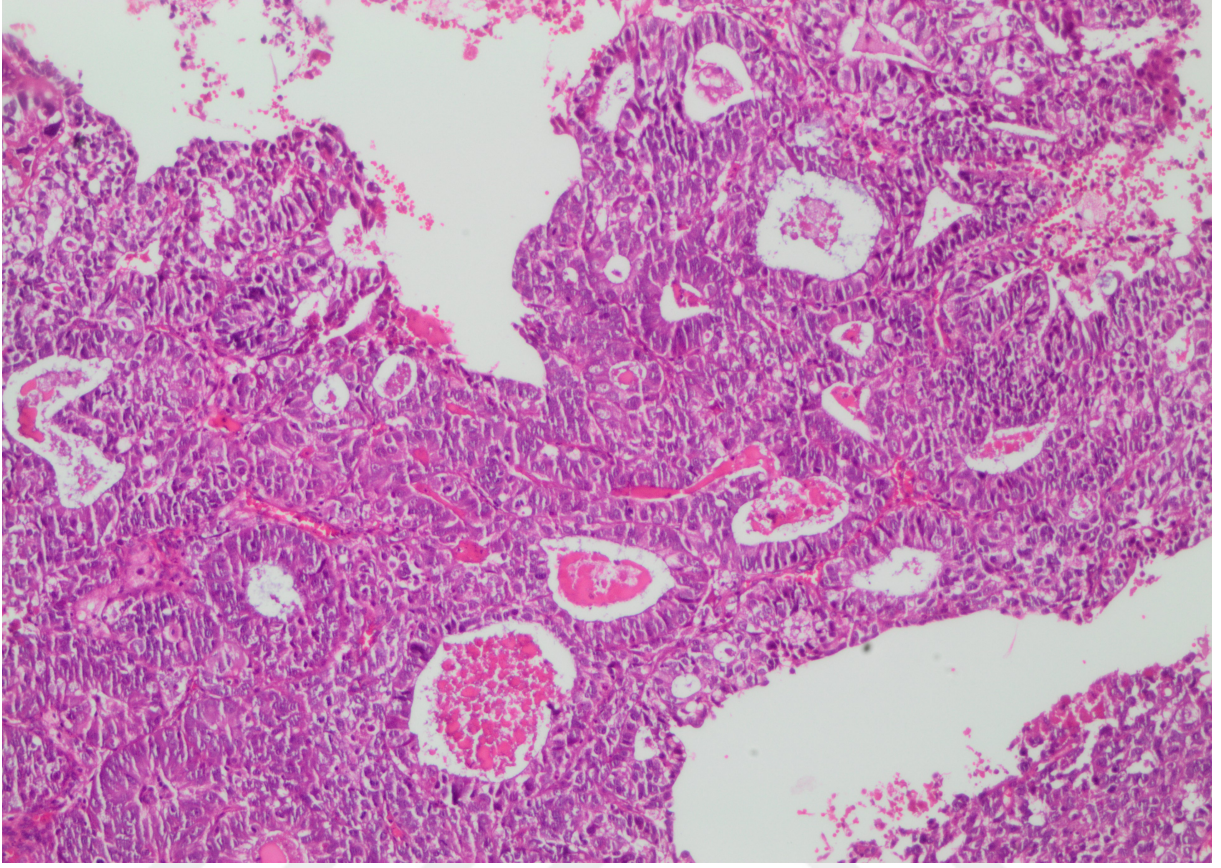
*Şekil 11: Papiller patern (H&E, 4x)*



*Şekil 12: Mikropapiller patern (H&E, 10x)*



*Şekil 13: Solid patern (H&E, 10x)*



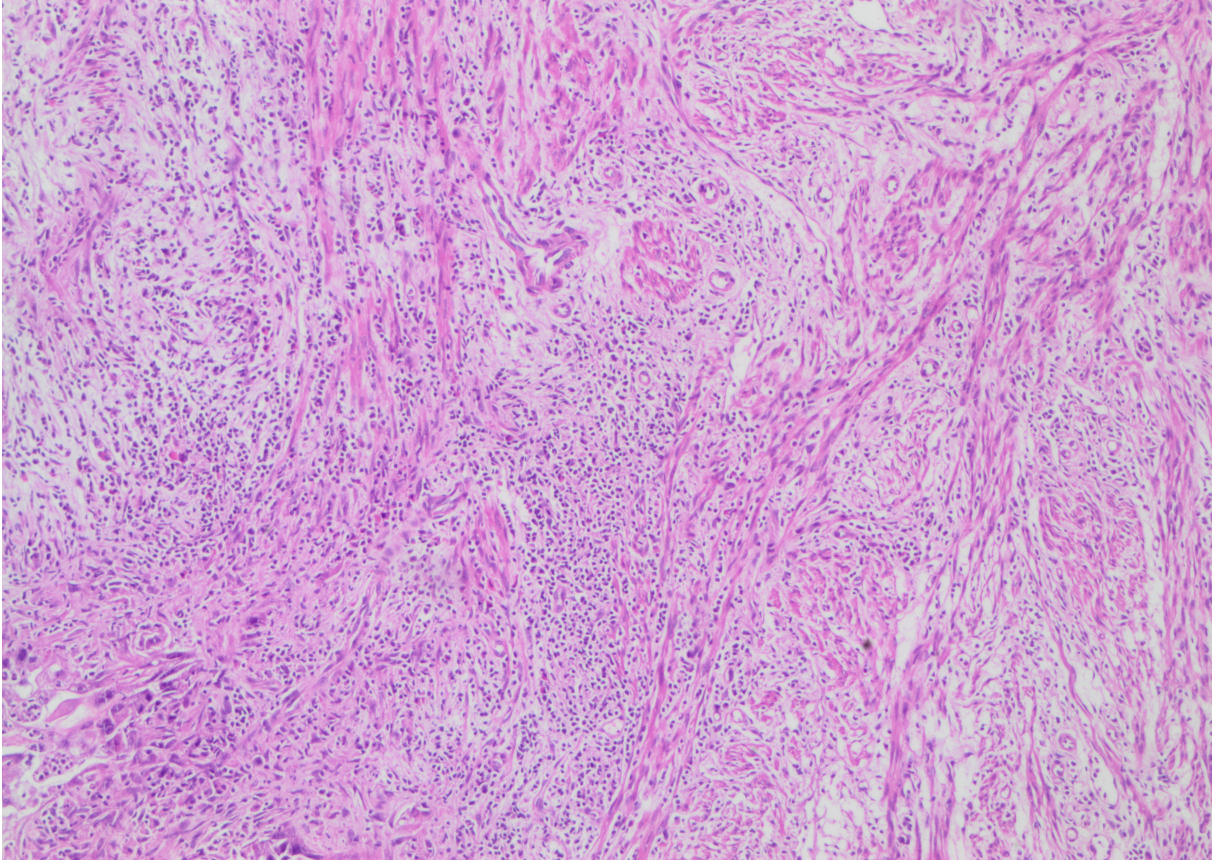
**Şekil 14: Glandüler patern (H&E, 10x)**

#### **5.4.2. TİL Değerlendirmesi**

H&E boyalı lamlarda 10x büyütmeli objektifte, 5 intratümöral alan (hem tümör santrali hem de invaziv sınırdaki) ve 5 stromal alana ortalama TİL yüzdesi verilerek, *International Immunology Biomarkers Working Group* kılavuzuna uygun olarak yapıldı<sup>74,75</sup>. Bu kılavuz; intratümöral ve stromal alanın TİL yüzdesi olarak ayrı ayrı değerlendirilmesi ve bildirilmesini, nekroz ve artefaktlı alanların dikkate alınmamasını, bütün mononükleer hücrelerin dahil edilmesi ancak polimorf nükleer hücrelerin hariç tutulmasını, tüm lama ortalama bir değer verilmesi ve özellikle TİL açısından yoğun alan aranmamasını bildirmektedir. Hiçbir tümör için eşik değer verilmemektedir<sup>74</sup>

Çalışmamızda, TİL için %20 eşik değer belirlendi ve bu değer altındaki olgular ile eşit ve üstündeki olgular diğer parametreler ile karşılaştırıldı. Daha objektif değerlendirilme

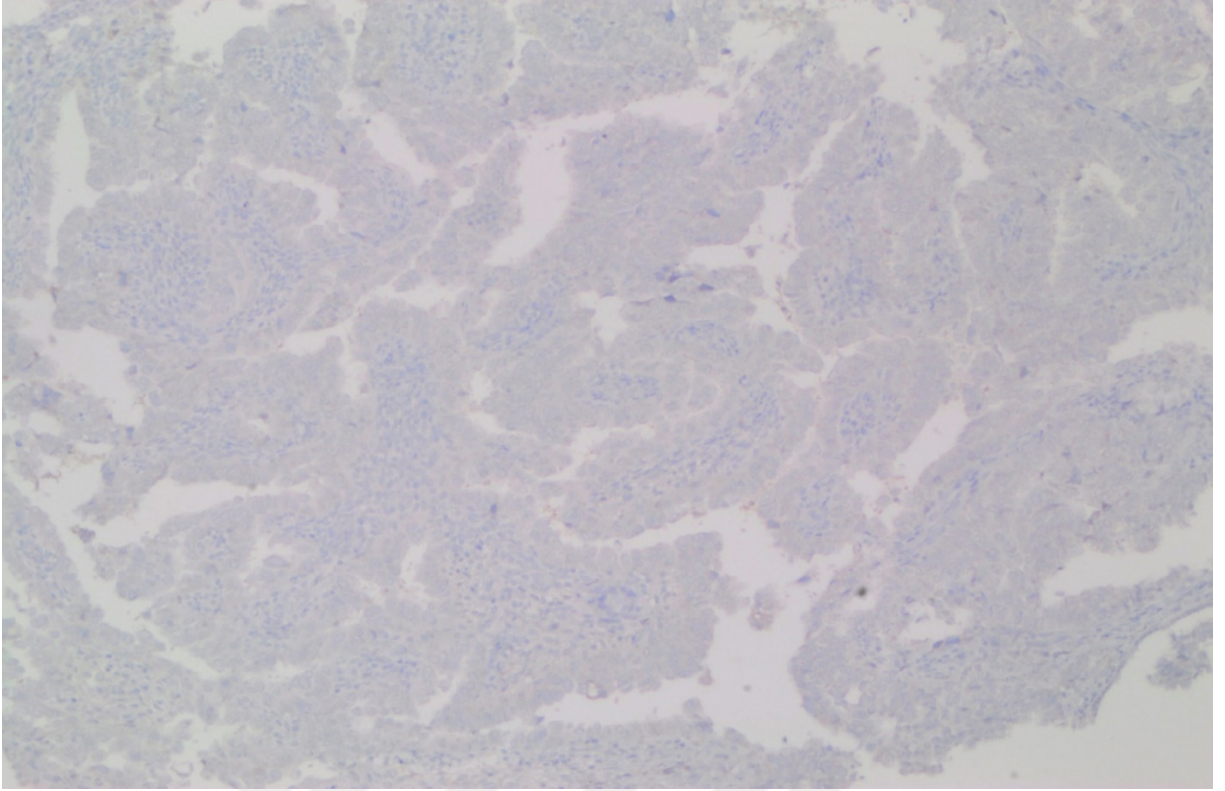
yapabilmek amacıyla TİL değeri değerlendirilmesi, HER2'ye yönelik immünohistokimya ve in-situ hibridizasyon çalışmalarından önce yapılmıştır.



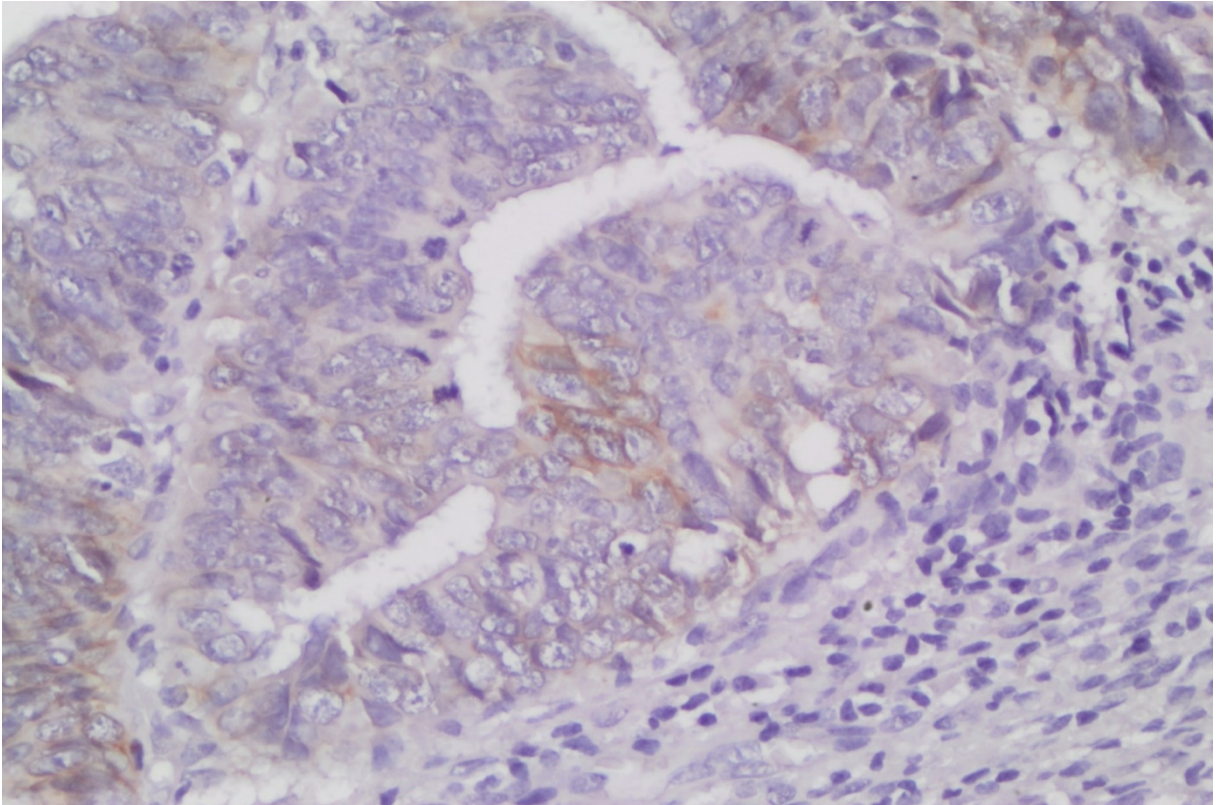
*Şekil 15: TİL oranı yüksek tümör (H&E 10x)*

#### **5.4.3. İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

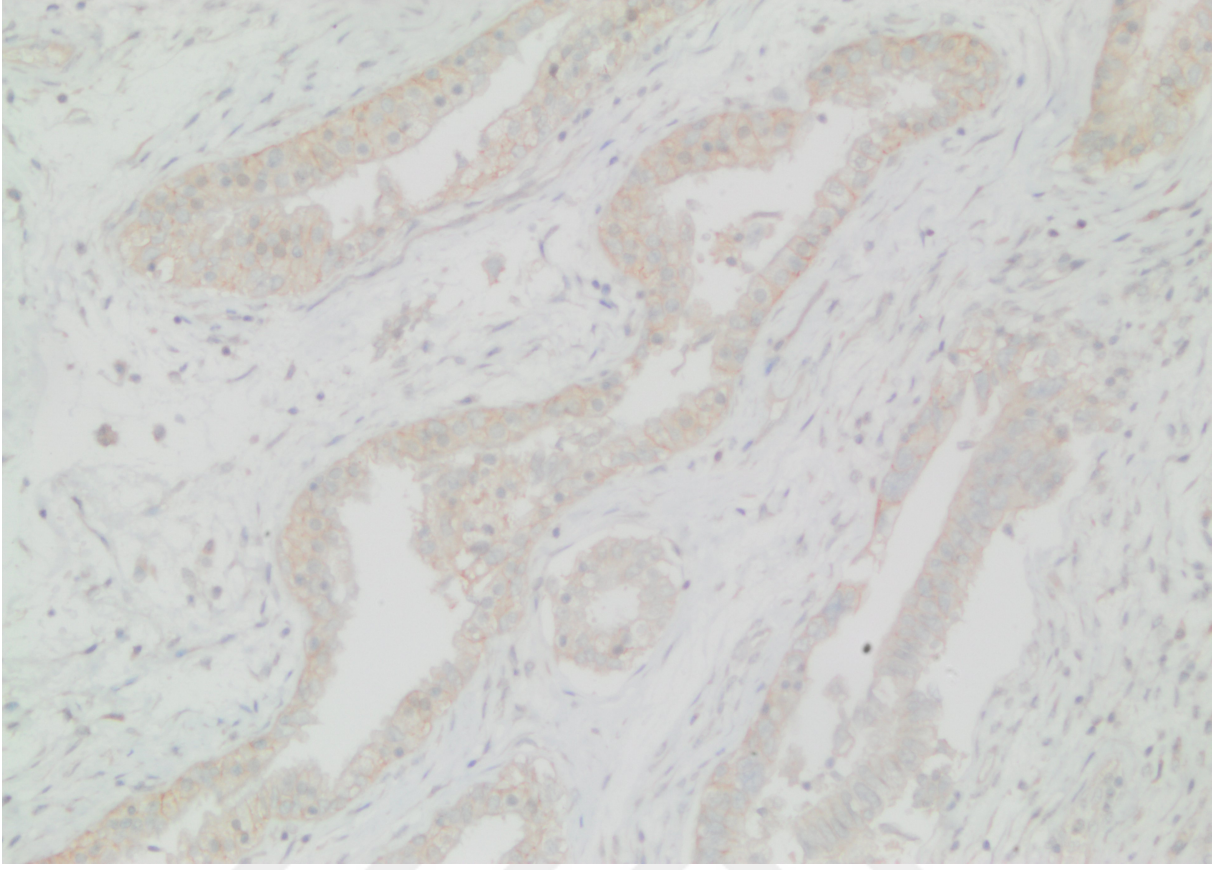
Neoplastik hücreler HER2 (cerbB2) immünohistokimya belirtecini ekspresyonu açısından değerlendirilmiştir. Bazolateral/lateral/komplet membranöz boyanma anlamlı kabul edilmiştir. CAP'in önerdiği şekilde, Fader ve arkadaşlarının faz 2 klinik çalışmasında kullanılan kriterler esas alınarak skorlama yapılmıştır<sup>44,51</sup>.



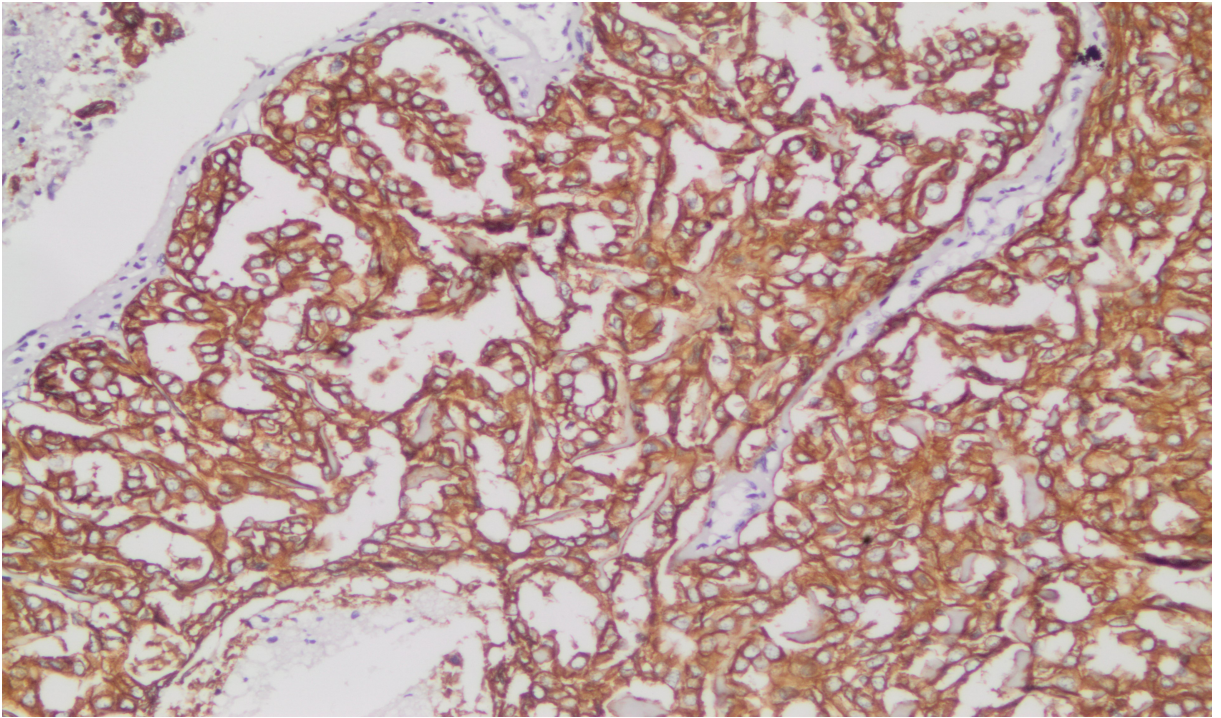
*Şekil 16: HER2 immünohistokimya, skor:0 (HER2, 10x)*



*Şekil 17: HER2 immünohistokimya, skor:1 (HER2, 20x)*



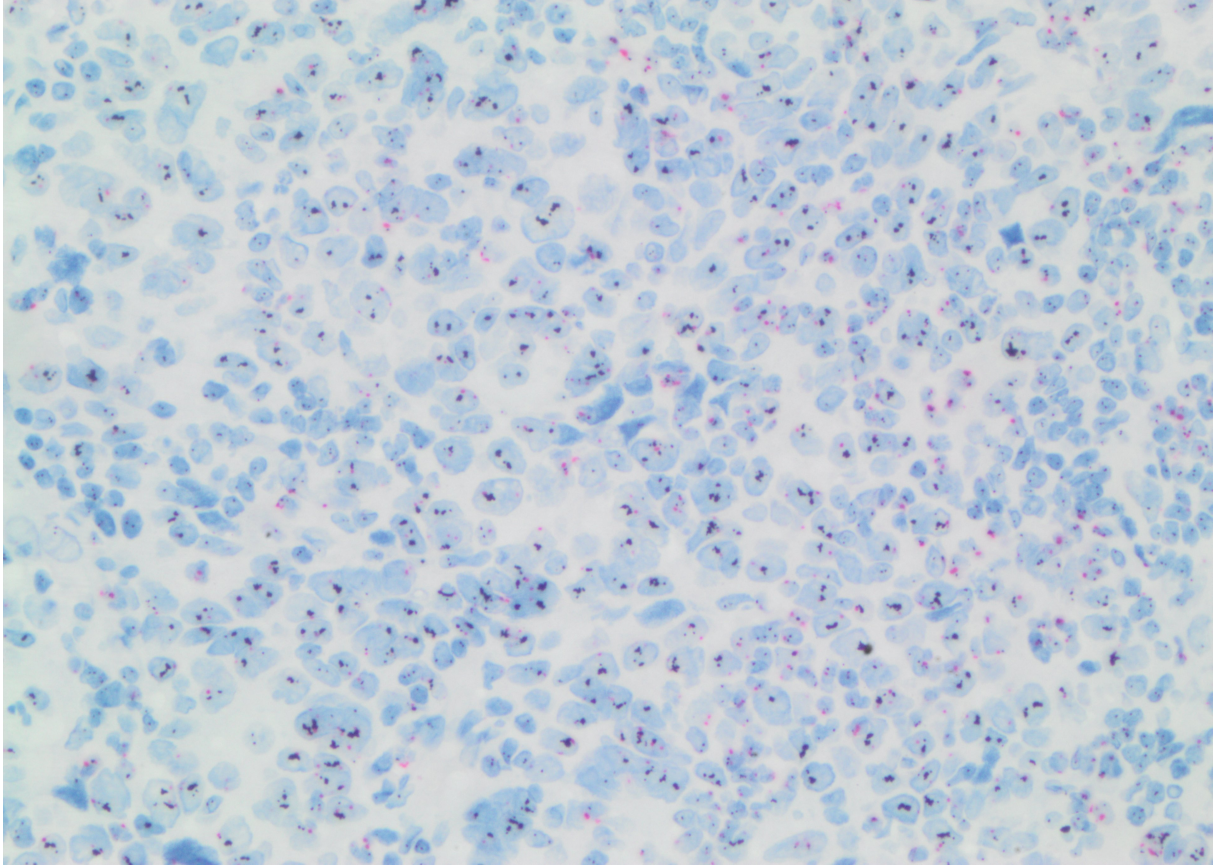
***Şekil 18: HER2 immünhistokimya, skor:2 (HER2, 10x)***



***Şekil 19: HER2 immünhistokimya, skor:3 (HER2, 10x)***

#### 5.4.4. Silver In-Situ Hibridizasyon Değerlendirmesi

Neoplastik hücreler HER2 amplifikasyonu açısından değerlendirilmiştir. Değerlendirme; CAP'in in-situ hibridizasyon için önerdiği çalışmaya ait kriterler esas alınarak yapılmıştır<sup>93</sup>. Bu kriterler immünohistokimya ile şüpheli (2+) olarak skorlanan olguların in-situ hibridizasyon ile doğrulanmasını, en kuvvetli immünoekspresyon izlenen alanda, birbiriyle devamlı en az 20 neoplastik hücrede değerlendirilmesini önermektedir<sup>51</sup>.



**Şekil 20: Silver in-situ hibridizasyon, HER2 amplifiye (HER2 SISH, 40x)**

#### 5.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulguları değerlendirmek amacıyla yapılan istatistiksel analizler için *IBM Statistical Package for the Social Sciences* versiyon 26.0 programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı analizler sürekli veriler için normal dağılım göstermediğinde ortanca şeklinde; kategorik veriler için ise sayısal ve yüzde değerler ile sunuldu. Bağımsız iki grupta ortalamalar arasındaki fark değerlendirilirken ; sürekli veriler normal dağılıma uygun olduğunda *Student's t* testi, olmadığında *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında,

ki-kare ve çoklu gruplarda ki-kare testi yapıldı. Sonuçlar değerlendirilirken *Yates ve Fischer's Exact* testleri kullanıldı. Sağkalım analizlerini yaparken *Kaplan-Meier* sağkalım analiz yöntemi ve *log-rank* testi kullanıldı.



## **6. BULGULAR**

### **6.1. Demografik Bulgular**

Uterin seröz karsinomu tanısı alan 64 olgunun yaşlarının ortanca değeri 64 (minimum: 38, maksimum: 85, standart sapma:9,5) olarak bulunmuştur.

### **6.2. Klinik Veriler**

#### **6.2.1. Biyopsi Materyali**

19 olgunun 1'er adet küretaj materyali, 2 olgunun 2'şer adet küretaj materyali, 1 olgunun 3 adet küretaj materyali, 23 olgunun 1'er adet rezeksiyon materyali, 19 olgunun 1'er adet küretaj ve rezeksiyon materyali mevcuttur.

#### **6.2.2. Nüks ve Metastaz**

Çalışmamızda yer alan 64 olgunun takiplerinde; 5'inde (%8) hem lokal nüks hem uzak metastaz, 36'sında (%56) sadece uzak metastaz, 1'inde (%2) sadece lokal nüks tespit edilmiştir. 22 (%34) olguda nüks veya metastaz saptanmamıştır. Toplamda 41 (%64) olguda uzak metastaz, 6 (%10) olguda lokal nüks tespit edilmiştir.

#### **6.2.3. Tanı Anında Metastaz**

64 olgunun 42'sinde (%65) tanı anında metastaz saptanmazken, 22'sinde (%35) tanı anında metastaz saptanmıştır.

#### **6.2.4. İzlem Süresi ve Sağkalım**

Bütün olguların sağkalım verisine ulaşılabilmiştir. 64 olgunun 43'ü (%67) eksitus, 21'si (%33) sağ haldedir. Olguların genel sağkalım süresinin ortanca değeri 38,8 aydır (minimum: 2 ay, maksimum: 148 ay).

Çalışmamızda, uterin seröz karsinom tanısı verilen ilk tanısından en az 1 ay sonra yapılan girişimde tekrar uterin seröz karsinomu tanısı alan veya rezeksiyon sonrası operasyon alanında malignite düşündüren kitle olarak tanımlanan olgular nüks olarak değerlendirilmiştir.

Hastaların takiplerinde nüks ve/veya metastaz tespit edilmeden geçen süre progresyonsuz sağkalım olarak değerlendirilmiştir.

Progresyonsuz sağkalım ortalama süresi 33,8 aydır (minimum: 1, maksimum: 146, standart sapma: 43,5). Progresyonsuz sağkalım sürelerinin olgulardaki dağılımı Şekil X'te gösterilmiştir.

3 yıllık sağkalım oranı %48, 5 yıllık sağkalım oranı %34 olarak saptanmıştır.

### **6.3. Histopatolojik Bulgular**

#### **6.3.1. Tümör En Büyük Boyutu**

Tümör en büyük boyutu, rezeksiyon materyali olan olgularda değerlendirilmiştir. Verilere ilgili rezeksiyonun patoloji raporundan ulaşılmıştır.

Olguların tümör en büyük boyutu ortalaması 47 mm (minimum: 8 mm, maksimum: 85 mm, standart sapma: 20,4)

#### **6.3.2. Tümör Paterni**

Olguların 39'u (%58) papiller, 4'ü (%6) mikropapiller, 10'u (%18) solid, 10'u (%18) glandüler paterndedir.

#### **6.3.3. Lenf Nodu Metastazı**

Rezeksiyon materyali bulunan 42 olgunun 30'unda (%71) lenf nodu metastazı saptanırken 12'sinde (%29) saptanmamıştır.

#### **6.3.4. İnvazyon Derinliği**

Rezeksiyon materyali bulunan 42 olgunun 19'unda (%45) %50'den daha az miyometriyal invazyon varken, 22'sinde (%55) %50 ve daha fazla miyometriyal invazyon mevcuttur.

#### **6.3.5. Serviks Tutulumu**

Rezeksiyon materyali bulunan 42 olgunun 22'sinde (%52) serviks tutulumu yokken, 20'sinde (%48) serviks tutulumu mevcuttur.

### **6.3.6. Lenfovasküler İnvazyon**

Rezeksiyon materyali bulunan 42 olgunun 22'sinde (%52) lenfovasküler invazyon yokken, 20'sinde (%48) lenfovasküler invazyon mevcuttur.

### **6.3.7. Polip Zemini**

Rezeksiyon materyali bulunan 42 olgunun 15'i (%35) polip zemininden köken alırken, 27'sinde (%65) özellik izlenmemiştir.

### **6.3.8. TİL**

64 olguda hem stromal hem de intratümöral alanlar değerlendirilip ortalama tümör infiltre eden lenfosit yüzdesi verilmiştir. Bu değerlendirmeye göre stromal TİL ortalama değeri %22 (en düşük: %1, en yüksek: %70), intratümöral TİL ortalama değeri %6 (en düşük: %1, en yüksek: %20) olarak değerlendirilmiştir. Belirlenen %20 TİL eşik değeri göz önüne alındığında; stromal alan için, olguların 27'si (%42) bu eşik değerin altında, 37'si (%58) eşik değere eşit ya da üstünde saptanmıştır. İntratümöral alan için olguların 61'i (%95) eşik değerin altında 3'i (%5) eşik değere eşit saptanmıştır.

## **6.4. HER2 İmmünohistokimyasal Değerlendirme**

64 olguya ait 87 biyopsi materyaline immünohistokimyasal olarak cerbB2 belirteci uygulanmış ve skorlanmıştır. 1'den fazla materyali olan olgularda en yüksek skor verilen değer göz önüne alınmıştır. Bu değerlendime neticesinde 32 (%50) olgu 0, 14 (%22) olgu 1+ olarak skorlandı ve HER2 negatif olarak kabul edildi. 7 (%11) olgu 2+ olarak skorlandı ve HER2 açısından şüpheli olarak kabul edildi. HER2 açısından şüpheli bu 7 olgunun 1 tanesinin geçmişte HER2 açısından floresan in-situ hibridizasyonla değerlendirildiği ve olguda HER2 amplifikasyonu saptandığı görüldü. Kalan 6 olgu silver in-situ hibridizasyon ile değerlendirildi. 11 (%17) olgu 3+ olarak skorlandı ve HER2 pozitif olarak kabul edildi.

HER2 İmmünohistokimya Skoru	Olgu Sayısı
0	32
1+	14
2+	7
3+	11
Toplam	64

**Tablo 5: HER2 immünohistokimya skorları**

İn-Situ Değerlendirme	Olgu Sayısı
Silver İn-Situ ile Negatif	3
Silver İn-Situ ile Pozitif	3
Floresan İn-Situ ile Pozitif	1
Toplam	7

**Tablo 6: HER2 silver in-situ hibridizasyon sonuçları**

### 6.5. HER2 Silver İn-situ Hibridizasyon Değerlendirmesi

İmmünohistokimyasal olarak 2+ (şüpheli) olarak değerlendirilen 6 olgu silver in-situ hibridizasyonla değerlendirilmiştir. HER2 amplifikasyonu; bu olguların 3'ünde saptanmış, 3'ünde saptanmamıştır.

### 6.6. HER2 Değerlendirmesi

İmmünohistokimyasal ve in-situ hibridizasyon sonuçları birlikte ele alındığında; 64 olgunun 49'u (%77) HER2 negatif, 15'i (%23) HER2 pozitif kabul edilmiştir.

HER2 Durumu	Olgu Sayısı
HER2 Negatif	49
HER2 Pozitif	15
Toplam	64

**Tablo 7: HER2 sonuçları**

#### **6.6.1. HER2 ve İntratümöral Heterojenite**

Çalışmamızdaki HER2 pozitif 15 olgunun 14'ünde (%93) intratümöral heterojenite saptanmıştır.

#### **6.6.2. HER2 ve Biyopsi Türü**

64 olgunun 19'unun hem küretaj hem rezeksiyon materyali mevcuttur. Bu 19 olgunun 10'unda rezeksiyon ve küretaj materyali immünohistokimyasal olarak aynı skoru almış olup, 7'sinde küretaj materyali, 2'sinde rezeksiyon materyali daha yüksek skor almıştır. İmmünohistokimyasal olarak rezeksiyon materyaline daha yüksek skor verilen 2 olgunun sırasıyla küretaj ve rezeksiyon skorları 0 ve 1+ şeklindedir. HER2 negatif olarak değerlendirilmişlerdir. İmmünohistokimyasal olarak daha küretaj materyaline daha yüksek skor verilen 7 olgunun 3'ü rezeksiyon materyallerinde 1+ ve 2+ olarak skorlanırken küretaj materyalinde 3+ olarak skorlanıp HER2 pozitif olarak kabul edilmişlerdir. Rezeksiyon materyali 1+ olarak skorlanan 2 olgu; küretaj materyalinde 2+ olarak skorlanmış olup, silver in-situ hibridizasyon değerlendirmesi sonrası 1'inde HER2 amplifikasyonu saptanmıştır ve HER2 pozitif kabul edilmiştir. Rezeksiyon materyali 0 olarak skorlanan 1 olgunun küretaj materyali 2+ olarak skorlanmış olup silver in-situ hibridizasyon sonrası HER2 amplifikasyonu saptanmıştır ve HER2 pozitif kabul edilmiştir. Özetle; rezeksiyon ve küretaj materyali olup immünohistokimyasal olarak farklı skorlanan olgularda; rezeksiyon materyali daha yüksek olan

2 olguda HER2 pozitifliği saptanmamışken, küretaj materyali daha yüksek olan 7 olgunun 5'i HER2 pozitif olarak değerlendirilmiştir. Küretaj ve rezeksiyon materyalleri olan 19 olguda, immünohistokimya ve in-situ hibridizasyon çalışmaları sonrası küretaj ve rezeksiyon materyalleri ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Bağımsız ki-kare testi,  $p=0,13$ ).

### 6.6.3. HER2 ve Yaş

HER2 pozitif 15 olgunun yaş ortalaması 70,3, HER2 negatif 49 olgunun yaş ortalaması 62,2 olarak hesaplanmıştır. Daha ileri yaş ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Student's T testi,  $p=0,009$ ).

	HER2 Durumu	Olgu Sayısı	Ortalama	Ortalama Sapma	Ortalamanın Standart Hatası
Yaş	HER2 Negatif	49	62,27	8,934	1,276
	HER2 Pozitif	15	70,33	9,641	2,489

**Tablo 8: HER2 ve yaş ilişkisi**

### 6.6.4. HER2 ve Histolojik Patern

Papiller patern gösteren 40 olgunun 10'u HER2 pozitif, 30'u HER2 negatiftir.

Mikropapiller patern gösteren 4 olgunun 1'i HER2 pozitif, 3'ü HER2 negatiftir.

Solid patern gösteren 10 olgunun 2'si HER2 pozitif, 8'i HER2 negatiftir.

Glandüler patern gösteren 10 olgunun 2'si HER2 pozitif, 8'i HER2 negatiftir.

Histolojik patern ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher's Exact testi, p=1,00).

			HER2 Durumu		Toplam	
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif		
Histolojik Patern	Papiller	Olgu sayısı	30	10	40	
		%	75,0%	25,0%	100,0%	
	Mikropapiller	Olgu sayısı	3	1	4	
		%	75,0%	25,0%	100,0%	
	Solid	Olgu sayısı	8	2	10	
		%	80,0%	20,0%	100,0%	
	Glandüler	Olgu sayısı	8	2	10	
		%	80,0%	20,0%	100,0%	
	Toplam		Olgu sayısı	49	15	64
			%	76,6%	23,4%	100,0%

**Tablo 9: HER2 ve histolojik patern ilişkisi**

#### 6.6.5. HER2 ve Uzak Metastaz

Tanı anı veya takiplerinde uzak metastaz saptanmayan 41 olgunun 11'i (%27) HER2 pozitif, 30'u (%73) HER2 negatiftir.

Tanı anı veya takiplerinde uzak metastaz saptanan 23 olgunun 4'ü (%17) HER2 pozitif, 19'u (%83) HER2 negatiftir.

Uzak metastaz durumu ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Yates testi, p=0,58).

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
Uzak Metastaz	Yok	Olgu sayısı	19	4	23
		%	82,6%	17,4%	100,0%
	Var	Olgu sayısı	30	11	41
		%	73,2%	26,8%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	49	15	64
		%	76,6%	23,4%	100,0%

**Tablo 10: HER2 ve metastaz ilişkisi**

#### 6.6.6. HER2 ve Tanı Anında Metastaz

Tanı anında metastaz saptanmayan 42 rezeksiyon olgusunun 8'i (%19) HER2 pozitif, 34'ü HER2 negatiftir.

Tanı anında metastaz saptanan 22 rezeksiyon olgusunun 7'si HER2 pozitif, 15'i HER2 negatiftir.

Tanı anında metastaz durumu ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Yates testi,  $p=0,40$ ).

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
Tanı Anında Metastaz	Yok	Olgu sayısı	34	8	42
		%	81,0%	19,0%	100,0%
	Var	Olgu sayısı	15	7	22
		%	68,2%	31,8%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	49	15	64
		%	76,6%	23,4%	100,0%

**Tablo 11: HER2 ve tanı anında metastaz ilişkisi**

#### 6.6.7. HER2 ve Lenf Nodu Metastazı

Lenf nodu metastazı olmayan 30 rezeksiyon olgusunun 8'i (%27) HER2 pozitif, 22'si (%73) HER2 negatiftir.

Lenf nodu metastazı olan 12 rezeksiyon olgusunun 4'ü (%33) HER2 pozitif, 8'i (%66) HER2 negatiftir.

Lenf nodu metastazı ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher's Exact testi, p=0,71).

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
Lenf Modu Metastazı	Yok	Olgu sayısı	22	8	30
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	Var	Olgu sayısı	8	4	12
		%	66,7%	33,3%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	30	12	42
		%	71,4%	28,6%	100,0%

**Tablo 12: HER2 ve lenf nodu metastazı ilişkisi**

#### 6.6.8. HER2 ve Tümör En Büyük Boyutu

Ortalama tümör en büyük boyutu HER2 pozitif 12 olguda 44,2 mm, HER2 negatif 30 olguda 48,4 mm olarak hesaplandı.

Ortalama tümör en büyük boyutu ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (T testi,  $p=0,53$ ).

	HER2 Durumu	Olgu Sayısı	Ortalama (mm)	Standart Sapma	Ortalama Standart Hata
Tümör En Büyük Boyutu	HER2 Negatif	30	48,4333	21,79004	3,97830
	HER2 Pozitif	12	44,2500	18,25638	5,27016

**Tablo 13: HER2 ve tümör en büyük boyutu ilişkisi**

### 6.6.9. HER2 ve İnvazyon Derinliği

İnvazyon derinliği %50'den az olan 19 rezeksiyon olgusunun 3'ü (%16) HER2 pozitif, 16'sı (%84) HER2 negatiftir. İnvazyon derinliği %50'ye eşit veya %50'den fazla olan 23 rezeksiyon olgusunun 9'u (%39) HER2 pozitif, 14'ü (%61) HER2 negatiftir. İnvazyon derinliği ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Yates testi, p=0,18).

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
İnvazyon Derinliği	%50'den az	Olgu sayısı	16	3	19
		%	84,2%	15,8%	100,0%
	%50 veya %50'den fazla	Olgu sayısı	14	9	23
		%	60,9%	39,1%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	30	12	42
		%	71,4%	28,6%	100,0%

**Tablo 14: HER2 ve invazyon derinliği ilişkisi**

### 6.6.10. HER2 ve Serviks Tutulumu

Serviks tutulumu olmayan 22 rezeksiyon olgusunun 3'ünde (%14) HER2 pozitif, 19'unda (%86) HER2 negatiftir. Serviks tutulumu olan 20 rezeksiyon olgusunun 9'unda (%45) HER2 pozitif, 11'inde (%55) HER2 negatiftir. Serviks tutulumu ve HER2 arasına anlamlı ilişki saptanmadı (Yates testi, p=0,057)

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
Serviks Tutulumu	Yok	Olgu sayısı	19	3	22
		%	86,4%	13,6%	100,0%
	Var	Olgu sayısı	11	9	20
		%	55,0%	45,0%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	30	12	42
		%	71,4%	28,6%	100,0%

**Tablo 15: HER2 ve serviks tutulumu ilişkisi**

#### 6.6.11. HER2 ve Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyonu olmayan 22 rezeksiyon olgusunun 5'inde (%23) HER2 pozitif, 17'sinde (%77) HER2 negatiftir. Lenfovasküler invazyonu olan 20 rezeksiyon olgusunun 7'sinde (%35) HER2 pozitif, 13'ünde (%65) HER2 negatiftir. Lenfovasküler invazyon ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Yates testi,  $p=0.59$ ).

			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	Toplam
Lenfovasküler İnvazyon	Yok	Olgu sayısı	17	5	22
		%	77,3%	22,7%	100,0%
	Var	Olgu sayısı	13	7	20
		%	65,0%	35,0%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	30	12	42
		%	71,4%	28,6%	100,0%

**Tablo 16: HER2 ve lenfovasküler invazyon ilişkisi**

#### 6.6.12. HER2 ve Polip Zemini

Polip zemininden köken almayan 49 olgunun 12'sinde (%25) HER2 pozitif, 37'sinde (%75) HER2 negatiftir. Polip zemininden köken alan 15 olgunun 3'ünde (%20) HER2 pozitif, 12'sinde (%80) HER2 negatiftir. Tümörün polip zemininden köken alması ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Fisher's Exact testi, p=1,00).

			HER2 Durumu		Toplam
			HER2 Negatif	HER2 Pozitif	
Polip Zemininden Köken Almakta	Evet	Olgu sayısı	37	12	49
		%	75,5%	24,5%	100,0%
	Hayır	Olgu sayısı	12	3	15
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Toplam		Olgu sayısı	49	15	64
		%	76,6%	23,4%	100,0%

**Tablo 17: HER2 ve polip zemini kökeni ilişkisi**

#### 6.6.13. HER2 ve TİL

64 olgunun tamamı, hem stromal hem intratümöral TİL açısından değerlendirildi.

Stomal TİL ortalama değeri; HER2 pozitif olgularda %23,4, HER2 negatif olgularda %20,6 olarak bulundu.

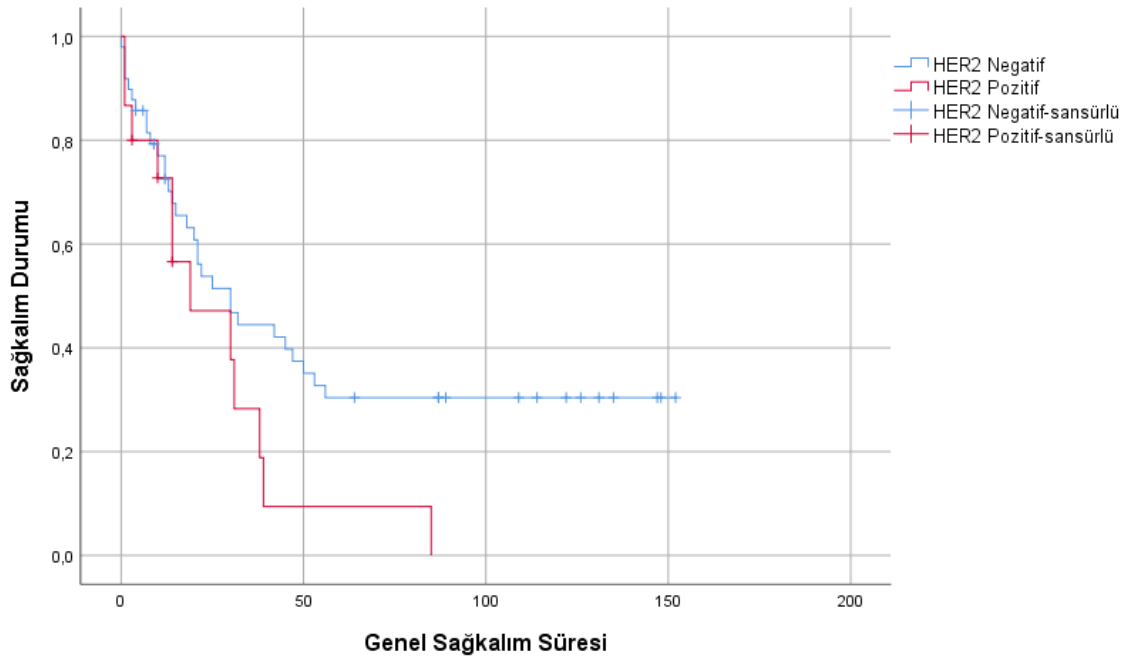
Intratümöral TİL ortalama değeri; HER2 pozitif olgularda %7,8, HER2 negatif olgularda %5,4 olarak bulundu.

Stomal TİL ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Mann-Whitney U testi, p=0,14).

İntratümöral TİL ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (Mann-Whitney U testi,  $p=0,026$ ). HER2 pozitif olgularda intratümöral TİL oranı daha yüksek bulunmuştur.

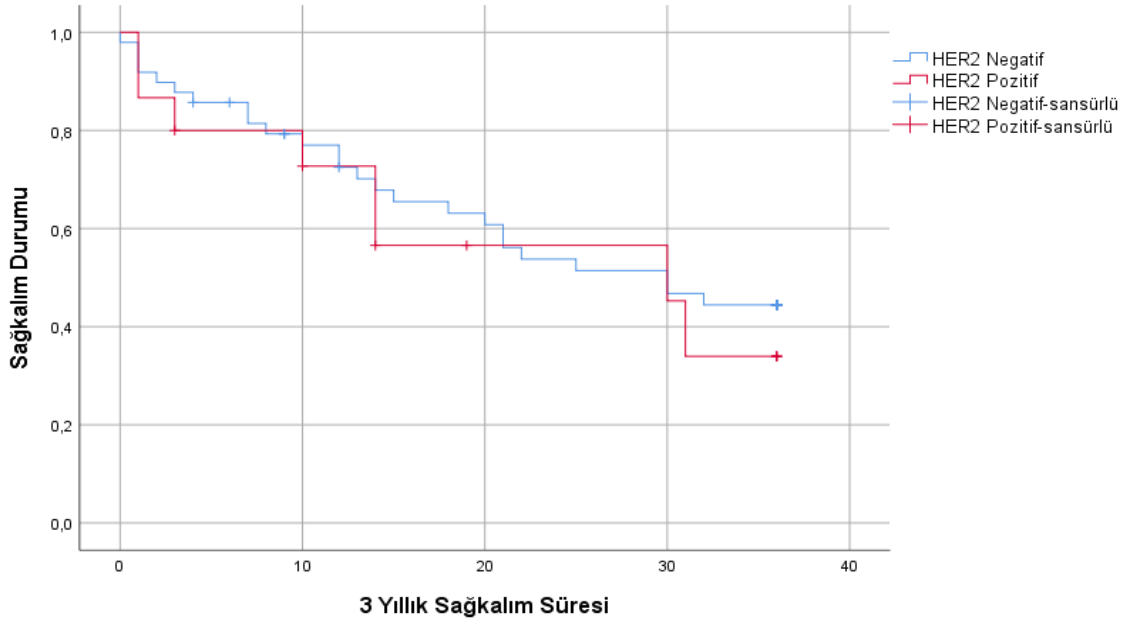
#### 6.6.14 HER2 ve Sağkalım

Olguların HER2 açısından durumu ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log-Rank testi,  $p=0,07$ ).



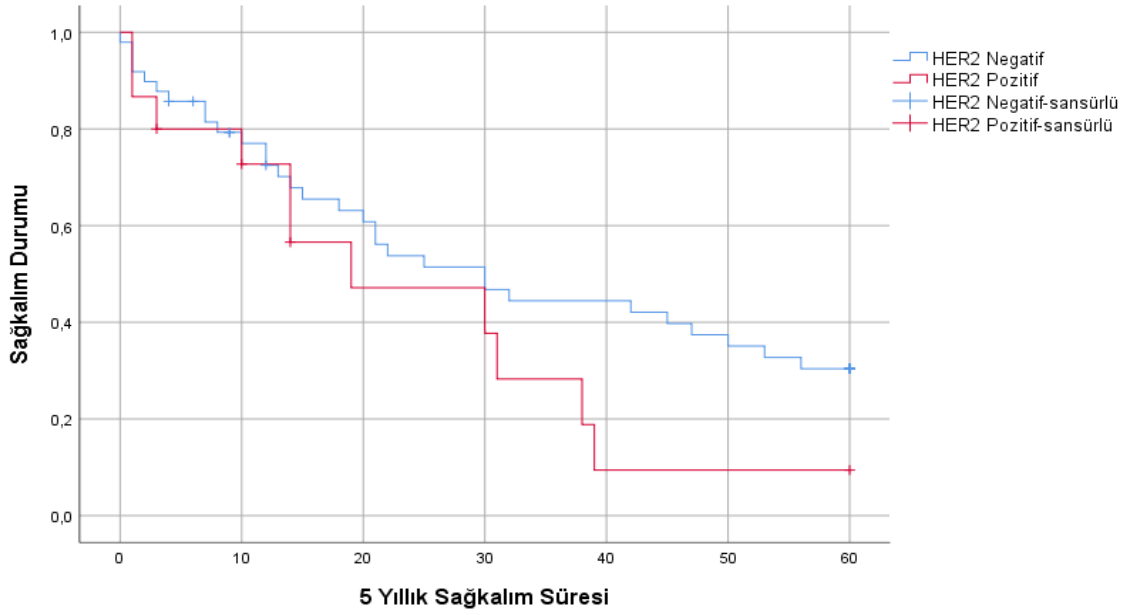
**Şekil 21: HER2 için Kaplan-Meier genel sağkalım eğrisi**

Olguların HER2 açısından durumu ile 3 yıllık sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log-Rank testi,  $p=0,60$ )



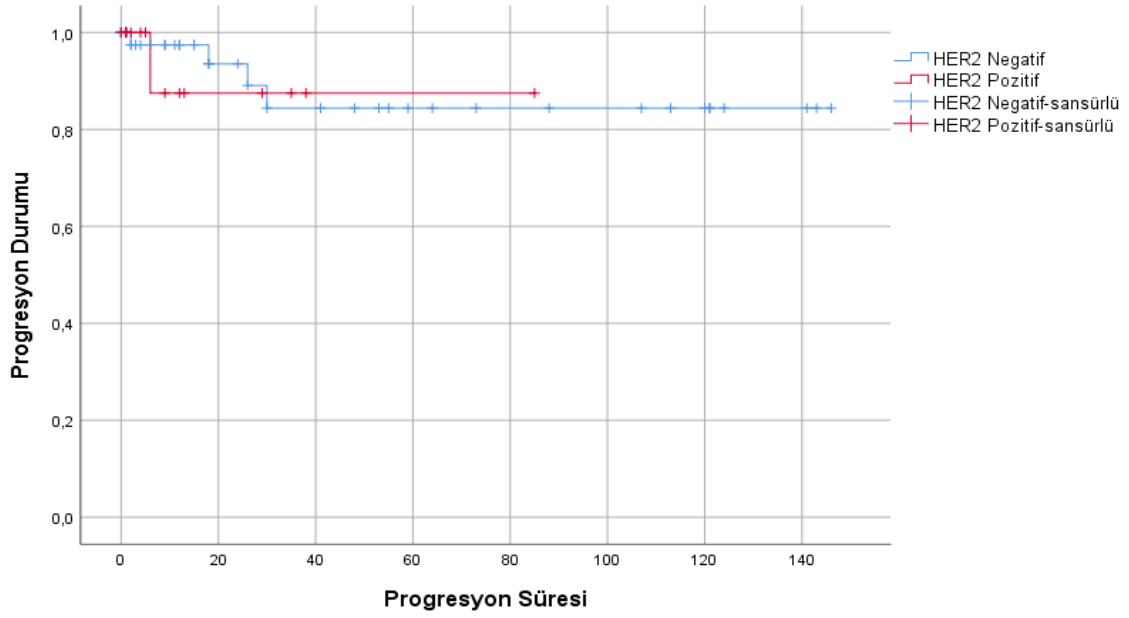
**Şekil 22: HER2 için Kaplan-Meier 3 yıllık sağkalım eğrisi**

Olguların HER2 açısından durumu ile 5 yıllık sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log-Rank testi,  $p=0,15$ )



**Şekil 23: HER2 için Kaplan-Meier 5 yıllık sağkalım eğrisi**

Olguların HER2 açısından durumu ile progresyonsuz sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Log-Rank testi,  $p=0,85$ )



Şekil 24: HER2 için Kaplan-Meier progresyonsuz sağkalım eğrisi

## 7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde uterin seröz karsinomlarında HER2 pozitifliği için, %14 ile %43 arası değerler bildirilmektedir<sup>53,56,58,60,68,94-99</sup>. Çalışmamızdaki olguların %23'ünde HER2 pozitifliği saptanmıştır ve bu oran literatür ile uyumludur.

Literatürde HER2 pozitifliğinin çok yüksek saptandığı çalışmalar da mevcuttur. Örneğin; Santin ve arkadaşlarının 10 uterin seröz karsinomu ile gerçekleştirdiği çalışmada, 8 (%80) olguda immünohistokimyasal olarak HER2 pozitifliği saptadığı görülmüştür<sup>54</sup>. Bu gibi beklenmedik sonuçların ortaya çıkmasının sebebi; önerilenlerin dışında immünohistokimya kitleri (FDA onaysız vb.), çalışmaya dahil edilen olgu sayısının kısıtlılığı ve farklı HER2 pozitiflik kriterleri kullanılması olarak düşünülmektedir<sup>68</sup>.

Uterin seröz karsinomlar ile ilgili çalışmalarda, bugüne kadar birçok HER2 pozitiflik kriteri kullanılmıştır ancak CAP; Fader ve arkadaşlarının randomize faz 2 çalışmasında kullandığı pozitiflik kriterlerinin kullanılmasını önermektedir<sup>51</sup>. Bu kriterler; CAP'in meme kanserinde HER2 değerlendirilmesi için önerdiği kriterler ile %98 konkordans göstermektedir ve farklı araştırmacılar tarafından tekrar edilebilme özelliği yüksektir<sup>51</sup>. Fader ve arkadaşlarının bu çalışması; HER2 pozitif, evre 3/4 veya nüks uterin seröz karsinomlarında, olguların Karboplatin ve Paklitaksel içeren tedavi rejimine Trastuzumab eklenmesinin sağkalıma etkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Çalışmanın sonucunda; progresyonsuz sağkalım, kontrol grubunda 8 ay, Trastuzumab eklenen grupta 12,6 ay olarak saptanmıştır<sup>44</sup>. Bu durum uterin seröz karsinomlarında HER2 değerlendirmesi konusunu daha ön plana çıkarmıştır<sup>6,100</sup>.

Meme karsinomlarında HER2 değerlendirmesinde sık rastlanmayan intratümöral heterojenite, uterin seröz karsinomlarda oldukça sık karşımıza çıkmaktadır<sup>11</sup>. Buza ve arkadaşları; 17 HER2 pozitif olgu ile yaptıkları çalışmada 10 (%72) olguda belirgin intratümöral heterojenite saptamışlardır ve uterin seröz karsinomlarda HER2 değerlendirmesinde, farklı tümör örneklerinden ve geniş tümör alanlarından değerlendirmenin tekrarlanmasını önermişlerdir<sup>11</sup>.

Cuevas ve arkadaşları; gen sekanslama yöntemiyle yaptıkları ve uterin seröz karsinomlarında intratümöral heterojenite araştırdıkları bir çalışmada, HER2 pozitif olguların %62,5 oranında intratümöral heterojeniteye sahip olduklarını saptamışlardır<sup>101</sup>.

Banet ve arkadaşlar; 68 uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ettikleri çalışmasında immünohistokimyasal olarak intratümöral heterojeniteyi %97 oranında saptamışlardır<sup>64</sup>.

Çalışmamızda immünohistokimyasal HER2 pozitif olarak değerlendirilen 15 olgunun 14'ünde (%93) intratümöral heterojenite saptanmıştır. Bu veri, literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir.

Uterin seröz karsinomlarında intratümöral heterojenitenin sık görülmesi, HER2 değerlendirmesi için optimal biyopsi materyali konusunu gündeme getirmektedir.

CAP, HER2 değerlendirmesinin küretaj materyaline de rezeksiyon materyaline de yapılabileceğini ancak olası pozitifliği yakalayabilmek adına farklı biyopsi materyallerinde değerlendirmenin tekrarlanmasını desteklediklerini belirtmektedir<sup>51</sup>.

Rottmann ve arkadaşları, küretaj ve rezeksiyon materyali bulunan 40 uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ettikleri ve bütün olguları floresan in-situ hibridizasyon ile doğruladıkları çalışmalarında; küretaj ve rezeksiyon materyallerinde HER2 açısından %84 oranında konkordans tespit etmişlerdir. Yanlış negatiflik oranını; küretaj materyalleri için %15,4, rezeksiyon materyalleri için %26,7 olarak tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda, küretaj ve rezeksiyon materyalleri bulunan 19 olgumuz bulunmaktadır. İmmünohistokimyasal olarak 19 olgumuzun 10'unda (%53) her iki materyali aynı, 9'unda (%47) farklı skorlanmıştır. 2 olgunun rezeksiyon materyali, 7 olgunun küretaj materyali daha yüksek skorlanmıştır. Bu olgular arasında; immünohistokimyasal olarak rezeksiyon materyali 0 ve 1+ olarak skorlanmış ve HER2 negatif olarak değerlendirilmiş 2 rezeksiyon olgusunun küretaj materyallerinin 2+ olarak skorlanması sonrası in-situ hibridizasyonla bu olgularda HER2 amplifikasyonu saptanması en dikkat çekici durum olmuştur. Bu bulgular, HER2 pozitifliği yakalayabilme açısından küretaj materyallerinin rezeksiyon materyallerine kıyasla daha avantajlı olduğunu düşündürmüştür. Bu avantaj 2 sebeple açıklanabilir:

Teknik açıdan; rezeksiyon örneğinde uterusun tek bir alanındaki geniş doku parçası değerlendirilir. Küretaj örneği ise uterin kavitenin tümüyle kürete edilmesi ile elde edilir ve endometriyumun farklı alanlarını temsil eden doku parçaları mevcuttur<sup>65</sup>. Bu açıdan değerlendirildiğinde, intratümöral heterojenitenin yüksek oranda görülebildiği uterin seröz karsinomlarda HER2 pozitifliklerini saptama açısından küretaj materyallerinin avantajlı olabileceğini düşünmekteyiz.

CAP, meme karsinomları için yayımladığı kılavuzda, immünohistokimyasal olarak yanlış negatiflikleri önlemek adına; dokuların 1 saatten daha kısa sürede %10'luk formaldehit ile fiksasyonuna başlanmasını ve fiksasyonun 6-72 saat devam etmesini önermektedir<sup>102</sup>. Küretaj materyallerinin, örneklenmesini takiben kısa sürede formaldehit içeren tüplere alınmasının rezeksiyon materyallerine göre daha optimal fiksasyon süreci sağladığını düşünüyoruz.

Küretaj ve rezeksiyon materyalleri olan 19 olguda, immünohistokimya ve in-situ hibridizasyon çalışmaları sonrası küretaj ve rezeksiyon materyalleri ile HER2 pozitifliği arasındaki ilişki değerlendirilmiş, istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır (Bağımsız ki-kare testi,  $p=0,13$ ). Bunun sebebi küretaj ve rezeksiyon materyalleri olan olgu sayımızın kısıtlılığı olabilir.

Literatürde HER2 durumu ile tanı anında yaş ortalaması ilişkisini araştıran çalışmalar olmakla birlikte, bu çalışmalar birçok yüksek dereceli endometrial karsinom türü dahil edilerek yapılmıştır. Saf seröz uterin karsinomları içeren çalışma bulunamamıştır.

Vermij ve arkadaşları; yüksek riskli endometrial karsinomlarda HER2 durumu ile tanı alınan yaş ortalamasını değerlendirmiş, HER2 pozitif olgularda 68,3, HER2 negatif olgularda 60,8 olarak bulmuş ve anlamlı olarak değerlendirmişlerdir. Vermij ve arkadaşlarının çalışmasında saf seröz uterin karsinomların yanı sıra endometrioid, berrak hücreli ve mikst karsinomlar da dahil edilmiştir<sup>103</sup>.

Benzer şekilde Krakstad ve arkadaşları; seröz karsinomların yanı sıra, endometrioid, berrak hücreli, andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomları dahil ettikleri çalışmada HER2 immünohistokimyasal skoru daha yüksek hastalarda tanı yaşının daha ileri olduğunu göstermiş, bu ilişkiyi anlamlı bulmuşlardır<sup>104</sup>.

Hatami ve arkadaşları; uterin, over ve periton seröz karsinomlarını dahil ettikleri çalışmada HER2 pozitifliği ile ileri yaş arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır<sup>105</sup>.

Erickson ve arkadaşları ise; tanı anında ortalama yaşı HER2 pozitif olgularda 68,1, HER2 negatif olgularda 67,9 bulmuşlar ve anlamlı ilişkili saptamamışlardır. Bu çalışma da saf seröz uterin karsinomların yanı sıra endometrioid karsinomların ve berrak hücreli komponent içeren mikst tümörlerin de dahil edilmiş olması sebebiyle bizim çalışmamız ile farklılık göstermektedir<sup>99</sup>.

Çalışmamızda HER2 pozitif olguların tanı anında yaş ortalaması 70,3, HER2 negatif olguların tanı anında yaş ortalaması 62,2 olarak bulunmuş, HER2 durumu ile olgunun tanı anındaki yaş ortalaması arasındaki ilişki anlamlı saptanmıştır (Student's T testi, p=0,009). Bulgularımız endometriyumda HER2 ile yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde, HER2 pozitif olguların HER2 negatif olgulara göre daha ileri yaşta tanı aldıklarını göstermektedir.

Sağkalım ve HER2 durumu ilişkisi açısından literatürde farklı sonuçlar mevcuttur.

Erickson ve arkadaşları; saf seröz uterin karsinomların yanı sıra mikst tümörleri de dahil ettikleri çalışmada; HER2 pozitif olgularda, HER2 negatif olgulara göre anlamlı derecede kısa genel ve progresyonsuz sağkalım süresi saptamışlardır<sup>99</sup>. Santin ve arkadaşları; 30 saf ve mikst uterin seröz karsinomu olgusu ile yaptıkları çalışmada genel sağkalım süresini anlamlı derecede düşük saptamışlardır<sup>57</sup>.

Benzer şekilde, Togami ve arkadaşları; saf ve mikst uterin seröz karsinomu tanısı alan 71 olguda yaptıkları çalışmada, HER2 pozitifliği ile kısa sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki saptamışlardır<sup>53</sup>.

Grushko ve arkadaşları, seröz karsinomların da dahil edildiği 234 endometriyal tümör olgusu bulunan çalışmalarında; HER2 durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir<sup>60</sup>.

Vermij ve arkadaşları; yüksek dereceli 407 endometriyal tümörü dahil ettikleri çalışmada, HER2 durumu ile sağkalım arasında anlamlı ilişki tespit etmemişler ve HER2 pozitifliğinin bağımsız prognostik kriter olarak kabul edilmemesi gerektiğini söylemişlerdir<sup>103</sup>.

Zhi ve arkadaşları; 85 saf uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ettikleri çalışmalarında HER2 durumu ile genel sağkalım süresi arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir<sup>106</sup>.

Shao ve arkadaşları, 61 saf ve mikst uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ettikleri çalışmada, HER2 pozitif olgularda HER2 negatiflere kıyasla daha kısa sağkalım sürelerine sahip olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir<sup>59</sup>.

Çalışmamızda HER2 pozitif olgularda genel sağkalım süresi 20,8 ay, progresyonsuz sağkalım süresi 16 ay; HER2 negatif olgularda genel sağkalım süresi 44,3 ay, progresyonsuz sağkalım süresi 39,2 ay olarak bulunmuştur. HER2 pozitif olgularda belirgin şekilde daha kısa sağkalım süreleri gözlenmekle birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır

(Genel sağkalım için Log-Rank,  $p=0,07$ ; progresyonsuz sağkalım için Log-Rank,  $p=0,85$ ). Bu açıdan çalışmamız, Shao ve arkadaşlarının çalışması ile benzerlik göstermektedir.

HER2 pozitif olgularda HER2 negatiflere göre daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalım görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamasının sebebi olgu sayımızın kısıtlılığı olabilir.

Fader ve arkadaşları, yaptıkları randomize faz 2 çalışmasında, uterin seröz karsinomu olgularının tedavi rejimine Trastuzumab eklenmesiyle genel ve progresyonsuz sağkalım sürelerinde artış sağlandığını ispatlamışlardır<sup>44</sup>. Çalışmamıza dahil edilen olguların hiçbiri Trastuzumab tedavisi almamıştır. Bu nedenle Trastuzumab tedavisi ile sağkalım ilişkisi değerlendirilememiştir.

Uzak metastaz ile HER2 durumu ilişkisi açısından literatürde iki farklı sonuç karşımıza çıkmaktadır. Shafi ve arkadaşları; saf uterin seröz karsinomlarda yaptıkları çalışmada uzak metastaz ile HER2 durumu açısından anlamlı ilişki saptamamışlardır<sup>107</sup>. Erickson ve arkadaşları ise; saf ve mikst uterin seröz karsinomları dahil ettikleri çalışmada uzak metastaz varlığı ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır<sup>99</sup>. Çalışmamızda uzak metastaz varlığı ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Yates testi,  $p=0,58$ ). Bu açıdan çalışmamız Shafi ve arkadaşlarının çalışması ile uyum göstermektedir.

Literatürde lenf nodu metastazı ile HER2 durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır<sup>59,99,107</sup>. Bizim çalışmamızda da anlamlı ilişki saptanmamıştır (T testi,  $p=0,53$ ). Bulgularımız literatürdeki verileri destekler niteliktedir.

Literatürde invazyon derinliği ile HER2 durumu arasındaki ilişkiyi araştıran iki çalışma bulunmuş olup ikisinde de anlamlı ilişki saptanmamıştır<sup>59,99</sup>. Bizim çalışmamızda da anlamlı ilişki saptanmamış olup, literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir (Yates testi,  $p=0,18$ ).

Literatürde uterin seröz karsinomlarda serviks tutulumu ile HER2 durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen tek çalışmayı Shao ve arkadaşları yapmış olup anlamlı ilişki saptamamışlardır<sup>59</sup>. Bizim çalışmamızda da anlamlı ilişki saptanmamış olup verilerimiz Shao ve arkadaşlarının çalışmasını desteklemektedir (Yates testi,  $p=0,59$ ).

Literatürde tümörün polip zemininden gelişip gelişmediği ile HER2 durumu arasında ilişkiyi araştıran çalışma bulunmamıştır. Polip zemininden köken alan 15 olgunun 3'ü (%20)

HER2 pozitif, 12'si (%80) HER2 negatif; polip zemininden köken almayan 49 olgunun 12'si (%25) HER2 pozitif, 37'si (%75) HER2 negatiftir. Tümörün polip zemininden gelişip gelişmemesi ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact testi,  $p=1,00$ ).

Literatürde lenfovasküler invazyon varlığı ile HER2 durumu arasında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Shao ve arkadaşları ile Vermij ve arkadaşları çalışmalarında anlamlı ilişki saptamamışken; Erickson ve arkadaşları, mikst ve saf uterin seröz karsinomları dahil ettikleri çalışmada lenfovasküler invazyon varlığı ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptamışlardır<sup>59,99,103</sup>. Çalışmamızda lenfovasküler invazyon varlığı ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Yates testi,  $p=0,59$ ). Bu açıdan çalışmamız Shao ve arkadaşları ile Vermij ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalar ile uyumludur.

Literatürde uterin seröz karsinomlarının ortalama tümör en büyük boyutunun 36 - 42 mm olduğu ve 110 mm'ye ulaşabilen tümörlerin görüldüğü bildirilmektedir<sup>106,108,109</sup>. Shao ve arkadaşları; çalışmalarında ortalama tümör en büyük boyutunu HER2 pozitif olgularda 25 mm, HER2 negatif olgularda 28 mm olarak hesaplamışlardır ve tümör en büyük boyutu ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır<sup>59</sup>.

Çalışmamıza dahil edilen 42 rezeksiyon olgusunda ortalama tümör en büyük boyutu 47 mm'dir ve benzer çalışmalarla uyumlu olarak değerlendirilmiştir. HER2 açısından değerlendirildiğinde; HER2 negatif olguların 48 mm, HER2 pozitif olguların 44 mm olduğu görülmüştür. Tümör en büyük boyutu ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (T testi,  $p=0,53$ ).

WHO; oran bildirmemekle birlikte, çoğu olgunun papiller ve/veya glandüler paternde olduğunu, daha seyrek oranda solid paternin görülebildiğinden bildirmektedir<sup>8</sup>. Literatürde olguları oransal olarak inceleyen çalışma çok kısıtlı olmakla birlikte yaygın görüş, olguların büyük kısmının papiller paternde, daha seyrek olarak solid, glandüler ve mikropapiller paternde olduğu şeklindedir<sup>110-112</sup>. Bu konuda Zhi ve arkadaşlarının, olguların %80'inde glandüler patern izlendiği şeklinde, yaygın görüşten farklı bir çalışması mevcuttur<sup>106</sup>. Literatürde tümörün histolojik paterni ile HER2 durumu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki 64 olgudan, papiller paterndeki 40 olgumuzun 30'u (%75) HER2 negatif, 10'u (%25) HER2 pozitif, mikropapiller paterndeki 4 olgumuzun 3'ü (%75) HER2

negatif, 1'i (%25) HER2 pozitif, solid paterndeki 10 olgumuzun 8'i (%80) HER2 negatif, 2'si (%20) HER2 pozitif, glandüler paterndeki 10 olgumuzun 8'i (%80) HER2 negatif, 2'si (%20) HER2 pozitif saptanmış; histolojik patern ile HER2 durumu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Fisher's Exact testi, p=1,00).

Histomorfolojik parametrelerin HER2 pozitifliği ile ilişkisinin saptanmamış olması; HER2 değerlendirmesinde immünohistokimyasal, moleküler ve genetik araştırmaların şart olduğunu, histomorfolojik değerlendirmenin olguları HER2 pozitiflik ya da negatiflik anlamında bir tarafa yaklaştırmadığını düşündürmektedir.

Literatürde, uterus tümörleri ve TİL ilişkisini araştıran çalışmalar çoğunlukla endometrioid karsinom üzerine yoğunlaşmışsa da son yıllarda uterin seröz karsinomlarla ilgili çalışmaların da yapılmakta olduğu görülmektedir. Mise ve arkadaşları; 62 uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ederek yaptıkları kohort çalışmasında, CD8+ hücrelerin daha iyi prognoz ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir<sup>13</sup>. Bloom ve arkadaşları da, 53 uterin seröz karsinomu olgusunda CD3+ ve CD4+ hücre sayısı daha yüksek tümörlerde nüks oranının daha yüksek olduğunu saptamışlardır<sup>1</sup>.

Uterin seröz karsinomlarda TİL ile HER2 ilişkisini araştıran tek çalışma, Shao ve arkadaşlarınının 77 saf ve mikst uterin seröz karsinomu olgusunu dahil ederek yaptıkları çalışmadır. Bu çalışmada HER2 pozitif olgularda CD8+ ve CD20+ hücre sayısı artışını anlamlı olarak saptamışlardır<sup>59</sup>.

Çalışmamızda hem stromal alanda, hem de intratümöral alanda TİL değerlendirmesi yapılmıştır. Stromal alandaki TİL'ler ile HER2 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Mann-Whitney U testi, p=0,14). İntratümöral alandaki TİL'ler ile HER2 arasında ise anlamlı ilişki saptanmıştır (Mann-Whitney U testi, p=0,026). HER2 pozitif olgularda intratümöral TİL oranı daha yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda TİL değerlendirmesi International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group önerilerine göre ve sadece histomorfoloji değerlendirilerek yapılmıştır<sup>74,75</sup>. Mevcut TİL'lerin hangi alt gruba ait olduğunun değerlendirilememesi ve intratümöral alanda %20 TİL eşik değerine ulaşan olgu sayısının 3 olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasındadır. Daha fazla sayıda olgunun dahil edildiği çalışmalarla TİL ile HER2 pozitifliği ilişkilendirilebildiği takdirde, immünohistokimya ve/veya in-situ hibridizasyon imkanı kısıtlı

olan ÷lkelerdeki merkezlerde HER2 pozitifliği yakalama açısından dikkat çekici bir histomorfolojik bulgu olabileceğini dñřünmekteyiz.



## 8. SONUÇLAR

1. Uterin seröz karsinomlar agresif seyirli malignitelerdir. Uterin seröz karsinomlarda, klinik faz çalışmaları ile HER2'ye yönelik tedavilerin etkinliği ispatlanmıştır. Hastalara daha etkin bir tedavi sağlayabilmek adına, bütün uterin seröz karsinomu olgularının HER2 açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünüyoruz.
2. Olası pozitiflikleri yakalayabilmek için, HER2 değerlendirmesinin mümkün olduğunca farklı biyopsi materyalleri ile ve tümörün farklı alanlarını kapsayacak şekilde yapılması gerektiğini düşünüyoruz.
3. HER2 değerlendirmesi için; teknik açıdan, küretaj materyallerinin rezeksiyon materyallerine kıyasla üstünlüğü olabileceğini düşünüyoruz.
4. İstatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmamış olsa da HER2 pozitif olgularda HER2 negatiflere kıyasla daha kısa genel ve progresyonsuz sağkalım süreleri tespit edilmiştir. Bu, HER2 pozitifliğinin daha kötü prognozlu olabileceğini düşündürmektedir.
5. Çalışmamızda, histomorfolojik parametreler ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.
6. İntratümöral alanda TİL ile HER2 pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Teknik kısıtlılıklardan dolayı TİL'lerin tiplendirilmesi yapılamamıştır. Gelecekte bu konuda yapılabilecek çalışmalar ile, hem TİL'lerin prognostik açıdan öneminin ortaya çıkartılabileceğini hem de immünoterapi açısından hastalara alternatif tedavi seçeneği oluşturulabileceğini düşünüyoruz.

## 9. KAYNAKLAR

1. Bloom, E. A. *et al.* Association of Genomic Instability Score, Tumor Mutational Burden, and Tumor-Infiltrating Lymphocytes as Biomarkers in Uterine Serous Carcinoma. *Cancers* **15**, 528 (2023).
2. Fader, A. N., Boruta, D., Olawaiye, A. B. & Gehrig, P. A. Uterine papillary serous carcinoma: epidemiology, pathogenesis and management. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology* **22**, 21–29 (2010).
3. Doll, K. M. & Winn, A. N. Assessing endometrial cancer risk among US women: long-term trends using hysterectomy-adjusted analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **221**, 318.e1-318.e9 (2019).
4. De Jonge, M. M. *et al.* Frequent Homologous Recombination Deficiency in High-grade Endometrial Carcinomas. *Clinical Cancer Research* **25**, 1087–1097 (2019).
5. De Jonge, M. M. *et al.* Germline *BRCA* -Associated Endometrial Carcinoma Is a Distinct Clinicopathologic Entity. *Clinical Cancer Research* **25**, 7517–7526 (2019).
6. Bogani, G. *et al.* Uterine serous carcinoma. *Gynecologic Oncology* **162**, 226–234 (2021).
7. Ueda, S. M. *et al.* Trends in demographic and clinical characteristics in women diagnosed with corpus cancer and their potential impact on the increasing number of deaths. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **198**, 218.e1-218.e6 (2008).
8. *Female Genital Tumours*. (International agency for research on cancer, Lyon, 2020).
9. Schultheis, A. M. *et al.* TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *International Journal of Gynecological Pathology* **35**, 289–300 (2016).

10. The Cancer Genome Atlas Research Network & Levine, D. A. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* **497**, 67–73 (2013).
11. Buza, N. & Hui, P. Marked heterogeneity of *HER2/NEU* gene amplification in endometrial serous carcinoma. *Genes Chromosomes & Cancer* **52**, 1178–1186 (2013).
12. Ambros, R. A., Sherman, M. E., Zahn, C. M., Bitterman, P. & Kurman, R. J. Endometrial intraepithelial carcinoma: A distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Human Pathology* **26**, 1260–1267 (1995).
13. Wheeler, D. T., Bell, K. A., Kurman, R. J. & Sherman, M. E. Minimal Uterine Serous Carcinoma: Diagnosis and Clinicopathologic Correlation. *The American Journal of Surgical Pathology* **24**, 797–806 (2000).
14. Baergen, R. N., Warren, C. D., Isacson, C. & Ellenson, L. H. Early Uterine Serous Carcinoma: Clonal Origin of Extruterine Disease: *International Journal of Gynecological Pathology* **20**, 214–219 (2001).
15. Soslow, R. A. *et al.* Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology* **38**, S64–S74 (2019).
16. Yarden, Y. & Sliwkowski, M. X. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2**, 127–137 (2001).
17. Olayioye, M. A. NEW EMBO MEMBERS' REVIEW: The ErbB signaling network: receptor heterodimerization in development and cancer. *The EMBO Journal* **19**, 3159–3167 (2000).

18. Slamon, D. J. *et al.* Human Breast Cancer: Correlation of Relapse and Survival with Amplification of the HER-2/ *neu* Oncogene. *Science* **235**, 177–182 (1987).
19. Berchuck, A. *et al.* Overexpression of HER-2/*neu* is associated with poor survival in advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* **50**, 4087–4091 (1990).
20. Kunz, P. L. *et al.* HER2 Expression in Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma in a US Population: Clinicopathologic Analysis With Proposed Approach to HER2 Assessment. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* **20**, 13–24 (2012).
21. Bartley, A. N. *et al.* HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **140**, 1345–1363 (2016).
22. Wolff, A. C. *et al.* Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* **36**, 2105–2122 (2018).
23. Ramón Y Cajal, S. *et al.* Clinical implications of intratumor heterogeneity: challenges and opportunities. *J Mol Med (Berl)* **98**, 161–177 (2020).
24. Albarello, L., Pecciarini, L. & Doglioni, C. HER2 Testing in Gastric Cancer. *Advances in Anatomic Pathology* **18**, 53–59 (2011).
25. Koltz, B., Hicks, D. & Whitney-Miller, C. HER2 testing in gastric and esophageal adenocarcinoma: new diagnostic challenges arising from new therapeutic options. *Biotechnic & Histochemistry* **87**, 40–45 (2012).

26. Fridman, W. H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. & Galon, J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat Rev Cancer* **12**, 298–306 (2012).
27. Galon, J. *et al.* Towards the introduction of the ‘Immunoscore’ in the classification of malignant tumours. *The Journal of Pathology* **232**, 199–209 (2014).
28. Donnem, T. *et al.* Strategies for clinical implementation of TNM-Immunoscore in resected nonsmall-cell lung cancer. *Annals of Oncology* **27**, 225–232 (2016).
29. Sadler, T. W. *Langman’s Medical Embryology*. (Wolters Kluwer, Philadelphia, 2019).
30. *Gray’s Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. (Elsevier, Amsterdam, 2021).
31. Ovalle, W. K., Nahirney, P. C. & Netter, F. H. *Netter’s Essential Histology: With Correlated Histopathology*. (Elsevier, Philadelphia, PA, 2021).
32. Huvila, J., Pors, J., Thompson, E. F. & Gilks, C. B. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *The Journal of Pathology* **253**, 355–365 (2021).
33. Sung, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA A Cancer J Clinicians* **71**, 209–249 (2021).
34. Zhang, S. *et al.* Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990–2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front. Oncol.* **9**, 1440 (2019).
35. Chatterjee, S., Gupta, D., Caputo, T. A. & Holcomb, K. Disparities in Gynecological Malignancies. *Front. Oncol.* **6**, (2016).

36. Svanvik, T., Marcickiewicz, J., Sundfeldt, K., Holmberg, E. & Strömberg, U. Sociodemographic disparities in stage-specific incidences of endometrial cancer: a registry-based study in West Sweden, 1995–2016. *Acta Oncologica* **58**, 845–851 (2019).
37. Bokhman, J. V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecologic Oncology* **15**, 10–17 (1983).
38. Talhouk, A. *et al.* A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* **113**, 299–310 (2015).
39. Bosse, T. *et al.* Molecular Classification of Grade 3 Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups. *American Journal of Surgical Pathology* **42**, 561–568 (2018).
40. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. (AJCC, American Joint Committee on Cancer, Chicago, IL, 2017).
41. Berek, J. S. *et al.* FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *J Gynecol Oncol* **34**, e85 (2023).
42. Department of Gynecology and Obstetrics, 3rd Medical Faculty, Charles University and University Hospital Královské Vinohrady, Prague, Czech Republic *et al.* New staging of endometrial carcinoma – FIGO 2023. *Ceska Gynekol* **89**, 120–127 (2024).
43. Lopez, S., Zeybek, B. & Santin, A. D. Targeting Her2/neu in uterine serous carcinoma: A paradigm shift in management. *Oncotarget* **9**, 36652–36653 (2018).
44. Fader, A. N. *et al.* Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. *JCO* **36**, 2044–2051 (2018).

45. Meric-Bernstam, F. *et al.* Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *JCO* **42**, 47–58 (2024).
46. Ferriss, J. S., Erickson, B. K., Shih, I.-M. & Fader, A. N. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. *Int J Gynecol Cancer* **31**, 1165–1174 (2021).
47. Fukushige, S.-I. *et al.* Localization of a Novel v-*erb* B-Related Gene, c-*erb* B-2, on Human Chromosome 17 and Its Amplification in a Gastric Cancer Cell Line. *Molecular and Cellular Biology* **6**, 955–958 (1986).
48. Ajani, J. A. *et al.* Gastric Cancer, Version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw* **11**, 531–546 (2013).
49. Navarro Sanchez, J. M. *et al.* HER2 in uterine serous carcinoma: Current state and clinical perspectives. *American Journal of Clinical Pathology* **160**, 341–351 (2023).
50. Abu-Rustum, N. R. Updates to the Management of Endometrial Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* **22**, e245014 (2024).
51. College of American Pathologists : Protocols and Guidelines: Cancer Protocols. *Template for Reporting Results of Biomarker Testing of Specimens from Patients with Carcinoma of Gynecologic Origin.*
52. Khalifa, M. A., Mannel, R. S., Haraway, S. D., Walker, J. & Min, K.-W. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in Endometrioid, Serous Papillary, and Clear Cell Endometrial Adenocarcinomas. *Gynecologic Oncology* **53**, 84–92 (1994).
53. Togami, S. *et al.* Clinicopathological and prognostic impact of human epidermal growth factor receptor type 2 ( HER 2) and hormone receptor expression in uterine papillary serous carcinoma. *Cancer Science* **103**, 926–932 (2012).

54. Santin, A. D. *et al.* Overexpression of HER-2/neu in uterine serous papillary cancer. *Clin Cancer Res* **8**, 1271–1279 (2002).
55. Buza, N., Roque, D. M. & Santin, A. D. HER2/neu in Endometrial Cancer: A Promising Therapeutic Target With Diagnostic Challenges. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **138**, 343–350 (2014).
56. Rolitsky, C. D., Theil, K. S., McGaughy, V. R., Copeland, L. J. & Niemann, T. H. HER-2/neu Amplification and Overexpression in Endometrial Carcinoma: *International Journal of Gynecological Pathology* **18**, 138–143 (1999).
57. Santin, A. D. *et al.* Amplification of c-erbB2 oncogene: A major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. *Cancer* **104**, 1391–1397 (2005).
58. Xu, M. *et al.* HER-2/neu receptor gene status in endometrial carcinomas: a tissue microarray study. *Histopathology* **56**, 269–273 (2010).
59. Shao, Y. *et al.* Human epidermal growth factor 2 (HER2) amplification in uterine serous carcinoma: an analysis of prognosis and immune microenvironment. *Virchows Arch* (2024) doi:10.1007/s00428-024-03874-w.
60. Grushko, T. A. *et al.* An exploratory analysis of HER-2 amplification and overexpression in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology* **108**, 3–9 (2008).
61. Fleming, G. F. *et al.* Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* **116**, 15–20 (2010).
62. Slomovitz, B. M. *et al.* Her-2/ neu Overexpression and Amplification in Uterine Papillary Serous Carcinoma. *JCO* **22**, 3126–3132 (2004).

63. Santin, A. D. *et al.* Racial differences in the overexpression of epidermal growth factor type II receptor (HER2/neu): A major prognostic indicator in uterine serous papillary cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **192**, 813–818 (2005).
64. Banet, N. *et al.* HER-2 Amplification in Uterine Serous Carcinoma and Serous Endometrial Intraepithelial Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* **45**, 708–715 (2021).
65. Boyd, M. E. Dilatation and curettage. *Can J Surg* **32**, 9–13 (1989).
66. Rottmann, D. *et al.* Does Specimen Type Have an Impact on HER2 Status in Endometrial Serous Carcinoma? Discordant HER2 Status of Paired Endometrial Biopsy and Hysterectomy Specimens in the Presence of Frequent Intratumoral Heterogeneity. *International Journal of Gynecological Pathology* **40**, 263–271 (2021).
67. Buza, N. HER2 Testing in Endometrial Serous Carcinoma: Time for Standardized Pathology Practice to Meet the Clinical Demand. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **145**, 687–691 (2021).
68. Buza, N., English, D. P., Santin, A. D. & Hui, P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. *Modern Pathology* **26**, 1605–1612 (2013).
69. Klc, T. R. *et al.* HER2 in Uterine Serous Carcinoma: Testing platforms and implications for targeted therapy. *Gynecologic Oncology* **167**, 289–294 (2022).
70. Peiró, G., Mayr, D., Hillemanns, P., Löhrs, U. & Diebold, J. Analysis of HER-2/neu amplification in endometrial carcinoma by chromogenic in situ hybridization. Correlation with fluorescence in situ hybridization, HER-2/neu, p53 and Ki-67 protein expression, and outcome. *Modern Pathology* **17**, 277–287 (2004).

71. Shafi S, Parwani AV, Li Z, Nitta H. Evaluating HER2 status using HER2 gene protein assay in endometrial cancer. (Poster). in (Los Angeles, CA, USA, 2022).
72. Coulie, P. G., Van Den Eynde, B. J., Van Der Bruggen, P. & Boon, T. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* **14**, 135–146 (2014).
73. Gajewski, T. F., Schreiber, H. & Fu, Y.-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat Immunol* **14**, 1014–1022 (2013).
74. Hendry, S. *et al.* Assessing Tumor-infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method From the International Immunooncology Biomarkers Working Group: Part 1: Assessing the Host Immune Response, TILs in Invasive Breast Carcinoma and Ductal Carcinoma In Situ, Metastatic Tumor Deposits and Areas for Further Research. *Advances in Anatomic Pathology* **24**, 235–251 (2017).
75. Hendry, S. *et al.* Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non–Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Advances in Anatomic Pathology* **24**, 311–335 (2017).
76. Fan, S. *et al.* Association between tumor mutation burden and immune infiltration in ovarian cancer. *International Immunopharmacology* **89**, 107126 (2020).

77. Topalian, S. L., Taube, J. M., Anders, R. A. & Pardoll, D. M. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* **16**, 275–287 (2016).
78. Santoiemma, P. P. & Powell, D. J. Tumor infiltrating lymphocytes in ovarian cancer. *Cancer Biol Ther* **16**, 807–820 (2015).
79. Green, A. K., Feinberg, J. & Makker, V. A Review of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Endometrial Cancer. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 238–244 (2020) doi:10.1200/EDBK\_280503.
80. Guo, F., Dong, Y., Tan, Q., Kong, J. & Yu, B. Tissue Infiltrating Immune Cells as Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis. *Disease Markers* **2020**, 1–11 (2020).
81. De Jong, R. A. *et al.* Presence of tumor-infiltrating lymphocytes is an independent prognostic factor in type I and II endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* **114**, 105–110 (2009).
82. Kondratiev, S., Sabo, E., Yakirevich, E., Lavie, O. & Resnick, M. B. Intratumoral CD8+ T Lymphocytes as a Prognostic Factor of Survival in Endometrial Carcinoma. *Clinical Cancer Research* **10**, 4450–4456 (2004).
83. Yamagami, W. *et al.* Immunofluorescence-Detected Infiltration of CD4+FOXP3+ Regulatory T Cells is Relevant to the Prognosis of Patients with Endometrial Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer* **21**, 1628–1634 (2011).
84. Ozturk, C. *et al.* High Tumor Infiltrating Lymphocytes Are Associated with Overall Survival and Good Prognostic Parameters in Endometrial Endometrioid Carcinoma Patients. *Turk Patoloji Derg* **39**, 75–82 (2023).

85. Fan, C.-T. *et al.* Improved Progression-Free Survival Associated with Tumor-Infiltrating Lymphocytes in High-Grade Endometrial Cancer. *JCM* **12**, 603 (2023).
86. Howitt, B. E. *et al.* Association of Polymerase  $\epsilon$ -Mutated and Microsatellite-Instable Endometrial Cancers With Neoantigen Load, Number of Tumor-Infiltrating Lymphocytes, and Expression of PD-1 and PD-L1. *JAMA Oncol* **1**, 1319 (2015).
87. Hussein, Y. R. *et al.* Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern Pathology* **28**, 505–514 (2015).
88. Van Gool, I. C. *et al.* POLE Proofreading Mutations Elicit an Antitumor Immune Response in Endometrial Cancer. *Clinical Cancer Research* **21**, 3347–3355 (2015).
89. Rabban, J. T. *et al.* Association of Tumor Morphology With Mismatch-repair Protein Status in Older Endometrial Cancer Patients: Implications for Universal Versus Selective Screening Strategies for Lynch Syndrome. *American Journal of Surgical Pathology* **38**, 793–800 (2014).
90. Shia, J., Black, D., Hummer, A. J., Boyd, J. & Soslow, R. A. Routinely assessed morphological features correlate with microsatellite instability status in endometrial cancer. *Human Pathology* **39**, 116–125 (2008).
91. Garg, K. *et al.* Selection of Endometrial Carcinomas for DNA Mismatch Repair Protein Immunohistochemistry Using Patient Age and Tumor Morphology Enhances Detection of Mismatch Repair Abnormalities. *American Journal of Surgical Pathology* **33**, 925–933 (2009).
92. Ferguson, S. E. *et al.* Performance characteristics of screening strategies for Lynch syndrome in unselected women with newly diagnosed endometrial cancer who have undergone universal germline mutation testing. *Cancer* **120**, 3932–3939 (2014).

93. Buza, N. HER2 Testing and Reporting in Endometrial Serous Carcinoma: Practical Recommendations for HER2 Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization: Proceedings of the ISGyP Companion Society Session at the 2020 USCAP Annual Meeting. *International Journal of Gynecological Pathology* **40**, 17–23 (2021).
94. Santin, A. D. *et al.* Determination of HER2/neu status in uterine serous papillary carcinoma: Comparative analysis of immunohistochemistry and fluorescence in situ hybridization. *Gynecologic Oncology* **98**, 24–30 (2005).
95. Villella, J. A., Cohen, S., Smith, D. H., Hibshoosh, H. & Hershman, D. HER-2/ *neu* overexpression in uterine papillary serous cancers and its possible therapeutic implications. *International Journal of Gynecological Cancer* **16**, 1897–1902 (2006).
96. Morrison, C. *et al.* HER-2 Is an Independent Prognostic Factor in Endometrial Cancer: Association With Outcome in a Large Cohort of Surgically Staged Patients. *JCO* **24**, 2376–2385 (2006).
97. Singh, P., Smith, C. L., Cheetham, G., Dodd, T. J. & Davy, M. L. J. Serous carcinoma of the uterus—determination of HER-2/neu status using immunohistochemistry, chromogenic in situ hybridization, and quantitative polymerase chain reaction techniques: its significance and clinical correlation. *International Journal of Gynecological Cancer* **18**, 1344–1351 (2008).
98. Odicino, F. E. *et al.* HER-2/ *neu* overexpression and amplification in uterine serous papillary carcinoma: comparative analysis of immunohistochemistry, real-time reverse transcription-polymerase chain reaction, and fluorescence *in situ* hybridization. *International Journal of Gynecological Cancer* **18**, 14–21 (2008).

99. Erickson, B. K. *et al.* Human epidermal growth factor 2 (HER2) in early stage uterine serous carcinoma: A multi-institutional cohort study. *Gynecol Oncol* **159**, 17–22 (2020).
100. Zhang, L. *et al.* Pathogenesis and Clinical Management of Uterine Serous Carcinoma. *Cancers* **12**, 686 (2020).
101. Cuevas, D. *et al.* Intratumour heterogeneity in endometrial serous carcinoma assessed by targeted sequencing and multiplex ligation-dependent probe amplification: a descriptive study. *Histopathology* **76**, 447–460 (2020).
102. Hammond, M. E. H. *et al.* American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Guideline Recommendations for Immunohistochemical Testing of Estrogen and Progesterone Receptors in Breast Cancer (Unabridged Version). *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **134**, e48–e72 (2010).
103. Vermij, L. *et al.* HER2 Status in High-Risk Endometrial Cancers (PORTEC-3): Relationship with Histotype, Molecular Classification, and Clinical Outcomes. *Cancers (Basel)* **13**, 44 (2020).
104. Krakstad, C., Berg, H. F., Lindemann, K. & Halle, M. K. Frequency of ERBB2-Low Expression in Endometrial Cancer. *JAMA Oncol* **10**, 1587 (2024).
105. Hatami, M., Goldberg, G. & Whitney, K. Evaluation of overexpression of HER2/neu in primary uterine, ovarian, and peritoneal papillary serous carcinoma. *JCO* **28**, e15512–e15512 (2010).
106. Zhi, W., Zhan, Y., He, C. & Jin, Y. Distinct histological and clinical features associated with pure uterine serous carcinoma: A single institution experience. *Annals of Diagnostic Pathology* **66**, 152173 (2023).

107. Shafi, S. *et al.* HER2 Gene Protein Assay: A Robust Tool for Evaluating HER2 Status and Intratumoral Heterogeneity in Endometrial Cancers. *American Journal of Clinical Pathology* **159**, 464–473 (2023).
108. Agarwal, A. *et al.* Endometrial serous carcinoma: A retrospective review of histological features & their clinicopathological association with disease-free survival & overall survival. *Indian Journal of Medical Research* **156**, 83–93 (2022).
109. Kaban, A., Topuz, S., Sözen, H., Minareci, Y. & Salihoğlu, Y. Clinicopathologic and survival results in serous endometrium carcinoma and subgroup analysis for mixed serous and pure serous histology. *J Turk Ger Gynecol Assoc* **19**, 23–28 (2018).
110. Nakayama, K., Nakayama, N., Ishikawa, M. & Miyazaki, K. Endometrial serous carcinoma: its molecular characteristics and histology-specific treatment strategies. *Cancers (Basel)* **4**, 799–807 (2012).
111. Gatus, S. & Matias-Guiu, X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Modern Pathology* **29**, S45–S58 (2016).
112. Murali, R. *et al.* High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology* **38**, S40–S63 (2019).
113. Mise, Y. *et al.* Immunosuppressive tumor microenvironment in uterine serous carcinoma via CCL7 signal with myeloid-derived suppressor cells. *Carcinogenesis* **43**, 647–658 (2022).

