

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

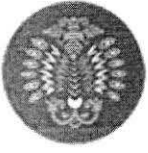
**ENDOMETRİAL ENDOMETRİOİD
ADENOKARSİNOMDA
PHD-2 VE MOESİN EKSPRESYONU**

Dr. Numan BULUT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Onur CEYLAN

ERZURUM – 2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Numan BULUT	Sınav tarihi: 07 / 12 / 2023
Anabilim Dalı : Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı: Doç. Dr. Onur CEYLAN	
Tezin Konusu ve Başlığı: Endometrial Endometrioid Adenokarsinomda PHD-2 ve Moesin Ekspresyonu	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☐ Klinik Çalışmalar ☐ Prospektif ☐ Retrospektif ☐ Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ☐ Invitro (Cansız) Çalışmaları ☐ Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1. Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2. Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)

☒ Oy birliği

☐ Oy çokluğu

ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Doç. Dr. Remzi ARSLAN	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Onur CEYLAN	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ	Tıbbi Patoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Uterus Embriyolojisi	4
2.2. Uterus Anatomisi.....	5
2.3. Uterus Histolojisi.....	6
2.4. Menstrüel Siklus.....	7
2.5. Korpus Uteri Kanseri Prekürsörleri.....	8
2.6. Korpus Uteri Kanseri	10
2.6.1. Epidemiyoloji	10
2.6.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri	12
2.6.3. Korpus Uteri Kanserlerinin Geleneksel Sınıflandırılması.....	14
2.6.4. Korpus Uteri Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırılması.....	15
2.6.5. Korpus Uteri Kanserlerinin Makroskopik Özellikleri.....	16
2.6.6. Korpus Uteri Kanserlerinin Histopatolojik Alt Tipleri	17
2.6.7. Korpus Uteri Kanserlerinde TNM ve FIGO Evreleme Sistemleri	23
2.6.8. Korpus Uteri Kanserlerinde Prognostik Faktörler.....	25
2.7. PHD-2.....	29
2.8. Moesin.....	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek	32
3.2. Olguların Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve İlgili Parametreler.....	32
3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem	33
3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme	35

3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	35
4. BULGULAR	36
4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri.....	36
4.2. İmmünohistokimyasal Yöntemle PHD-2 ve Moesin'in Değerlendirilmesi	41
4.3. PHD-2 Ekspresyonunun Demografik ve Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması	44
4.4. Moesin Ekspresyonunun Demografik ve Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması	47
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	64
7. KAYNAKLAR	67

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. DSÖ 2020 Uterin Korpus Epitelyal Tümörler Sınıflaması	17
Tablo 2. FIGO Derecelendirme Sistemi, Yapısal Patern	18
Tablo 3. FIGO Derecelendirme Sistemi, Nükleer Derece Patern	20
Tablo 4. Korpus Uteri Kanserlerinde TNM Evreleme Sistemi	24
Tablo 5. Korpus Uteri Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi.....	25
Tablo 6. AJCC Prognostik Evreleme Sistemi	25
Tablo 7. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri	36
Tablo 8. Tüm Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Yaş Verileri	37
Tablo 9. MMR İmmünohistokimya Verileri	40
Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında PHD-2 ve Moesin İHK Verileri	44
Tablo 11. PHD-2 İRS Sonuçları İle Hasta Grubu Vakalarının Klinikopatolojik Özelliklerin İlişkisi.....	44
Tablo 12. Moesin İRS sonuçları ile hasta grubu vakalarının klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi.....	48

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. 2020 yılı dünyada kadınlarda görülen en yaygın 10 kansere ilişkin insidans oranları	11
Şekil 2. Kadın Cinsiyette En Sık Görülen 10 Kanserin Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide).....	11
Şekil 3. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 1 (H&E X200).....	18
Şekil 4. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 2 (H&E X200).....	19
Şekil 5. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 3 (H&E X200).....	19
Şekil 6. PHD Çalışma Mekanizması ve Şematizasyonu.....	30
Şekil 7. ERM Proteinleri Çalışma Mekanizması ve Şematizasyonu	31
Şekil 8. Pozitif Kontrol Olarak Kullanılan Böbrek Dokusunda PHD-2 Boyanması (X200).....	34
Şekil 9. Pozitif Kontrol Olarak Kullanılan Meme Karsinomunda Moesin Boyanması (X200).....	34
Şekil 10. Vakaların Patolojik Lenf Nodu Evresi (pN) Dağılımı.....	39
Şekil 11. Vakaların Patolojik Tümör Evresi (pT) Dağılımı.....	40
Şekil 12. Kontrol Grubunda PHD-2 İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200.....	41
Şekil 13. Kontrol Grubunda Moesin İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200.....	42
Şekil 14. Hasta Grubunda PHD-2 İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B) ve 2+ (C) Şiddetinde Boyanma, x200	42
Şekil 15. Hasta Grubunda Moesin İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200.....	43
Şekil 16. PHD-2 Ekspresyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği	47
Şekil 17. Moesin Ekspresyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği.....	51

KISALTMALAR DİZİNİ

AJCC	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
CNH	: Kopya Sayısı Yüksek (Copy-Number High)
CNL	: Kopya Sayısı Düşük (Copy-Number Low)
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EEK	: Endometrial Endometrioid Adenokarsinom
EİN	: Endometrial İntraepitelyal Neoplazi
EMT	: Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm
EPO	: Eritropoetin
ER	: Östrojen Reseptörü
ERM	: Ezrin, Radixin ve Moesin
FIGO	: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
FSH	: Folikül Uyarıcı Hormon
HIF	: Hipoksi ile İndüklenebilir Faktör
HRE	: Hipoksi Yanıt Elementleri (Hypoxia Response Element)
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
İRS	: İmmünreaktivite Skor
KRAS	: Kristen Rat Sarkoma
LH	: Luteinize Edici Hormon
LVİ	: Lenfovasküler İnvazyon
MMR	: Hatalı Eşleşme Onarımı (Mismatch Repair)
MMRd	: Hatalı Eşleşme Onarımı Defektli
MSİ	: Mikrosatellit İnstabilitesi
NSMP	: Spesifik Moleküler Profil İçermeyen (No Specific Molecular Profile)
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PHD	: Prolil Hidroksilaz Domain
POLE	: Polimeraz Epsilon
PR	: Progesteron Reseptörü

PTEN	: Fosfataz Tensin Analöğü
SEİK	: Seröz Endometrial İntraepitelyal Karsinom
SK	: Seröz Karsinom
SRY	: Sex-determining Region on Y
TCGA	: Kanser Genom Atlas Projesi (The cancer genome atlas program)
TIL	: Tümör İnfiltrate Eden Lenfosit
TNM	: Tümör, Lenf nodu, Metastaz
UICC	: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliğı (Union for international cancer control)
VHL	: von Hippel Lindau
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TEŞEKKÜR

Tıbbi patoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle bana yol gösteren, her zaman sevgi ve saygı ile hatırlayacağım, zor zamanımda elini taşın altına koymaktan çekinmeyen, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Onur CEYLAN'a

Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tezimin son aşamalarında desteğini benden esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Remzi ARSLAN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. Sare ŞİPAL, Prof. Dr. Elif DEMİRCİ, Doç. Dr. Betül GÜNDOĞDU, Doç. Dr. Ebru ŞENER, Doç. Dr. Sevilay ÖZMEN ve Dr. Öğr. Üyesi Rabia DEMİRTAŞ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İlk günden son güne kadar keyifle çalıştığım, birlikte çalışıp birlikte öğrendiğimiz, onlarla çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarım Keziban, Burçin, Özge, Serenay, Yakup, Derya, Ayşenur ve Zehra'ya; yardımlarını ve güler yüzlerini esirgemeyen tüm tıbbi patoloji laboratuvar ekibimize teşekkür ederim.

Sevgi, destek ve inancını her an hissettiren, bugünlere gelmem için büyük emekler veren anneme, babama, abime ve ablalarım, son olarak da bu süreçte en büyük destekçim, her koşulda yanımda olan sevgili eşim Bedia'ya ve ömrüme neşe ve anlam katan en güzel hediyem kızım Mina'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Numan BULUT

ÖZET

Endometrial Endometrioid Adenokarsinomda PHD-2 ve Moesin Ekspresyonu

Amaç: Çalışmamızda endometrial endometrioid adenokarsinomlarda (EEK) oksijen homeostazının önemli düzenleyicilerinden hipoksi ile indüklenebilir faktörlerin ana regülatörü olan prolil hidroksilaz ailesinin üyesi PHD-2 ve membran-hücre iskeleti bağlayıcı bir protein olan Moesin ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntemle analizinin yapılması ve sonuçlarının prognostik belirteçler ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız kapsamında histerektomi materyallerinde EEK tanısı almış 87 adet olgu ve endometrial küretaj materyallerinde proliferatif endometrium tanısı almış 87 adet kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki gruba da immunhistokimyasal olarak Moesin ve PHD-2 uygulanmış olup her iki proteinin ekspresyonu bazı klinik ve prognostik parametrelerle karşılaştırılmıştır.

Bulgular: EEK olgularındaki tümöral alanlar ve kontrol dokularındaki benign glandüler yapılar karşılaştırıldığında tümöral glandlarda, Moesin ekspresyon artışı ve PHD-2 ekspresyon kaybı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Moesin ekspresyonu ile histolojik derece, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, lenfovasküler invazyon (LVİ), paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptandı. PHD-2 ekspresyonu ile LVİ, paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptandı. Çalışmamızda Moesin ve PHD-2 ekspresyonu ile diğer prognostik parametreler ve genel sağkalım arasında istatistiksel fark görülmedi.

Sonuçlar: EEK olgularındaki tümöral alanlar ve kontrol dokularındaki benign glandüler yapılar karşılaştırıldığında EEK tanılı olgularda tümöral glandlarda Moesin ekspresyon artışının, PHD-2 ekspresyon azalmasının gösterilmesi, bu belirteçlerin neoplastik sürece gidiş açısından önemini göstermektedir. Ayrıca her ne kadar genel sağkalım ile anlamlı ilişkileri tespit edilemese de LVİ, paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi gibi önemli prognostik parametrelerle saptanan anlamlı ilişkileri bizlere bu belirteçlerin prognozun belirlenmesi açısından önemini vurgulamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, Moesin, PHD-2

ABSTRACT

Expression of PHD-2 and Moesin in Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma

Objective: In our study, we aimed to analyze the expression of PHD-2, a member of the prolyl hydroxylase family, which is the main regulator of hypoxia-inducible factors that are important regulators of oxygen homeostasis, and Moesin, a membrane-cytoskeleton binding protein, in endometrial endometrioid adenocarcinomas (EEC) by immunohistochemical method and to compare the results with prognostic markers.

Materials and Methods: In our study, 87 cases diagnosed as EEC in hysterectomy materials and 87 controls diagnosed as proliferative endometrium in endometrial curettage materials were included. Both groups were immunohistochemically stained with Moesin and PHD-2 and the expression of both proteins were compared with some clinical and prognostic parameters.

Results: When tumoral areas in EEC cases and benign glandular structures in control tissues were compared, increased expression of Moesin and loss of PHD-2 expression in tumoral glands were statistically significant. Moesin expression was significantly correlated with histological grade, myometrial invasion, cervical stromal involvement, lymphovascular invasion (LVI), paraaortic lymph node involvement and pathological tumor stage. PHD-2 expression was significantly correlated with LVI, paraaortic lymph node involvement and pathological tumor stage. In our study, no statistical difference was observed between Moesin and PHD-2 expression and other prognostic parameters and overall survival.

Conclusions: When tumoral areas in EEC cases and benign glandular structures in control tissues were compared, increased expression of Moesin and decreased expression of PHD-2 in tumoral glands in EEC cases indicate the importance of these markers in terms of progression to the neoplastic process. In addition, although significant associations with overall survival were not detected, statistical correlation with important prognostic parameters such as LVI, paraaortic lymph node involvement and pathological tumor stage emphasize the importance of these markers in determining the prognosis.

Keywords: Endometrial Endometrioid Adenocarcinoma, Moesin, PHD-2

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Korpus uteri kanseri dünya genelinde kadınlarda en sık görülen 6. kanser tipi iken ülkemizde 4. sırada yer almaktadır. 2020 yılında dünya genelinde ortalama 417,000 kadın korpus uteri kanseri tanısı almış olup ortalama 97,000 kadın hayatını kaybetmiştir (1).

Korpus uteri kanseri, histopatolojik özelliklerine göre sınıflandırılır ve Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından endometrial endometrioid adenokarsinom (EEK), seröz karsinom (SK), berrak hücreli karsinom, mikst karsinom, andiferansiye karsinom ve dediferansiye karsinom, diğer endometrial karsinomlar ve karsinosarkom olarak sınıflandırılmıştır (2). EEK en sık görülen histolojik alt tipi oluşturmaktadır (2, 3).

EEK yaşamın 3. dekadı ile 9. dekadı arasında görülebilmesine rağmen ortalama olarak 6. dekatta ortaya çıkar (4). Postmenapozal kadınlarda, karşılanmamış östrojene uzun süreli maruziyet etiyolojide önemli rol oynar (5). Ayrıca erken menarş, geç menapoz, infertilite, nulliparite, artmış östrojen seviyeleri EEK riskini artırır. Oral kontraseptif kullanımı, multiparite, son doğumun ileri yaşta olması koruyucu faktörlerdir. Düşük, abortus, ovulasyon indükleyici ilaç kullanımı ve in vitro fertilizasyon (IVF) ise hala tartışmalıdır (6). Patogeneizde çeşitli moleküler değişiklikler izlenir. Bunlar içerisinde; mikrosatellit instabilitesi (MSİ) (Lynch Sendromu dâhil), PAX-2 inaktivasyonu, PTEN mutasyonu, KRAS mutasyonu ve CTNNB1 mutasyonu bulunur (7). Daha iyi klinikopatolojik korelasyon için Kanser Genom Atlas Projesi (TCGA) endometrium karsinomlarını, genomik özelliklerine göre dört gruba ayırmıştır. İlk grup DNA polimeraz epsilon (POLE) mutasyonuna sahip, en iyi prognozlu olan POLE mutant gruptur. İkinci grup, mikrosatellit instabil olan iyi prognoza sahip gruptur. Üçüncü grup, orta prognoza sahip düşük kopya değişimi gösteren karsinomlardan oluşmaktadır. Bu grupta genellikle PI3K/AKT sinyal yolağında artışa neden olan mutasyonlar görülmektedir. Dördüncü grup ise kötü prognoza sahip P53 mutant karsinomlardan oluşmaktadır. P53 mutant grup en agresif ve en kötü prognozlu gruptur.

Yoğun bir şekilde çoğalan ve genişleyen tümör dokusunda, oksijen ihtiyacı artar. Tümör hücreleri ile mevcut damar sistemi arasındaki mesafe artar, bu durum oksijen difüzyonunu engeller ve daha da hipoksik ortam yaratır (8). Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), hipoksik gen düzenlemesinde en önemli elemanlardan biridir ve hipoksi ile indüklenebilir genlerin aktivitesinin artmasına aracılık eder (9). HIF-1, bir α -alt birim izoformu (HIF-1 α , HIF-2 α veya HIF-3 α) ve ortak bir β -alt birimden (HIF-1 β) oluşur. Normoksida, HIF-1 α alt birimleri prolil hidroksilaz domain (PHD) ile degrade edilmek üzere işaretlenir. Son zamanlarda memelilerde üç HIF prolil-hidroksilazı (PHD-1, 2 ve 3) tanımlandı ve HIF-1 α alt birimlerini hidroksile ettiği gösterildi. Bunlar arasından tez çalışmamızda kullanacağımız PHD-2'nin, HIF-1 regülasyonunda önemli rol oynadığı gösterilmiştir (10). PHD-2'nin tümör oluşumundaki rolü hala tam aydınlatılamamasına rağmen, son zamanlarda bazı çalışmalar birkaç grup in vitro ve in vivo tümör hücrelerinde PHD-2 eksikliğinin tümör büyümesinde artışa yol açtığını göstermiştir (11, 12). Bunun dışında pankreas kanserleri, kolorektal kanserler, gastrik kanserler, meme kanserleri, küçük hücreli dışı akciğer kanserleri gibi birçok doku ve organ malignitelerinde PHD-2 ekspresyonu araştırılmıştır (13). Literatürde EEK ile PHD-2 ekspresyon ilişkisinin değerlendirildiği oldukça az sayıda çalışma mevcuttur ve çalışmamız bu açıdan önem arz etmektedir.

Moesin; Ezrin, Radixin ve Moesin (ERM) protein ailesinin bir üyesidir. Bu proteinler, plazma membran proteinleri ile aktin ara filamanı arasındaki bağlantıdan sorumludur. Mikrovilli, filopodia ve zar kıvrımları gibi aktin bakımından zengin yüzeylerde yoğunlaşmıştır. Moesin endotel hücrelerinde sentezlenir (14). Bu proteinler, hücre adezyonu, bağlantıları ve sinyallere cevap gibi hücre şeklindeki dinamik değişikliklerde görev alır (15). ERM proteinlerinin yüksek ekspresyonu, çeşitli kanserlerde gösterilmiştir. ERM proteinlerinin yanlış lokalizasyonu, hücrelerin hücre-hücre bağlantı oluşturma yeteneğini azaltır ve bu nedenle invaziv morfolojiye yardımcı olur. Benzer şekilde, ERM proteinlerinin yanlış yerleşimi, reseptör komplekslerinin oluşumunu bozar ve büyüme faktörlerine yanıt olarak sinyallerin iletimini değiştirir, böylece tümörün ilerlemesini kolaylaştırır (16). Membran-hücre iskeleti bağlayıcı bir protein olan moesin çeşitli sinyal yollarına katılır ve hücre morfolojisi, adezyonu ve hareketliliğinde kilit görev üstlenir. Mevcut fizyolojik

görevleri, karsinogenez mekanizması ile ilişkisinin araştırılması açısından merak uyandırıcıdır. Literatürde Moesin ekspresyonu ile EEK arasında ilişkinin incelendiği sınırlı sayıda çalışmalar mevcut olup bunlara ek olarak farklı kanser tiplerinde de Moesin ekspresyon ilişkisinin incelendiği çalışmalar vardır (17). Çalışmamızın sonuçları ile literatüre katkı ve ilerleyen dönemlerde yapılacak çalışmalar için kaynak teşkil etmesi açısından önemlidir.

Bu çalışma ile Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde opere edilmiş EEK tanılı olgulara ait histerektomi materyallerinde PHD-2 ve Moesin ekspresyonunun immunohistokimyasal yöntemle analizinin yapılması ve boyanma sonuçlarının demografik, histopatolojik ve prognostik veriler ile ilişkisinin incelenmesi ve böylece literatüre katkı sağlanması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Uterus Embriyolojisi

Kadın genital sistem sistem; dış genital organlardan (klitoris, labia majör, labia minör, vestibül, mons pubis), kanal sisteminden (fallop tüpleri, uterus, serviks, vajina) ve gonadlardan oluşur. Her ne kadar embriyonun cinsiyeti fertilizasyon esnasında belli olsa da gonadal farklılaşma 7. haftaya kadar görülmez. Gonadal cinsiyet gelişimi Y kromozomu üzerindeki SRY (sex-determining region on Y) genine bağlıdır. Bu bölge tarafından üretilen SRY proteini testis gelişimini uyaran kilit faktördür (18). Erkeğe özgü farklılaşmayı sağlayan sinyallerin yokluğu ve bazı dişiye özgü sinyalin varlığı, normal dişi farklılaşmasıyla sonuçlanır (19).

Fetal hayatın 6. haftasında ürogenital sinüs ve mezonefrik (wolffian) kanallar gelişmiştir. Bu dönemde çift haldeki müllerian (paramesonefrik) kanalların gelişimi başlar. Müllerian kanallar kaudal olarak büyür ve orta hatta distal kısımların birleştiği yerde yaklaşırlar. Bu kaynaşmadan sonra, bitişik medial kanal duvarları kaybolur ve iki lümen tek bir kavite oluşturacak şekilde devamlılık gösterir (20). Kanal kaynaşması kaudal olarak başlar ve kraniyal yöne doğru devam eder. Kaynaşmış kraniyal uçlardan uterus olacak yapının sol ve sağ bölümleri meydana gelir. Bu yapı endometriyum ve myometriyumun kökeni olan mezodermi içerir. Müllerian kanalların kaynaşmamış kraniyal uçlarından fallop tüpleri gelişecek, fallop tüplerinin fimbrial kısmı ise bu yapının açık kalan ve huni şeklini alan ucundan meydana gelecektir. Kaynaşmış kanalların kaudal ucundan vajinanın üst üste birlik bölümü gelişecektir (21).

20. gestasyonel haftaya kadar endometrium tek katlı kolumnar epitel ve altında kalın fibromusküler stromadan oluşur. Yirminci gebelik haftasından sonra, yüzey epiteli altındaki stromaya invajine olur ve myometriuma doğru uzanan glandüler yapıları meydana getirir. Doğumda endometrium kalınlığı 0,5 mm'den daha incedir. Ayrıca sekretuar-proliferatif özellikler göstermeyen ve tek katlı kolumnar-küboidal epitle döşeli endometrium bu özellikleri ile postmenopozal döneme benzer (22).

Korpusun servikse göre oransal boyutu yetişkin uterusunun tersidir; gebelik döneminde korpus, serviks uzunluğunun yaklaşık beşte biri ila üçte biri kadardır. Bu orantısızlık çocukluk döneminde de devam eder (23).

2.2. Uterus Anatomisi

Uterus, pelvis boşluğunda bulunan armut şeklinde kalın fibromusküler çepere sahip kaviteli bir organdır. Anteriorunda mesane, posteriorunda rektum, inferiorunda vagina, süperiorunda sağ ve sol lateral kısımlarda tuba uterinalar bulunmaktadır (24). Reprodüktif dönemde normal bir uterusun boyutları ve ağırlığı pariteye göre değişkenlik gösterir. Nullipar kadınlarda uterus yaklaşık 8 cm uzunluğunda, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır; ağırlığı ortalama 40-100 g arasındadır. Doğum sayısının artması ile uterusun ortalama boyutlarında ve ağırlığında artış olur (22).

Anatomik olarak uterus fundus, korpus, isthmus ve serviks olmak üzere 4 bölümden oluşur. Fallop tüpleri uterusu lateral kornu adı verilen bölgelerden giriş yapar. Bu giriş yerleri horizontal bir çizgi ile birleştirildiğinde çizginin süperiorunda kalan bölüme fundus denir. Fundusun altında uterusun en büyük bölümünü oluşturan üst 2/3 kısmına korpus denir. Korpusun servikse uzanan birleşim alanının adı isthmustur. Serviks, isthmus ile vajina arasında kalan bölümdür, yaklaşık 2 cm uzunluğunda olan bu bölüm uterusun 1/3'ünü oluşturur (24, 25).

Uterusun beslenmesi esas olarak, internal iliak arterlerden gelen uterin arterler tarafından olmaktadır. Buna ek, ovarian arterlerden de dallar gelir. Uterin venler ise arterleri takip ederek iliak vene dökülmektedir. Lenfatik drenajda anatomik lokalizasyona göre farklılıklar izlenir. Fundusun lenfatikleri paraaortik lenf nodlarına, korpus ve serviks lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına drene olmaktadır. Uterusun sinir inervasyonu utero-vaginal pleksustan sağlanmaktadır (26).

Uterusu yerinde tutan 5 adet ligament bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri, adneksin peritoneal örtüleri ile uterusun gövdesini de kaplayarak bu yapıların doğal pozisyonunda bulunmasını sağlar. Ligamentum rotundum, uterus kornudan başlayıp inguinal kanal yoluyla labium majusa tutunur. Ligamentum kardinale, serviks ve

vajinanın üst kısmını pelvis yan duvarlarına bağlayarak uterusun aşağı hareketini önleme eğilimindedir. Ligamentum uterosakrale, serviksin supravajinal kısmından başlayıp sakral 2-3 vertebraların üzerini örten fasyada sonlanır ve uterus gövdesinin aşağı ve öne hareket etmesini engeller. Ligamentum pubosakrale, ön servikal duvardan pubik kemiğe uzanarak uterusu alttan destekler (27).

2.3. Uterus Histolojisi

Uterus en dıştan lümene doğru perimetrium, myometrium ve endometrium olmak üzere üç tabakadan oluşur. Perimetrium; uterusu en dıştan çevreleyen, mezotel ve gevşek bağ dokusundan ibaret visseral peritondur. Uterusun anterior kısmında, mesane ile komşu olan yüzünde bulunmaz (22).

Myometrium; silindirik ve yassı kas demetlerinden oluşan içerisinde kan damarları, lenfatikler ve sinir liflerini bulunduran uterusun en kalın tabakasıdır. Myometrium kalınlığı overlerden salgılanan östrojen hormonunun etkisi altında değişkenlik gösterir (28).

Endometrium lümeni döşeyen tabakadır. Epitelyal ve mezenkimal bileşenlerden oluşur (20). Endometriumun üst 2/3'lik kısmı fonksiyonel tabaka, alt 1/3'lük kısmı bazal tabaka olarak adlandırılır. Doğurganlık çağında overlerden salınan östrojen ve progesteronun etkisiyle döngüsel olarak endometriumun fonksiyonel tabakasında büyüme, dökülme ve yeniden büyüme gerçekleşir. Endometrial morfoloji bu dönemde östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak değişkenlik gösterir (22). Hormonlara bağlı ortaya çıkan bu etki özellikle fonksiyonel tabakada görülür. Bazal tabaka myometiruma komşu olup zayıf proliferatif glandlardan, yoğun içsi stromadan ve spiral arterlerden oluşur. Bu tabakada rezerv hücreleri bulunduğundan menstrüel siklus sonrası endometrial üretimde büyük rol oynar. Bazal tabakanın morfolojisi menstrüel siklus boyunca çok değişikliğe uğramaz; psödostratifiye yoğun bazofilik kromatine sahip elonge nükleuslu, nadir mitotik figürlerin izlendiği zayıf proliferatif glandlardan oluşur (20).

2.4. Menstrüel Siklus

Doğurganlık çağında endometrium olası gebeliğe hazırlık için döngüsel değişiklikler gösterir (25). Bu değişiklikler overlerden salgılanan östrojen ve progesteron hormonlarına cevaben ortaya çıkar (22). Menstrüel siklus boyunca endometriumda gözlenen morfolojik değişiklikler menstrüel, proliferatif ve sekretuar faz olarak 3'e ayrılır. Endometrial döngü 28 gün olarak standardize edilebilir, ancak süresi kişiden kişiye farklılık gösterir. Bu farklılık genelde proliferatif faz süresinden kaynaklanır. Sekretuar faz süresi genellikle sabit olup ovülasyon ile başlayıp takip eden 14 günü ifade eder.

Endometrial döngü, hipotalamus, hipofiz, over korteksi ve endometriumun hormon bağımlı etkileşimleri ile gerçekleşir. Hipotalamusun arkuat çekirdeklerinden pulsatil tarzda salınan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipofiz bezinden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) salınımını sağlar. Bu hormonların salgılanması, GnRH ile ve folikül ve korpus luteum tarafından östrojen ve progesteron salgılanmasına bağlıdır. GnRH, hipofiz bezi üzerinde pozitif geribildirim etkisine sahip iken östrojen ve progesteron ise negatif geribildirim sahibidir (29).

Proliferasyon fazı: Menstrüel siklus 28 gün olarak standardize edildiğinde siklusun 3-4. gününde proliferasyon başlar, 8-10. gününde pik yapar ve 14. güne kadar devam eder. Başlangıçta 0,5 mm olan endometriumun kalınlığı bu fazın sonuna doğru 4-5 mm'ye kadar çıkar (22). Proliferatif faz sırasıyla üç dönemde incelenir; erken, orta ve geç. Erken proliferatif fazda stroma içerisinde dağılmış, tomurcuklanma izlenmeyen küçük tübüler glandlar izlenir. Ortadan geç proliferatif faza doğru ilerlerken glandlarda boyutta artış ve morfolojilerinde kıvrımlanma meydana gelir. Proliferasyon fazında glandüler epitel psödostratifiye, oval veya yuvarlak nükleuslu, küçük nükleollü ve bazofilik sitoplazmalıdır. Gland epitelinde mitotik aktivitenin olması bu fazda tanı koydurucu bir özelliktir. Stroma selüler özellikte olup hücreler; dar sitoplazmalı, belirsiz sitoplazmik sınırlı, küçük ve oval hücrelerden oluşur. Gland epitelindeki kadar dikkat çekici olmasa da mitotik aktivite stromada da izlenir (30, 31).

Sekresyon fazı: Bu faz, endometrial glandlarda sekresyonun ve stromada olgunlaşmanın izlendiği ayrıca endometrial kalınlığın 7-8 mm'ye kadar ulaştığı fazdır (22). Sekretuar faz birbirini takip eden üç aşamada incelenir; erken, orta ve geç. Sekresyon fazının ilk yarısında glandüler değişiklikler dikkati çekerken, ikinci yarısında stromal değişiklikler daha belirgindir (30). Erken sekretuar fazda (post ovuluar 2-5. günler) kıvrıntılı gland yapılarında subnükleer yerleşimli glikojen vakuolleri dikkat çekicidir. Stroma geç proliferatif faz stromasından farklı değildir. Orta sekretuar fazda (post ovuluar 6-8. günler) glandların kıvrıntılı yapısı daha da belirginleşir ve değişen miktarlarda glandların lümeninde sekresyon izlenir. Stromada görülen değişiklik ise ödemdir. Stromal hücrelerde çıplak nükleus benzeri görünüm ödeme bağlı olarak izlenir. Geç sekretuar fazda (post ovuluar 9-14. günler) glandların luminal yüzlerinde testere dişi benzeri görünüm oluşur. Stromada predesidualizasyon bulguları ortaya çıkar ve predesidual stromayla çevrelenen spiral arterioller belirgin hale gelir. Stromada mitotik aktivite belirgin hale gelmeye başlar (30, 31). Predesidualizasyonun artmasıyla stromada inflamatuvar hücreler (lökositler) izlenir. Fibrin trombüsler küçük damar lümenlerinde dikkati çeker (22).

Menstrüel endometrium: Bu dönem ortalama 4 gün (3-5 gün) sürer. Menstrüasyon fazı glandüler ve stromal yıkım ile karakterizedir. Küçük damarlarda fibrin trombüsleri, stromada yıkım bulguları, nekrotik debri, nötrofilik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve intertisyel kanama alanları izlenir. Yıkımla birlikte desidualize olan stromal hücreler, sıkıca paketlenmiş topçuklar (stromal mavi toplar) oluşturur (22).

2.5. Korpus Uteri Kanseri Prekürsörleri

Endometrial hiperplazi, progesteron ile karşılanmamış östrojen maruziyeti sebebiyle gelişen, gland/stroma oranında artış, glandların proliferasyonuna ek olarak mimarisinde düzensiz boyut ve şekle sahip olmasıyla karakterize patolojik bir durumdur. Genellikle diffüz olmasına rağmen fokal olarak da görülebilir. Endometrial hiperplazili hastalar genellikle semptomatiktir. Tipik olarak anormal uterin kanama ile prezente olur, nadiren rastlantısal olarak saptanır (22). Endometrial hiperplazinin risk

faktörleri arasında ileri yaş, vücut kitle indeksinin (VKİ) 30'un üzerinde olması ve nulliparite vardır (32).

Endometrial hiperplazinin zaman içerisinde birçok sınıflaması yapılmış olup şimdiye kadar en çok kabul gören ve DSÖ onayını alan sınıflama Kurman ve Norris tarafından 1986'da yapılan, hiperplazi ve atipik hiperplazi ile her ikisinin basit ve kompleks alt tiplendirmesinin yapıldığı şemadır (33). 2000 yılında Endometrial İş Birliği Grubu (Endometrial Collaborative Group) tarafından endometrial hiperplazilerin bir kısmının progesteron ile karşılanmamış östrojen etkisine bağlı benign proliferasyon, bir kısmının ise prekanseröz lezyonlar olduğu belirtilmiş ve endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) kavramı ortaya çıkmıştır (34). Son olarak 2014 yılında, DSÖ endometrial hiperplazi sınıflamasını 2 kategoride toplayarak güncellemiştir: Atipisiz endometrial hiperplazi ve atipili endometrial hiperplazi/endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) (35).

Atipisiz endometrial hiperplazi, karşılanmamış östrojenin etkisi altında, düzensiz proliferatif endometrium zemininde gelişir (36). Sitolojik atipi olmaksızın, mimari olarak farklı boyut ve şekillerde kistik dilate gland proliferasyonu ile karakterize, gland/stroma oranında artış gösteren hiperplazi çeşididir. Mitotik aktivite değişkendir. Semptomatik olduklarında, perimenopozal dönemde vajinal kanama ile başvururlar. Atipisiz hiperplazilerin %1-3'ü EEK'ye ilerler (2, 22). Histopatolojik incelemede sayıca artan endometrial glandların bazılarında arşitektürel olarak kistik genişlemeler, dallanmalar gibi hafif düzensizlikler görülebilir. Fokal bazı alanlarda sırt sırta vermiş glandların varlığı dikkati çekmesine rağmen ayrıntılı bakıda glandlar arasına giren stromanın varlığı tespit edilir (37).

Atipili hiperplazi/Endometrial intraepitelyal neoplazi (EİN) EEK'lerin öncül lezyonudur. Histopatolojik incelemede atipisiz hiperplazinin histomorfolojik bulgularına ek olarak nükleer polarite kaybı ve nükleus/sitoplazma oranında artış izlenir. Nükleuslar iri, pleomorfik, yuvarlak ve veziküle görünümde olup kaba kromatin yapısı, düzensiz nükleer membran ve belirgin nükleollere sahiptir. Nükleer atipide ve mitotik aktivitede değişkenlik izlenir (22). MSI, PAX-2 inaktivasyonu, PTEN, KRAS ve CTNNB1 mutasyonu gibi EEK için tipik olan çoğu genetik

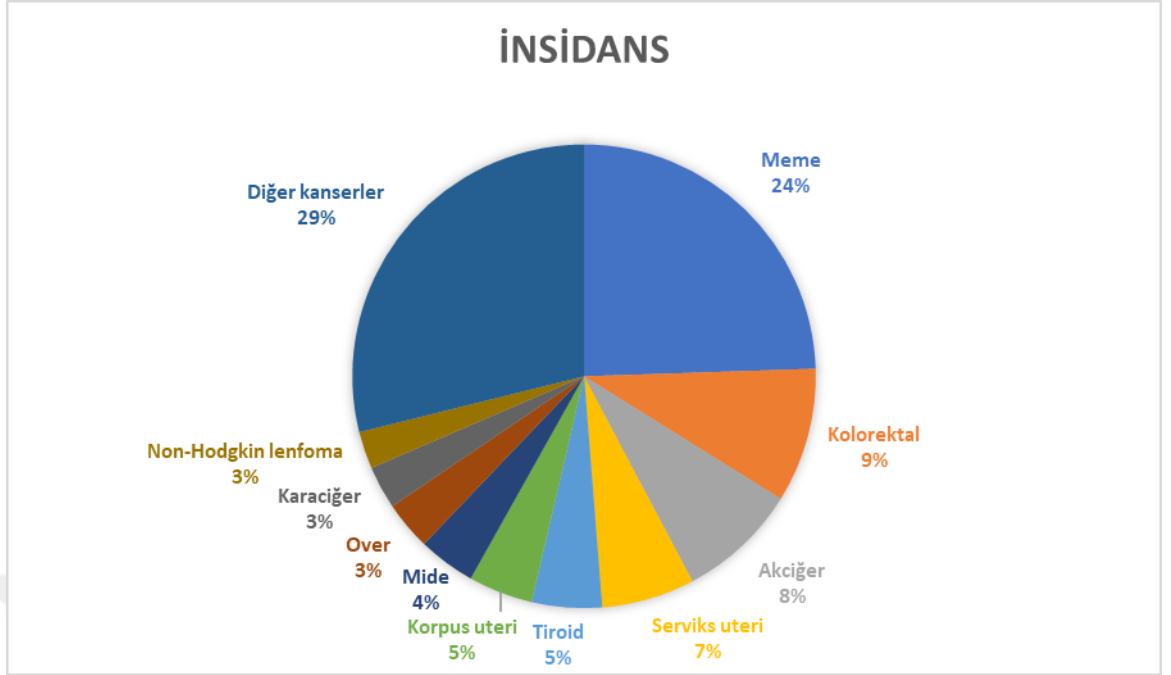
değişikliği içerirler. Vakaların %25-33'ünde invazyon mevcuttur bu yüzden EEK tanısı açısından ayrıntılı inceleme önemlidir. Ayrıca uzun dönemde invaziv kanser geliştirme riski 14-45 kat artmıştır (2). Korpus uteri kanserlerinin prekürsör lezyonlarını, korpus uteri kanserlerinin histolojik varyantları ve moleküler alt tipleri ile ilişkisini araştıran çalışmalarda; atipili hiperplazi/EİN'in tüm EEK'lerin ve seröz karsinomların bir alt kümesinin öncül lezyonu olmasının yanında çok çeşitli korpus uteri kanserlerinin histolojik ve moleküler alt tiplerine yol açabileceği de bildirilmiştir. Ayrıca Spesifik moleküler profil içermeyen (NSMP) atipili hiperplazi/EİN'ler, genç hastalarda doğurganlığın korunması açısından hormonal tedaviye aday olabilecek iyi prognoza sahip iken, POLE mutant veya MMRd (MMR defektli) atipili hiperplazi/EİN'lerin tedaviye iyi cevabına dair yeterli veri olmadığından bu hastalar için organ koruyucu tedavinin uygun olmayabileceğine değinilmiştir (38).

Seröz Endometrial İntraepitelyal Karsinom (SEİK), p53 protein overekspresyonu ve TP53 gen mutasyonlarının gösterilmesi nedeniyle seröz karsinomların öncül lezyonu olarak kabul edilir (38). İnvaziv hastalık yokluğunda her ne kadar ekstrauterin yayılma potansiyeli mevcut olsa bile davranışı hakkındaki veriler sınırlıdır. Histopatolojik olarak invazyon olmaksızın, atrofik endometrium zemininde, mitotik aktivitenin sık izlendiği yüzey ve gland epitelinin döşeyen epitelyal hücrelerde, genellikle hafif papiller kontürlere sahip, geniş eozinofilik nükleoller barındıran, belirgin atipi içeren iri, pleomorfik çekirdekler mevcuttur (22).

2.6. Korpus Uteri Kanseri

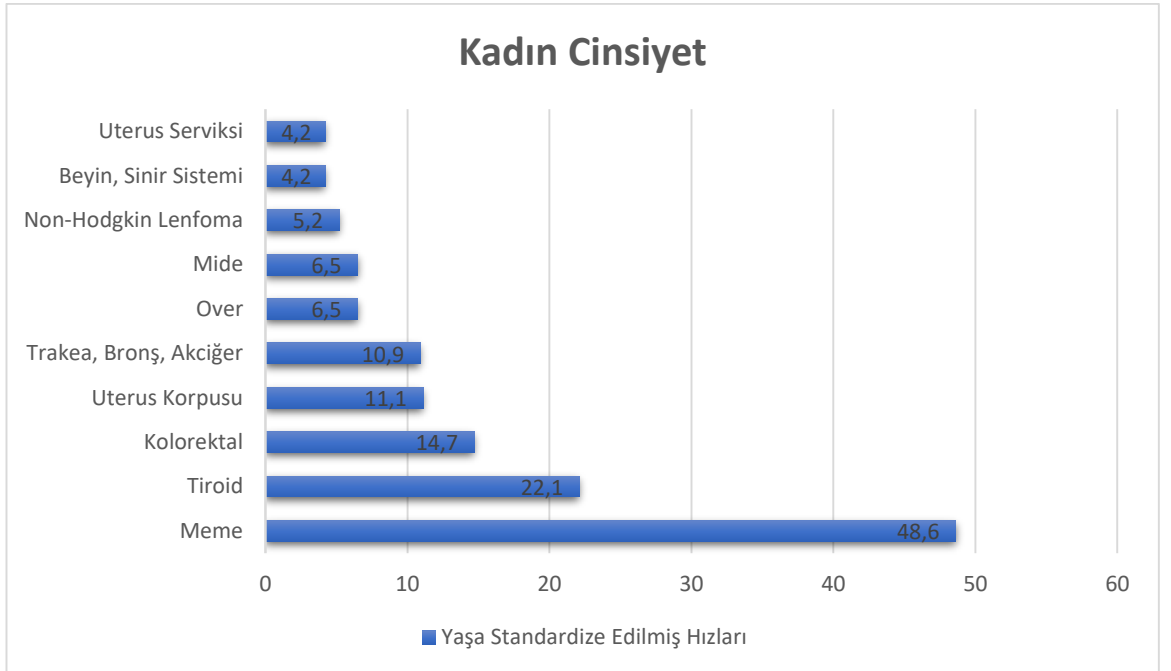
2.6.1. Epidemiyoloji

Korpus uteri kanseri, gelişmiş ülkelerde kadın genital sistemin en sık görülen kanseri olup kadınlarda görülen en sık 6. kanserdir (Şekil 1). Kanserden ölümlerin 20. en sık sebebidir (1). Kadınların %2,8'inde hayatlarının bir döneminde korpus uteri kanseri gelişir (39). 2020 yılında dünya genelinde 417,367 kadın korpus uteri kanseri tanısı almış olup 97,370 kadın bu hastalıktan dolayı hayatını kaybetmiştir (1).



Şekil 1. 2020 yılı dünyada kadınlarda görülen en yaygın 10 kansere ilişkin insidans oranları

2018 yılında Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre ülkemizde 4. sırada yer almaktadır (Şekil 2) (40).



Şekil 2. Kadın Cinsiyette En Sık Görülen 10 Kanserın Yaşa Standardize Edilmiş Hızları (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2018) (Dünya Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)

Çoğu kanser türünün insidansının aksine, korpus uteri kanser insidansı son yirmi yılda artış göstermektedir ve önemli ölçüde artması beklenmektedir. Bu verilere bakılarak olası sebepler arasında büyük ölçüde artan obezite oranları, nüfusun yaşlanması ve kombine hormon tedavisinin kullanımının azalması mevcuttur (41).

Korpus uteri kanserlerinin ortalama görülme yaşı 63 olup, vakaların %90'dan fazlası 50 yaşı üzerinde görülür. Evre 1'de tanı alma oranı %80 gibi yüksek bir orandır ve beş yıllık sağkalım oranları %95'in üzerindedir. Lokal yayılım gösteren vakalarda beş yıllık sağkalım oranı %68'lere düşerken, uzak metastaz gösteren vakalarda bu oran %17'dir (42).

2.6.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Hormonal stimülasyon: Obezite, doğum yapmamış olmak, erken menarş, geç menopoza gibi endojen ve tamoksifen kullanımı ve progesteronsuz hormon replasman tedavisi gibi ekzojen östrojen maruziyeti en önemli risk faktörüdür (43).

Erken menarş veya geç menopoza durumu, uzun süreli östrojene maruz kalındığından dolayı; meme, endometrium ve over kanserlerine sebep olan önemli bir risk faktörüdür (44). Bu maruziyet korpus uteri kanser riskinin artmasıyla ilişkilidir ve bunun tersi de doğrudur (45, 46). 15 yaş ve üzerinde adet gören kadınlarda, erken menarşa giren kadınlara göre korpus uteri kanseri gelişme riski 9 kata kadar azalır (47). Farklı bir çalışmada, 45 yaşından önce menopoza giren kadınlarla karşılaştırma yapıldığında korpus uteri kanser riski, 50-54 yaşları arasında menopoza giren kadınlarda yüzde 67; adet kanaması 55 yaşından sonra kesilenlerde ise yüzde 79 oranında artmıştır (48).

Tamoksifen, östrojen reseptörü pozitif meme karsinomlu hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılan seçici östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen, mekanizması gereği, endometrial proliferasyona sebep olur ve tedavi süresi boyunca endometrial kalınlığı artırır. Tamoksifen kullanmayan hastalar baz alındığında kanser riski, kullanım süresine bağlı olarak artar. İki ila beş yıl arasında ilaç kullanım öyküsü mevcut hastalarda kanser riski iki kat, beş yıldan fazla kullanım öyküsü mevcut

hastalarda 6,9 kat artmış olarak bulunmuştur. Uzun süreli tamoksifen kullanımına bağlı gelişen korpus uteri kanseri, genellikle kötü prognoz ve zayıf sağkalım ile ilişkilidir (49).

Artmış östrojen maruziyeti ile ilişkili diğer nedenler arasında nulliparite, infertilite ve polikistik over sendromu (PCOS) gibi kronik anovulasyon yapan sebepler bulunur (50).

Obezite: Obezite ve yüksek VKİ'nin korpus uteri kanseri açısından iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür ve riski 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir (51). Östrojen sentezi, premenopozal dönemde overler tarafından sağlanırken; postmenopozal dönemde özellikle yağ doku başta olmak üzere periferik dokularda androjenin dönüşümü ile sağlanır. Yağ dokuda bulunan adipositlerdeki, preadipositlerdeki ve mezenkimal kök hücrelerdeki aromataz enzimi sayesinde androjenlerin östrojene dönüşümü gerçekleşir. Bu dönüşümle birlikte artan östrojen seviyeleri, İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) üzerinden MAPK ve AKT yolağını aktive eder endometrial proliferasyonu başlatır (52).

Diyet: Endometrial kanser riskinin, yüksek kalori alımı, toplam protein alımı ve yağların tüketim sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen spesifik diyet faktörlerinin tek başına korpus uteri kanser riskine bağımsız etkisi net olarak belirlenmemiştir. Bunu dışında vücut ağırlığından bağımsız olarak artmış fiziksel aktivitenin kanser riskini azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (18).

Radyoterapi: Radyoterapi sonrası normal dokularda inflamasyondan kansere kadar birçok süreç gelişebilir. Abdominopelvik bölgeye verilen radyoterapi kanser gelişimi açısından predispozan bir faktör olabilir. Radyoterapi sonrası gelişen korpus uteri kanserleri nadir olmasına rağmen daha kötü diferansiyasyonla ilişkilidir (53, 54).

Hereditör Sendromlar: Lynch Sendromu; kolorektal ve EEK'lerin beraber görüldüğü, otozomal dominant aktarılan, defektif DNA hatalı eşleşme onarımı (MMR) genlerinden kaynaklanan ve çeşitli kanserlerin gelişimine yatkınlık ile sonuçlanan ailesel kanser sendromudur. Yeni tanı alan tüm EEK vakalarının,

immünohistokimyasal çalışmalarla DNA MMR kaybı açısından bakılması önerilmektedir. Bununla birlikte, MSI analizinin immünohistokimyasal çalışmaya eşlik etmesi konusu tartışılmaktadır (18). Lynch sendromlu kadınlarda yaşam boyu endometrial kanser riskinin %40-60 oranında artmış olduğu bildirilmekte ve bundan dolayı 30-35 yaşlarında başlayan yılda bir endometrial örnekleme ve transvajinal ultrasonografiyi içeren tarama programı önerilmektedir (55).

Cowden Sendromu; otozomal dominant aktarıma sahip, PTEN tümör baskılayıcı geninde mutasyon sonucu endometrial, meme, böbrek ve tiroid malignite risklerinde artış ile karakterize bir sendromdur. Yaşam boyu EEK riskinde artışın %5-10 arasında olduğu göz önünde bulundurulduğunda, Cowden sendromlu kadınların, 35-40 yaşlarında veya ailedeki en erken EEK tanısı alandan 5 yıl önce başlanarak yılda bir kez biyopsi ile yakın takibi ve postmenapozal kadınlarda yıllık endometrial ultrason ile taranması önerilmektedir (18).

BRCA1 ve BRCA2 genleri: BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyona sahip kişiler, meme ve over kanseri açısından yüksek risk altındadır. BRCA2 gen mutasyonları artmış pankreas kanseri ve melanom riski ile; BRCA1 mutasyonları ise artmış korpus uteri kanser riski ile ilişkilidir (56). BRCA1 varyant taşıyıcıları, sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında korpus uteri kanser riskinde 2-3 kat arasında artmış riske sahiptir. BRCA mutasyonu ile ilişkili korpus uteri kanserler kötü prognoza sahiptir (57).

Diğer genetik nedenler: POLE, MUTYH ve NTHL1 genlerindeki mutasyonlar, korpus uteri kanseri ile ilişkili diğer genetik nedenlerdendir (57).

2.6.3. Korpus Uteri Kanserlerinin Geleneksel Sınıflandırılması

1983 yılında Bokhman tarafından tariflenen ve günümüze kadar aktarılan bir sistemle endometrial karsinomlar; klinik, metabolik ve endokrin özellikler baz alınarak tip I ve tip II olmak üzere iki gruba ayrılır. Tip I, korpus uteri kanserlerinin %80'ini oluşturan, endometrial hiperplazi zemininden gelişim gösteren östrojene

bağımlı, karşılanmamış östrojen uyarımı sonucu ortaya çıkan gruptur. Bu grubun karakteristik tümörü, genellikle düşük dereceli EEK'dir (58, 59).

Tip II, korpus uteri kanserlerinin kalan %10-20'lik kısmını oluşturur. Tip I'in aksine östrojen uyarımından bağımsız, sıklıkla postmenopozal kadınlarda ortaya çıkan, atrofik endometrium zemininden gelişen gruptur. Tümör sıklıkla seröz ya da berrak hücreli sitolojik özelliklere sahip, daha az sıklıkla da oldukça kötü diferansiye karsinosarkom veya andiferansiye karsinom morfolojisinde görülebilir (60, 61).

2.6.4. Korpus Uteri Kanserlerinin Moleküler Sınıflandırılması

2013 yılında TCGA, korpus uteri kanserlerinin moleküler özelliklerine göre 4 alt gruba sahip olduğunu göstermiştir (62). Bu önemli çalışmada; toplam 373 endometrial karsinom olgusu, genomik, transkriptomik ve proteomik özellikler açısından değerlendirildi. Belirlenen 4 alt grup şunlardır:

- 1- DNA POLE exonucleas domain patolojik varyantlarının görüldüğü mutant olarak kabul edilen grup
- 2- MSI ile karakterize hipermutant olarak kabul edilen grup
- 3- Copy-number low (CNL), düşük mutasyon yükü ile karakterize grup
- 4- Copy-number high (CNH), çoğunluk ile p53 mutasyonu ile karakterize edilen grup şeklinde ayrıldı. POLE-mutant tümörler, en iyi prognoz ile ilişkiliyken, kopya sayısı yüksek tümörler en kötü prognoza sahip olarak gösterilmiştir (63).

İlk grubu, POLE eksonükleaz alanı mutasyonları ile karakterize POLE ultramutant tümörler oluşturmaktadır. Bu olgular çoğunlukla erken evrede olup, FIGO derece 3 ile uyumlu, tümör infiltre eden lenfositlerden (TILs) ve peritümöral lenfositlerden zengin görünümündedirler. Çoğu olgunun kendi içerisinde heterojenitesi yüksek olup bu açıdan seröz tümörlerle benzediği bildirilmiştir (64).

İkinci grubu Mikrosatellit İnstabil (MSI) tümörler oluşturmaktadır. Tümörde MMR proteinlerinin (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) bir veya daha fazlasının nükleer

ekspresyonunda kayıp ile karşımıza çıkar (65). Yüksek mutasyon yüklerine ek olarak, bu grup tümörler histolojik olarak yüksek dereceli, endometrioid histolojiye sahip ancak ileri evrede, büyük tümör çapına sahip ve TILs açısından zengindirler (66). MSI tümörler, MLH1 promotör metilasyonundan sonucu oluşur ve sık KRAS ile PTEN mutasyonları dikkati çeker. Lynch sendromlu hastalarda gelişen kanserler, MSI tümörlerinin bir alt kümesini oluşturur (63).

Üçüncü grubu, Kopya Sayısı Düşük/Mikrosatellit Stabil (CNL) tümörler oluşturmaktadır. Bu tümörler derece 1-2 olup, düşük, orta riskli kabul edilirler. Sıklıkla PTEN, PIK3CA, ARID1A'da ve Wnt sinyal yolağında yer alan genlerde mutasyonlara sahiptirler. Wnt yolağı; CTNNB1, SOX 17 ve KRAS tarafından idare edilir. Bu üç geni etkileyen mutasyonlar, beta-katenin ve aberran Wnt sinyaline sebep olarak kansere neden olur (64).

Dördüncü grubu ise somatik kopya sayısı yüksek, histolojik olarak seröz ve seröz benzeri tümörler oluşturmaktadır. Seröz karsinomların büyük kısmı ve FIGO derece 3 EEC'lerin yaklaşık %25'i bu grubun içerisinde (67). TP53 mutasyonu sıklıkla görülmesi karakteristik özelliğidir. Prognoz, diğer alt gruplar ile karşılaştırıldığında en kötü olan gruptur (68). Tekrarlayan TP53, FBXW7 ve PPP2R1A mutasyonları sık, PTEN ve KRAS mutasyonları daha az sıklıkta görülür (63).

2.6.5. Korpus Uteri Kanserlerinin Makroskopik Özellikleri

Korpus uteri kanser vakalarının makroskopik görünümü, seröz karsinom ve karsinosarkom vakaları dışında, genel itibari ile benzerdir. Endometriuma yapılan gross incelemede yüzey pürüzlü, parlak görünümündedir. Tümörün kesit yüzeyi beyaz-ten renkli, bazı alanlarda kanamalı ve nekrotik olarak izlenir ve tümör fokal ya da diffüz bir şekilde kavite içerisinde polipoid kitle olarak bulunabilir. Vakaların neredeyse tamamı, derine invazyon gösterse bile, ekzofitik büyüme paternine sahiptir. Tümörün myometriuma invazyonu ile birlikte uterus boyutunda büyüme olabilir ancak atrofik uteruslarda diffüz myometrium invazyonunda bile normal boyutlu uterus eşlik edebilir

(18). EEK'ler sıklıkla uterin korpus yerleşimlidir. Ancak genç kadınlarda gelişen tümörler alt uterin segmenti (isthmus) tutma eğilimindedir (69).

2.6.6. Korpus Uteri Kanserlerinin Histopatolojik Alt Tipleri

Son yayınlanan DSÖ 2020 güncel korpus uteri kanserlerinin sınıflandırması Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. DSÖ 2020 Uterin Korpus Epitelial Tümörler Sınıflaması

Endometrial endometrioid adenokarsinom
Seröz karsinom
Berrak hücreli karsinom
Andiferansiye ve dediferansiye karsinom
Mikst karsinom
Diğer endometrial karsinomlar
Karsinosarkom

Endometrial Endometrioid Adenokarsinom: EEK'ler, vakaların yaklaşık %85'ini oluşturup en yaygın alt tiptir (70). Atipili hiperplazi zemini genellikle mevcut olup bununla birlikte, vakaların bir kısmı endometrial hiperplazi ile ilişkili değildir ve atrofik endometriumdan gelişir (71). Bazen de tümörler endometrial polip zemininden ortaya çıkabilir (72).

Histopatolojik olarak glandüler, papiller ve solid yapıda olabilir. EEK'lerin tipik yapısal paterni olan villoglandüler patern, düzgün lümenal yüzeye sahip, eozinofilik-granüler sitoplazmalı çok katlı veya yalancı çok katlı kolumnar hücrelerden oluşur. Nükleer pleomorfizm değişkendir. Yüksek dereceli EEK'ler dışında nükleer atipi hafif-orta şiddette olup nükleol belirgin değildir. Skuamöz diferansiasyon sık olup müsinöz diferansiasyon daha az sıklıkta görülebilir ancak bazen baskın patern olabilir.

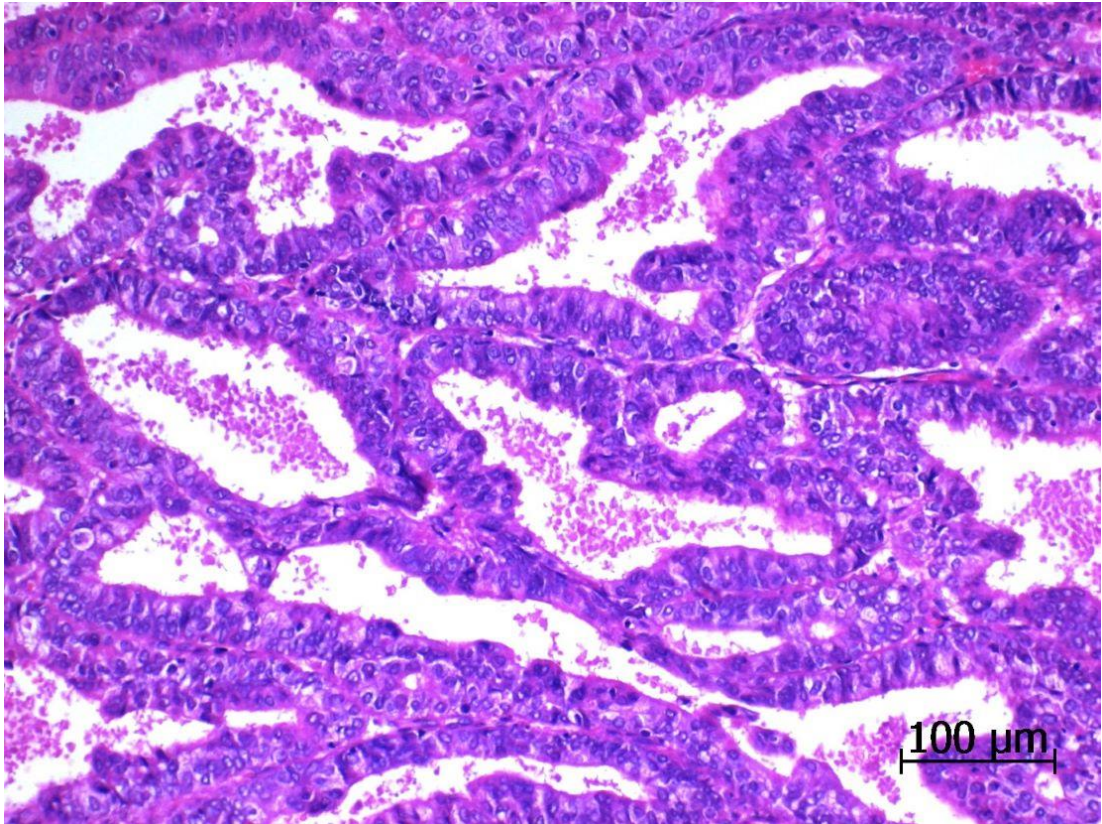
Atipik hiperplaziden ayrımında, birbiri ile birleşen, aralarına stromanın girmediği ve glandların kesintisiz olarak birleşerek oluşturduğu kribriform glandüler patern varlığı gibi kompleks mimari yapı kullanılır. Ayrıca desmoplastik stroma ile

birlikte olan, düzensiz infiltrasyon gösteren glandların varlığı olarak tanımlanan stromal invazyon yaygın olarak kullanılır.

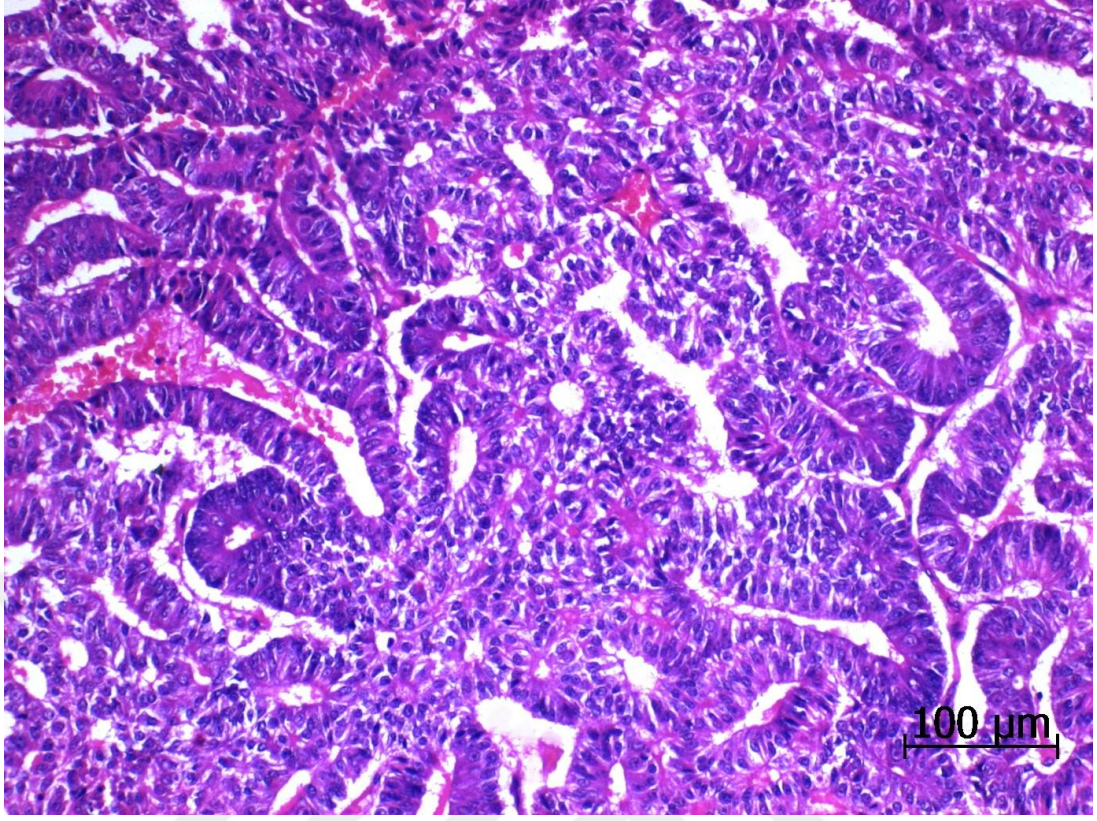
EEK'ler, FIGO derecelendirme sistemi kullanılarak yapısal veya diğer adıyla histolojik derecesine ve nükleer derecesine göre sınıflandırılırlar. Yapısal veya histolojik derecelendirmede tümörün içerdiği solid alan oranı belirleyicidir (Tablo 2). Nükleer derecelendirme; nükleus boyut ve şekline, kromatin paternine ve nükleol boyutuna göre belirlenir (Tablo 3).

Tablo 2. FIGO Derecelendirme Sistemi, Yapısal Patern

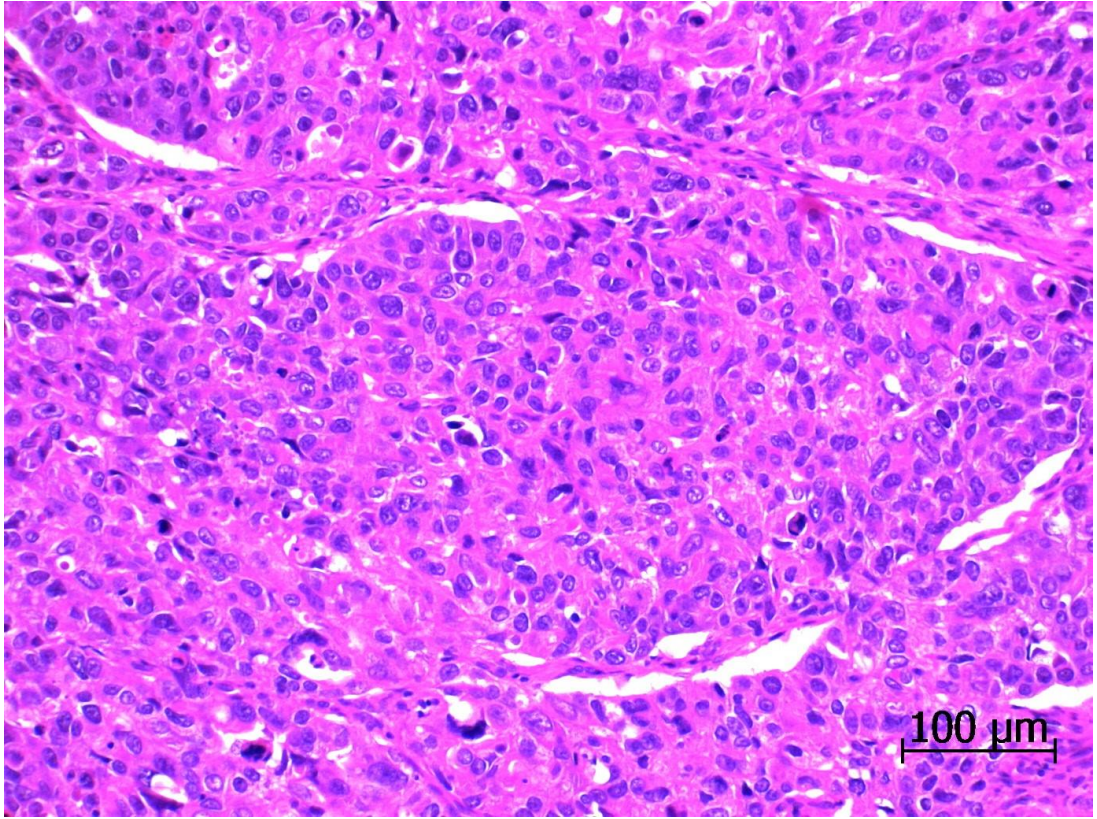
Derece	FIGO Derecelendirme Sistemi, Yapısal Patern
1	Solid alanlar tümörün %5 veya daha azını oluşturur.
2	Solid alanlar tümörün %6-50'sini oluşturur.
3	Solid alanlar tümörün %50'den fazlasını oluşturur.



Şekil 3. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 1 (H&E X200)



Şekil 4. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 2 (H&E X200)



Şekil 5. Endometrial Endometrioid Adenokarsinom, FIGO Yapısal Derece 3 (H&E X200)

Tablo 3. FIGO Derecelendirme Sistemi, Nükleer Derece Patern

Derece	FIGO Derecelendirme Sistemi, Nükleer Derece Patern
1	Nükleus oval-yuvarlaktır. Kromatin dağılımı düzgündür. Nükleol belirginliği yoktur. Hafif artmış nükleus/sitoplazmik (N/S) oran vardır.
2	İrregüler, yuvarlak nükleus mevcuttur. Kromatinde kabalaşma ve orta büyüklükte nükleol vardır. Orta derecede artmış N/S oran vardır.
3	İri, pleomorfik nükleus, kromatin kaba ve iri düzensiz nükleol mevcuttur. Belirgin artmış N/S oranı vardır.

Seröz Karsinom: Korpus uteri kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturan SK, endometrial kanserle ilişkili ölümlerin %40'ından sorumludur (70). Genelde ileri yaş kadınlarda görülür, atrofik endometrium zemininden veya daha az sıklıkta endometrial polip zemininden gelişir ve postmenapozal kanama ile prezente olur. Yüksek dereceli bir tümördür ve vakaların yaklaşık yarısında tanı anında ekstrauterin metastaz mevcuttur.

Histopatolojik olarak ovaryan seröz karsinoma benzer şekilde kompleks papiller, glandüler ve solid yapılanma gösterir. Glandlar sıklıkla EEK'lerden farklı olarak düzensiz yarık benzeri luminal boşluklara ve yoğun fibrotik papillalara sahiptir. Tümör hücreleri iri, yuvarlak ve artmış N/S oranına sahiptirler. Nükleer özelliklere bakıldığında genellikle yüksek derecelidir, belirgin nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, makronükleol ve atipik mitozun da eşlik ettiği çok sayıda mitotik figür bulunur. Psammomatöz kalsifikasyon, tuba ve over kaynaklı SK'lere kıyasla daha az görülür. Tümörde sıklıkla derin myometrial invazyon, yaygın lenfatik invazyon ve peritoneal yayılım dikkati çeker (73-75).

SK ve normal endometrium arasındaki geçiş her zaman tedrici olmaz, ancak çoğu durumda invazyon yapmayan tümör hücreleri, myometriumu invaze etmeden endometrial yüzey epitelinin/bezlerinin yerini alabilir. Bu durum, SK'nin prekürsör lezyonu olan seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEİK) olarak adlandırılır. Ancak SEİK, bir non-invaziv karsinom olmasına rağmen metastatik hastalık ile ilişkilidir (76). Bu yüzden karsinoma in situ tabiri yerine SEİK ifadesi kullanılmıştır.

SK'lerin %90'dan fazlasında p53 mutant ekspresyon paterni (tümör hücrelerinin %80'inde diffüz kuvvetli pozitif boyanma ya da tümör hücrelerinin tümü negatif) gösterir. Diffüz ve kuvvetli p16 pozitifliği tipik olup endoservikal adenokarsinomların aksine yüksek riskli HPV enfeksiyonunun göstergesi değildir. Hormon reseptör (ER, PR) boyamaları değişken olup genellikle negatiftir (77). Endometrial seröz karsinomların %30'undan fazlasında ERBB2 (HER2) gen amplifikasyonu ve/veya overekspresyonu görüldüğü bildirilmiştir.

Berrak Hücreli Karsinom: Berrak hücreli karsinom (BHK), korpus uteri kanserlerinin %10'undan azını oluşturur. BHK yüksek dereceli, nadir görülen bir alt tiptir. Genellikle görülme yaşı, 7. dekad olup en sık klinik başvuru şikayetleri postmenapozal kanamadır.

BHK'lerin solid, papiller ve tübülokistik olmak üzere majör yapısal patenleri vardır ve genellikle histopatolojik olarak bu paternlerin karışımı görülür. Tümör hücreleri, poligonal veya kabara çivisine benzer şekilde olup, belirgin nükleer atipiyeye sahiptir ve berrak eozinofilik sitoplazma ile nükleol belirginliği içerirler. Vakaların karakteristik bir özelliği olarak yaklaşık üçte ikisinde, ekstraselüler dens eozinofilik globüller veya hiyalin cisimler bulunur (78, 79).

İmmünohistokimyasal olarak tümör hücrelerinin çoğu HNF1β, Napsin A ve AMACR pozitifdir. Hormon reseptörleri (ER, PR) SK'lere benzer şekilde negatiftir. p53 ekspresyonu seröz karsinoma kıyasla daha düşüktür olup Ki-67 proliferasyon indeksi en az %25-30'dur.

Andiferansiye ve Dediferansiye Karsinom: Korpus uteri kanserlerinin yaklaşık %2'sini oluşturan herhangi bir yönde farklılaşma göstermeyen oldukça agresif seyreden endometrial karsinoma andiferansiye karsinom denmektedir. Andiferansiye karsinom alanlarına eşlik eden derece 1 veya 2 EEK varlığında da dediferansiye karsinom olarak isimlendirme yapılmaktadır. Bu komponentler arasında belirgin bir geçiş izlenir (80). Sıklıkla postmenapozal kanama ve daha az oranda pelvik ağrı ile prezente olurlar. 30-80 yaş gibi geniş bir yaş aralığında görülebilmekle beraber ortalama görülme yaşı 55'tir.

Makroskopik olarak çoğu endometrial kaviteye doğru büyüyen geniş, polipoid, beyaz renkli, sıklıkla nekroz içeren kitleler olup boyutları 2-15 cm arasında değişmektedir. Andiferansiye karsinom, aşık diferansiasyon göstermeyen, belirgin kümelenme, trabekül ve gland yapısı içermeyen, monoton görünümde orta-büyük boyutlu, kondanse kromatinli diskoheziv hücreler ile karakterizedir. Mitotik aktivite yüksek olup çoğunlukla 10 BBA'da 25'in üzerinde mitoz vardır ve coğrafik nekroz sıktır.

Andiferansiye karsinom, Lynch sendromu ile birliktelik gösterebilirken dediferansiye karsinomların %58'inde MSI saptanmaktadır.

Bu tümörler genellikle çok agresif tümörlerdir. Ölüm ve nüks oranları vakaların %55-95'inde görülür. Andiferansiye komponentin yüzdesine bakılmaksızın kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (2).

Mikst Karsinom: Nadir bir korpus uteri kanser alt tipi olup iki ya da daha fazla tipin kombinasyonundan oluşur. Bunlardan en az biri ya seröz ya da berrak hücreli karsinom olmalıdır. Ayrıca tümörün minör komponenti, tümörün en az %10'unu oluşturmmalıdır. En sık görülen kombinasyon EEK ve SK olup, tüm korpus uteri kanserlerinin %3-10'unu oluşturur. Bu tümörlerin prognozu yüksek dereceli olan bileşene göre belirlenir. Tanıda histolojik inceleme yeterli olup ayrıca immunohistokimyasal çalışmalar ile desteklenebilir (81).

Diğer Endometrial Karsinomlar: Bu grupta mezonefrik adenokarsinom, mezonefrik benzeri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom ve müsinöz karsinom, intestinal tip yer almaktadır. Klinik özellikleri diğer korpus uteri kanserlerine benzemekle birlikte mezonefrik adenokarsinom uterus duvarından gelişebilir. Bu gruptaki tümörler oldukça nadir görülür. Mezonefrik benzeri adenokarsinom tüm korpus uteri kanserlerinin yaklaşık %1'ini oluştururken primer endometrial skuamöz hücreli karsinom %0,5'inden azını oluşturmaktadır. Mezonefrik adenokarsinom ve müsinöz adenokarsinom, intestinal tip de benzer olarak oldukça nadir görülürler.

Karsinosarkom: Genellikle kötü bir prognoza sahip, nadir bir jinekolojik malignite olan karsinosarkomlar malign mikst müllerian tümör olarak da bilinirler ve tüm uterin neoplazilerinin %5'ini oluşturur. Başlangıçta uterin sarkomlar içerisinde sınıflandırılmasına rağmen son DSÖ sınıflamasında endometrial epitelyal tümörler kategorisinde sınıflandırılmıştır (82). Sarkomatöz komponentin tümör gelişimi sırasında, karsinomların transdiferansiyasyonu (epitelyal mezenkimal geçiş) sonucu olduğu tezi şu anda kabul edilen bir görüştür (2).

Yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatöz komponentler içeren agresif bifazik tümör olan karsinosarkomlar, genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar, vajinal kanama veya pelvik kitle ile prezente olurlar. Karsinomatöz komponentini, tipik olarak EEK oluşturur. Ancak seröz, müsinöz, berrak hücreli, skuamöz hücreli karsinomlar da oluşturabilir (83). Çoğu durumda tek tip epitelyal bileşen mevcuttur ancak bazı vakalarda iki veya üç bileşen mevcut olabilir (84). Sarkomatöz komponenti ise, endometrial stromal sarkom, leiomyosarkom, rabdomyosarkom, osteosarkom, kondrosarkom veya liposarkom oluşturabilir. Lenfovasküler invazyon yaygın olarak görülür. Makroskopik olarak genellikle uterin kaviteyi dolduran, bazen eksternal servikal ostian prolapse olabilen büyük polipoid kitlelerle karakterizedir. Kesit yüzeylerinde nekroz, hemoraji ve kistik dejenerasyon alanları izlenir.

Vakaların büyük kısmı tanı anında ileri evrededir. Cerrahi ve adjuvan tedaviye rağmen vakaların %50'den fazlasında nüks eder. Tahmini 5 yıllık sağkalım süresi %33–39 arasında değişmektedir. Vakaların yaklaşık üçte ikisi ekstrauterin hastalık ile kendini gösterir. Ancak uterin korpusta sınırlı hastalık durumunda bile, nüks oranı oldukça yüksektir (85).

2.6.7. Korpus Uteri Kanserlerinde TNM ve FIGO Evreleme Sistemleri

Jinekolojik kanserler de dahil olmak üzere kanserlerin doğru patolojik evrelemesi, prognozun önemli bir belirleyicisidir ve hastanın uygun tedavisine rehberlik eder. Doğru kanser evrelemesi, ayrıca uluslararası standardizasyon ve kanser kaydıyla ilgili sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve kurumlara doğru bilgi aktarılması açısından da önemlidir. Uluslararası Kanser Raporlaması İş Birliği tarafından

endometrial kanserlerin, 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemini kullanarak cerrahi evrelemesi önerilmektedir (Tablo 5). Bununla birlikte, dünyanın birçok bölgesinde, TNM evrelemesi Uluslararası Kansere Kontrolü Birliği (UICC) veya Amerikan Ortak Kansere Komitesi (AJCC) sürümleri klinik ve patolojik uygulamada rutin olarak kullanılmaktadır ve hatta zorunlu kılınmıştır (Tablo 6) (86).

Tablo 4. Korpus Uteri Kanselerinde TNM Evreleme Sistemi

pT0	Primer tümör kanıtı yok
pT1	Tümör korpus uteriye sınırlı
pT1a	Endometriuma sınırlı veya myometriumun yarısından azını invaze eden tümör
pT1b	Myometriumun yarısını veya daha fazlasını invaze eden tümör
pT2	Serviksin stromal bağ dokusunu invaze eden tümör
pT3	Seroza, adneksler, vajina veya parametriumu invaze eden tümör
pT3a	Seroza ve/veya adnekslere invaze tümör (Direkt invazyon veya metastaz)
pT3b	Vajinal tutulum (Direkt invazyon veya metastaz) veya parametrial tutulum
pT4	Mesane ve/veya barsak mukozasını invaze eden tümör
pN0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
pN0(i+)	Bölgesel lenf nodu/nodlarında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
pN1mi	Pelvik lenf nodlarına 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz
pN1a	Pelvik lenf nodlarına 2 mm'den büyük metastaz
pN2mi	Paraaortik lenf nodlarına 0,2 mm'den büyük ancak 2 mm'den küçük metastaz ± pelvik lenf nodu metastazı
pN2a	Paraaortik lenf nodlarına 2 mm'den büyük metastaz ± pelvik lenf nodu metastazı
pM0	Uzak metastaz yok
pM1	Uzak metastaz (inguinal lenf nodları, intraperitoneal hastalık, akciğer, karaciğer, kemik metastazı dahil. Pelvik veya paraaortik lenf nodları, vajina, pelvik seroza veya adneks metastazı hariç)

Tablo 5. Korus Uteri Kanserlerinde FIGO Evreleme Sistemi

I	Tümör korus uteriye sınırlı
IA	Myometrial invazyon yok veya myometriumun yarısından daha az
IB	Myometriumun yarısına eşit veya daha fazla myometrial invazyon
II	Tümör servikal stromayı invaze eder ancak uterus dışına yayılım göstermez
III	Tümörün lokal ve/veya bölgesel yayılımı
IIIA	Tümör seroza ve/veya adneksleri invaze eder
IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
IIIC	Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz
IIIC1	Pozitif pelvik lenf nodları
IIIC2	Pozitif paraaortik lenf nodları ± pozitif pelvik lenf nodları
IV	Mesane ve/veya barsak mukozasına invazyon ve/veya uzak metastaz
IVA	Mesane ve/veya barsak mukozasına invazyon
IVB	Uzak metastaz, intraabdominal metastaz ve/veya inguinal lenf nodları dahil

Tablo 6. AJCC Prognostik Evreleme Sistemi

T kategorisi	N kategorisi	M kategorisi	Evresi
T1	N0	M0	I
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2	N0	M0	II
T3	N0	M0	III
T3a	N0	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIIB
T1-T3	N1/N1mi/N1a	M0	IIIC1
T1-T3	N2/N2mi/N2a	M0	IIIC2
T4	Herhangi bir N evresi	M0	IVA
Herhangi bir T evresi	Herhangi bir N evresi	M1	IVB

2.6.8. Korus Uteri Kanserlerinde Prognostik Faktörler

Korus uteri kanserlerinin tanısında ve prognostik faktörlerinin belirlenmesinde patoloğun önemli bir yeri vardır. Jinekolojik Onkoloji Grubu'nun çalışmalarına göre belirlenmiş uterin ve ekstrauterin risk faktör parametreleri tanımlanmıştır. Bunların dışında klinik olarak yaş, ırk ve sosyoekonomik durum da prognozu etkileyen faktörler arasındadır. Uterin faktörler içerisinde; histolojik tip,

histolojik derece, myometrial invazyon derinliği, lenfovasküler invazyon, servikal stromal tutulum, DNA ploidi, onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve hormon reseptörleri bulunurken ekstrauterin faktörler içerisinde peritoneal sitoloji, adneksiyal tutulum, pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı ve peritoneal metastaz bulunmaktadır (87).

Yaş: Korpus uteri kanserli hastalardan genç yaşta tanı alanlar, ileri yaşta tanı alan hastalara göre daha iyi prognoza sahiptirler. İleri yaşta görülen vakalar daha yüksek nüks riski içerirler (88).

Histolojik tip: Tip I endometrial karsinomlar, korpus uteri kanserlerinin %80'ini oluşturur. Bu grup tümörler genellikle lokalize hastalıkla prezente olup daha yüksek sağkalıma sahiptirler. Evre 1 vakalarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %85-90'dır. Tip II ise korpus uteri kanserlerinin %20'sini oluşturur. Bu grup tümörler daha agresif tümörler olup erken myometrial ve lenfovasküler invazyon yaparlar. Tanı anında genellikle ileri evre hastalığa sahip olup yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Musinöz karsinomlar ise genellikle düşük dereceli tümörler olup iyi bir prognoza sahiptir (87).

Histolojik derece: Histolojik derece prognoz açısından oldukça önemli bir faktördür. Tip II endometrial karsinomlar (seröz ve berrak hücreli karsinomlar) yüksek dereceli kabul edilirler. EEK'lerin derecelendirmesinde ise FIGO ve DSÖ'ye ait yapısal ve nükleer özelliklere dayanan kriterler kullanılır. 5 yıllık sağkalım derece 1 tümörü olanlarda %94, derece 2 tümörü olanlarda %84 ve derece 3 tümörü olanlarda ise %72 oranındadır (87, 89).

Evre: Evre, korpus uteri kanserlerinde en güçlü prognostik göstergedir (89). Doğru bir evreleme yapmak için histerektomi spesmeni, adneksler, pelvik lenf nodları, paraaortik lenf nodları ve periton sıvı sitolojisi değerlendirilmelidir. 5 yıllık sağkalım evre 1 tümörlerde %90, evre 2 tümörlerde %83 ve evre 3 tümörlerde %43 civarında olup evre arttıkça düşüş göstermektedir (90, 91)

Myometrial invazyon: Myometrial invazyon, düşük dereceli endometrial karsinomlar için bağımsız bir prognostik faktördür. Myometrial invazyon derinliği normal endometrium-tümörlü endometrium geçişinden itibaren başlayarak infiltratif tümörün en derin odağına kadar yapılan ölçümle hesaplanır. Myometrial invazyon derinliğinin artışı lenf nodu metastazı, ekstrauterin tutulum ve kötü sağkalım ile ilişkilidir. Aynı zamanda invazyon derinliği arttıkça nüks oranı da artmaktadır (90). Klinik evre 1 EEK'li 400'den fazla hastanın incelendiği bir çalışmada 5 yıllık sağkalım oranları, endometriuma sınırlı tümörlerde %94, myometriumun iç üçte birini invaze eden tümörlerde %91, myometriumun üçte ikisini invaze eden tümörlerde %84 ve myometriumu tam kat invaze eden tümörlerde %59 olarak raporlanmıştır (87).

Lenfovasküler invazyon: Lenfovasküler invazyon (LVİ), hastalığın bölgesel veya uzak nüksü ve genel sağkalım açısından önemli bir prognostik faktördür. Histolojik dereceden ve myometrial invazyon derinliğinden bağımsızdır. Ayrıca korpus uteri kanserli hastalarda LVİ varlığı, pelvik lenf nodu metastazı ile ilişkilidir. Tüm FIGO dereceleri ve myometrial invazyon derinlikleri içinde LVİ'li hastalarda LVİ'siz hastalara oranla pelvik lenf nodu metastaz oranı yüksek bulunmuştur. 609 hastanın dahil edildiği bir çalışmada LVİ'li hastalarda nüks oranı daha yüksek olarak bulunmuştur (87).

Servikal stromal tutulum: Servikal stromal tutulum varlığı veya yokluğu patoloji raporunda belirtilmelidir. Servikal stromal tutulum varlığı, FIGO klasifikasyonunda evre 2 olarak sınıflandırılır. Korpus uteri kanser vakalarının %6-20'sinde servikal stromal invazyon görülür. İnvazyonu mevcut olgulara kötü prognostik faktörler olan yüksek derece, derin myometrial invazyon ve lenfovasküler invazyon gibi bulgular da sıklıkla eşlik etmektedir (89).

Adneksiyal tutulum: Tümörün seroza ve/veya over, tuba ve periadneksiyal yumuşak dokuları invaze etmesi evre 3A olarak sınıflandırılır. Bu invazyon direk uzanım veya metastaz yoluyla olabilir. Adneksiyel tutulumda dikkat edilmesi gereken nokta metastaz ile senkron tümör varlığının ayırımı yapılmasıdır (87, 89).

Lenf nodu metastazı: Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına metastaz evre 3C olarak sınıflandırılır. Pelvik lenf nodları, EEK’de lenf nodu metastazlarının en sık görüldüğü yerdir. Pelvik lenf nodu metastazı olmaksızın izole paraaortik lenf nodu metastazı görülmesi nadirdir. Pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu metastazı sağkalımı belirlemede önemli bir prognostik gösterge olarak kabul edilmektedir (92). FIGO ve Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Enstitüsü verilerine göre evre 1 ve evre 2 hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %80-91 arasında iken, lenf nodu metastazı mevcut olan hastalarda bu oran %44-52’dir.

Peritoneal sitoloji: Uterusa sınırlı evre 1 ya da evre 2 tümörlerde tek başına peritoneal sitoloji pozitifliğinin sağkalımı ve tedaviyi etkilemediği gösterilmiştir. Bu nedenle cerrahi prosedürün bir parçası olarak önerilmesine rağmen peritoneal sitoloji durumu artık korpus uteri kanseri evrelemede yer almamaktadır. Literatürde, ekstrasuterin yayılımın başka kanıtlarının yokluğunda prognostik önemi konusunda, bazı yayınlarda periton sitolojisinin pozitif olması kötü prognostik faktör olarak kabul edilirken bazı yayınlarda prognoza etkisi olmadığı ileri sürüldüğünden dolayı fikir birliği yoktur (90, 93, 94).

DNA ploidi: DNA ploidi, hastalar için önemli bir prognostik faktördür. Genel olarak, DNA ploidi, diploid ve diploid olmayan (anöplid ve tetraploid birlikte) olmak üzere ikiye ayrılır. Korpus uteri kanserli hastaların yaklaşık üçte ikisi diploid DNA içerir. Diploid tümörler genelde sınırlı myometrial invazyon, düşük derece ve uzun sağkalımla ilişkilidir. DNA anöplidi ise azalmış sağkalımla ve yüksek nüks oranları ile korelasyon gösterir (95).

Hormon reseptörleri: Olguların %20’si tanı anında ileri evre hastalıkla prezente olur ve sınırlı tedavi seçeneklerine sahiptir. Palyatif amaçlı hastalara verilen kemoterapi ve hormon tedavisi en sık uygulanan tedavilerdir. Yapılan bir çalışmada progresif hastalığa sahip, derece 1-2 EEK’li ve immünohistokimyasal olarak östrojen ile progesteron reseptör proteinini %50’den fazla eksprese eden vakaların hormonal tedaviyle daha uzun süre hastalıksız sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (96).

Onkogenler ve tümör baskılayıcı genler: C-erbB-2 olarak da bilinen Her-2 onkogen aşırı ekspresyonu endometrial karsinomların %20-40'ında bulunur ve yüksek derece, ileri evre ve azalmış sağkalım gibi kötü prognostik faktörlerle ilişkilidir. Her-2 aşırı ekspresyonlu seröz tümörlerde genel sağkalımın düşük olduğu görülmüştür. p53 tümör baskılayıcı geninin aşırı ekspresyonu ise yine benzer şekilde özellikle seröz karsinomlarda azalmış sağkalımla koreledir. Tümör süpresör gen olan PTEN korpus uteri kanserlerinin %30-60'ında mutasyona uğramıştır. PTEN tümör baskılayıcı gen ekspresyonu ise iyi prognostik faktördür (97).

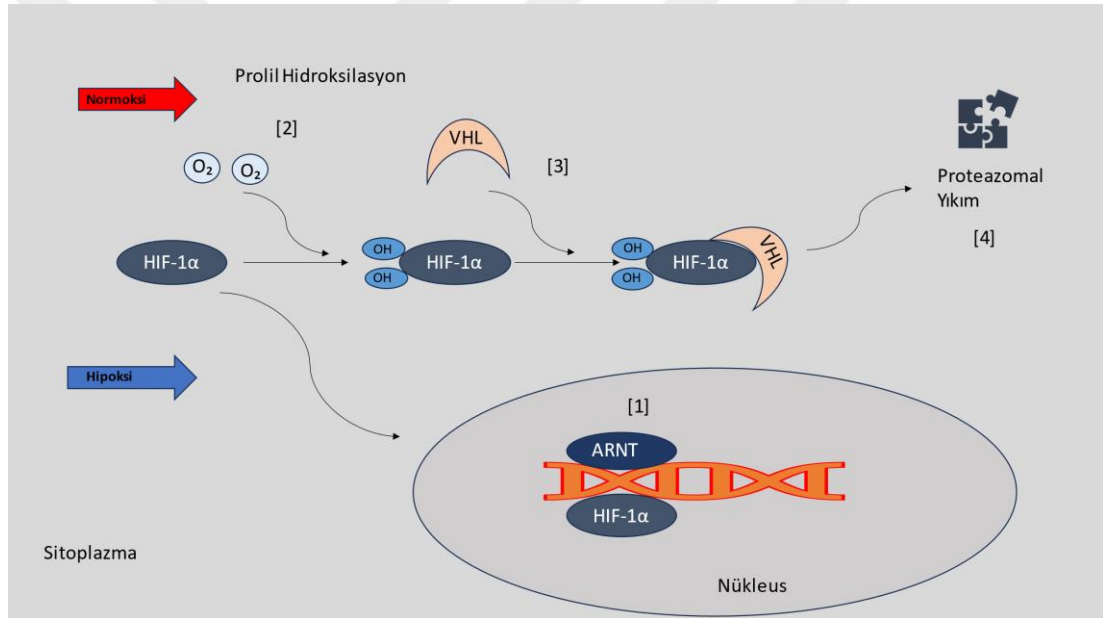
2.7. PHD-2

Hızla büyüyen ve çoğalan tümör dokusunda, oksijene olan ihtiyaç artar. Tümör hücreleri ile mevcut damar sistemi arasındaki mesafe artar, oksijen difüzyonu azalır ve artmış oksijen ihtiyacına ek olarak bu durum daha da hipoksik bir ortam meydana getirir (8). Bu nedenle herhangi bir solid tümörün ilerlemesinde önemli bir basamak, düşük oksijene veya hipoksik koşullara adaptasyondur. Tümör hücreleri hipoksiye karşı oksijen iletimini artırarak veya azalan oksijen seviyelerine adapte olarak yanıt verebilir. Hipoksi ile indüklenebilir faktör (HIF) transkripsiyon faktörleri ailesi, hipoksiye karşı hem sistemik hem de hücrel cevabın verilmesinde rol oynar (98).

Oksijen homeostazının önemli düzenleyicileri ve heterodimerik transkripsiyon faktörleri olan HIF-1 ve HIF-2, hipoksi ile indüklenen genlerin uygunsuz ekspresyonunu önlemek için sıkı şekilde kontrol altında tutulmalıdır. Bu kontrol, post-translasyonel modifikasyonla düzenlenir. HIF, sıkı bir şekilde düzenlenmiş oksijene duyarlı α -alt birimi ve yapısal β -alt biriminden oluşan bir α/β hetero dimerdir (98). Üç HIF- α izoformu mevcuttur: Yakın ilişkili olan ve kapsamlı olarak incelenen HIF-1 α ve HIF-2 α ve muhtemelen antagonistik bir rol oynayan daha uzak ilişkili bir izoform olan HIF-3 α . Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 (HIF-1), hipoksik gen düzenlemesinde en önemli elemanlardan biridir ve hipoksi ile indüklenebilir genlerin aktivitesinin artmasına aracılık eder (9).

HIF'in kilit regülatörü, VHL tarafından tanınmak üzere HIF'i hidroksile eden prolil hidroksilaz ailesidir (PHD-1, PHD-2 ve PHD-3). Prolil hidroksilazlar substrat

olarak oksijen ve 2-oksiglutarat, kofaktör olarak Fe(II) ve askorbata ihtiyaç duyar. Oksijen seviyeleri düşük olduğunda (hipoksi), HIF-1 α yıkılmaktan korunur, hücre çekirdeğinde birikir ve burada ARNT ile birleşir ve hipoksiyle regüle olan genlerdeki özel DNA dizilerine bağlanır. Sonucunda eritropoetin (EPO) sentezi artar. Normal oksijen seviyelerinde (normokside), HIF alfa alt birimleri, PHD-2 tarafından prolin-564 ve prolin-402'nin hidroksilasyonu yoluyla ubiquitin-proteazom yolu ile yıkım için işaretlenir. HIF-1 α 'daki iki özel pozisyona oksijen duyarlı prolin hidroksilaz enzimleri tarafından hidroksil grupları eklenir; prolin hidroksilasyonu adı verilen bu modifikasyonu von Hippel Lindau (VHL) proteini tanır ve HIF-1 α 'ya bağlanır ve onu yıkıma götürür (Şekil 6) (10).

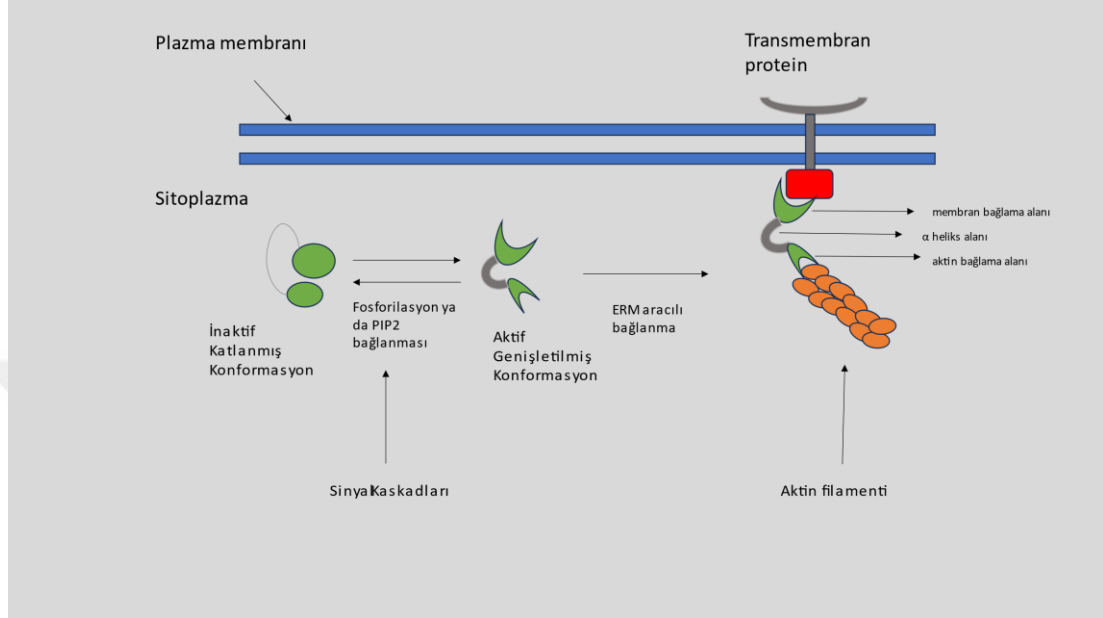


Şekil 6. PHD Çalışma Mekanizması ve Şematizasyonu

2.8. Moesin

Moesin, ERM (ezrin, radixin ve moesin) protein ailesinin bir üyesidir, endotelde sentezlenir, hücre şeklindeki dinamik değişikliklerde, hücre adhezyonunda, hücreler arası bağlantıların kontrolünde ve hücre motilitesinde, karsinogenez süreçlerinin kilit olaylarında görev alır (14, 93, 94). Bu proteinler, plazma membran proteinleri ile aktin ara filamanı arasındaki bağlantıdan sorumludur. Mikrovilli, filopodia ve zar kıvrımları gibi aktin bakımından zengin yüzeylerde yoğunlaşmıştır.

ERM proteinleri, N-terminal ucu (lipid ve zar ile etkileşime giren FERM alanı olarak da adlandırılır), merkezde katlanmış bir α -helikal ucu ve F-aktin'i bağlayan C-terminal ucu olarak adlandırılan üç uca sahiptir (Şekil 7).



Şekil 7. ERM Proteinleri Çalışma Mekanizması ve Şematizasyonu

ERM proteinlerinin yüksek ekspresyonu, çeşitli kanserlerde gösterilmiştir. ERM proteinlerinin yanlış lokalizasyonu, hücrelerin hücre-hücre bağlantı oluşturma yeteneğini azaltır ve bu nedenle invaziv morfolojiye yardımcı olur. Benzer şekilde, ERM proteinlerinin yanlış yerleşimi, reseptör komplekslerinin oluşumunu bozar ve büyüme faktörlerine yanıt olarak sinyallerin iletimini değiştirir, böylece tümörün ilerlemesini kolaylaştırır (16). Spesifik olarak, metastatik süreç moesin ve diğer ERM proteinlerini içerir ve hücre morfolojisinde, hücre-hücre yapışmasında ve aktin filamentinin yeniden düzenlenmesinde değişikliklere yol açar. Moesin, ekstrasvazasyonu sağlayacak ölçüde, uygun bir hücre konfigürasyonu için gerekli yapısal değişikliklere katılır (99). Bu yapısal değişiklikler, aktin filamentlerine bağlanan moesinin C-terminal alanının fosforilasyonu yoluyla gerçekleşir (100). Ayrıca N-terminal alanında, transmembran moleküller aktivasyon yapabilir ve Rho fosforilasyonunu indükleyebilir. Bu aşağı akış sinyalleri adhezyon kaybı ile, hareketlilik ile ve yüksek hücre proliferasyon indeksleri ile sonuçlanır (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Kararı ve Finansal Destek

Çalışmamız 30.06.2022 tarihli Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Toplantısı'nda 2022/554 karar sayısı ile etik kurul onayını almıştır. Projemiz Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından, TTU-2022-11181 proje kod numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Olguların Seçilmesi, Verilerin Toplanması ve İlgili Parametreler

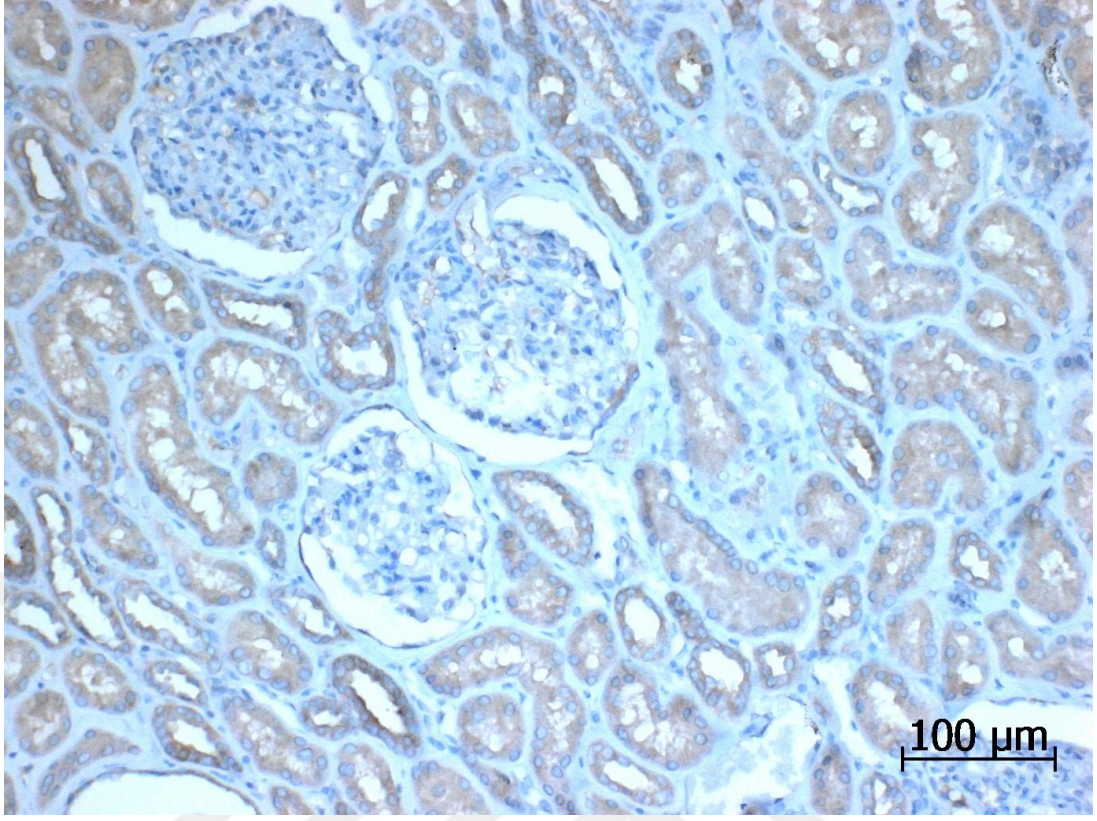
Çalışmamıza 2015 ile 2022 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalında değerlendirilen total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) materyallerinde EEK tanısı almış 87 adet olgu ve endometrial küretaj materyallerinde proliferatif endometrium tanısı almış 87 adet kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen olguların dosyaları retrospektif olarak hastanemiz otomasyon sisteminden taranmış ve klinik bilgilerine ulaşılmıştır. Olgulara ait parafin bloklar ve Hematoksilen & Eozin boyalı preparatlar tıbbi patoloji anabilim dalımızın arşivinden alınmıştır. Olgulara ait Hematoksilen & Eozin boyalı preparatlar tekrar değerlendirilmiş ve immünohistokimyasal inceleme için uygun bloklar seçilmiştir.

Hastane otomasyon sisteminden EEK tanılı olgulara ait yaş, histolojik derece, nükleer derece, LVİ, makroskobik tümör çapı, myometrial invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, serozal tutulum, diğer doku veya organ tutulumları (adneksiyal tutulum, parametrial tutulum, vajen tutulumu), bölgesel lenf nodlarının durumu, peritoneal ya da asit sitoloji, adenomyozis varlığı, cerrahi sınırlar, MMR/MSİ immünohistokimya sonuçları, sağkalım bilgileri, genel sağkalım süresi ve patolojik tümör evresi bilgileri elde edilmiştir.

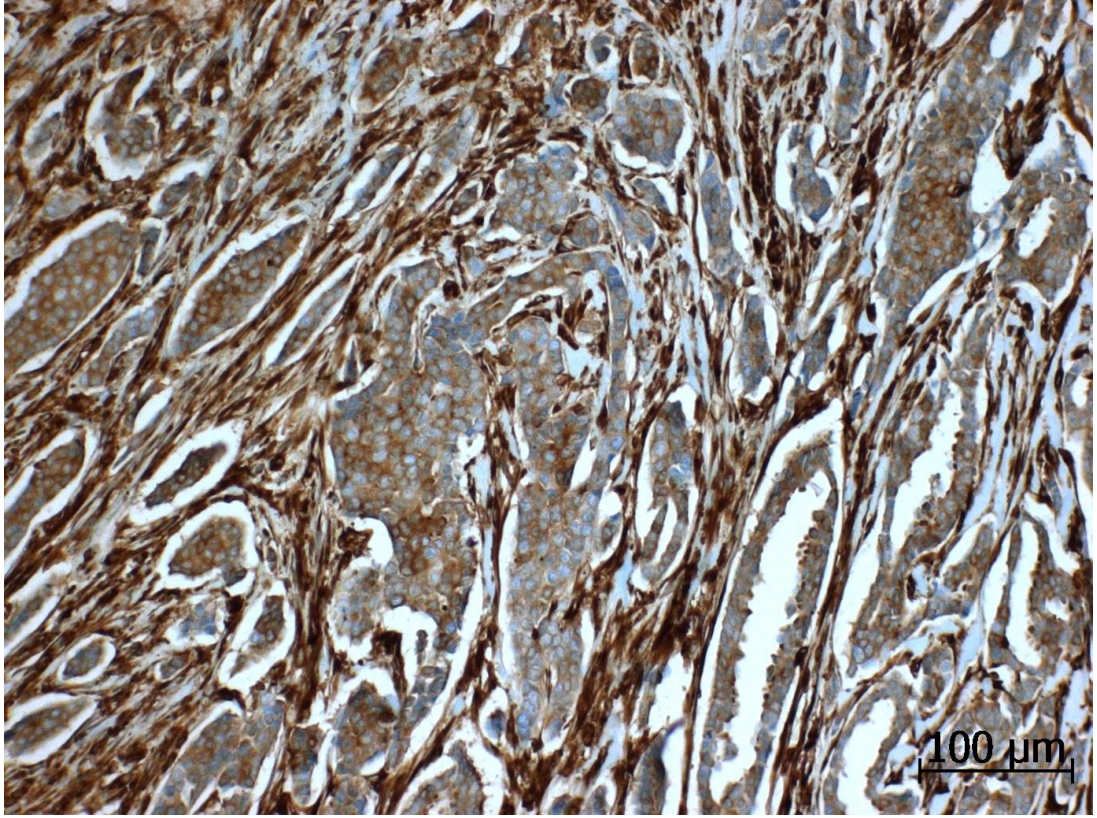
Patolojik tümör evrelemesi, Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sekizinci baskısına göre yapılmıştır. Genel sağkalım süresi, ölüm tarihinden tanı tarihi çıkarılarak ay cinsinden hesaplanmıştır.

3.3. İmmünohistokimyasal Yöntem

Olgulara ait seçilmiş parafin bloklardan Leica RM2145 model mikrotom cihazı ile 4,5 mikron kalınlığındaki kesitler, polilizin ile kaplanmış lama alınıp deparafinize (72°C'ye kadar) edildi. Kromojen olarak DAB ultraview detection kit (Ventana Medical Systems, Inc.) kullanılarak Ventana BenchMark ULTRA otomatik boyama cihazında (Ventana Medical Systems, Inc.) immünohistokimyasal boyama gerçekleştirildi. PHD-2 antikoru (Abcam, rabbit polyclonal) 1/50 dilüsyon ve Moesin antikoru (Abcam, rabbit monoclonal) 1/50 dilüsyon ile dilüe edilerek kullanıldı. Boyama için deparafinize edilen kesitler, antijeniteyi ortaya çıkarmak için otomatize sistemde önce 95 derecede 8 dakika hücre iyileştirici ile inkübe edildi. Ardından 64 dakika CC1 solüsyonunda bekletildi. Boyama, antikor ile 44 dakika inkübasyon süresinden sonra Hematoksilen ile zemin boyaması (8 dakika) yapıldı. Arka plan boyamasını iletmesi için bluing reagent uygulandı ve 4 dk. inkübe edilerek tamamlandı. Lamlar alkolle muamele edilip kurutulduktan sonra balzamlı kapatıldı. Pozitif kontrol olarak PHD-2 için böbrek dokusu (Şekil 8), Moesin için invaziv meme karsinomlu meme dokusu kullanılmıştır (Şekil 9).



Şekil 8. Pozitif Kontrol Olarak Kullanılan Böbrek Dokusunda PHD-2 Boyanması (X200).



Şekil 9. Pozitif Kontrol Olarak Kullanılan Meme Karsinomunda Moesin Boyanması (X200).

3.4. İmmünohistokimyasal Değerlendirme

İmmünohistokimyasal sonuçlar Nikon Eclipse CI marka, üç başlıklı ışık mikroskopunda görsel olarak incelendi ve iki patolog tarafından yarı kantitatif olarak sınıflandırıldı. Hem PHD-2 hem Moesin belirteçleri için tümör hücrelerinin sitoplazmik boyanma oranı değerlendirilirken; boyanma yoksa: 0, %1-10'u boyanmışsa: 1 puan, %11-50'si boyanmışsa: 2 puan, %51-75'i boyanmışsa: 3 puan ve %76-100'ü boyanmışsa: 4 puan verilmiştir. Boyanma yoğunluğu değerlendirilirken tümöral hücrelerde boyanma yoksa; 0, zayıf sitoplazmik boyanma; 1 +, orta derecede sitoplazmik boyanma 2 + ve güçlü sitoplazmik boyanma 3 + olarak tanımlandı. Hem PHD-2 hem de Moesin için immünohistokimyasal boyama sonuçları, immünreaktivite skoruna (İRS) göre hesaplandı (102). İmmünreaktivite skoru, pozitif boyanma gösteren tümöral hücre yoğunluğunun ve boyanma oranının çarpılması yöntemi kullanılarak elde edildi. İRS değerleri, her iki belirteç için şu şekilde değerlendirildi: Skor 0-1 (derece 0); skor 2-3 (derece 1); skor 4-8 (derece 2) ve skor 9-12 (derece 3). H&E boyalı lamlara ait resimler ve immünohistokimyasal boyalı lamlara ait resimler Zeiss AxioCam HRc (Carl Zeiss Microscopy, Germany) kamera ile çekildi.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz için, derece sıfır ve derece bir Moesin ekspresyonu negatif, derece iki ve derece üç ise Moesin ekspresyonu pozitif olarak kabul edildi. PHD-2 için, derece sıfır ve derece bir ekspresyon negatif, derece iki ve derece üç ise ekspresyon pozitif olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için frekans, yüzde, ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde ifade edilirken kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerin ikili karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizlerinde ise Kaplan-Meier Analizi sağkalım analizi kullanılarak hesaplandı ve Survival tabloları kullanıldı. Farklılıklar, p değeri 0,05'den küçük olduğunda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Olguların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri

Çalışmamıza EEK tanısı almış 87 olgu ve kontrol grubu olarak proliferen endometrium tanısı almış 87 kontrol vakası dahil edildi. EEK tanısı almış 87 hastadan elde edilen demografik ve klinikopatolojik verilerin tanımlayıcı istatistikleri, kontrol grubunda ise olgulara ait demografik verilerden yaş durumu ve hipotez testleri ile kıyaslanmaları bu bölümde sunuldu. EEK tanısı almış hastaların demografik özellikleri ve patolojik verileri Tablo 7’de verildi.

Tablo 7. Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Verileri

Tanı Yaşı, ortalama±SS (min-maks)		61,25±10,99 (32-88)
Histolojik Derece, n (%)	1	25 (28,7)
	2	48 (55,2)
	3	14 (16,1)
Nükleer Derece, n (%)	1	14 (16,1)
	2	54 (62,1)
	3	19 (21,8)
Tümör Çapı (mm), ortalama±SS (min-maks)		38,74±24 (0,4-110)
Myometrial İnvazyon, n (%)	Endometriumda sınırlı	12 (13,8)
	<1/2	52 (59,8)
	≥1/2	23 (26,4)
Adenomyozis, n (%)	Yok	56 (64,4)
	Mevcut (tutulum yok)	17 (19,5)
	Mevcut (tutulum var)	14 (16,1)
Adneksiyal ve/veya Serozal Tutulum, n (%)	Yok	78 (89,7)
	Var	9 (10,3)
Servikal Stromal Tutulum, n (%)	Yok	76 (87,4)
	Var	11 (12,6)
Vajinal ve/veya Parametrial Tutulum, n (%)	Yok	84 (96,6)
	Var	3 (3,4)
Peritoneal/Asit Sıvı Tutulumu, n (%)	Benign	21 (24,1)
	Malign	4 (4,6)
	Nondiagnostik	12 (13,8)
	Bilinmiyor	50 (57,5)
Lenfovasküler İnvazyon, n (%)	Yok	61 (70,12)
	Var	26 (29,88)
Pelvik Lenf Nodu, n (%)	Nonrezeke	26 (29,9)
	Reaktif	56 (64,4)
	Metastatik	5 (5,7)

Tablo 7. (Devamı)

Paraaortik Lenf Nodu, n (%)	Nonrezeke	70 (80,45)
	Reaktif	13 (14,95)
	Metastatik	4 (4,6)
Patolojik Tümör Evresi, n (%)	pT1a	59 (67,82)
	pT1b	15 (17,24)
	pT2	4 (4,6)
	pT3a	6 (6,9)
	pT3b	3 (3,44)
	pT4	0 (0)
Sağkalım, n (%)	Sağ	73 (83,9)
	Ölü	14 (16,1)
Sağkalım Süresi (ay), ortalama±SS (min-maks)		43,15±22,75 (1-101)
Toplam Hasta Sayısı, n (%)		87 (100)

Çalışma kapsamına alınan toplam 174 olguya ait hasta ve kontrol gruplarında bulunan olguların tanı anındaki yaş bilgileri Tablo 8’de gösterildi. Çalışmamızda yer alan EEK tanısı alan 87 olgunun ortalama yaşı 61,25±10,99 olarak bulundu. Olgularımız 32-88 yaş aralığındaydı. Kontrol grubunda yer alan vakaların ortalama yaşı 45,44±9,22 olarak bulundu. Kontrol grubu olguları 19-79 yaş aralığındaydı.

Tablo 8. Tüm Vaka ve Kontrol Gruplarındaki Olguların Yaş Verileri

Gruplar	Vaka Sayısı	Minimum	Maksimum	Ortalama±SS
Hasta Grubu	87	32	88	61,25±10,99
Kontrol Grubu	87	19	79	45,44±9,22
Toplam	174	19	88	53,34±12,85

Hastaların histolojik derecelerine baktığımızda derece 1 hastaların sayısı 25 (%28,7), derece 2 hastaların sayısı 48 (%55,2) ve derece 3 hastaların sayısı 14’dür (%16,1). Nükleer derece için bakıldığında derece 1 hastaların sayısı 14 (%16,1), derece 2 hastaların sayısı 54 (%62,1) ve derece 3 hastaların sayısı 19’dur (%21,8).

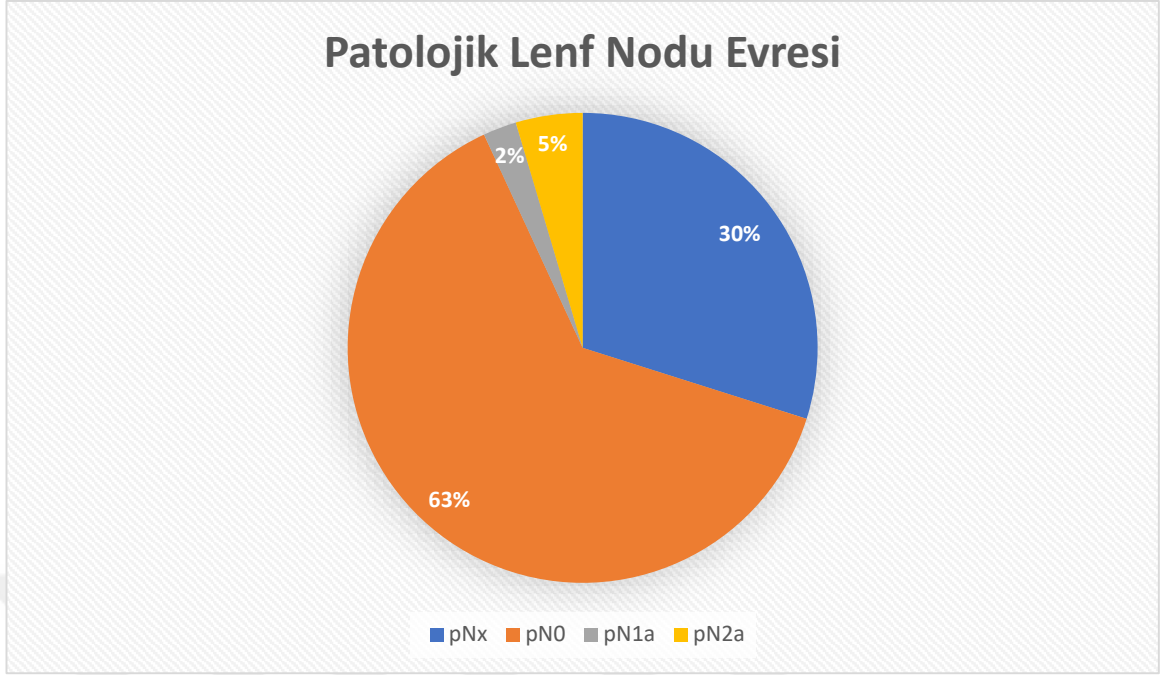
Makroskopik tümör çapı ortalama 38,74 ± 24 (0,4-110) mm idi. 12 (%13,8) olguda tümör endometriumda sınırlı iken 52 (%59,8) olguda myometrium kalınlığının yarısından daha azına invaze ve 23 (%26,4) olguda myometrium kalınlığının yarısına eşit veya fazla invazeydi.

Vakaların 56'sında (%64,4) adenomyozis izlenmezken, 31 vakada (%35,6) görüldü. Adenomyozis alanlarında tümöral tutulum 17 (%19,5) vakada izlenmezken 14 (%16,1) vakada tutulum mevcuttu.

Adneksiyal ve/veya serozal tutulum 78 (%89,7) vakada görülmeyip 9 (%10,3) vakada mevcuttu. Hastaların 76'sında (%87,4) servikal stromal tutulum olmayıp 11'inde (%12,6) izlendi. Vajinal ve/veya parametrial tutulum vakaların 84'ünde (%96,6) izlenmeyip 3 (%3,4) vakada bulunmakta idi.

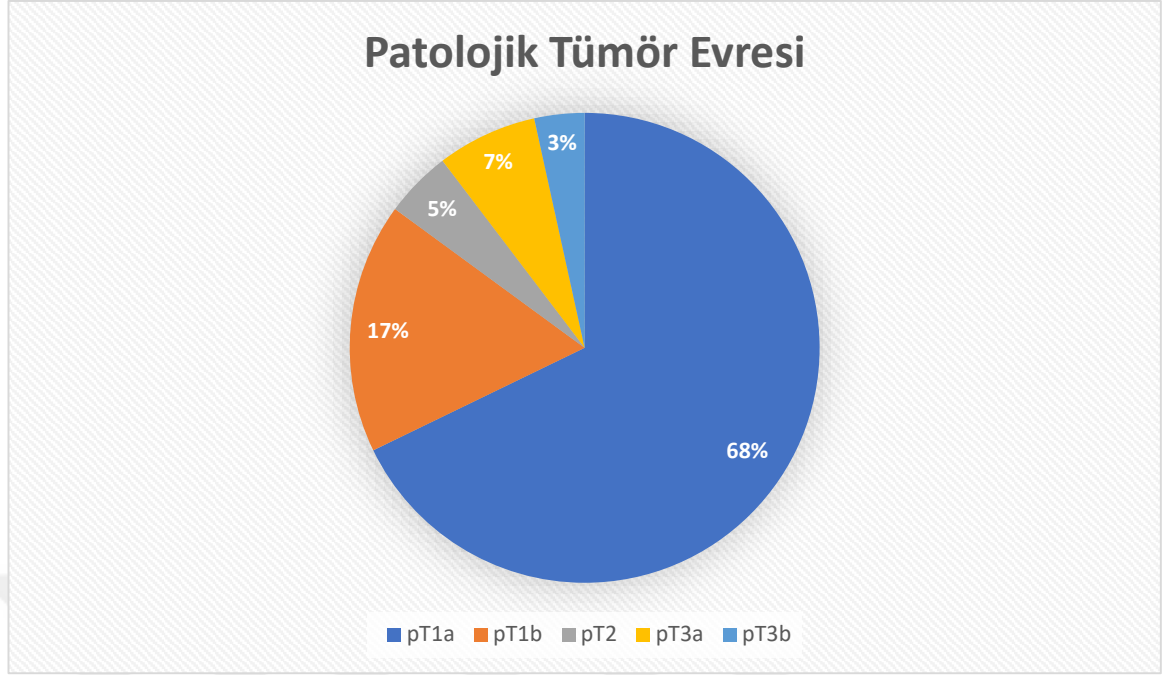
Elli (%57,5) vakada peritoneal/asit sıvı tutulum durumu bilinmezken sitoloji örneği alınan 37 (%42,5) olgunun 21'i (%24,1) benign, 4'ü (%4,6) malign ve 12'si (%13,8) tanısal açıdan yetersiz sitoloji olarak saptandı.

LVİ durumu olguların 26'sında (%29,88) mevcut iken 61 (%70,12) hastada ise görülmeydi. Pelvik lenf nodu diseksiyonu 61 (%70,1) vakaya uygulanmış olup 26 (%29,9) vakada rezeksiyon yapılmadığı saptandı. Rezeksiyon yapılan olguların 56'sı (%64,4) reaktif, 5'i (%5,7) metastatik lenf noduna sahipti. Paraaortik lenf nodu diseksiyonu 17 (%19,55) vakaya uygulanmış olup 70 (%80,45) vakada rezeksiyon yapılmamıştı. Rezeksiyon yapılan olguların 13'ü (%14,95) reaktif, 4'ü (%4,6) metastatik lenf noduna sahipti. Mevcut veriler ışığında lenf nodlarının patolojik evre durumu şekil 10'da verildi.



Şekil 10. Vakaların Patolojik Lenf Nodu Evresi (pN) Dağılımı.

Patolojik tümör evrelemesinde tanı anında olguların 59'u (%67,82) evre 1A, 15'i (%17,24) evre 1B, 4'ü (%4,6) evre 2, 6'sı (%6,9) evre 3A, 3'ü (%3,44) ise evre 3B'dir (Şekil 11). Çalışmaya alınan 87 hastanın tamamının operasyon sonrası takiplerine ulaşıldı. Hastaların ikincil bir malignitesi veya ölüme sebebiyet verecek ek hastalığı yoktu. Vakaların 73'ü (%83,9) sağ olup, 14'ü (%) ise eks olmuştu. Eks olan vakaların bir tanesi farklı sebepten ötürü hayatını kaybettiği tespit edildi. Sağkalım süresi en kısa 1 ay iken en uzun 101 ay olarak bulundu. Ortalama genel sağkalım süresi $43,15 \pm 22,75$ ay olarak saptandı.



Şekil 11. Vakaların Patolojik Tümör Evresi (pT) Dağılımı.

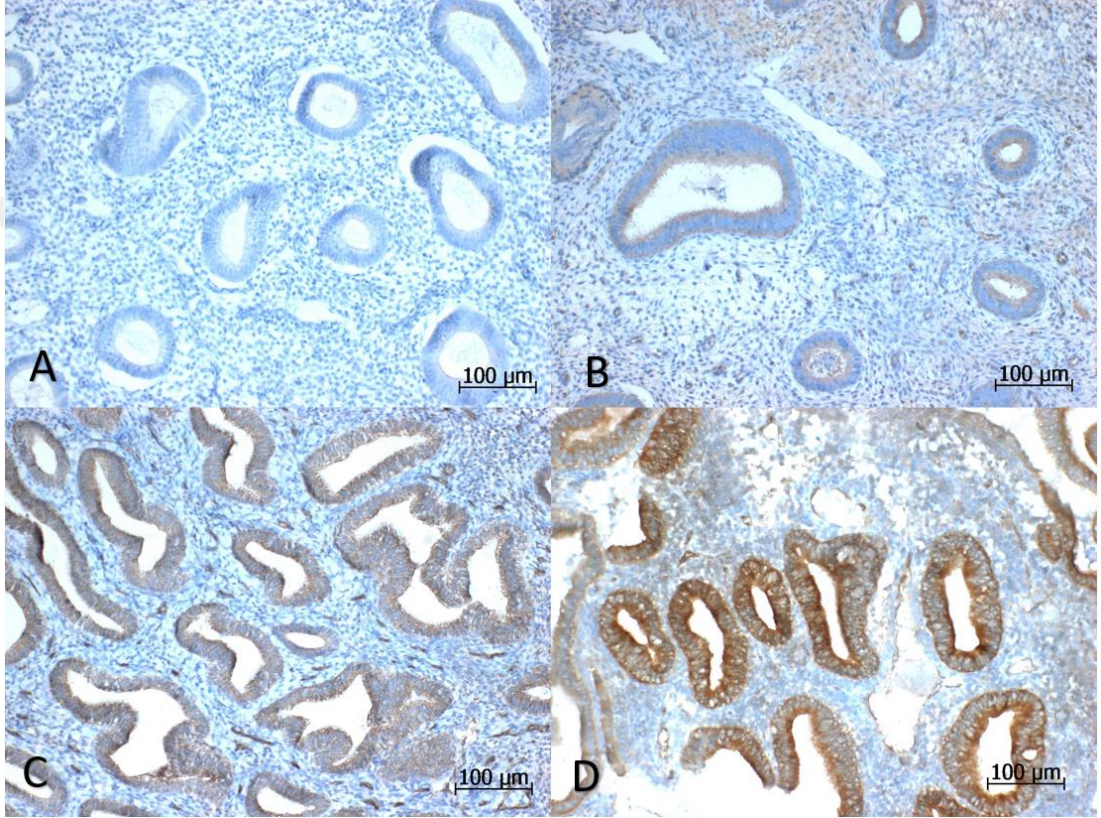
DNA hatalı eşleşme onarımı (MMR) ekspresyon verileri Tablo 9’da özetlendi. 87 vakanın 57’sinde (%65,51) MMR ekspresyonu belirtilmemişti. Yirmi (%22,99) vakada MMR ekspresyonu intakt olarak değerlendirildi. Dört (%4,60) vakada MLH-1 ve PMS-2 nükleer ekspresyon kaybı, bir (%1,15) vakada MSH-2 ve MSH-6 nükleer ekspresyon kaybı, iki (%2,30) vakada MSH-6 ve PMS-2 nükleer ekspresyon kaybı, bir (%1,15) vakada MSH-6 nükleer ekspresyon kaybı, bir (%1,15) vakada PMS-2 nükleer ekspresyon kaybı, bir (%1,15) vakada MLH-1, PMS-2, MSH-2 ve MSH-6 nükleer ekspresyon kaybı izlendi.

Tablo 9. MMR İmmünohistokimya Verileri

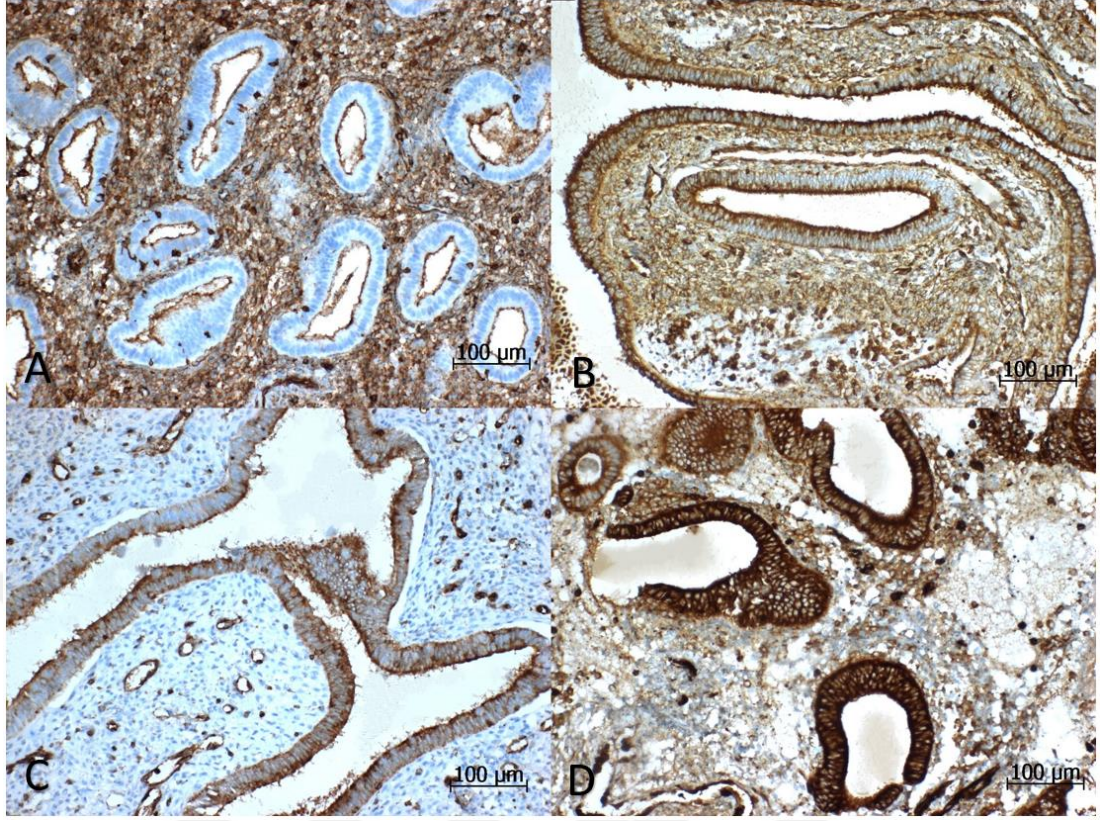
MMR İmmünohistokimyası, n (%)	Belirtilmeyen	57 (%65,51)
	İntakt	20 (%22,99)
	MLH-1 ve PMS-2 kaybı	4 (%4,60)
	MSH-2 ve MSH-6 kaybı	1 (%1,15)
	MSH-6 ve PMS-2 kaybı	2 (%2,30)
	MLH-1, MSH-2, MSH-6 ve PMS-2 kaybı	1 (%1,15)
	MSH-6 kaybı	1 (%1,15)
	PMS-2 kaybı	1 (%1,15)

4.2. İmmünohistokimyasal Yöntemle PHD-2 ve Moesin'in Değerlendirilmesi

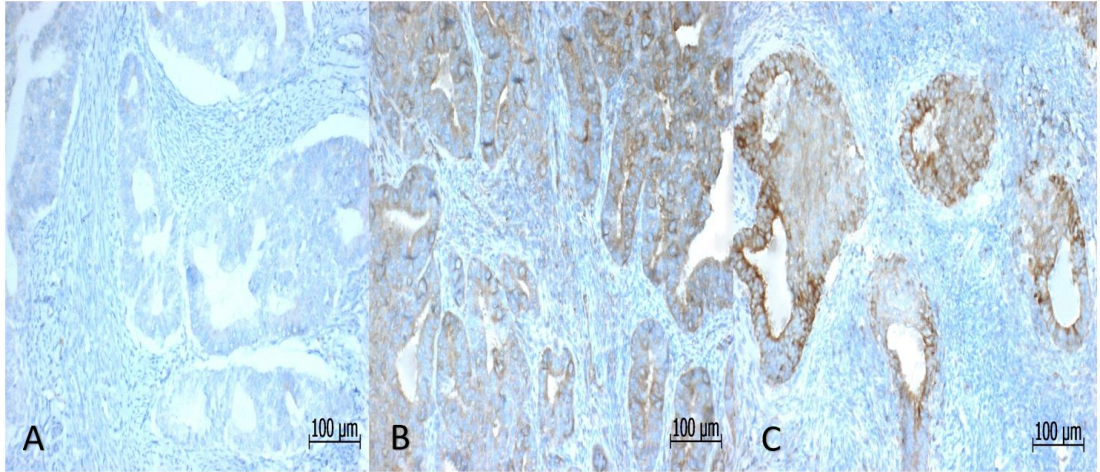
Çalışmamızda EEK tanısı almış 87 vakaya ve proliferatif endometrium tanısı almış, kontrol grubu amacıyla seçilmiş, 87 vakaya PHD-2 ve Moesin immünohistokimya boyaları uygulandı.



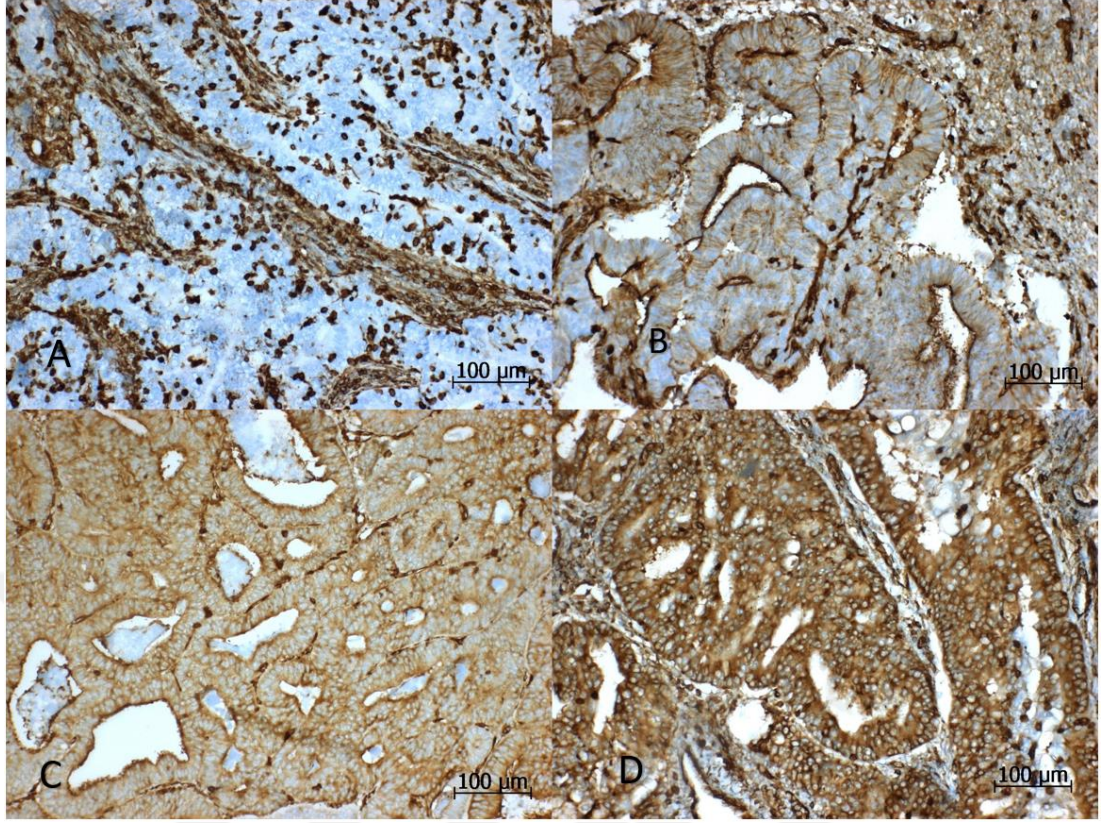
Şekil 12. Kontrol Grubunda PHD-2 İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200



Şekil 13. Kontrol Grubunda Moesin İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200



Şekil 14. Hasta Grubunda PHD-2 İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B) ve 2+ (C) Şiddetinde Boyanma, x200



Şekil 15. Hasta Grubunda Moesin İmmünohistokimyası, Sırasıyla 0 (A), 1+ (B), 2+ (C) ve 3+ (D) Şiddetinde Boyanma, x200

İmmünohistokimyasal boyama sonuçları, immünreaktivite skoruna (İRS) göre pozitif boyanma gösteren tümöral hücre yoğunluğunun ve boyanma oranının çarpılması ile elde edildi. İRS değerleri, her iki belirteç için şu şekilde değerlendirildi: Skor 0-1 (derece 0); skor 2-3 (derece 1); skor 4-8 (derece 2) ve skor 9-12 (derece 3). Derece sıfır ve bir negatif kabul edilirken derece iki ve üç ise pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz için Moesin ve PHD-2 ekspresyonu, derece 0 ve derece 1 negatif, derece 2 ve derece 3 ise pozitif olarak kabul edildi. İmmünohistokimyasal analiz sonuçları tablo 10'da özetlendi. PHD-2 ekspresyonu hasta grubu vakalarının dördünde (%4,6) pozitif (derece 2 ve derece 3) iken 83'ünde (%95,4) negatif (derece 0 ve derece 1) idi. Hasta grubu vakalarında PHD-2 immünohistokimyasında tümöral hücre yoğunluğu 3+ olan vaka sayısı sıfır olup dört vakanın tamamı 2+ yoğunlukta boyanmıştı. PHD-2 ekspresyonu kontrol grubu vakalarının 23'ünde (%26,4) pozitif (derece 2 ve derece 3) iken 64'ünde (%73,6)

negatif (derece 0 ve derece 1) idi. Moesin ekspresyonu hasta grubu vakalarının 79’unda (%90,8) pozitif (derece 2 ve derece 3) iken sekizinde (%9,2) negatif (derece 0 ve derece 1) idi. Moesin ekspresyonu kontrol grubu vakalarının 19’unda (%21,8) pozitif (derece 2 ve derece 3) iken 68’inde (%78,2) negatif (derece 0 ve derece 1) idi.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Gruplarında PHD-2 ve Moesin İHK Verileri

	Boyama Durumu	Hasta Grubu, n (%)	Kontrol Grubu, n (%)
PHD-2	Pozitif	4 (%4,6)	23 (%26,4)
	Negatif	83 (%95,4)	64 (%73,6)
Moesin	Pozitif	79 (%90,8)	19 (%21,8)
	Negatif	8 (%9,2)	68 (%78,2)

PHD-2 ekspresyonu EEK’li hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). Moesin ekspresyonu EEK’li hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

4.3. PHD-2 Ekspresyonunun Demografik ve Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması

Hasta grubu vakalarının PHD-2 ekspresyon sonuçlarının, demografik ve klinikopatolojik verilerle istatistiksel olarak ilişkileri Tablo 11’de özetlenmiştir.

Tablo 11. PHD-2 İRS Sonuçları İle Hasta Grubu Vakalarının Klinikopatolojik Özelliklerin İlişkisi

Değişken	PHD-2 İRS Pozitif	PHD-2 İRS Negatif	p Değeri
Yaş Grubu			
60 yaş ve altı, n (%)	2 (%2,30)	44 (%50,57)	0,906
60 yaş üstü, n (%)	2 (%2,30)	39 (%44,83)	
Histolojik Derece			
Derece 1, n (%)	1, (%1,15)	24 (%27,59)	0,608
Derece 2, n (%)	3 (%3,45)	45 (%51,72)	
Derece 3, n (%)	0 (%0)	14 (%16,09)	
Nükleer Derece			
Derece 1, n (%)	1 (%1,15)	13 (%14,94)	0,850
Derece 2, n (%)	2 (%2,30)	52 (%59,77)	
Derece 3, n (%)	1 (%1,15)	18 (%20,69)	

Tablo 11. (Devamı)

Myometrial İnvazyon			
Endometriumda sınırlı, n (%)	1 (%1,15)	11 (%12,64)	0,798
<1/2, n (%)	2 (%2,30)	50 (%57,47)	
≥1/2, n (%)	1 (%1,15)	22 (%25,29)	
Adenomyozis			
Yok, n(%)	2 (%2,30)	54 (%62,07)	0,247
Mevcut (tutulum yok), n (%)	2 (%2,30)	15 (%17,24)	
Mevcut (tutulum var), n (%)	0 (%0)	14 (%16,09)	
Adneksiyal ve/veya Serozal Tutulum			
Yok, n (%)	4 (%4,60)	74 (%85,06)	0,487
Var, n (%)	0 (%0)	9 (%10,34)	
Vajinal ve/veya Parametrial Tutulum			
Yok, n (%)	4 (%4,60)	80 (%91,95)	0,699
Var, n (%)	0 (%0)	3 (%3,45)	
Servikal Stromal Tutulum			
Yok, n (%)	4 (%4,60)	72 (%82,76)	0,436
Var, n (%)	0 (%0)	11 (%12,64)	
Peritoneal/Asit Sıvı Tutulumu			
Benign, n (%)	1 (%1,15)	20 (%22,99)	0,893
Malign, n (%)	0 (%0)	4 (%4,60)	
Nondiagnostik, n (%)	1 (%1,15)	11 (%12,64)	
Bilinmiyor, n (%)	2 (%2,30)	48 (%55,17)	
Lenfovasküler İnvazyon			
Yok, n (%)	2 (%2,30)	59 (%67,81)	0,001
Var, n (%)	2 (%2,30)	24 (%27,59)	
Pelvik Lenf Nodu			
Nonrezeke, n (%)	2 (%2,30)	24 (%27,59)	0,624
Reaktif, n (%)	2 (%2,30)	54 (%62,07)	
Metastatik, n (%)	0 (%0)	5 (%5,74)	
Paraaortik Lenf Nodu			
Nonrezeke, n (%)	3 (%3,45)	67 (%77,01)	0,001
Reaktif, n (%)	1 (%1,15)	12 (%13,79)	
Metastatik, n (%)	0 (%0)	4 (%4,60)	
Patolojik Tümör Evresi			
pT1a, n (%)	3 (%3,45)	56 (%64,36)	0,015
pT1b, n (%)	1 (%1,15)	14 (%16,09)	
pT2, n (%)	0 (%0)	4 (%4,60)	
pT3a, n (%)	0 (%0)	6 (%6,90)	
pT3b, n (%)	0 (%0)	3 (%3,45)	
pT4	0 (%0)	0 (%0)	
Sağkalım			
Sağ, n (%)	4 (%4,65)	69 (%80,23)	0,899
Ölü, n (%)	0 (%0)	13 (%15,12)	

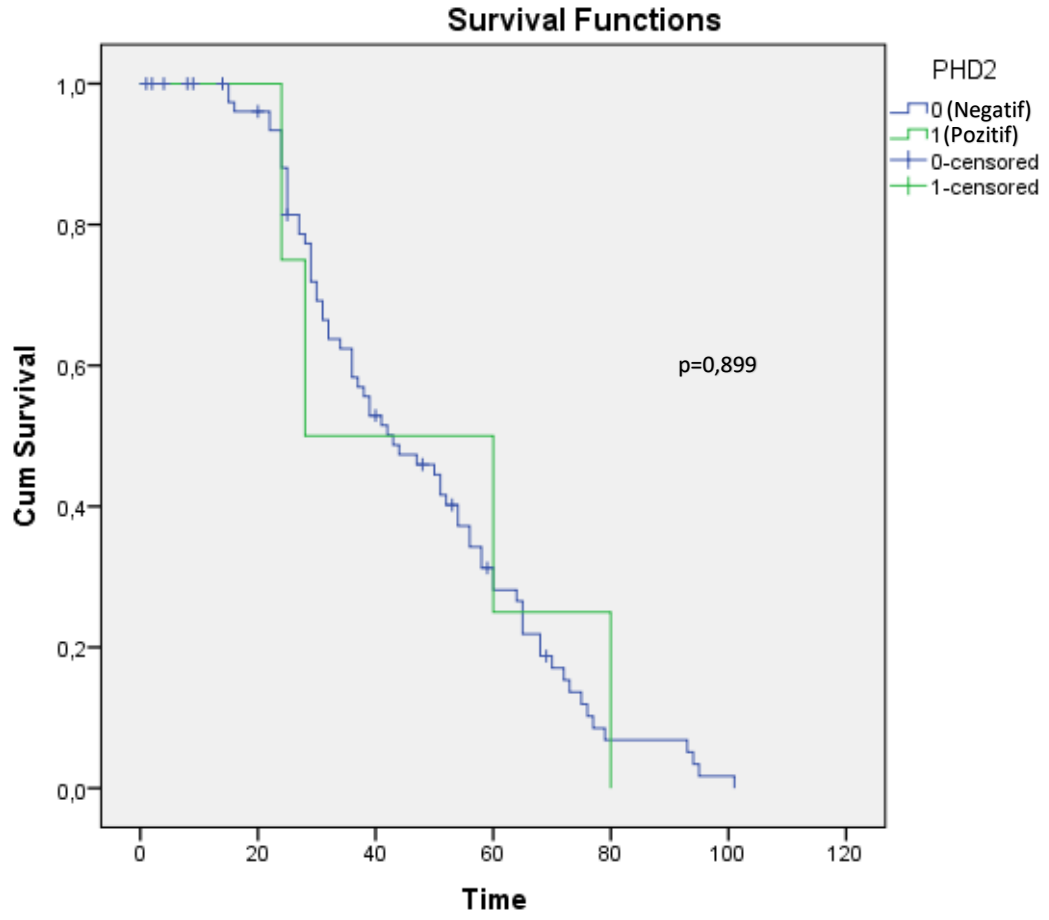
PHD-2 ekspresyonunun hastaların yaş grubu ve tümörün histolojik derecesi, nükleer derecesi, myometrial invazyon, adenomyozis, adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum, servikal stromal tutulum, peritoneal/asit sıvı tutulumu, LVİ, pelvik lenf nodu tutulumu ve paraaortik lenf nodu tutulumu durumlarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi yapıldı.

Buna göre PHD-2 ekspresyonu ile LVİ arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). LVİ izlenmeyen 61 (%70,11) olgunun ikisinde (%2,30) PHD-2 İRS pozitif olarak izlenmiş olup 59 (%67,81) vakada PHD-2 İRS negatif olarak bulundu. 26 (%29,89) vakada LVİ mevcut olup bu vakaların iki (%2,30) tanesinde PHD-2 İRS negatif ve 24 (%27,59) vakada pozitif idi.

PHD-2 ekspresyonu ile paraaortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Yetmiş (%80,46) vakada paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Bu vakaların 67'sinde (%77,01) ekspresyon negatif, üçünde (%3,45) ise pozitif idi. Rezeksiyon yapılan 17 (%19,54) vakanın 13'ünde (%14,94) reaktif lenf nodları var iken dört (%4,60) vakada metastatik lenf nodu mevcuttu. Reaktif lenf nodlarına sahip 12 (%13,79) vakada PHD-2 İRS negatif iken bir (%1,15) vakada pozitif idi. Metastatik lenf nodu olan dört (%4,60) vakada da PHD-2 İRS negatif idi.

Patolojik tümör evresi ile PHD-2 ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,015$). Görüldüğü üzere evre 1, toplam vakaların %85,05'ini oluşturmakta idi. Evre 1a'da 59 (%67,81) vakamız bulunurken bunların üçü (%3,45) PHD-2 ekspresyonu pozitif olup 56'sı (%64,36) negatif idi. Evre 1b'ye baktığımızda toplam 15 (%17,24) vaka bulunmakta olup 14'ü (%16,09) PHD-2 negatif olup bir (%1,15) vaka pozitif ekspresyona sahipti. Dört (%4,60) vaka evre 2 olup, vakaların tamamı PHD-2 negatif olarak yorumlandı. Evre 3a'da altı (%6,90) vaka mevcut olup tamamı PHD-2 negatif idi. Evre 3b'ye baktığımızda üç (%3,45) vakanın yine tamamı PHD-2 ekspresyonu negatif idi. Evre 4 grubunda hasta sayısı sıfır idi.

PHD-2 ekspresyon durumu ile sağkalım arasında (Şekil 16) ve diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 16. PHD-2 Ekspresyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

4.4. Moesin Ekspresyonunun Demografik ve Klinikopatolojik Verilerle Karşılaştırılması

Hasta grubu vakalarının Moesin ekspresyon sonuçlarının, demografik ve klinikopatolojik verilerle istatistiksel olarak ilişkileri tablo 12’de özetlenmiştir.

Tablo 12. Moesin İRS sonuçları ile hasta grubu vakalarının klinikopatolojik özelliklerin ilişkisi

Değişken	Moesin İRS Pozitif	Moesin İRS Negatif	p Değeri
Yaş Grubu			0,361
60 yaş ve altı, n (%)	43 (%49,42)	3 (%3,45)	
60 yaş üstü, n (%)	36 (%41,38)	5 (%5,75)	
Histolojik Derece			0,012
Derece 1, n (%)	25 (%28,73)	0 (%0)	
Derece 2, n (%)	44 (%50,57)	4 (%4,60)	
Derece 3, n (%)	10 (%10,50)	4 (%4,60)	
Nükleer Derece			0,300
Derece 1, n (%)	14 (%16,09)	0 (%0)	
Derece 2, n (%)	49 (%56,32)	5 (%5,75)	
Derece 3, n (%)	16 (%18,39)	3 (%3,45)	
Myometrial İnvazyon			0,043
Endometriumda sınırlı, n (%)	12 (%13,79)	0 (%0)	
<1/2, n (%)	49 (%56,32)	3 (%3,45)	
≥1/2, n (%)	18 (%20,69)	5 (%5,75)	
Adenomyozis			0,718
Yok, n(%)	51 (%58,62)	5 (%5,75)	
Mevcut (tutulum yok), n (%)	16 (%18,39)	1 (%1,15)	
Mevcut (tutulum var), n (%)	12 (%13,79)	2 (%2,30)	
Adneksiyal ve/veya Serozal Tutulum			0,834
Yok, n (%)	71 (%81,61)	7 (%8,05)	
Var, n (%)	8 (%9,19)	1 (%1,15)	
Vajinal ve/veya Parametrial Tutulum			0,141
Yok, n (%)	77 (%88,50)	7 (%8,05)	
Var, n (%)	2 (%2,30)	1 (%1,15)	
Servikal Stromal Tutulum			0,026
Yok, n (%)	71 (%81,61)	5 (%5,75)	
Var, n (%)	8 (%9,19)	3 (%3,45)	
Peritoneal/Asit Sıvı Tutulumu			0,283
Benign, n (%)	21 (%24,13)	0 (%0)	
Malign, n (%)	4 (%4,60)	0 (%0)	
Nondiagnostik, n (%)	10 (%11,50)	2 (%2,30)	
Bilinmiyor, n (%)	44 (%50,57)	6 (%6,90)	
Lenfovasküler İnvazyon			0,000
Yok, n (%)	59 (%67,81)	2 (%2,30)	
Var, n (%)	20 (%22,99)	6 (%6,90)	
Pelvik Lenf Nodu			0,418
Nonrezeke, n (%)	25 (%28,73)	1 (%1,15)	
Reaktif, n (%)	50 (%57,47)	6 (%6,90)	
Metastatik, n (%)	4 (%4,60)	1 (%1,15)	

Tablo 12. (Devamı)

Paraaortik Lenf Nodu			0,000
Nonrezeke, n (%)	65 (%74,71)	5 (%5,75)	
Reaktif, n (%)	10 (%11,49)	3 (%3,45)	
Metastatik, n (%)	4 (%4,60)	0 (%0)	
Patolojik Tümör Evresi			0,000
pT1a, n (%)	57 (%65,51)	2 (%2,30)	
pT1b, n (%)	12 (%13,79)	3 (%3,45)	
pT2, n (%)	2 (%2,30)	2 (%2,30)	
pT3a, n (%)	6 (%6,90)	0 (%0)	
pT3b, n (%)	2 (%2,30)	1 (%1,15)	
pT4	0 (%0)	0 (%0)	
Sağkalım			0,972
Sağ, n (%)	69 (%80,23)	4 (%4,65)	
Ölü, n (%)	9 (%10,47)	4 (%4,65)	

Moesin İRS verileri ile hastalara ait demografik ve klinikopatolojik veriler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığını incelemek için yine bir dizi Ki-Kare Testi yapıldı. Buna göre Moesin ekspresyonu ile histolojik derece arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Derece 1 olan 25 (%28,73) vakanın tamamı Moesin ekspresyonu pozitif idi. Derece 2 olan 48 (%55,17) vakanın 44'ü (%50,57) pozitif olarak değerlendirilirken dört (%4,60) vaka negatif idi. Derece 3 olan 14 (%15,10) vakanın 10'unda (%10,50) ekspresyon pozitif olarak dördünde (%4,60) ise negatif olarak değerlendirildi.

Myometrial invazyon ile Moesin ekspresyonu ilişkisi incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,043$). Endometriumda sınırlı 12 (%13,79) vakanın tamamında Moesin İRS pozitif olarak değerlendirildi. Myometrium iç $\frac{1}{2}$ invazyonu mevcut toplam 52 (%59,77) vakanın 49'unda (%56,32) Moesin İRS pozitif, üçünde (%3,45) negatif idi. Yirmi üç (%26,44) vakada invazyon derinliği myometrium kalınlığının yarısına eşit veya fazlaydı. Bunlardan 18'i (%20,69) Moesin İRS pozitif, beşi (%5,75) negatif olarak izlendi.

Servika stromal tutulum izlenmeyen 76 (%87,36) hastanın 71'inde (%81,61) Moesin İRS pozitif iken beşinde (%5,75) negatif idi. Tutulum izlenen 11 (%12,64) vakanın sekizinde (%9,19) Moesin ekspresyonu pozitif, üçünde (%3,45) negatif olarak

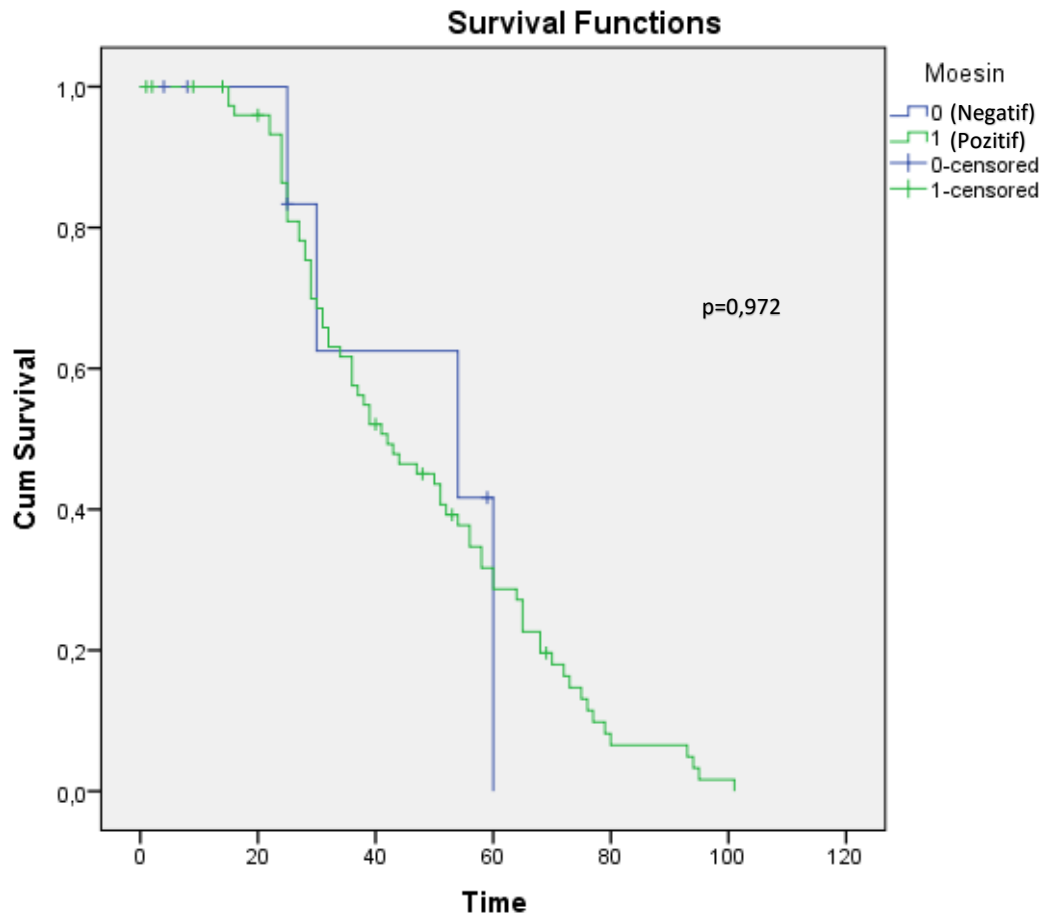
değerlendirildi. Servikal stromal tutulum ile Moesin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,026$).

LVI ile Moesin ekspresyonu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). LVI izlenmeyen 61 (%70,11) olgunun ikisinde (%2,30) Moesin İRS negatif olarak izlenmiş olup 59 (%67,81) vakada Moesin İRS pozitif olarak bulundu. 26 (%29,89) vakada LVI mevcut olup bu vakaların altı (%6,90) tanesinde Moesin İRS negatif ve 20 (%22,99) tanesinde pozitif idi.

Moesin ekspresyonu ile paraaortik lenf nodu tutulumu arasında anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Yetmiş (%80,46) vakada paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılmamıştı. Bu vakaların 65'inde (%74,71) ekspresyon pozitif, beşinde (%5,75) ise negatif idi. Rezeksiyon yapılan 17 (%19,54) vakanın 13'ünde (%14,94) reaktif lenf nodları var iken dört (%4,60) vakada metastatik lenf nodu mevcuttu. Reaktif lenf nodlarına sahip 10 (%11,49) vakada Moesin İRS pozitif iken üç (%3,45) vakada negatif idi. Metastatik lenf nodu olan dört (%4,60) vakada da Moesin İRS pozitif idi.

Patolojik tümör evresi ile Moesin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Evre 1a'da 59 (%67,81) vakamız bulunurken bunların 57'si (%65,51) Moesin pozitif grupta olup ikisi (%2,30) negatif idi. Evre 1b'ye baktığımızda toplam 15 (%17,24) vaka bulunmakta olup 12 (%13,79) vaka Moesin pozitif olup üç (%3,45) vaka negatif paterne sahipti. Dört (%4,60) vaka evre 2 olup, ikisi (%2,30) Moesin pozitif, ikisi (%2,30) negatif olarak sınıflandırıldı. Evre 3a'da altı (%6,90) vaka mevcut olup tamamı Moesin pozitif idi. Evre 3b'ye baktığımızda üç (%3,45) vakanın ikisi (%2,30) Moesin ekspresyonu pozitif, biri (%1,15) negatif idi. Evre 4 grubunda hasta sayısı sıfır idi.

Moesin ekspresyon durumu ile sağkalım arasında (Şekil 17) ve diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü ($p>0,05$).



Şekil 17. Moesin Ekspresyon Durumuna Göre Sağkalım Grafiği

5. TARTIŞMA

Jinekolojik maligniteler içerisinde korpus uteri kanserleri en sık görülen malignitedir. 2018 yılında yayınlanan Sağlık Bakanlığı Kanser Daire Başkanlığının verilerine göre kadınlarda meme, tiroid ve kolorektal karsinomlardan sonra 4. sırada uterin korpus tümörleri yer almaktadır (37). Artan obezite durumu, uzamış yaşam süresi ve hormonal tedavilerin (Tamoksifen tedavisi gibi) günümüzde daha sık kullanılmaya başlanması nedeniyle insidansı artış eğilimindedir (103). Mortalite, radyolojik yöntemlerde ilerlemelere ve gelişen ve artan tedavi imkânlarına rağmen dünya genelinde artmaktadır (104). Literatürde korpus uteri kanser olgularında en iyi tedavi seçeneğini bulmak ve hasta takibini düzenlemek ve prognostik faktörleri belirleme üzerine yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda yer alan prognostik faktörlerden bazıları yaş, histolojik tip, evre, FIGO histolojik derece, myometrial invazyon, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu tutulumudur (89).

Membran-hücre iskeleti bağlayıcı bir protein olan moesin, ERM protein ailesinin bir üyesidir. Moesin endotel hücrelerinde sentezlenir ve hücre içerisinde, kortikal hücre iskeleti boyunca rastgele dağılmaz, sıklıkla filopodia, mikrovillus ve retraksiyon liflerinde yoğun olarak bulunur. Hücreler spontan veya ekstrasellüler sinyallere yanıt olarak bağlandığında, yayıldığında ve hareket ettiğinde meydana gelen hücre şeklindeki dinamik değişiklikler ile yakından ilişkilidir. Moesin çeşitli sinyal yollarına katılır ve hücre morfolojisi, adezyonu ve hareketliliğinde kilit görev üstlenir (105, 106). Moesinin tümör ilerlemesindeki rolü, hücre-hücre sinyalizasyonunu koordinasyonunun yanı sıra hücre iskeleti ve hücre morfolojisini düzenlemedeki işlevleri ile ilişkili olabilir, bu nedenle artmış ekspresyon gösteren hücreler hücre-hücre temaslarını kaybeder. Bunun sonucunda malignitenin gelişmesine ve ilerlemesine yardımcı olur. Bunun dışında bazı in-vitro çalışmalar, moesinin Epitelyal-Mezenkimal Dönüşümde (EMT) rol oynadığını göstermiştir. EMT, epitelyal özelliklerin zayıflaması, yer değiştirici ve yüksek matriks invaze edici özelliklerin kazanılması olarak tariflenen malignitenin ilerlemesi için potansiyel bir mekanizmanın kazanılması olarak belirtilen durumdur (107, 108). Retina pigment epitel hücrelerinde yapılan bir çalışmada, hyaluronan-CD44-moesin kompleks oluşumu aktin hücre iskeletinin formasyonunda değişikliğe ve bunun da EMT'ye sebep

olduğunu göstermiştir. Bu literatür bilgileri ışığında, Moesin belirtecinin invaziv kanserlerin erken teşhisi ve hedeflenebilir tedavisi için önemli olabileceğini düşünüyoruz. Literatürde çeşitli tümörlere ait prognostik veriler ile moesin protein ekspresyon ilişkisi incelenmiştir.

Mevcut çalışmamızda ortalama yaş $61,25 \pm 10,99$ (32-88) olarak tespit edildi. 7246 endometrial karsinom olgusuna yer verilen bir çalışmada ortalama tanı yaşı 61,9 olarak saptanmıştır (109). 827 EEK tanısı almış vakaların yer aldığı bir çalışmada ise ortalama yaş 62 bulunmuş (4) olup çalışmamız literatürle uyumlu bulundu.

İlk olarak Moesin ekspresyonu EEK'li hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). Literatürde mevcut diğer çalışmalara bakıldığında Ağaçayak ve ark.'nın çalışması ile Salama ve ark.'nın çalışmasında da istatistiksel olarak anlamlı fark dikkati çekmiştir (17, 110). Bu açıdan sonucumuz literatür ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Çalışmamızda Moesin ekspresyonu ile FIGO histolojik derece arasında anlamlı ilişki bulundu ($p = 0,012$). Salama ve ark. tarafından yapılan çalışmada toplam 100 olgu değerlendirilmiştir. Vakaların 56'sı EEK tanılı olup Moesin ile tümörlerin histolojik derecesi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (110). Fauceglia ve ark.'na ait çalışmada ise toplam 265 EEK tanılı hasta mevcut olup, Moesin immünohistokimyası ile FIGO histolojik derece arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (111). Çalışmamızın sonucu mevcut çalışmalar ile uyumlu bulundu. Ancak Ağaçayak ve ark.'nın EEK'lerde ERM protein ailesinin üyelerinin ekspresyonlarının değerlendirildiği çalışmasında histolojik derece ve Moesin arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (17).

Lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı pek çok kanser tipinde prognozu negatif anlamda etkileyen önemli prognostik faktörler olarak belirtilmektedir. Çalışmamızda LVİ ile Moesin ekspresyonu arasında oldukça kuvvetli ilişki saptandı ($p < 0,001$). Literatürde endometrial karsinomlar ile Moesin ekspresyonu arasında ilişkiyi gösteren sınırlı sayıda çalışmalar mevcuttur (17, 110, 111). Bu çalışmalarda Moesin ile LVİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemekle

birlikte gastrik adenokarsinomlarda Moesin ekspresyonu araştırılan bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (99). Pelvik ve paraaortik lenf nodlarının durumu ayrı ayrı incelenmiş olup paraaortik lenf nodu ile Moesin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Diğer çalışmalara bakıldığında lenf nodlarını pelvik/paraaortik olarak ayrı şekilde gruplandırmadıkları dikkati çekmiş olup, bu çalışmalarda lenf nodlarının durumu ile Moesin arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (17, 111). Törer ve ark.'nın çalışmasında pankreas adenokarsinomunda Moesin ekspresyonu ile LVİ arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ancak lenf nodu tutulumu ile ilişki saptanmamıştır (112). Yu ve ark.'nın yaptığı meme kanserlerinde moesin ekspresyonunu değerlendirdiği çalışmalarında Moesin ekspresyonu lenf nodu metastazı ile ilişkili bulunmuştur (113). EEK'lerde Moesin ile LVİ ve lenf nodu metastazı açısından ilişki varlığını göstermesi açısından çalışmamız önem arz etmektedir.

Kötü prognozla ilişkili bir diğer parametre myometrial invazyon derinliğidir. Moesin ile myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p=0,043$). Ağaçayak ve ark.'nın çalışmasında myometrial invazyon ile Moesin İRS arasında ilişki saptanmamıştır (17). Fauceglia ve ark.'nın çalışmasında Moesin ile myometrial invazyon arasında ilişki bulunmamıştır (111).

Servikal stromal tutulum mevcudiyeti, patolojik tümör evresini değiştirmesi açısından oldukça önemli bir prognostik faktördür. Çalışmamızda servikal stromal invazyon ile Moesin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulundu ($p=0,026$). Literatürde EEK'ler ile Moesin ilişkisinin araştırıldığı diğer çalışmalarda bu ilişkiye ait bir parametre verilmemiştir.

Patolojik tümör evresi önemli prognostik faktördür. EEK'ler genellikle erken evrede tanı alırlar (2). Çalışmamızda patolojik tümör evresi ile Moesin immünohistokimyası arasında anlamlı ilişki saptandı ($p<0,001$). Ağaçayak ve ark.'nın çalışması ve Fauceglia ve ark.'nın çalışmasında evre ile Moesin arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak Liang ve ark.'na ait pankreas kanseri ile Moesin ekspresyon ilişkisinin incelendiği bir çalışmada patolojik tümör evresi ile korelasyon gösterilmiştir (114). Daha önce bahsettiğimiz Jung ve ark.'a ait gastrik kanser ile

Moesin ilişkisi incelenen çalışmada patolojik tümör evresi ile Moesin ekspresyonu arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Yine daha önce atıfta bulunduğumuz Yu ve ark. tarafından meme kanserleri ile Moesin ilişkisinin araştırıldığı çalışmada patolojik tümör evresi ile Moesin ekspresyon ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Yaş grubu, nükleer derece, adenomyozis, adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum, peritoneal/asit sitoloji durumu ve pelvik lenf nodu tutulumu ile Moesin arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$). Fauceglia ve ark.'nın çalışmasında nükleer derece ile Moesin arasında ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Çalışmamıza ait olguların nükleer derece dağılımlarının benzer oranda olmamasının literatür verileri ile farklılığa sebebiyet verdiği düşünüldü. Literatürde sınırlı sayıda araştırmanın varlığı, var olanların da adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum ve peritoneal/asit sitoloji durumunu incelemediği düşünüldüğünde daha geniş kapsamlı ve daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Genel sağkalım ile Moesin ekspresyonu arasında çalışmamızda anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde EEK'ler ile Moesin arasındaki ilişki üzerine sınırlı çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların birinde çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı ilişki izlenmezken bir başka çalışmada Moesin yoğunluğunun mortalite ile ilişkisi olduğu bulunmuştur (17, 111). Ancak yine aynı çalışmada postoperatif sağkalım ile Moesin ekspresyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir. Farklı tümör grupları üzerine yapılan çalışmalar mevcuttur. Örneğin; primer oral yassı epitel hücreli karsinomlar ile Moesin durumunun araştırıldığı bir çalışmada genel sağkalım ile anlamlı ilişki bulunmuştur (115). İnvaziv duktal karsinom tanılı 144 hasta üzerine yapılan bir çalışmada Moesin pozitifliği daha kısa genel sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır (116). Ancak 404 meme karsinomu üzerinde yapılan bir başka çalışmada östrojen reseptörü (ER) pozitif olan meme kanserlerinde Moesin ekspresyonu ile genel sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır (113). Jung ve ark. gastrik adenokarsinomlarda Moesin ekspresyon seviyeleri ile genel sağkalım arasında istatistiksel anlamlı fark göstermişlerdir (99). Törer ve ark.'nın pankreatik karsinomlar ile adhezyon moleküllerinin ekspresyonlarının klinikopatolojik ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, Moesin pankreatik adenokarsinomu tanısı almış rezeksiyon materyallerinde sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ve moesin ekspresyonu negatif

hastaların moesin ekspresyonu pozitif olan hastalara kıyasla daha uzun sağkalım sürelerine sahip olduğu gösterilmiştir (112). Mevcut farklı sonuçların toplam izlem süreleri ile alakalı olabileceğini düşündük. Daha uzun takip süreleri ile daha doğru sonuca varılabilir.

Moesin'in başta hücre polaritesi ve adhezyon olmak üzere birçok önemli hücre fonksiyonlarında anahtar rol oynadığına dair güçlü kanıtlar vardır. Moesin, hücrelerin bağlantı stabilitesini sağlar. Moesin ayrıca veziküler transport ile de ilişkilidir. Bu fonksiyonların her biri karsinogeneizde kilit süreçlerdir. Ayrıca, Moesin ile ilişkili odaklar gelecekteki terapötik hedefleri oluşturabilir. İlk olarak, Moesin, üyeleri adhezyon aracılı sinyal yollarında SRC-proteinleri ile etkileşime giren ERM ailesine aittir (117, 118). İkinci olarak, Moesin, hyaluronat reseptörü CD44 ile ilişkili yol veya birçok kinaz yolu gibi potansiyel olarak hedeflenebilir yolların ortak noktası olabilir (119-121). Bir çalışmada, sıçan Walker 256 karsinosarkom hücrelerinde spesifik siRNA problemleri kullanılarak sağlanan Moesin inhibisyonu, göç eden hücrelerde azalma ile sonuçlanmıştır (122). Çalışmamızda kontrol gruplarına göre EEK'li vakalarda artmış Moesin ekspresyonunun varlığı, her ne kadar genel sağkalım ile anlamlı ilişki tespit edilemese bile LVI, paraaortik lenf nodu tutulumu, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum ve evre gibi önemli prognostik parametrelerle saptanan anlamlı ilişki bizleri bu belirtecin neoplastik progresyona gidiş açısından ve progresif vakalar açısından dikkat çekici olabileceğini düşündürdü. Bunun dışında cerrahi tedavinin ilk basamak tedavi olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yeni farmasötik hedeflenebilir tedavi ihtimali reproduktif çağda saptanan olgular açısından da oldukça heyecan vericidir.

Vücudun değişen oksijen konsantrasyonlarını algılama ve bunlara yanıt verme becerisi hücresel seviyeden başlayıp doku ve organ seviyelerine kadar sıkı bir kontrole tabidir. 1992 yılında Semenza ve Wang tarafından tanımlanan bir transkripsiyon faktörü olan hipoksi indüklenebilir faktörün (HIF) aktivasyonu düşük O₂ seviyelerine yanıtı düzenleyen ana yoldur (123). Tümörlerin hızlı büyümesi, mevcut dolaşım sisteminin gelişen tümöre oksijen ile besin sağlama kapasitesinin aşılması ve atık ürünlerin uzaklaştırılamamasıyla sonuçlanır. Bu nedenle, herhangi bir solid tümörün ilerlemesinde önemli bir basamak, hipoksik koşullara adaptasyonun sağlanmasıdır.

Tümör hücreleri hipoksiye ya oksijen iletimini arttırmayı sağlayarak ya da azalan oksijen mevcudiyetine uyum sağlayarak yanıt verebilir. Hipoksi ile indüklenabilir faktör (HIF) transkripsiyon faktörleri ailesi, hipoksiye karşı hem sistemik hem de hücrel cevap verilmesinde görev alır (98). Hipoksiyle indüklenen genlerin dengesiz ekspresyonunu önlemek için oksijen homeostazının ana düzenleyicileri olan HIF-1 ve HIF-2, sıkı bir şekilde kontrol altında tutulmalıdır. Heterodimerik yapıya sahip HIF-1 ve HIF-2, post-translasyonel seviyede düzenlenen transkripsiyon faktörleridir. ARNT olarak da bilinen yapısal bir β -alt birimi ve oksijene duyarlı bir α -alt biriminden oluşurlar. α -alt birimi, prolin kalıntısı üzerinden, prolil hidroksilaz ailesi (PHD) tarafından hidroksillenir (124-126). Bu α ve β bileşenleri hücre metabolizması, eritropoez, anjiyogenez ve proliferasyon gibi çok sayıda yanıtta sorumlu genlerin promotöründe bulunan hipoksi yanıt elementlerine (HRE'ler) bağlanır (127-129). PHD'ler, HIF1 α ve HIF2 α 'nın N veya C ucundaki prolin kalıntısını hidroksile eder. Şimdiye kadar, PHD-1, PHD-2 ve PHD-3 olmak üzere üç memeli PHD izoformu tanımlanmıştır ve bütün izoformlar HIF α alt birimini hidroksilleme yeteneğine sahiptir (130). Hidroksilasyondan sonra HIF, iyi bilinen bir tümör baskılayıcı olan von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligaz tarafından tanınır ve etkileşime girer. Bu, HIF'in parçalanması ile sonuçlanır ve proanjiyojenik faktörlerin transkripsiyonu inhibe olur. Tersine, hipoksi durumunda, PHD-2 [diğer bir adıyla EGL nine homolog 1 (EGLN1)] inaktif kalır; sonuç olarak, HIF, von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligaz ile etkileşime giremez, ubiquitinizasyon gerçekleşmez. HIF transkripsiyonel olarak aktif hale gelir, bu da anjiyogenezin teşvik edilmesi ile sonuçlanır. Ayrıca, HIF aracılı transkripsiyon, hücrel homeostazdaki birçok süreci de (anaerobik metabolizma ve oksijen taşıma kapasitesi gibi) düzenler (131). PHD'ler işlevlerini yerine getirirken kosubstrat olarak O₂, Fe(II), askorbat ve 2-oksoglutaratı kullanırlar. Hipoksik ortamda bu sebeple işlevsiz hale gelirler ve HIF α stabilize olur. Bu alt birim daha sonra çekirdeğe geçip HIF β 'ya bağlanır ve çok sayıda genin doğrudan transkripsiyonunu indükler (132, 133). PHD-1 yalnızca çekirdekte bulunur, PHD-2 esas olarak sitoplazmada lokalizedir ancak PHD-3 her iki hücre bölmesine eşit olarak dağılır. Hipoksi bu proteinlerin lokalizasyonunu değiştirmez (134). PHD-2 dokular arasında en bol mRNA ekspresyonu gösterirken, PHD-1 ve PHD-3 daha kısıtlı doku dağılımı gösterir (135).

Hücre hattı modellerinde, HIF regülasyonunda, PHD-2'nin normoksik ve hafif hipoksik koşullarda en önemli alt birim olduğu gösterilmiştir (136).

Tümörler, sağlıklı dokular ile mukayese edildiğinde daha fazla vasküler beslenmeye ihtiyaç duyan hızla bölünen yapılardır. Ancak tümör büyüme hızı sıklıkla vaskülaritenin genişleme hızını aşarak tümör bölgesinin merkezinde besin ve oksijen yetersizliğine sebep olur. Buna karşı koymak için tümör hücreleri aşırı miktarda proanjiojenik faktörler salgılar. Pro- ve antianjiyojenik faktörler arasındaki denge proanjiojenik lehine evrilir ve bu da olgunlaşmamış vasküler yapıların oluşumuna yol açar (137). Sonuç olarak, tümör dokusu içinde büyüyen kan damarları düzensiz yapısal özelliklere sahip olup genellikle sızdırır özellikte veya işlevsizdir. Bu nedenle solid tümörlerin akut veya kronik hipoksik bölgeleri mevcuttur (138). İnsan tümörlerindeki oksijen basınçları, sağlıklı dokuda gözlemlenen 25 kata kadar daha düşük bir aralığa yani son derece düşük seviyelere ulaşabilir (139). Bu özellik radyoterapi tedavi modalitelerinde ciddi bir sorundur, çünkü bu tedavi aerobik koşullar altında hücrelerin oksidasyonu prensibine dayanır ve bu nedenle hastalarda kötü hastalık prognozu ile ilişkilidir (140). Neovaskülarizasyon, tümör dokusunun büyümesi ve gelişimindeki önemli basamaklardan birini temsil ettiğinden, PHD-2'nin endotel hücrelerindeki rolünün araştırılması en önemli ilgi alanlarından biridir. Bir çalışmada endotelial kompartmanda sadece bir PHD-2 alelinin silinmesi, tümöre ait damarların stabilizasyonunun artmasına yol açarak tümörün daha iyi perfüzyonu ile hipoksinin azalması ve dolayısıyla malignite ve metastaz oluşumunun azalmasına neden olmuştur (141). Başka bir çalışmada, farelerde PHD-2'nin sistemik olarak delesyonu, az gelişmiş miyokard yanı sıra plasentada zayıf vasküler dallanmanın bir sonucu olarak plasental ve kardiyak defektlerden embriyonik 12,5 ila 14,5. günler arasında ölmektedir (142, 143). PHD-2'nin tümör oluşumundaki rolü hala tam net olarak bilinmemekle birlikte, son zamanlarda bazı çalışmalar birkaç grup in vitro ve in vivo tümör hücrelerinde PHD-2 eksikliğinin tümör büyümesinde artışa yol açtığını göstermiştir (11, 12). Bu nedenle, tümör hücrelerinde PHD-2'yi aktive eden ajanların kanser hastalarında yeni terapötik seçenekler sağlayabileceği öngörülmektedir.

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu vakalarını karşılaştırdığımızda PHD-2 ekspresyonu ile hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı

fark saptandı ($p<0,001$). Kontrol grubu vakalarında benign endometrial glandüler yapılarda sitoplazmik PHD-2 pozitifliği dikkati çekmiş olup EEK tanısı almış hasta grubu vakalarında tümöral epitelde negatiflik oranı artmıştır. Literatürde EEK'ler ile PHD-2 ekspresyonunu araştıran sınırlı sayıda yayın vardır. Bu çalışmalardan birinde Kato ve arkadaşları, PHD-2'nin yüksek mutasyon oranının ve ardından düşük ekspresyonunun, endometriyal karsinomlu hastalarda hızlı tümör büyümesine sebep olduğu ve kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (12). Zhu ve ark.'nın çalışmasında PHD-2 mRNA ve protein düzeyleri EEK'lerde normal endometriuma kıyasla azalmıştır (102). Bu veriler açısından çalışmamız diğer iki çalışma ile korelasyon göstermekte idi.

PHD-2 ekspresyonu ile LVİ ve paraaortik lenf nodu tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0,001$). Zhu ve ark.'nın normal endometrium, atipili endometrial hiperplazi ve endometrial karsinomlardan oluşan toplam 110 vaka üzerine yapılan çalışmalarında, azalmış PHD-2 ekspresyonu LVİ ($p=0,015$) ve lenf nodu metastazı ($p=0,012$) ile korelasyon izlenmiştir. Çalışmalarında pelvik/paraaortik lenf nodu ayırımı yapmadıkları dikkati çekmiş olup LVİ ve lenf nodu tutulumu açısından sonuçlar çalışmamız ile uyumlu bulundu.

Daha önce belirttiğimiz gibi patolojik tümör evresi önemli prognostik faktördür. Çalışmamızda PHD-2 ekspresyonu ile patolojik tümör evresi arasında anlamlı ilişki saptandı ($p=0,015$). Mevcut literatür verilerinde PHD-2 ile EEK'ler arasındaki ilişki üzerine yapılan sınırlı çalışmalarda bu prognostik faktörle alakalı veri paylaşılmamıştır. Bu açıdan çalışmamız özgün olup önem taşımaktadır.

Çalışmamızda yaş grubu, histolojik derece, nükleer derece, myometrial invazyon, adenomyozis, adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum, peritoneal/asit sitoloji durumu, pelvik lenf nodu durumu ve genel sağkalım ile PHD-2 ekspresyonu arasında istatistiksel olarak fark görülmedi ($p>0,05$).

Her ne kadar PHD-2 ile EEK'ler üzerine yapılmış çalışma sayısı sınırlı olsa da farklı sistem tümörleri ile yapılan çok sayıda çalışma dikkati çekmiştir. Çalışmalardan birinde kolorektal karsinomlarda, PHD-2 mRNA ve protein seviyelerinin her ikisi

tümörde, etkilenmemiş komşu normal kolon dokusuna kıyasla azalmıştır, bu da PHD-2 kaybının tümör gelişimini başlatabileceğini düşündürmüştür. Bir proliferasyon belirteci olan Ki67 ekspresyonu, in vivo ortamda PHD-2 sessizleştirilmiş tümörlerin doğal fenotip tümörlerden daha iyi büyüdüğünü göstermiştir. Ayrıca vasküler belirteç olan CD31 immünohistokimya sonuçlarına göre PHD-2'nin sessizleştirildiği tümörlerde tümör kan damarlarında üç ila dört kat artış olduğu dikkati çekmiştir. Mevcut veriler, tümör hücrelerindeki PHD-2 kaybının tümör mikroçevresiyle etkileşimlerini değiştirip, tümörün büyümesine olanak sağladığını göstermiştir (98). Bir başka çalışmada PHD-2'nin düzenlenmesinde mikroRNA'ların etkisi gösterilmiştir. Prostat kanserinde, HIF1- α tarafından mir182 transkripsiyonu, PHD-2'nin hedeflenmesine ve inhibisyonuna yol açarak tümörün büyümesine, tümörün büyümesi ise HIF sinyali daha da artırmak için pozitif feedback döngüsüne neden olduğu bulunmuştur (144). Chan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PHD-2'nin sessizleştirilmesinin anjiyogenezi ve tümör büyümesini indükleyebileceği düşünülmüş ve bu durum normal kolon dokusu ile kolon karsinom dokusu karşılaştırılarak araştırılmıştır. Aynı çalışma grubu, insan kolorektal kanser hücre hatlarında sessizleştirilmiş PHD-2'nin in vivo ortamda tümör ilerlemesine yol açtığını da göstermiştir. Yazarlar çalışmalarında, PHD-2'nin sessizleştirilmesinin in vitro tümör büyümesini etkilemediği sonucunu açıklayamamışlardır, ancak gözlemleri, PHD-2'nin insan tümörigenezindeki mekanizmasının daha karmaşık olduğunu ve daha fazla çalışma gerektirdiğini göstermiştir (98, 145). Kolorektal karsinomlar ile PHD-2 ilişkisinin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise PHD-2 ekspresyonu primer kanser dokularında, kolorektal adenom ve normal kolorektal dokulara göre önemli ölçüde azalmıştır. Kanserli olmayan dokuların büyük kısmı PHD-2 için pozitif boyanmıştır. Yapılan analizlerde PHD-2 ekspresyon profilleri ile yaş, tümör boyutu, lenf nodu invazyonu ve klinik evre gibi klinikopatolojik özellikler arasında korelasyonlar bulunmamıştır. Tüm hastalar için genel sağkalım, PHD-2 ekspresyonu yüksek olan hastalarda düşük olan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha iyi bulunmuştur (146). PHD-2 inhibisyonu bazen ise tümör gelişimini inhibe edebilir. PHD-2 inhibisyonu, matriks metalloproteinaz tarafından indüklenen TGF- β aktivasyonu yoluyla meme kanseri hücrelerinin büyümesini inhibe eder (147, 148). Henze ve arkadaşları PHD'lerin inhibisyonunun glioblastoma hücre sağkalımını önemli ölçüde azalttığını ve

PHD inhibisyonunun hipoksik hücre ölümünün yanı sıra kemoterapötiklerin neden olduğu ölümü de artırdığını bulmuşlardır. Ayrıca, PHD/HIF düzenleyici eksenini, bir tümörün hipoksik koşullara uyum sağlama ve hücre sağkalımını sürdürme yeteneğini devre dışı bırakmak için yeni bir terapötik hedef olarak varsayılmıştır (149). Hepatosellüler karsinomlar (HCC) ile PHD-2 ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada normal karaciğer dokularıyla karşılaştırıldığında, PHD-2 yüksek ekspresyonu HCC spesmenlerinde oldukça yaygın olarak izlenmiştir. Yüksek PHD-2 ekspresyonu ileri evre (evre III + IV), daha büyük tümör boyutu (>5 cm), daha kötü diferansiyasyon ve daha yüksek serum AFP düzeyi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. Buna karşılık, HCC'li hastalarda yaş, cinsiyet, siroz veya lenf nodu metastazı ile PHD-2 ekspresyon durumu arasında ilişkili bulunmamıştır. Log-rank testi ile hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin düşük ve yüksek PHD-2 ekspresyonu olan hastalar arasında anlamlı derecede farklı olduğunu göstermişlerdir (150). PHD-2'nin aşırı ekspresyonu, pankreatik endokrin tümörlerdeki daha yüksek agresiflik ve nüks oranlarıyla da ilişkilendirilmiştir (151). Ayrıca, bir başka çalışmada da PHD-2'nin yüksek sitoplazmik ekspresyonu malign pankreatik endokrin tümör ile ilişkilendirilmiştir (152). Öte yandan, artmış PHD-2 ekspresyonu, hipoksik koşullar altında anjiyojenik sitokinlerin, VEGF'nin, anjiyopoietin-1'in ve interlökin 8'in baskılanmasına bağlı olarak pankreas kanserli hastalar için daha iyi bir prognozla ilişkilendirilmiştir (153). Oral ve faregeal bölgeden normal insan dokularında ve baş-boyun yassı epitel hücreli karsinom örneklerinde PHD-2 ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada, PHD-2'nin endotel hücreleri ve çoğalan epitel hücreleri tarafından kuvvetli ekspresyonu izlenmiş, ancak diğer normal hücre tiplerinin çoğu tarafından daha az ekspresyona sahip olduğu gösterilmiştir. Normal faregeal epitel ile baş-boyun yassı epitel hücreli karsinom hücreleri karşılaştırıldığında, PHD-2 ekspresyonunun güçlü artışı dikkati çekmiştir. Ayrıca tümör derecesi yükseldikçe PHD-2 ekspresyonunda belirgin bir artış eğilimi görülmüştür. Ancak, baş-boyun yassı epitel hücreli karsinomlarında PHD-2 ekspresyonu ile tümör boyutu, lenf nodu durumu veya metastaz arasında bir korelasyon görülmemiştir (154). Andersen ve ark.'na ait bir çalışmada küçük hücreli dışı akciğer karsinomlarında tümör hücrelerinde PHD-2'nin yüksek ekspresyonu kötü sağkalım ile anlamlı şekilde ilişkili gösterilmiştir (155). Xu ve ark.'a ait bir çalışmada hem akciğer adenokarsinomunda hem de akciğer yassı epitel hücreli karsinomunda

tümöral hücrelerde kendi komşu normal dokularına kıyasla yüksek PHD-2 ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca akciğer adenokarsinom hastaları arasında, ölen vakaların ve nüks eden vakaların, kontrol gruplarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek PHD-2 ekspresyonuna sahip olduğu saptanmıştır. Sonuçlar, akciğer adenokarsinomu hastalarında, yüksek PHD-2 ekspresyonuna sahip hastaların anlamlı derecede daha kısa genel ve nüksüz sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak, bu farklılıklar akciğer yassı epitel hücreli karsinomlu hastalarda izlenmemiştir (13). Kamphues ve ark.'nın gastrik kanserler ve PHD-2 ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında, 121 mide karsinomunun 64'ü (%52,9) tümör hücresi sitoplazmasında PHD-2 ekspresyonu göstermiştir. Ayrıca PHD-2 ekspresyon kaybının kötü hasta sağkalımı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur (156).

Leite de Oliveira ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışma, endotel hücrelerinde PHD-2'nin heterozigot olarak silinmesinin damar yoğunluğunu veya lümen boyutunu etkilemediğini, bunun yerine endotel astarını, bariyerini, stabilitesini ve perisit örtüsünü normalleştirdiğini, tümör oksijenasyonunu geri kazandırdığını ve dolayısıyla tümör hücrelerinin metastazını engellediğini göstermiştir. Son olarak, stromal hücrelerde bir veya iki PHD-2 alelinin silinmesinin tümör damar perfüzyonunu iyileştirdiğini ve tümör hücrelerinde PHD-2'nin doğrudan silinmesini gerektirmeden doksorubisin gibi kemoterapi ajanlarının tümör bölgesine daha iyi erişimi sağladığını saptamışlardır (157). PHD-2'nin tümör büyümesi üzerindeki ve prognoz üzerindeki etkileri hala tartışılmakta olmasına rağmen, çeşitli çalışmalar PHD-2 ekspresyonunu etkilediği bilinen ilaçların, özellikle diğer antianjiyogenez ilaçlarıyla birleştirildiğinde, gelecekte terapötik olarak değerli hale gelebileceğini göstermiştir. Örneğin Durczak ve arkadaşları, selektif bir histon deasetilaz 2 ve 3 inhibitörü olan apisidinin çeşitli servikal kanser hücre hatlarında PHD-2 seviyelerini arttırdığını göstermiştir (158). Choi ve arkadaşları başka bir PHD-2 aktivatörü bulmuşlardır (159). Yeni bir ilaç olan KRH 102053 ile PHD-2'nin aktivasyonunun, in vitro HIF1 seviyelerinde bir düşüşe yol açtığını ve VEGF ve aldolaz A gibi HIF tarafından düzenlenen hedef genlerinin aşağı regülasyonuna neden olduğunu bulmuşlardır. Tümör hücrelerinde sitoplazmik PHD-2'nin yukarı regülasyonunun tümör büyümesinin azalmasına yol açması beklense de bu soruların cevabı için uygun

hayvan modelleri hala eksiktir. Bir çalışmada, oral olarak aktif bir endotelin B reseptör antagonisti ile PHD-2 ekspresyonunda meydana getirilen artışın, melanom ksenograftları taşıyan farelerde tümör büyümesini ve neovaskülarizasyonu azalttığı gösterilmiştir (160, 161). Ayrıca Brökers ve arkadaşları, PHD-2'nin tümör büyümesi üzerindeki bilinen etkisinin yanı sıra, tümör hücrelerinde PHD-2 inhibisyonunun kemorezistansın artmasına yol açabileceğini göstermişlerdir (162). PHD-2'nin tümör ve endotel hücrelerindeki rollerinin aydınlatılması başka bir tartışma konusudur. Tümör hücrelerinde PHD-2 ekspresyonunun sonuçlarına ilişkin diğer çalışmaların aksine, Mazzone ve ark. endotel hücrelerinde PHD-2'nin inhibisyonunun endotel bariyerinin normalleşmesini sağladığını, bunun da tümör oksijenasyonunda iyileşmeyle ve uzamış sağkalım ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (141). Gelecekteki tümör tedavileriyle ilgili olarak, endotelyal PHD-2'nin seçici inhibisyonunu ve tümör hücresi PHD-2'nin seçici aktivasyonu ile birleştirilip birleştirilemeyeceği sorusu merak konusu olmaya devam etmektedir.

Kanserde HIF hidroksilazlar üzerine yapılan bu işlevsel çalışmalar ışığında, HIF hidroksilazların düşük veya yüksek ifade düzeylerinin hangi mekanizma ile kötü sağkalımla ilişkili olduğunu çözmek zordur. Şimdiye kadar yapılan çalışmalar bize HIF hidroksilazların farklı kanser türlerinde farklı işlevlerine dair açıklamalar sunmaktadır. Bu açıdan farklı sistem tümörlerinde daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Azalmış PHD-2 ekspresyonu, HIF-1 α 'yı parçalanması yönde düzenleyerek tümörigenez ve lenf nodu metastazına katkıda bulunabilir. Bu nedenle, PHD-2 EEK'li hastalarda kötü prognoz ve metastaz için yeni bir belirteç olabilir. Bununla birlikte, çalışmamızın çeşitli kısıtlamaları bulunmaktadır. Grupların örneklem büyüklükleri küçüktü ve yakın tarihli tanı alan hastaların prognozuna ilişkin daha uzun dönem takip verilerine ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışma ile, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2022 yılları arasında EEK tanısı almış 87 adet olguya ait histerektomi materyallerinde Moesin ve PHD-2'in immünohistokimyasal olarak ekspresyonu 87 adet benign endometrial kontrol dokuları arasında değerlendirilmiş ve olgulara ait klinikopatolojik ve prognostik verilerle ilişki incelenmiştir. Sonuçlar aşağıda verilmiştir:

- 1) Çalışmamızda olgular 32-88 yaş aralığında idi. Hasta grubu olguların yaş ortalaması $61,25 \pm 10,99$ olarak bulunmuş olup literatür ile uyumluydu.
- 2) Araştırmamızın başlatıldığı tarih olan 2022 yılı haziran ayı itibarıyla olguların bir tanesi farklı sebepten olmak üzere 14'ünün vefat ettiği saptandı.
- 3) Patolojik tümör evresi sınıflamasına göre; çalışmaya dâhil edilen olguların yaklaşık %85'i tanı aldığı sırada patolojik tümör evresi 1 (evre 1a + evre 1b) aşamasında idi. Literatürde erken evrede tanı aldığı bilinen EEK'ler ile çalışmamızın sonuçları uyumlu olarak değerlendirildi.
- 4) Moesin ekspresyonu, hasta grubu ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında, hasta grubu vakalarında tümöral glandlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttı ($p < 0,001$).
- 5) PHD-2 ekspresyonu, hasta grubu ile kontrol grubu olguları karşılaştırıldığında, hasta grubu vakalarında tümöral glandlarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldı ($p < 0,001$).
- 6) Moesin ekspresyonu ile tümörün histolojik derecesi ($p = 0,012$), myometrial invazyon ($p = 0,043$), servikal stromal tutulum ($p = 0,026$), LVİ ($p < 0,001$), paraaortik lenf nodu tutulumu ($p < 0,001$) ve patolojik tümör evresi ($p < 0,001$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.
- 7) Moesin ekspresyonu ile olguların yaş grubu, tümörün nükleer derecesi, adenomyozis, adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum, peritoneal/asit sıvı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

- 8) PHD-2 ekspresyonu ile LVİ ($p=0,001$), paraaortik lenf nodu tutulumu ($p=0,001$) ve patolojik tümör evresi ($p=0,015$) arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.
- 9) PHD-2 ekspresyonu ile olguların yaş grubu, tümörün histolojik derecesi, nükleer derecesi, myometrial invazyon, adenomyozis, adneksiyal ve/veya serozal tutulum, vajinal ve/veya parametrial tutulum, servikal stromal tutulum, peritoneal/asit sıvı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu ve genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç olarak literatürde Moesin'in EEK tanılı olgularda klinikopatolojik ve prognostik veriler ile ilişkisi konusunda farklı sonuçlar bildirilmekle birlikte Moesin ekspresyonunun FIGO histolojik derece, myometrial invazyon, servikal stromal tutulum, LVİ, paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi gibi kötü prognostik göstergeler ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkilerinin bulunması dikkate değerdir. Progresif hastalığın erken bir belirteci olarak EEK'nin farmasötik tedavisinde hedeflenebilir odak ihtimali olabilmesi açısından literatüre katkı olarak değerlendirilebilir.

Diğer belirtecimiz olan PHD-2'nin ekspresyon sonuçlarının karşılaştırılmasında LVİ, paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Mevcut literatür verilerinde PHD-2'nin EEK'ler ile ilişkisini araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın sonuçlarında PHD-2'nin EEK'lerde LVİ, paraaortik lenf nodu tutulumu ve patolojik tümör evresi ile istatistiksel anlamlı ilişkisi gösterilmiş olup, mevcut literatürdeki çalışmalar ile uyumlu sonuç bulundu. PHD-2'nin azalmış ekspresyonu EEK tanısında potansiyel bir belirteç ve tedavisinde farmasötik olarak bir hedef olabilir. Literatürdeki diğer kanser tipleri ve PHD-2 ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda farklı sonuçların bulunması, insan karsinogenez mekanizmasının kompleks yapısıyla açıklanabilir.

Moesin'in EMT mekanizması ile ilişkisi, PHD-2'nin hipoksi üzerinden tümorigenez etkileri ile EEK'lerin tanısında ve hangi vakaların progresif gideceğinin tespiti açısından Moesin ve PHD-2 belirteçlerinin beraber kullanımının daha spesifik sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz. Bu açıdan hem Moesin hem PHD-2 ile ilgili daha

geniş örnekleme sahip, daha uzun takip verileri elde olan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board (editor). WHO Classification of Tumors, Female Genital Tumors. 5th ed. WHO Classification of Tumours Editorial Board (editor), editor. Vol. 4. Lyon, France: IARC; 2020. 245–308 p.
3. McCluggage WG, Singh N, Gilks CB. Key changes to the World Health Organization (WHO) classification of female genital tumours introduced in the 5th edition (2020). *Histopathology*. 2022;80(5):762-78.
4. Nofech-Mozes S, Ghorab Z, Ismail N, Ackerman I, Thomas G, Barbera L, et al. Endometrial endometrioid adenocarcinoma: a pathologic analysis of 827 consecutive cases. *American journal of clinical pathology*. 2008;129(1):110-4.
5. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, Siiteri P, Dorgan JF, Swanson CA, et al. Case—control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(16):1127-35.
6. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *International journal of gynecologic cancer*. 2014;24(3).
7. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, Dressler GR, Mutter GL. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer research*. 2010;70(15):6225-32.
8. Muz B, de la Puente P, Azab F, Kareem Azab A. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. *Hypoxia*. 2015:83-92.
9. Niecknig H, Tug S, Reyes BD, Kirsch M, Fandrey J, Berchner-Pfannschmidt U. Role of reactive oxygen species in the regulation of HIF-1 by prolyl hydroxylase 2 under mild hypoxia. *Free radical research*. 2012;46(6):705-17.
10. Berra E, Benizri E, Ginouvès A, Volmat V, Roux D, Pouyssegur J. HIF prolyl-hydroxylase 2 is the key oxygen sensor setting low steady-state levels of HIF-1 α in normoxia. *The EMBO journal*. 2003;22(16):4082-90.
11. Lee K, Lynd JD, O'Reilly S, Kiupel M, McCormick JJ, LaPres JJ. The biphasic role of the hypoxia-inducible factor prolyl-4-hydroxylase, PHD2, in modulating tumor-forming potential. *Molecular Cancer Research*. 2008;6(5):829-42.
12. Kato H, Inoue T, Asanoma K, Nishimura C, Matsuda T, Wake N. Induction of human endometrial cancer cell senescence through modulation of HIF-1 α activity by EGLN1. *International journal of cancer*. 2006;118(5):1144-53.
13. Xu X-L, Gong Y, Zhao D-P. Elevated PHD2 expression might serve as a valuable biomarker of poor prognosis in lung adenocarcinoma, but no lung squamous cell carcinoma. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*. 2018;22(24).
14. Berryman M, Franck Z, Bretscher A. Ezrin is concentrated in the apical microvilli of a wide variety of epithelial cells whereas moesin is found primarily in endothelial cells. *Journal of cell science*. 1993;105(4):1025-43.
15. Amieva MR, Furthmayr H. Subcellular localization of moesin in dynamic filopodia, retraction fibers, and other structures involved in substrate

- exploration, attachment, and cell-cell contacts. *Experimental cell research*. 1995;219(1):180-96.
16. Clucas J, Valderrama F. ERM proteins in cancer progression. *Journal of cell science*. 2015;128(6):1253-.
 17. Agacayak E, Keles A, Deger U, Sirin Ozcelik M, Peker N, Gunduz R, et al. Could Moesin Be a New Marker for Indicating Progression in Endometrial Cancer? *Cancer Management and Research*. 2022:1247-57.
 18. M. E. Embriyoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2017.
 19. Habiba M, Heyn R, Bianchi P, Brosens I, Benagiano G. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Human Reproduction Update*. 2021;27(1):1-26.
 20. Mills S. *Histology for pathologists*: Lippincott Williams & Wilkins; 2019.
 21. Warne GL, Kanumakala S, editors. *Molecular endocrinology of sex differentiation*. *Seminars in reproductive medicine*; 2002: Copyright© 2002 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
 22. Kurman RJ. *Blaustein's pathology of the female genital tract*: Springer Science & Business Media; 2013.
 23. Ernst LM, Ruchelli ED, Carreon CK, Huff DS. *Color atlas of human fetal and neonatal histology*: Springer Nature; 2019.
 24. Sancak B. CM. *Fonksiyonel Anatomi Baş-Boyun ve İç Organlar*. Ankara: ODTÜ Yayıncılık; 2012.
 25. Rosai J. *Rosai and Ackerman's surgical pathology e-book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
 26. Hoda SA, Viswanathan K. *Histology for Pathologists*. Oxford University Press US; 2020.
 27. Paulsen F, Böckers TM, Waschke J, Winkler S, Dalkowski K, Mair J, et al. *Sobotta anatomy textbook: English edition with Latin nomenclature*: Elsevier Health Sciences; 2018.
 28. Tekelioğlu M. *Özel histoloji ince yapı ve gelişme*. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi ANTIP AŞ Yayınları. 2002.
 29. Crum CP, Peters III WA, Lee KR, Nucci MR, Granter SR, Howitt BE, et al. *Diagnostic gynecologic and obstetric pathology*: Elsevier Health Sciences; 2017.
 30. Mazur M, Kurman RJ. *Diagnosis of endometrial biopsies and curettings: a practical approach*: Springer Science & Business Media; 2005.
 31. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's diagnostic surgical pathology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
 32. Sobczuk K, Sobczuk A. New classification system of endometrial hyperplasia WHO 2014 and its clinical implications. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. 2017;16(3):107-11.
 33. Kubyshevskiy A, Aliev L, Fomochkina I, Kovalenko YP, Litvinova S, Filonenko T, et al. Endometrial hyperplasia-related inflammation: its role in the development and progression of endometrial hyperplasia. *Inflammation research*. 2016;65:785-94.
 34. Mutter GL. Endometrial intraepithelial neoplasia (EIN): will it bring order to chaos? *Gynecologic oncology*. 2000;76(3):287-90.
 35. Wilson PC, Buza N, Hui P. Progression of endometrial hyperplasia: a revisit under the 2014 WHO classifications. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;9:1617-25.
 36. Mutter GL, Zaino RJ, Baak JP, Bentley RC, Robboy SJ. Benign endometrial

- hyperplasia sequence and endometrial intraepithelial neoplasia. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2007;26(2):103-14.
37. Robbins SL, Cotran RS, Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. Robbins and Cotran pathologic basis of disease 2010. p. 1450-.
 38. Huvila J, Pors J, Thompson EF, Gilks CB. Endometrial carcinoma: molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis. *The Journal of Pathology*. 2021;253(4):355-65.
 39. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015;65(1):5-29.
 40. Tolunay T KS, Keskinkılıç B, Özşarı S, et al. Türkiye Kanseri İstatistikleri 2018. In: Müdürlüğü TCSBHSG, editor. Ankara 2022.
 41. Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrioid cancers. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(22):1895.
 42. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2016;26(1).
 43. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2016;387(10023):1094-108.
 44. Rice LW. Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecologic Oncology*. 2010;118(2):202-7.
 45. Dossus L, Allen N, Kaaks R, Bakken K, Lund E, Tjønneland A, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International journal of cancer*. 2010;127(2):442-51.
 46. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, Negri E, De Paoli A, Dal Maso L, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *European Journal of Cancer Prevention*. 2009;316-21.
 47. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study. *European journal of oncology nursing*. 2009;13(2):122-7.
 48. Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *American journal of epidemiology*. 2007;165(3):262-70.
 49. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska gynekologie*. 2013;78(5):448-59.
 50. Passarello K, Kurian S, Villanueva V, editors. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. *Seminars in oncology nursing*; 2019: Elsevier.
 51. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *The Lancet*. 2005;366(9484):491-505.
 52. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2017;72(3):169-70.
 53. Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, Deavers MT, Wilton A, Alektiar K, et al.

- Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecologic oncology*. 2006;103(3):948-51.
54. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, Alektiar K, Eifel PJ, Deavers MT, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(5):941-5.
 55. Meyer LA, Broaddus RR, Lu KH. Endometrial cancer and Lynch syndrome: clinical and pathologic considerations. *Cancer Control*. 2009;16(1):14-22.
 56. Shai A, Segev Y, Narod SA. Genetics of endometrial cancer. *Familial cancer*. 2014;13(3):499-505.
 57. Dörk T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic susceptibility to endometrial cancer: Risk factors and clinical management. *Cancers*. 2020;12(9):2407.
 58. Kurman RJ, Visvanathan K, Shih I-M. Bokhman's dualistic model of endometrial carcinoma. Revisited. *Gynecologic oncology*. 2013;129(2):271-2.
 59. Horn L-C, Meinel A, Handzel R, Eibenkel J. Histopathology of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma: an update. *Annals of diagnostic pathology*. 2007;11(4):297-311.
 60. Robboy SJ. Robboy's pathology of the female reproductive tract: Elsevier Health Sciences; 2009.
 61. Liu F-S. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese Journal of obstetrics and Gynecology*. 2007;46(1):26-32.
 62. Levine DA, Mike 1 CGARNGscBIGGGSBCKLESASCL, Heather WUisLKCDDFRFLK-VJMMDOLMS, California UoS, 22 Laird Peter W. 22 Shen Hui 22 JHBSBBMSLPHTJTJVDDBDJWDJ, 23 IfSBRMSI. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497(7447):67-73.
 63. Hussein YR, Soslow RA. Molecular insights into the classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology*. 2018;50(2):151-61.
 64. Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, Powell MA. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2020;32(1):76-83.
 65. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020;76(1):52-63.
 66. Pasanen A, Loukovaara M, Bützow R. Clinicopathological significance of deficient DNA mismatch repair and MLH1 promoter methylation in endometrioid endometrial carcinoma. *Modern Pathology*. 2020;33(7):1443-52.
 67. Abdulfatah E, Ahmed Q, Alosch B, Bandyopadhyay S, Bluth MH, Ali-Fehmi R. Gynecologic cancers: molecular updates 2018. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2018;38(2):421-38.
 68. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2019;19(9):510-21.
 69. Hachisuga T, Fukuda K, Iwasaka T, Hirakawa T, Kawarabayashi T, Tsuneyoshi M. Endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus in women younger than 50 years of age can be divided into two distinct clinical and pathologic entities based on anatomic location. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 2001;92(10):2578-84.
 70. Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annual*

- Review of Pathology: Mechanisms of Disease. 2019;14:339-67.
71. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(5):410-5.
 72. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X, editors. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Seminars in diagnostic pathology*; 2010: Elsevier.
 73. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Advances in anatomic pathology*. 2004;11(3):117-42.
 74. Gatus S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Modern pathology*. 2016;29:S45-S58.
 75. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer control*. 2009;16(1):46-52.
 76. Lax SF. Pathology of endometrial carcinoma. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*. 2017:75-96.
 77. Zhang L, Kwan SY, Wong KK, Soliman PT, Lu KH, Mok SC. Pathogenesis and clinical management of uterine serous carcinoma. *Cancers*. 2020;12(3):686.
 78. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium. An analysis of 21 cases. *Cancer*. 1976;37(2):872-82.
 79. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, Spadola S, Arciuolo D, Valente M, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Human Pathology*. 2019;92:10-7.
 80. Busca A, Parra-Herran C, Nofech-Mozes S, Djordjevic B, Ismiil N, Cesari M, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma arising in the background of high-grade endometrial carcinoma—expanding the definition of dedifferentiated endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2020;77(5):769-80.
 81. Köbel M, Meng B, Hoang LN, Almadani N, Li X, Soslow RA, et al. Molecular analysis of mixed endometrial carcinomas shows clonality in most cases. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(2):166.
 82. Pezzicoli G, Moscaritolo F, Silvestris E, Silvestris F, Cormio G, Porta C, et al. Uterine carcinosarcoma: an overview. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2021;163:103369.
 83. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2014;10(3):461-8.
 84. El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2011;54(2):292-304.
 85. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: a review of the literature. *Gynecologic Oncology*. 2015;137(3):581-8.
 86. McCluggage WG. Pathologic staging of endometrial carcinomas: selected areas of difficulty. *Advances in anatomic pathology*. 2018;25(2):71-84.
 87. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008;34(5):776-83.
 88. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Women's health*. 2014;10(3):277-88.
 89. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than

- tumor type and grade). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019;38(1 Suppl 1):S93.
90. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Human pathology*. 2004;35(6):649-62.
 91. Nucci MR. *Gynecologic pathology: a volume in the series: foundations in diagnostic pathology*: Elsevier Health Sciences; 2019.
 92. Liang S, Zhang Y. Clinical pathological characteristics and survival of high-grade endometrioid carcinoma. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(10):3644-51.
 93. Grimshaw RN, Tupper WC, Fraser RC, Tompkins M, Jeffrey JF. Prognostic value of peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *Gynecologic oncology*. 1990;36(1):97-100.
 94. Mazurka JL, Krepert GV, Lotocki RJ. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(2):303-6.
 95. Pradhan M, Abeler V, Danielsen H, Sandstad B, Tropé C, Kristensen G, et al. Prognostic importance of DNA ploidy and DNA index in stage I and II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Annals of oncology*. 2012;23(5):1178-84.
 96. van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, Lindemann K, van Beekhuizen HJ, Trum H, et al. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2021;225(4):407. e1-. e16.
 97. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, et al. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer research*. 1997;57(18):3935-40.
 98. Chan D, Giaccia A. PHD2 in tumour angiogenesis. *British journal of cancer*. 2010;103(1):1-5.
 99. Jung WY, Kang Y, Lee H, Mok YJ, Kim HK, Kim A, et al. Expression of moesin and CD 44 is associated with poor prognosis in gastric adenocarcinoma. *Histopathology*. 2013;63(4):474-81.
 100. Matsui T, Maeda M, Doi Y, Yonemura S, Amano M, Kaibuchi K, et al. Rho-kinase phosphorylates COOH-terminal threonines of ezrin/radixin/moesin (ERM) proteins and regulates their head-to-tail association. *The Journal of cell biology*. 1998;140(3):647-57.
 101. Martín-Villar E, Scholl FG, Gamallo C, Yurrita MM, Muñoz-Guerra M, Cruces J, et al. Characterization of human PA2. 26 antigen (T1 α -2, podoplanin), a small membrane mucin induced in oral squamous cell carcinomas. *International journal of cancer*. 2005;113(6):899-910.
 102. Zhu C, Ding H, Yang J, Zhou Y, Luo Y, Shi S, et al. Downregulation of Proline Hydroxylase 2 and Upregulation of Hypoxia-Inducible Factor 1 α are Associated with Endometrial Cancer Aggressiveness. *Cancer Management and Research*. 2019:9907-12.
 103. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.
 104. Doghri R, Houcine Y, Boujelbène N, Driss M, Charfi L, Abbes I, et al. Mismatch repair deficiency in endometrial cancer: immunohistochemistry staining and clinical implications. *Applied Immunohistochemistry & Molecular*

- Morphology. 2019;27(9):678-82.
105. Tsukita S, Yonemura S. Cortical actin organization: lessons from ERM (ezrin/radixin/moesin) proteins. *Journal of Biological Chemistry*. 1999;274(49):34507-10.
 106. Fehon RG, McClatchey AI, Bretscher A. Organizing the cell cortex: the role of ERM proteins. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2010;11(4):276-87.
 107. Thiery JP. Epithelial–mesenchymal transitions in tumour progression. *Nature reviews cancer*. 2002;2(6):442-54.
 108. Guarino M, Rubino B, Ballabio G. The role of epithelial-mesenchymal transition in cancer pathology. *Pathology*. 2007;39(3):305-18.
 109. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, McCann SE, Yu H, Xiang Y-B, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607.
 110. Salama MEM, Khairy DA. Moesin and Ezrin as New Promising Markers for Early Detection of Endometrial Carcinoma: An Immunohistochemical Study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2023;24(9):3243-6.
 111. Mhaweche-Fauceglia P, Wang D, Lele S, Frederick PJ, Pejovic T, Liu S. Claudin7 and moesin in endometrial Adenocarcinoma; a retrospective study of 265 patients. *BMC Research Notes*. 2012;5:1-7.
 112. Torer N, Kayaselcuk F, Nursal TZ, Yildirim S, Tarim A, Noyan T, et al. Adhesion molecules as prognostic markers in pancreatic adenocarcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2007;96(5):419-23.
 113. Yu L, Zhao L, Wu H, Zhao H, Yu Z, He M, et al. Moesin is an independent prognostic marker for ER-positive breast cancer. *Oncology letters*. 2019;17(2):1921-33.
 114. Liang L, Dong M, Cong K, Chen Y, Ma Z. Correlations of Moesin expression with the pathological stage, nerve infiltration, tumor location and pain severity in patients with pancreatic cancer. *J BUON*. 2019;24:1225-32.
 115. Barros FBA, Assao A, Garcia NG, Nonogaki S, Carvalho AL, Soares FA, et al. Moesin expression by tumor cells is an unfavorable prognostic biomarker for oral cancer. *BMC cancer*. 2018;18:1-8.
 116. Wang CC, Liao JY, Lu YS, Chen JW, Yao YT, Lien HC. Differential expression of moesin in breast cancers and its implication in epithelial–mesenchymal transition. *Histopathology*. 2012;61(1):78-87.
 117. Elliott BE, Qiao H, Louvard D, Arpin M. Co-operative effect of c-Src and ezrin in deregulation of cell–cell contacts and scattering of mammary carcinoma cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2004;92(1):16-28.
 118. Srivastava J, Elliott B, Louvard D, Arpin M. Src-dependent ezrin phosphorylation in adhesion-mediated signaling. *Molecular biology of the cell*. 2005;16(3):1481-90.
 119. Hughes SC, Fehon RG. Understanding ERM proteins—the awesome power of genetics finally brought to bear. *Current opinion in cell biology*. 2007;19(1):51-6.
 120. Haas MA, Vickers JC, Dickson TC. Rho kinase activates ezrin-radixin-moesin (ERM) proteins and mediates their function in cortical neuron growth, morphology and motility in vitro. *Journal of neuroscience research*. 2007;85(1):34-46.
 121. Ginestier C, Charafe-Jauffret E, Bertucci F, Eisinger F, Geneix J, Bechlian D, et

- al. Distinct and complementary information provided by use of tissue and DNA microarrays in the study of breast tumor markers. *The American journal of pathology*. 2002;161(4):1223-33.
122. Rossy J, Gutjahr MC, Blaser N, Schlicht D, Niggli V. Ezrin/moesin in motile Walker 256 carcinosarcoma cells: signal-dependent relocalization and role in migration. *Experimental cell research*. 2007;313(6):1106-20.
 123. Semenza GL, Wang GL. A nuclear factor induced by hypoxia via de novo protein synthesis binds to the human erythropoietin gene enhancer at a site required for transcriptional activation. *Molecular and cellular biology*. 1992.
 124. Ivan M, Kondo K, Yang H, Kim W, Valiando J, Ohh M, et al. HIF α targeted for VHL-mediated destruction by proline hydroxylation: implications for O₂ sensing. *Science*. 2001;292(5516):464-8.
 125. Jaakkola P, Mole DR, Tian Y-M, Wilson MI, Gielbert J, Gaskell SJ, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation. *Science*. 2001;292(5516):468-72.
 126. Yu F, White SB, Zhao Q, Lee FS. HIF-1 α binding to VHL is regulated by stimulus-sensitive proline hydroxylation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2001;98(17):9630-5.
 127. Semenza GL, Jiang B-H, Leung SW, Passantino R, Concordet J-P, Maire P, et al. Hypoxia response elements in the aldolase A, enolase 1, and lactate dehydrogenase A gene promoters contain essential binding sites for hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Biological Chemistry*. 1996;271(51):32529-37.
 128. Mole DR, Blancher C, Copley RR, Pollard PJ, Gleadle JM, Ragoussis J, et al. Genome-wide association of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α DNA binding with expression profiling of hypoxia-inducible transcripts. *Journal of biological chemistry*. 2009;284(25):16767-75.
 129. Kim J-w, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell metabolism*. 2006;3(3):177-85.
 130. Jokilehto T, Jaakkola PM. The role of HIF prolyl hydroxylases in tumour growth. *Journal of cellular and molecular medicine*. 2010;14(4):758-70.
 131. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature reviews cancer*. 2003;3(10):721-32.
 132. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. *Cell*. 2001;107(1):43-54.
 133. Schödel J, Oikonomopoulos S, Ragoussis J, Pugh CW, Ratcliffe PJ, Mole DR. High-resolution genome-wide mapping of HIF-binding sites by ChIP-seq. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2011;117(23):e207-e17.
 134. Metzen E, Berchner-Pfannschmidt U, Stengel P, Marxsen JH, Stolze I, Klinger M, et al. Intracellular localisation of human HIF-1 α hydroxylases: implications for oxygen sensing. *Journal of cell science*. 2003;116(7):1319-26.
 135. Lieb ME, Menzies K, Moschella MC, Ni R, Taubman MB. Mammalian EGLN genes have distinct patterns of mRNA expression and regulation. *Biochemistry and cell biology*. 2002;80(4):421-6.
 136. Huang J, Zhao Q, Mooney SM, Lee FS. Sequence determinants in hypoxia-inducible factor-1 α for hydroxylation by the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2,

- and PHD3. *Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(42):39792-800.
137. Casazza A, Di Conza G, Wenes M, Finisguerra V, Deschoemaeker S, Mazzone M. Tumor stroma: a complexity dictated by the hypoxic tumor microenvironment. *Oncogene*. 2014;33(14):1743-54.
 138. Gray LH, Conger AD, Ebert M, Hornsey S, Scott O. The concentration of oxygen dissolved in tissues at the time of irradiation as a factor in radiotherapy. *The British journal of radiology*. 1953;26(312):638-48.
 139. Brown JM, Wilson WR. Exploiting tumour hypoxia in cancer treatment. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(6):437-47.
 140. Bertout JA, Patel SA, Simon MC. The impact of O₂ availability on human cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(12):967-75.
 141. Mazzone M, Dettori D, de Oliveira RL, Loges S, Schmidt T, Jonckx B, et al. Heterozygous deficiency of PHD2 restores tumor oxygenation and inhibits metastasis via endothelial normalization. *Cell*. 2009;136(5):839-51.
 142. Minamishima YA, Moslehi J, Bardeesy N, Cullen D, Bronson RT, Kaelin Jr WG. Somatic inactivation of the PHD2 prolyl hydroxylase causes polycythemia and congestive heart failure. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2008;111(6):3236-44.
 143. Singh RP, Franke K, Kalucka J, Mamlouk S, Muschter A, Gembarska A, et al. HIF prolyl hydroxylase 2 (PHD2) is a critical regulator of hematopoietic stem cell maintenance during steady-state and stress. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2013;121(26):5158-66.
 144. Li Y, Zhang D, Wang X, Yao X, Ye C, Zhang S, et al. Hypoxia-inducible miR-182 enhances HIF1 α signaling via targeting PHD2 and FIH1 in prostate cancer. *Scientific reports*. 2015;5(1):12495.
 145. Chan DA, Kawahara TL, Sutphin PD, Chang HY, Chi J-T, Giaccia AJ. Tumor vasculature is regulated by PHD2-mediated angiogenesis and bone marrow-derived cell recruitment. *Cancer cell*. 2009;15(6):527-38.
 146. Xie G, Zheng L, Ou J, Huang H, He J, Li J, et al. Low expression of prolyl hydroxylase 2 is associated with tumor grade and poor prognosis in patients with colorectal cancer. *Experimental Biology and Medicine*. 2012;237(7):860-6.
 147. Wottawa M, Leisering P, Ahlen Mv, Schnelle M, Vogel S, Malz C, et al. Knockdown of prolyl-4-hydroxylase domain 2 inhibits tumor growth of human breast cancer MDA-MB-231 cells by affecting TGF- β 1 processing. *International journal of cancer*. 2013;132(12):2787-98.
 148. Klotzsche-von Ameln A, Muschter A, Heimesaat MM, Breier G, Wielockx B. HIF prolyl hydroxylase-2 inhibition diminishes tumor growth through matrix metalloproteinase-induced TGF β activation. *Cancer Biology & Therapy*. 2012;13(4):216-23.
 149. Henze A-T, Riedel J, Diem T, Wenner J, Flamme I, Pouysegur J, et al. Prolyl hydroxylases 2 and 3 act in gliomas as protective negative feedback regulators of hypoxia-inducible factors. *Cancer research*. 2010;70(1):357-66.
 150. Zhen L, Shijie N, Shuijun Z. Tumor PHD2 expression is correlated with clinical features and prognosis of patients with HCC receiving liver resection. *Medicine*. 2014;93(29).
 151. Büchler P, Reber HA, Büchler M, Shrinkante S, Büchler MW, Friess H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulates vascular endothelial growth factor expression in human pancreatic cancer. *Pancreas*. 2003;26(1):56-64.

152. Couvelard A, Deschamps L, Rebours V, Sauvanet A, Gatter K, Pezzella F, et al. Overexpression of the oxygen sensors PHD-1, PHD-2, PHD-3, and FIH Is associated with tumor aggressiveness in pancreatic endocrine tumors. *Clinical Cancer Research*. 2008;14(20):6634-9.
153. Su Y, Loos M, Giese N, Metzen E, Büchler MW, Friess H, et al. Prolyl hydroxylase-2 (PHD2) exerts tumor-suppressive activity in pancreatic cancer. *Cancer*. 2012;118(4):960-72.
154. Jokilehto T, Rantanen K, Luukkaa M, Heikkinen P, Grenman R, Minn H, et al. Overexpression and nuclear translocation of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase PHD2 in head and neck squamous cell carcinoma is associated with tumor aggressiveness. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2006;12(4):1080-7.
155. Andersen S, Donnem T, Stenvold H, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund L-T, et al. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival. *PloS one*. 2011;6(8):e23847.
156. Kamphues C, Wittschieber D, Klauschen F, Kasajima A, Dietel M, Schmidt S-C, et al. Prolyl hydroxylase domain 2 protein is a strong prognostic marker in human gastric cancer. *Pathobiology*. 2012;79(1):11-7.
157. de Oliveira RL, Deschoemaeker S, Henze A-T, Debackere K, Finisguerra V, Takeda Y, et al. Gene-targeting of Phd2 improves tumor response to chemotherapy and prevents side-toxicity. *Cancer cell*. 2012;22(2):263-77.
158. Durczak M, Jagodzinski PP. Apicidin upregulates PHD2 prolyl hydroxylase gene expression in cervical cancer cells. *Anti-cancer drugs*. 2010;21(6):619-24.
159. Choi H, Song BJ, Gong YD, Gwak W, Soh Y. Rapid degradation of hypoxia-inducible factor-1 α by KRH102053, a new activator of prolyl hydroxylase 2. *British journal of pharmacology*. 2008;154(1):114-25.
160. Spinella F, Rosano L, Di Castro V, Decandia S, Nicotra MR, Natali PG, et al. Endothelin-1 and endothelin-3 promote invasive behavior via hypoxia-inducible factor-1 α in human melanoma cells. *Cancer research*. 2007;67(4):1725-34.
161. Spinella F, Rosano L, Del Duca M, Di Castro V, Nicotra MR, Natali PG, et al. Endothelin-1 inhibits prolyl hydroxylase domain 2 to activate hypoxia-inducible factor-1 α in melanoma cells. *PLoS One*. 2010;5(6):e11241.
162. Brökers N, Le-Huu S, Vogel S, Hagos Y, Katschinski DM, Kleinschmidt M. Increased chemoresistance induced by inhibition of HIF-prolyl-hydroxylase domain enzymes. *Cancer science*. 2010;101(1):129-36.