



T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİOİD VE SERÖZ TİP ENDOMETRİAL
KARSİNOMLARDA PTEN, p53 VE MDM2 EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Sibel ACAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Zeliha Esin ÇELİK

KONYA-2022

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ENDOMETRİOİD VE SERÖZ TİP ENDOMETRİAL
KARSİNOMLARDA PTEN, p53 VE MDM2 EKSPRESYONLARININ
PROGNOSTİK ÖNEMİ**

Dr. Sibel ACAT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Zeliha Esin ÇELİK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
21122005 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2022

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince bana bilgi ve birikimleriyle yol gösteren, eğitimim süresince deneyimlerinden yararlandığım, tezimin yazımında benden yardımlarını esirgemeyen, yol gösteren hocam Sayın Doç. Dr. Zeliha Esin Çelik'e, asistanlık eğitimimde emeği olan, değerli hocalarım Prof. Dr. Serdar Uğraş, Prof. Dr. Pınar Karabağlı, Doç. Dr. Ceyhan Uğurluoğlu, Doç. Dr. İsmail Harmankaya ve Dr. Öğr. Üyesi Murat Çelik'e,

Tezimin istatistiğini yapan ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Ömer Acat'a,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde kıymetli katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen rahmetli babam Aydın Güngör, annem Cevahir Güngör, ablam Sultan Güngör ve abim Haydar Güngör'e,

Varlıklarıyla ailelerimizin neşesi olan yeğenlerim Aydın Attila Doğan ve Evrim Ela Kardaş'a,

Beraber çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarım ile bölümdeki diğer çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
1.1 Uterusun Embriyolojisi	2
1.2 Uterusun Anatomisi.....	5
1.2.1 Uterusun Ligamentleri	7
1.2.2 Uterusun Pelvisteki Konumu	8
1.2.3 Uterusun Peritoneal Durumu	8
1.2.4 Uterusun Kanlanması.....	8
1.2.5 Uterusun Lenfatik Drenajı	9
1.2.6 Uterusun İnnervasyonu	9
1.3 Uterusun Histolojisi.....	9
1.4 Normal Endometrium Morfolojisi ve Histolojisi	12
1.4.1 Normal Endometriumun Bileşenleri	12
1.4.2 Normal Menstrüel Siklus	14
1.5 Endometrial Kanserler.....	20
1.5.1 Epidemiyoloji.....	20
1.5.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri	21
1.5.3 Endometrial Kanserlerin Geleneksel Sınıflandırılması.....	25
1.5.4 Endometrial Kanserlerin Moleküler Sınıflaması	25
1.5.5 Makroskopik Özellikler	26
1.5.6 Endometrial Kanserlerin Histopatolojik Sınıflaması	27
1.5.7 Derecelendirme	33

1.5.8	TNM ve FİGO Evreleme Sistemi	34
1.5.9	Endometrial Kanserlerde Prognostik Faktörler.....	38
1.5.10	Endometrial Kanserlerde Tedavi.....	45
1.5.11	PTEN, p53 ve MDM2	49
2.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	53
3.	BULGULAR.....	58
4.	TARTIŞMA	91
5.	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	103
	KAYNAKÇA.....	105
	ÖZET.....	119
	SUMMARY	120
	EKLER.....	121
	ÖZGEÇMİŞ	122

KISALTMALAR

AJCC	Amerikan Ortak Kanser Komitesi
BBA	Büyük Büyütme Alanı
BHAK	Berrak Hücreli Adenokarsinom
CS	Cowden Sendromu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBRT	Eksternal Beam Radyoterapi
EEK	Endometrioid tip Endometrial Karsinom
EK	Endometrial Kanserler, Endometrium Kanseri
ER	Östrojen Reseptörü
ESGO	Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği
ESP	Avrupa Patoloji Derneği
ESTRO	Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği
FIGO	Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
ISGyP	Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği
İRS	İmmunoreaktivite Skoru
KGAM	Kanser Genom Atlas Merkezi
LH	Luteinize Edici Hormon
LVİ	Lenfovasküler İnvazyon
MBA	Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom
MEK	Mikst Endometrial Karsinomlar
MİS/AMH	Müllerian İnhibitör Madde/Anti Müllerian hormon
MK	Mezonefrik Adenokarsinom
MSİ	Mikrosatellit İnstabil/İnstabilitesi
MSS	Mikrosatellit Stabil
NCCN	Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı
PI3K/AKT/m	Fosfotidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B/Rapamisin protein
PR	Progesteron Reseptörü
PTEN	Fosfataz ve tensin homoloğu
Rb	Retinoblastom
RT	Radyoterapi
SEİK	Seröz Endometrial İntraepitelyal Karsinom
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SK	Seröz Karsinom
SRY	Cinsiyet Belirleyici Bölge
TAH+BSO	Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi
TİL	Tümörü infiltre eden lenfositler
TNM	Tümör, Lenf Nodu, Metastaz Evrelemesi
UICC	Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği
VBRT	Vajinal Brakiterapi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Alt genital sistem gelişimi.	4
Şekil 1.2. Uterusun diğer pelvik yapılarla ilişkilerini gösteren kadın iç genital organları.	7
Şekil 1.3. PTEN ve p53 dahil olmak üzere önerilen bütünleştirici tümör baskılayıcı sinyal modeli.	50
Şekil 1.4. Hücre içi p53 ile MDM2 ilişkisi.	51
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan kontrol dokuları.	61
Şekil 3.2. PTEN'in immunohistokimyasal değerlendirilmesi.	61
Şekil 3.3. MDM2'nin immunohistokimyasal değerlendirilmesi.	62
Şekil 3.4 p53'ün immunohistokimyasal değerlendirilmesi.	62
Şekil 3.5. P53 Anormal/Mutant tipi ile Normal/Wild tipine ait histomorfolojik bulgular..	73
Şekil 3.6. Risk grubunun genel sağkalım üzerine etkisi.	74
Şekil 3.7. Derecenin genel sağkalım üzerine etkisi.	75
Şekil 3.8. Düşük ve yüksek derecenin genel sağkalım üzerine etkisi.....	76
Şekil 3.9. p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.....	77
Şekil 3.10. PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.....	78
Şekil 3.11. MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.....	79
Şekil 3.12. p53 boyanma durumunun hastalıksız sağkalım üzerine etkisi.	81
Şekil 3.13. PTEN boyanma durumunun hastalıksız sağkalım üzerine etkisi.	82
Şekil 3.14. MDM2 boyanma durumunun hastalıksız sağkalım üzerine etkisi.	83

Şekil 3.15. Düşük dereceli hastalarda p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	85
Şekil 3.16. Yüksek dereceli hastalarda p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	86
Şekil 3.17. Düşük dereceli hastalarda PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	87
Şekil 3.18. Yüksek dereceli hastalarda PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	88
Şekil 3.19. Düşük dereceli hastalarda MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	89
Şekil 3.20. Yüksek dereceli hastalarda MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.	90

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Endometrial epitelyal tümörlerde 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması.	27
Tablo 1.2. Endometrial Karsinomlar için FIGO 2009 ve TNM Evreleme Sistemleri.	35
Tablo 1.3. Bölgesel Lenf Nodları (N).	36
Tablo 1.4. Uzak metastaz (M).	37
Tablo 1-5. Endometrial kanserlerde evreleme.....	37
Tablo 1.6. Prognostik risk gruplarının tanımı.	44
Tablo 1.7. EEK’de NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) 2021 kılavuzuna göre önerilen tedavi basamakları.....	47
Tablo 2.1. p53, MDM2 ve PTEN antikorlarının özellikleri.	56
Tablo 3.1. Hastaların demografik özellikleri ile tümöre ait patolojik bulgular.....	58
Tablo 3.2. Olguların p53, PTEN ve MDM2 ile boyanma durumu.....	60
Tablo 3.3. p53 ekspresyonunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi.....	63
Tablo 3.4. p53 mutasyon durumunu belirlemede bakılan histomorfolojik bulgular.	64
Tablo 3.5. p53 mutasyon durumunu gösteren histomorfolojik bulguların sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer yüzdeleri.	65
Tablo 3.6. PTEN boyanma durumunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi. ...	66
Tablo 3.7. MDM2 boyanma durumunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi. .	68
Tablo 3.8. p53, PTEN ve MDM2 ekspresyonunun birbiriyle olan ilişkisi.	69
Tablo 3.9. PTEN, p53 ve MDM2 ekspresyonunun birbiriyle olan ilişkisi.	70

Tablo 3.10. p53, PTEN ve MDM2 boyanma yüzdelerinin birbirleriyle olan korelasyonu.	70
Tablo 3.11. Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için kurulan regresyon modelinin sınıflandırma tablosu.	71
Tablo 3.12. Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için kurulan regresyon modelinin sonuçları.	72
Tablo 3.13. Hastaların genel sağkalımlarını etkileyen faktörleri incelemek için kurulan regresyon modeli.	80
Tablo 3.14. Olguların hastalıksız sağ kalımlarını etkileyen faktörleri incelemek için kurulan regresyon modeli.	84

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Endometrial kanserler (EK), dünya çapında kadınların en sık görülen altıncı kanseri olarak bildirilmektedir. Karsinogenezisinde 2 grup tanımlanmıştır. Tip-I EK temel olarak, östrojene bağımlı, atipik endometrial hiperplazi zemininden gelişen, menopoz öncesi veya perimenopozal kadınlarda ortaya çıkan ve olumlu bir prognozla ilişkilendirilen endometrioid tip karsinomlardan oluşur. Buna karşılık, tip-II EK ise esas olarak doğrudan atrofik endometriumdan gelişen de novo karsinogeneze olduğu düşünülen, menopoz sonrası kadınlarda ortaya çıkan ve kötü prognozla ilişkilendirilen seröz tip endometrial karsinomlardır.

Fosfotidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B/Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) ve p53 yolağı birçok tümörde prognoz ve tedaviye yanıt açısından önem arz etmektedir. Her iki yolaktaki mutasyon durumu EK’de kötü prognozla ilişkilidir. Fosfataz ve tensin homoloğu (PTEN), MDM2 ve p53 bu yolak üzerinde yer alır.

PTEN, endometrial kanserlerde tanınan en yaygın mutasyona uğramış genidir. PTEN hücre siklusu kontrolü, hücre proliferasyonu ve apoptoziste görevlidir. Kodladığı PTEN proteini, PI3K/AKT yolağının negatif regülasyonu olan bir lipid fosfotazdır. PTEN fonksiyonunun kaybı ve PI3K aktivasyonu ve Akt/protein kinaz B sinyal yolu, kanser patogenezinde önemli bir rol oynar.

TP53, kanserlerde en sık mutasyona uğrayan genidir. p53 tümör baskılayıcı geni, hücre döngüsü kontrolü, hücrel farklılaşma, DNA onarımı ve apoptoz dahil olmak üzere çeşitli hücrel süreçlerde rol oynayan bir nükleer fosfoproteinini kodlar. p53, EK’de, kötü prognoz ile ilişkilidir.

MDM2, tümör oluşumunu ve gelişimini teşvik edebilen bir onkogendir. MDM2 12. kromozomda yer alır ve p53 tümör süpresör geninin negatif regülatörüdür. MDM2’nin transkripsiyon ürünü, p53 proteinine direkt bağlanarak veya P53 transkripsiyon aktivitesini inhibe ederek 2 farklı şekilde p53ü etkiler. MDM2, vahşi tip p53 proteininin yapısını bozarak, p53 proteinini stabilize edici bir rol oynar. MDM2 ayrıca bir promoter gen olarak p53’ten bağımsız bir onkogen rolü oynayabilir. G1’den S fazına hücre döngüsünü teşvik edebilir veya onkogenleri baskılayabilir.

Endometrial karsinomların moleküler sınıflamasının prognozla daha ilişkili olduğunun gösterilmesi, başka prognostik faktörlerin belirlenmesi gerektiğini ve tedavi protokollerinin değişebileceğini göstermiştir. Buradan hareketle endometrioid ve seröz tip karsinomlarda prognozla ilişkili olabileceği düşünülen faktörleri saptamanın hem hastanın klinik gidişi ile öngörüye sahip olmamızı hem de tedavi protokollerinin tekrar gözden geçirilerek, hedefe yönelik tedavi ajanlarının geliştirilmesinin önünü açmanın literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Bu çalışmada, endometrioid ve seröz tip endometrial karsinomlarda, aynı yolak üzerinde yer alan PTEN, MDM2 ve p53 ekspresyonunun, prognostik faktörlerle ve diğer klinikopatolojik verilerle olan ilişkisi değerlendirilecektir. Tedavide, bu yolağın önemi sorgulanacak olup, hedefe yönelik tedavi ajanlarının gelişimi açısından yol gösterici olabilecektir.

1.1 Uterusun Embriyolojisi

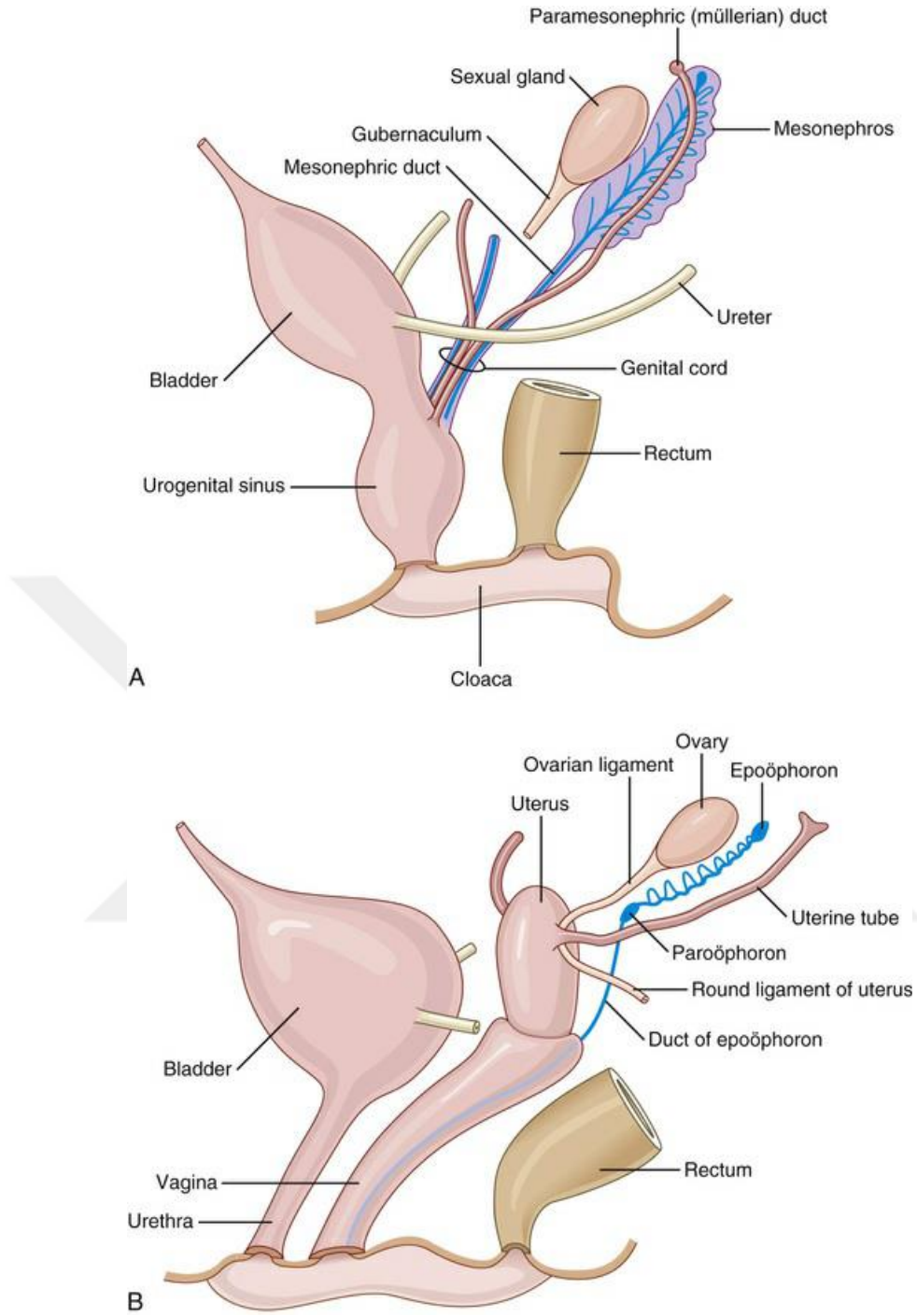
Dişi üreme sistemi gonadlar, bir kanal sistemi (fallop tüpleri, uterus, serviks, vajina) ve dış genital organlardan (klitoris, labia majora, labia minora, vestibül, mons pubis) oluşur. Cinsel farklılaşma süreci çeşitli aşamalara ayrılabilir. Kromozomal (genetik) cinsiyet XY veya XX genotipi tarafından belirlenir. Gonadal cinsiyet, testis veya yumurtalıkta gonadal farklılaşmayı ifade eder ve ağırlıklı olarak Y geni üzerindeki cinsiyet belirleyici bölgenin (SRY) ekspresyonuna bağlıdır. SRY, erkek gonadal farklılaşmasıyla sonuçlanan bir moleküler sinyaller dizisi başlatır; bu erkeğe özgü sinyallerin yokluğu ve birkaç dişiye özgü sinyalin varlığı, normal dişi farklılaşmasıyla sonuçlanır (1).

Fenotipik cinsiyet, testisin Sertoli hücreleri tarafından Müllerian inhibitör madde/antiMüllerian hormon (MİS/AMH) üretimiyle testis (testosteron/dihidrotestosteron) ve over (östrojen/progesteron) tarafından steroid hormon üretimi ile düzenlenen bir süreç olan duktal sistem ve dış genital organların farklılaşmasını ifade eder (1).

6 haftalık embriyoda mezonefrozdaki ürogenital sinüse uzanan iki çift genital kanal vardır. Erken evrelerde mezonefrik (Wolffian) ve paramezonefrik (Müllerian) kanallar cinsel farklılaşma göstermezler (1).

Dişi embriyolarda, dolaşımdaki testosteron ve AMH yokluğu, dişi üreme organlarının gelişmesine neden olur. Mezonefrik (Wolffian) kanal ilk olarak ara mezodermden gelişir ve paramezonefrik (Müllerian) kanalın gelişimi için kritik öneme sahiptir. Müllerian kanal epitel hücreleri, çölomik epitelin anterolateral invajinasyonları olarak rostral mezonefrik epitelin bitişiğinde gelişir (2). Müllerian kanal epitelini çevreleyen mezenkim, mezonefrik (Wolffian) mezenkim ve mezonefroz boyunca lokalize olan çölomik epitel hücrelerinden kaynaklanır (3, 4). Müllerian kanal, Fallop tüpünün fimbrial ucunu oluşturacak huni benzeri bir yapı ile çölomik boşluğa açılır (1).





Şekil 1.1. Alt genital sistem gelişimi.

Klasik teoriye göre, erken gelişim sırasında, Müllerian kanalın kaudal yönü mezonefrik kanalın medial olarak önünde seyrederek (Şekil 1.1) (5). Dişi embriyoda, paramezonefrik kanallar ürogenital sinüse ulaşmadan önce kaudal olarak kaynaşırlar, bu süreç 10. haftada tamamlanır. Kanal füzyonu kaudal olarak başlar ve kranial olarak ilerler. Müllerian kanallarının kaynaşmış alt kısımları arasındaki septum 9. gebelik haftasında kaybolur ve primordial uterusu oluşturur. Uterusun ilkel yapısını

oluşturan tüp, 'uterovajinal kanal' olarak adlandırılır. Birleşmemiş paramezonefrik kanallar Fallop tüpleri ve kaynaşmış kısımlar uterus ve üst vajina haline gelir (3).

Müllerian kanalın distal ucu, bir mezoderm yaması içinde ürogenital sinüsün arka duvarına bitişiktir. Bu nokta kızlık zarının gelecekteki yeridir. Vajina, ürogenital sinüs ile Wolffian kanallarının alt kısmı arasındaki temas noktasında oluşur. Bu nokta ile primordial uterusun kaudal ucu arasında bir Müllerian tüberkül oluşur. Müllerian tüberkülün kanalizasyonu vajinayı oluşturur. Mezodermal ürogenital sinüs epitelі çoğalmaya başlar ve sonunda vajinal epitelі oluşturan vajinal plaka adı verilen bir skuamöz hücre sütunu oluşturur. Vajinal plak ve Müllerian kanal, ikinci trimesterin başlarında (18. haftaya kadar) kanalizasyon ile açık hale gelir. Dişi embriyosundaki mezonefrik kanallar, yaklaşık 10. haftaya kadar testosteron tarafından uyarılmazsa gerilemeye başlar; ancak uterus ve vajinanın broad ligamanı ve yan duvarındaki mezonefrik kalıntılar Gartner kanalları olarak kalabilir. 13. gebelik haftasında rahim gövdesi (korpus) ve serviks ayırt edilmeye başlar. Fetus ve yenidoğanda serviks, korpusun iki katı uzunluğundayken, erişkinde korpus serviksten yaklaşık iki kat daha uzundur. Doğumda, serviks ve uterus birlikte yaklaşık 4 cm uzunluğundadır. Maternal hormonların (östrojenler ve progestinler) etkileri, doğumda proliferatif-zayıf sekretuar endometrium ve servikal skuamöz hücre olgunlaşması ile sonuçlanır. Bu değişiklikler doğumdan sonra hızla kaybolur (3).

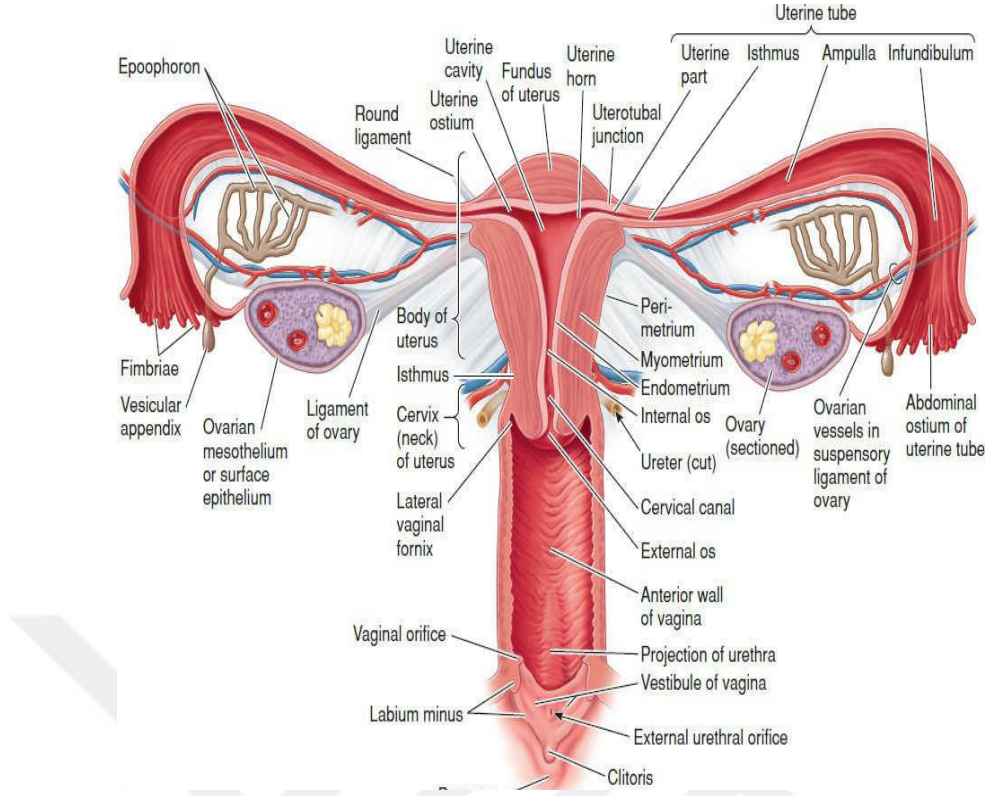
Çocukluk döneminde, endometrium genellikle incedir ve iğsi stromada inaktif bezler bulunur. Uterus, fetal dönemde çeşitli gelişim aşamalarından geçer ancak nihai yetişkin oranlarına ergenlik sonrasına kadar ulaşamaz. Nihai yetişkin (nullipar) uterus en uzun boyutta 7 ila 8 cm arasındadır ve 40 ila 80 g ağırlığındadır (3).

1.2 Uterusun Anatomisi

Erişkin nullipar uterus, 40 ila 80 g ağırlığında ve uzun eksenі yaklaşık 7 ila 8 cm, en geniş yerinde 5 cm (kornudan kornuya) ve ön-arka boyutu 2,5 cm olan içi boş, armut biçimli kaslı bir organdır. Bu ölçümler, yaş, adet döngüsünün evresi ve paritenin bir fonksiyonu olarak önemli ölçüde değişir. Genel olarak, yüksek parite ve gençlik, daha büyük uterus boyutuyla ilişkilidir (6).

Uterus; fundus, korpus (gövde), istmus ve serviksten oluşur (Şekil 1.2) (6). Fallop tüpleri uterusun süperolateralindeki lateral kornu adı verilen alana giriş yapar. Bu alanların üstünde kalan bölüm fundusu temsil eder. Korpus, uterusun en büyük kısmıdır. Uterin korpus, serviks olarak devam eden bir bele (istmus) daralır. Serviks ise, istmustan vajinaya uzanan alt kısmıdır (7, 8). İstmus ile uterin kavitenin birleşme yeri internal os olarak adlandırılır. Histolojik görünümü endometrium mukozası ile benzerdir. İstmus, hamilelikte uterusun alt segmenti haline gelir (9). Rahim içi boşluk, korpusta Kavitas Uteri; servikte ise Kanalis Servicis Uteri olarak adlandırılır. Rahim içi boşluk koronal kesitlerde üçgen, sagittal kesitlerde ise yarık şeklindedir. Endoservikal kanal internal os aracılığı ile uterin kaviteyle, eksternal os aracılığı ile de vajina ile bağlantılıdır. Doğum yapmamış kadında eksternal os daireseldir, ancak doğumdan sonra enine yarık görünümündedir. (9). Serviks, eksternal uterin ostian (Ostium uteri) vajinaya doğru ilerler. Serviksin bu bölümü Portio vaginalis servicis olarak adlandırılır. İnternal uterin os (Ostium anatomicum uteri intemum) ile başlayan, istmustan oluşan üst kısmı ise Portio supravaginalis cervicis olarak adlandırılır (8).

Uterus, mesaneye işaret eden bir ön yüzeye (Facies anterior veya vesicalis) ve rektumla temas eden bir arka yüzeye (Facies posterior veya intestinalis) sahiptir. Periton boşluğunun anteriorunda Excavatio vesicouteria ve arkasında ise Excavatio rectouterina (douglas poşu) bulunmaktadır. Normal pozisyonda uterus vajinaya doğru öne doğru kıvrılır (anteversiyon) ve korpus geriye doğru servikse (antefleksiyona) doğru eğilir (8). Böylece rahim neredeyse yatay bir düzlemde uzanır (9). Bu pozisyon koruyucu bir amaca sahiptir ve karın içi basıncının artması durumunda (hapşırma, öksürme) rahmin vajina dışına çıkmasını engeller (8).



Şekil 1.2. Uterusun diğer pelvik yapılarla ilişkilerini gösteren kadın iç genital organları.

1.2.1 Uterusun Ligamentleri

Uterusun iki bölümü, jinekolojik operasyonlarda klinik önemi olan çeşitli asııcı ligamentlere sahiptir. Bunlar korpus uteride: ligamentum latum uteri ile ligamentum teres uteri; serviks uteride ise ligamentum kardinale, ligamentum rektouterinum ve ligamentum puboservikale. Ligamentum latum, adneksin (Mesosalpinx, Mesovarium) peritoneal örtüleri ile, uterusun gövdesini de kaplayarak bu yapıların intraperitoneal pozisyonda bulunmasını sağlar. Ligamentum teres uteri, kornu lateraleden lateral pelvik duvara uzanıp, inguinal kanaldan geçerek labia majora uzanır. Buradaki cilde ve yağ dokusuna girerek uterusun pozisyonunu stabilize eder. Ligamentum kardinale, ligamentum transversum laterale olarak da adlandırılır. Serviks lateralinden pelvik duvara uzanır. Bu bağlar uterusun aşağı hareketini önleme eğilimindedir. Pelvik tabanın kasları ve fasyası ek mekanik destek sağlar. Ligamentum rektouterinum (ligamentum sakrouterinum), serviks arka duvardan rektum ve sakruma uzanım gösterir ve uterus gövdesinin aşağı ve öne hareket etmesini engeller (7, 8). Ligamentum puboservikale ise ön servikal duvardan pubik kemiğe uzanır (8).

1.2.2 Uterusun Pelvisteki Konumu

Uterin korpus, anteriorda peritonun uterovezikal kesesi ile ilişkilidir ve mesanenin üst tarafında ya da ince bağırsağın kıvrımları üzerinde bulunur. Supravajinal serviks, sadece gevşek bağ dokusu ile ayrılmış, doğrudan mesaneye karşı uzanır. İnfravajinal serviks ise, ön forniksin hemen arkasında yer alır (9). Arkada, Douglas'ın rektouterin kesesi bulunur.

Overler genellikle Douglas kesesine sarkmış haldedir. Lateralde, broad ligamenti ve içeriği (tubalar, overler, damarlar, sinirler ve lenfatikler) bulunur. Üreter, broad ligamentin ve uterin damarların altından geçer ve vajinanın lateral forniksinin hemen üzerinde, supravajinal serviksin 12 mm lateralinde yer alır. Bunun klinik olarak önemi, histerektomi sırasında uterin damarlar klemplendiğinde, anatomi myom, pelvik inflamatuvar hastalık veya endometriozis nedeniyle yapılan önceki operasyonlarda bozulmuşsa, üreterin yanlışlıkla kesilebileceğidir (9).

1.2.3 Uterusun Peritoneal Durumu

İstmusun mesane ile komşu olduğu alan ile lateral alandaki broad ligamentler hariç, uterusun gövdesi peritonla kaplıdır. Önde, periton sadece gevşek bir şekilde yapışıktır ve mesane distansiyonuna izin verir. Arkada, periton vajinanın arka duvarının üst çeyreğini kaplayacak şekilde aşağı doğru devam eder (9).

1.2.4 Uterusun Kanlanması

Uterus gövdesine kan akışı, uterin arterin çıkan dalından ve ovarian arterinin medial veya uterin dalından kaynaklanır. Uterin arter direkt olarak internal iliak arterden köken alabilir veya internal pudental veya vajinal arter ile ortak bir kökene sahip olabilir (10). Uterin arter internal iliak arterden çıkar, round ligamanın tabanından geçer ve üreterin hemen üstünden ve dik açılarda geçerek uterusu istmus ve internal os seviyesinde ulaşır (9). Uterin arter üreterin üzerinden geçerek ona küçük bir dal sağlar. Uterin arter daha sonra sırasıyla uterus ve serviks boyunca uzanan çıkan ve inen dala ayrılır. Bu damarlar uterusun lateral sınırında birleşir. Uterus duvarlarını besleyen anastomoz arteriyel arkad oluşturur.

Serviks, uterin arterin inen veya servikal dalı ve vajinal arterin çıkan dalları ile beslenir. Klinik olarak, uterus hem ovarian hem de uterin damarlardan ikili kan beslemesi aldığından, myomektomi sırasında bazı cerrahlar hem infundibulopelvik ligamentte hem de uterus istmusunda turnikeler yerleştirir. Böylece sırasıyla over ve uterin arterlerden kan akışını azaltır (10).

Uterin ven artere eşlik eder ve internal iliak vene drene olur (9).

1.2.5 Uterusun Lenfatik Drenajı

Uterusun lenfatik drenajı obturatör, internal ve eksternal iliak düğümleri tarafından sağlanır. Bununla birlikte, uterin korpustaki bazı lenfatik kanallar round ligamentler boyunca yüzeysel inguinal düğümlere geçebilir ve diğerleri uterosakral ligamentler boyunca lateral sakral düğümlere uzanabilir (10). Uterusun fundusu, tubalar ve overlerle birlikte ovarian damarlar boyunca para-aortik lenf düğümlerine drene olur. Ek olarak, bazı lenfatik kanallar round ligament boyunca, daha sonra inguinal kanal boyunca inguinal lenf düğümlerine geçer. Korpus, round ligament yoluyla eksternal iliak damarların yanında uzanan lenf nodlarına drene olur. Serviks ise lateralde, round ligament aracılığıyla, eksternal iliak lenf nodlarına; posteriolateralde uterin damarlar boyunca internal iliak lenf nodlarına; posteriorda ise sakral lenf nodlarına olmak üzere üç bölgeye drene olur (9).

1.2.6 Uterusun İnnervasyonu

Uterus, hipogastrik pleksustan (sempatik) ve sakral segmentlerden S3 ve S4'ten (parasempatik) gelen Frankenhäuser ganglionu olarak da bilinen uterovajinal pleksus lifleri tarafından innerve edilir. Bu lifler uterus arterleri boyunca ilerler ve kardinal ligamanların bağ dokusunda bulunur (7, 11). Duyusal bilgi, T11 ve T12'nin arka kökleri içinde merkezi sinir sistemine ulaşır (10).

1.3 Uterusun Histolojisi

Uterus duvarı lümeninden dışa doğru endometrium, myometrium ve perimetrium olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Endometrium, basit kolumnar epitel ile döşeli mukozayı oluşturur. Myometrium tabakası uterusun en kalın tabakası olup kalın düz kas demetlerinden meydana gelir. Tuba ve vajinanın kas tabakası ile devamlılık

gösterir. Düz kas lifleri ayrıca uterusu bağli ligamentlere de uzanır. Miyometrium belirsiz bir şekilde tanımlanmış üç düz kas tabakasından oluşur. Orta kas tabakası çok sayıda büyük kan damarı ve lenfatikleri içerip stratum vaskulare olarak adlandırılır. En kalın katmandır. Dairesel veya spiral bir düzende yönlendirilmiş iç içe düz kas demetlerine sahiptir. İç ve dış katmanlardaki düz kas demetleri ise ağırlıklı olarak uterusun uzun eksenine paralel olarak dizilim gösterirler. Perimetrium, uterusun dış seröz tabakası olup ince bir gevşek bağ dokusu ile mezotelyumdan oluşur. Mezotelin altında, genellikle belirgin elastik bir doku tabakası bulunur. Pelvik ve abdominal periton ile devamlılık gösterir. Perimetrium, uterusun tüm arka yüzeyini kaplamasına rağmen ön yüzeyin sadece bir kısmını kaplar. Ön yüzeyin kalan kısmı bağ dokusu veya adventisyadan oluşur (12).

Üreme dönemi boyunca endometrium, yapı ve işlev bakımından farklılık gösteren iki tabakadan meydana gelir. Stratum fonksiyonalis veya fonksiyonel tabaka, menstrüasyon sırasında dökülen endometriumun kalın kısmıdır. Stratum bazale veya bazal tabaka menstrüasyon sırasında korunur ve fonksiyonel tabakanın yenilenmesi için kaynak görevi görür (12). Fonksiyonel tabaka hormonal uyarılara cevap verirken, bazal tabaka hormonal uyarılara karşı duyarsızdır. Bazal tabakada morfoloji adet döngüsü sırasında büyük ölçüde değişmez; bu nedenle, tamamen bazalisten oluşan bir biyopsi, adet döngüsünün tarihlendirilmesi için yeterli değildir. Genellikle endometrial bezler düzenli aralıklarla yerleşmiştir ve bazalisten yüzeye dik bir düzenlemeye sahiptir. Bazal tabaka, miyometriuma dayanır ve menstrüasyon sırasında dökülmesini takiben fonksiyonel tabakayı yeniden oluşturur. Bazal tabaka, inaktif görünen bezler, hücresel stroma ve spiral arterlerden oluşur. Fonksiyonel tabakaya göre daha kalın kas demetlerine sahiptir (13). Burada, bezler salgı aktivitesi göstermez ve mitotik aktivite yoktur. Bez-stroma oranı düşüktür ve bu nedenle stroma, fonksiyonel katmana kıyasla nispeten daha belirgindir. Ne bazal endometrium ile myometriyum arasında ne de fonksiyonel ve bazal tabakalar arasında belirgin bir sınır yoktur (14). Polipler, endometrit veya diğer patolojik lezyonlar mevcut olduğunda, genel olarak endometriumun doğru tiplendirilmesi mümkün değildir (13). Endometrium, uterustaki anatomik konumuna bağlı olarak morfolojik farklılık gösterir. İstmusta endometrium ve endoservikal mukoza arasındaki geçişte, endometrial bezler zayıf gelişmiştir ve hormonal uyarılara cevap vermezler. Biyopsi örneklerinde uterus gövdesinden

uzaklaştıkça, stromanın giderek daha fibrotik ve daha az hücresellliğe sahip olması ayırım için ipucu sağlar (14)

Endometrium benzersiz bir kan damarı sistemine sahiptir. Uterin arter, myometriumda anastomoz yapan 6 ila 10 adet arkuat arter verir. Bu arterlerin dalları radyal arter olarak adlandırılır ve endometriumun bazal tabakasını besleyen düz arterleri verirler. Radyal arterin ana dalı yukarı doğru devam eder ve oldukça kıvrımlı hale gelir; bu nedenle spiral arter olarak adlandırılır. Spiral arterler, sıklıkla anastomoz yapan çok sayıda arteriyol verdiklerinden zengin bir kapiller yatak sağlarlar. Böylelikle düz arterler bazal tabakayı; spiral arterler ise fonksiyonel tabakanın beslenmesini sağlar. Düz arterler ve spiral arterlerin proksimal kısmı siklus sırasında değişikliğe uğramazken spiral arterlerin distal kısmı östrojen ve progesteronun etkisi altında her adet döngüsünde dejenerasyon ve rejenerasyona uğrar (12).

Servikal mukozanın kalınlığı yaklaşık 2 ila 3 mm arasındadır ve büyük, dallı bezler içermesi bakımından uterus endometriumundan önemli ölçüde farklıdır. Spiral arterlerden yoksundur. Servikal mukoza, adet döngüsü sırasında çok az kalınlık değişikliğine uğrar ve adet döneminde dökülmez. Bununla birlikte, her adet döngüsü sırasında, servikal bezler, spermatozoanın servikal kanal içinde taşınması ile ilgili önemli fonksiyonel değişikliklere uğrar. Bez hücrelerinin salgıladığı mukusun miktarı ve özellikleri, ovarian hormonlarının etkisi altında adet döngüsü sırasında değişir. Döngünün ortasında üretilen mukus miktarı 10 kat artar. Bu mukus daha az viskozdur ve sperm göçü için daha uygun bir ortam sağlıyor gibi görünmektedir. Döngünün diğer zamanlarında servikal mukus, spermin uterusu geçişini kısıtlar. Böylece, hormonal mekanizmalar ovulasyonun ve servikal mukustaki değişikliklerin koordine edilmesini sağlayarak döllenmenin gerçekleşmesini sağlar. Transformasyon zonu, çok katlı yassı epitel ile basit kolumnar epitel arasındaki geçiş bölgesidir. Ektoserviks non-keratinize çok katlı yassı epitel, endoserviks ise tek katlı silyalı kolumnar epitel ile döşelidir (12).

1.4 Normal Endometrium Morfolojisi ve Histolojisi

1.4.1 Normal Endometriumun Bileşenleri

Yüzey epiteli

Endometriumun yüzey epiteli, glandüler epitel ile sürekli ve genellikle benzerdir. Bununla birlikte, glandlardaki hücrelerden daha az belirgin döngüsel varyasyon gösterir, dolaşımdaki seks steroidlerine nispeten zayıf yanıt verir ve sıklıkla silyalıdır. Subnükleer vakuolizasyon ve mitotik aktivite görülmesine rağmen, bu özellikler her zaman döngünün zamanını tam olarak yansıtmaz (15).

Glandüler hücreler

Sekretuar, silyalı ve şeffaf hücreler olmak üzere üç tip endometrial glandüler hücre vardır. Sekretuar hücreler açık ara en büyük olanlardır ve morfolojileri siklus zamanına göre değişir. Silyalı hücreler kornu yakınında ve endoserviksede daha siktir ve yüzey epitelinde oldukça yaygındır. Endometriumun normal bir bileşeni olmasına rağmen, silyalı hücreler özellikle östrojenlerin etkisi altındadır ve östrojen fazlalığı durumlarında daha belirgin hale gelirler. Silyalı hücreler çok yaygın olduğu için, literatürde başka bir yerde açıklandığı gibi 'silyalı metaplazi' olarak değil, normal olarak kabul edilmelidirler. Ayrıca, yalnızca hücre şeritlerinin bulunduğu örneklerde, silyaların varlığı ister endojen ister eksojen kaynaklardan olsun, bir östrojenik ortamın mevcut olduğunu ve numunenin atrofik olmadığını söylemek için yararlıdır. Berrak hücreler daha az yaygındır ve silyalı hücrelerin öncüleri olduğu düşünülmektedir. En sık proliferatif fazda görülürler (15).

Stromal hücreler

Endometrial stromal hücrelerin morfolojisi, menstrüel siklus boyunca önemli ölçüde değişir. Proliferatif faz sırasında, stromal hücreler küçük ve çoğunlukla kompakttır. Oval, hiperkromatik çekirdekli ve belirsiz sitoplazmalıdır. Orta proliferatif fazda, serum östrojen seviyelerinin preovulatuvar zirvesinde, stromal hücreler artan hücre içi ödem ile ayrılır. Proliferatif fazın sonunda çekirdekler biraz daha büyür ve kromatinleri biraz daha az yoğun hale gelir. Stroma, sekretuar fazın ortasında tekrar ödemli hale gelir. Ödem, 28 günlük bir döngünün yaklaşık 22. gününde (yine bir östrojen zirvesine bağlı olarak) zirveye ulaşır. Geç sekretuar fazda, çekirdekler daha

büyük ve veziküler olmaya devam eder ve artan glikojen birikimi ile sitoplazma daha boldur (15). Stromal hücrelerin bu predesidualizasyonu, spiral arterler ve arteriyollerin etrafında oluşur. Predesidualizasyon, kompakt tabaka oluşturmak için endometriumun üst tabakasına ilerler. Bazal ve parabazal tabakalardaki stromal hücreler, progesterona daha az yanıt verir. Genel olarak hamilelik sırasında stromal hücrelerde görülen değişikliklere desidualizasyon ve desidua denir. Predesidua, menstrüel siklusun sekretuar fazı sırasında görülen stromal değişikliği tanımlamak için kullanılırken, pseudo-desidua, ekzojen progesteron tedavisi ile indüklenenleri ifade eder (5). Genel olarak, gebelikte ve ekzojen progestin alan hastalarda desidual değişiklik daha kapsamlı ve tekdüze iken, geç sekretuar faz endometriumunda hücrelerin önemli bir kısmı sadece minimal veya kısmen etkilenir (15).

İnflamatuvar hücreler

Lökositler, tüm endometrial hücrelerin yaklaşık %10-25'ini oluşturur. Kadın genital sisteminin diğer bölümlerine kıyasla endometriumda bol miktarda bulunur. Lökositlerin sayısı ve dağılımı adet döngüsü sırasında değişir. Natural killer hücreler (CD56+ NK hücreleri) endometrial lökositlerin çoğunluğunu oluşturur ve bunu lökosit popülasyonunun yaklaşık %30'unu oluşturan makrofajlar takip eder (14). Makrofajlar normalde fonksiyonel ve bazal tabakaların tüm alanlarında bulunur (15). T-lenfositlere kıyasla, B-lenfositler normalde endometriumda seyrek olarak bulunur. Endometriumda görülen diğer daha az önemli inflamatuvar hücreler, CD83+ dendritik hücreler, CD16+ natural killer hücreler ve mast hücreleridir. Menstrüel dönemde nötrofiller görülebilir. Plazma hücreleri ve eozinofiller endometriumda yaygın olarak bulunmazlar, ancak tek veya çok nadir plazma hücrelerinin tanımlanması kronik endometrit için tanısal değildir. Fetüslerde, yenidoğanlarda ve çocuklarda endometrial inflamatuvar hücrelerin çoğunluğu makrofajlar ve monositlerdir; CD56+ natural killer hücreler yalnızca doğum sonrasında ve nispeten az sayıda bulunur (5).

Endometrial NK hücreleri, endometrial granülositler, büyük granüllü lenfositler veya K hücreleri (Körnchenzellen) olarak da bilinir ve girintili çekirdekleri ve değişen boyutlarda eozinofilik intrasitoplazmik granülleri olan küçük yuvarlak hücrelerdir. Bu hücrelerin intrasitoplazmik granülleri, onları polimorfonükleer lökositlerle karıştırmaya neden olabilir. Hamileliğin erken döneminde, tüm endometrial lökositlerin %70-80'ini oluşturacak şekilde bu hücrelerin sayısında

belirgin bir artış olur (14). Endometrial ve desidual NK hücreleri, hem büyük bir immün düzenleyici fonksiyona hem de implantasyondan sonra endometriumun yeniden şekillenmesinde kritik bir role sahip olan diğer NK hücre sınıflarından farklıdır (15).

Normal endometriumda birkaç T lenfosit alt popülasyonu bulunur ve özellikle bazal tabakada küçük lenfoid agregatlar normaldir. CD4+ ve CD8+ T-hücreleri, fonksiyonel tabaka boyunca rastgele dağılır ve inflamatuvar bir sürecin yokluğunda, menstrüasyona doğru artan, menstrüasyon döngüsü boyunca sadece hafif bir yoğunluk değişimi gösterir. T lenfositlerin çoğu CD8+'tır. Endometritte, bezlerin yakınında ve çevresinde toplanırlar ve CD68+ veya CD163+ makrofajlarla birlikte bez lümenlerinde görülebilirler (15).

1.4.2 Normal Menstrüel Siklus

Reprodüktif yıllarda endometrium, overler tarafından salgılanan östrojen ve progesterona yanıt olarak döngüsel proliferasyon, farklılaşma ve dökülmeden oluşan bir döngüye sahiptir. Sonuç olarak endometrial morfoloji östrojen ve progesteron seviyelerine bağlı olarak sürekli değişmektedir. Adet döngüsünün proliferatif fazı sırasında, endometrium, günden güne önemli ölçüde farklılık göstermeyen nispeten sabit bir morfolojiye sahiptir; bu nedenle proliferatif fazda doğru tarihleme mümkün değildir. Ovulasyonu takiben, sekretuar fazdaki morfolojik görünümler günden güne nispeten spesifik olarak kabul edilmiştir. Sekretuar fazdaki endometriumu bir veya iki gün içinde doğru bir şekilde tarihlendirmek mümkündür. Şu anda, endometrial biyopsilerin çoğu, anormal uterin kanamanın araştırılması sırasında gerçekleştirilmektedir ve eskiden infertilite araştırmalarında sıklıkla istenmesine rağmen, endometriumun tarihlendirilmesinin istenmesi nispeten nadirdir (13). Tipik endometrial döngü 28 gündür, ancak her siklusun uzunluğu bir kadından diğerine ve aynı kadında sikluslar arasında değişebilir (14). Genel olarak, döngü uzunluğundaki farklılıklar, proliferatif fazın süresindeki değişiklikten kaynaklanır. Sekretuar faz genellikle sabittir ve ovulasyondan menstrüasyonun başlangıcına kadar 14 gün sürer (13). Menstrüel döngü, foliküler (proliferatif), ovulasyon (interval) ve luteal (sekretuar) olmak üzere üç aşamaya ayrılır (14).

Endometrial döngü, hipotalamus, hipofiz, over korteksi ve endometriumun etkileşimini gerektirir. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH), hipotalamusun arkuat çekirdeklerinden pulsatil tarzda salınır ve hipofizden folikül uyarıcı hormon (FSH) ve luteinize edici hormonun (LH) salınımını düzenler. Bu hormonların düzenlenmesi, GnRH'ya ve sırasıyla folikül ve korpus luteum tarafından östrojen ve progesteron üretimine bağlıdır. Hipofiz üzerinde GnRH pozitif, östrojen ve progesteron ise negatif geribildirime sahiptir (5).

Foliküler fazda, ovarian foliküller, plazma östrojeninde bir artış ile FSH etkisi altında uyarılır (14). Daha sonra, baskın bir folikül ortaya çıkar. Bu follikül androjeni LH yardımıyla östrojene dönüştürür. Aktivinlerin üretimiyle FSH'ya tepkisini maksimize ederken, FSH'yi inhibinler ve östrojen geri besleme döngüsü ile baskılar. Bu folikül tarafından üretilen östradiol, döngünün ilk 2 haftasında endometriumun çoğalmasını ve büyümesini sağlar (5). Östrojen, FSH üretimi için engelleyici ve LH üretimi için olumlu bir geri beslemeye yol açar (14).

Döngü ortası LH artışı, östradiol seviyelerinin zirvesini takip ederek folikül yırtılmasına ve yumurtanın salınmasına neden olur. LH artışını, luteinize olmuş granüloza hücreleri tarafından üretilen progesterondaki bir artış takip eder. Progesteron, folikülden korpus luteuma geçişi sağlar ve erken sekretuar endometriumun vakuol fazını başlatır. Progesteron seviyeleri hızla yükselir ve yaklaşık 14 gün boyunca yüksek kalır. Endometrial bez proliferasyonunu sona erdirir ve luteal fazın ikinci yarısında sekretuar ve predesidual değişiklikleri teşvik eder (5). Östrojen salgılanması, daha düşük seviyelerde de olsa, döngünün bu aşamasında devam eder ancak luteal fazın ortasında bir artış vardır. Döllenme oluşmazsa, korpus luteum geriler ve hem östrojen hem de progesteron seviyeleri döngünün son haftasında hızla düşer (14).

Endometrium ortalama 5 gün içinde hızla parçalanır. Bu çözünme süreci bazaliste sonlanır ve bir sonraki döngünün başlangıcı, yüzey epitelinin restorasyonu ve endometrial stromanın bütünlüğünün yeniden başlaması ile karakterizedir (5). Plazma FSH ve LH seviyeleri, bir sonraki döngüye hazırlanmak için menstrüasyon başlamadan önce tekrar yükselir (14).

Menstruel faz

Her adet döngüsünün sonunda, gebelik oluşmadıysa endometrial doku dökülmeye başlayacaktır (14). Menstrüasyon, normal döngünün 28. gününden sonra ortaya çıkar (menstrüasyonun başlangıcı, adet döngüsünün ilk günüdür) ve glandüler ve stromal yıkılma ile karakterizedir (13). Menstrüasyon genellikle 4 gün sürer, ancak 3 ila 5 gün arasında değişebilir. Menstrüel endometrium, tam gelişmiş sekretuar endometriumun yıkılması ile karakterizedir. Endometrial bezler kıvrıntılı ve kollabedir (14). Bezlerin bazıları vakuollü kalır ve sekretuar özellik gösterir. Apoptotik cisimler hem bezler hem de stromada görülür. Stroma yoğunlaşır ve kollabe olur. Stromal hücreler sıkıca paketlenmiş toplar (stromal mavi toplar) halinde toplanır ve bezlerden ayrılır. Stromal hücrelerin predesidual görünümü kaybolur. Menstrüel aktivite iyi geliştiğinde, çok az stromal doku kalabilir veya hiç olmayabilir ve bezler bazen sırt sırta bir görünümle sıkı bir şekilde paketlenir (13).

Endometrial stromanın granüllü lenfositler ve lökositler tarafından belirgin bir infiltrasyonu vardır. Granüllü lenfositler, perforin, granzim A, T hücre intrasitoplazmik antijen granülleri ve membran tip 1-matriks metalloproteinaz gibi lizozomlar içerir (14). Litik enzimler, progesteron tarafından sürdürülen luteal fazın erken kısmında lizozomlar içinde tutulur. Matriks metalloproteinazların (örneğin, kollajenazlar, jelatinazlar, stromelisinler) salınımı, progestin seviyesindeki düşüşle meydana gelir (5). Lizozomların salınması doku yıkımına yol açarken, metalloproteinaz hücre dışı matriksin bozulmasına yol açar. Diğer özellikler nekrotik debris, nötrofil infiltrasyonu, kanama ve fibrin birikimini içerir (14).

Spiral arterlerin kıvrılması belirginleşir ve stroma belirgin şekilde yoğunlaşır. Progesteron ve östrojenindeki düşüşün bir sonucu olarak, stromal yoğunlaşmaya ve endometrial kalınlıkta azalmaya yol açan sıvı kaybı olur. Arterlerin kıvrılmasındaki artış, zaten durgun olan kan akışının daha da azalmasına neden olur. Sonunda, kırmızı kan hücreleri bir süre iskemik kan damarlarının hasarlı duvarlarından geçtikten sonra küçük hematomlar oluşur. Kanamanın başlaması, nekrotik epitel parçalandığında ve doğrudan uterus lümenine döküldüğünde meydana gelir. Dökülme, fonksiyonel tabaka boyuncadır ve daha sonra endometriumun hızlı parçalanması gerçekleşir. Bu aşamada, akut inflamatuvar hücreler tarafından dokuya yoğun bir infiltrasyon vardır. Hemostaz, fibrin ve trombosit tıkaçlarının oluşumu ile sağlanır (14).

Rejenerasyon, stratum bazaledaki bezlerde ve fonksiyonel tabakanın adet sürecinde dökülmeyen kısımlarında başlar (14). Dökümün ardından, endometrial bezler mikropapiller yapı sergiler. Papiller sinsityal metaplazi terimi bu görünüm için kullanılır, ancak bu yanlış bir terimdir, çünkü bu kesin olarak bir metaplazi değil, doku yıkımına sekonder yenileyici/dejeneratif bir süreçtir. Papiller proliferasyonlarda mitotik figürler bulunabilir. Papiller sinsityal metaplazi, non-menstrüel durumlarla ilişkili yüzey bozulmasını takiben de görülür. Bazen mikropapiller yapı özellikle dikkat çekicidir ve mitotik aktivite ile ilişkiliyse seröz karsinom olasılığını yükseltir. İmmünohistokimyasal p53 boyaması değerli olabilir. Çoğu seröz karsinom, p53 ile yaygın, yoğun, nükleer immünoreaktivite sergilerken, papiller sinsityal metaplazi, zayıf ve heterojen olarak tanımlanan wild tipte bir boyanma paterni sergiler (13).

Proliferatif faz

Endometrium, bazal tabakadan ve menstrüasyondan sonra kalan fonksiyonel tabaka tarafından yenilenir (14). Endometrium, döngünün üçüncü veya dördüncü gününde çoğalmaya başlar ve proliferatif fazda kalınlığı 4 veya 5 mm'ye kadar artar. Tipik 28 günlük bir döngünün 5. ve 14. günleri arasında, endometrium ovulasyona kadar kademeli olarak artmasıyla birlikte glandüler, stromal ve vasküler büyüme gösterir (13). Proliferatif fazın normal süresi yaklaşık 2 haftadır. Foliküllerin gelişmesi ve olgunlaşması için gereken süre sikluslar arasında ve kadınlar arasında farklılık gösterdiğinden, proliferatif evreyi doğru olarak tarihlendirmek mümkün değildir. Buna göre evreyi erken, orta ve geç proliferatif dönem olarak ayırmak yeterlidir (14).

Erken proliferatif fazda, bezler düz, basit tübüler morfoloji gösterir ve alçak kolumnar epitel ile döşelidir. Çekirdekler farklı seviyelerde düzenlenmiş ve psödostratifiye bir görünüm oluşturur (14). Çekirdekler oval veya yuvarlaktır, küçük nükleoller içerebilir ve bazal membrana dik olarak yerleşmiştir (13). Bezlerde ve stromada mitozlar görülebilir. Mitotik figürler bezler içinde kolayca tanımlanabilir ve bir endometriumu proliferatif tip olarak tanımlamadan önce mitotik aktivitenin varlığı doğrulanmalıdır. Proliferatif faz sırasındaki östrojenik aktivite, genellikle yüzey epitel hücrelerinin fokal silyasyonu ile sonuçlanır; bu nedenle yüzey silyalı hücreler normal proliferatif endometriumun bir özelliğidir ve bu siliyer veya tubal metaplaziyi göstermez. Stroma, proliferatif faz boyunca minimal değişiklik gösterir. Yoğun görünür ve stromal hücreler kıt sitoplazma içerir, bu nedenle hematoksilen ve eozin

boyamasında çıplak çekirdek görünümüne sahiptir (14). Mitotik figürler, glandlarda görülenden daha az olmak üzere stromada da mevcuttur (13).

Orta proliferatif fazda, endometrium kalınlaşır, ancak bezlerin uzaması, bezlerin kıvrımlanmasına neden olur ve stromal ödem gelişir. Mitotik aktivite bezlerde ve stromada devam eder (14).

Geç proliferatif fazda, glandları döşeyen kolumnar epitel uzundur ve psödostratifye bir görünüm verecek şekilde dizilir. Stromal ödem azalır, bu da bezlerin giderek daha kıvrımlı hale gelmesine neden olur. Glandlar boyut ve şekil olarak daha değişken görünür. Mitotik aktivite, bezlerde ve stromada maksimumdur. Bu süre boyunca, glikojen ve glikoproteinlerin birikimi ovulasyondan önce meydana gelir, ancak bu sadece elektron mikroskobu veya histokimyasal boyamalar ile belirgindir. Glandüler lümen ayrıca glikojen ve glikoproteinlerle şişebilir. Proliferatif faz sırasında, endometriyal spiral arterler, nispeten göze çarpmayan ince duvarlı kan damarları olarak tanımlanabilir (14). Stroma içinde folikül benzeri lenfoid agregatlar görülebilir (13).

Sekretuar faz

Sekretuar endometrium, postovulatar korpus luteum tarafından üretilen progesterona yanıt olarak ortaya çıkan glandüler sekresyon, stromal olgunlaşma ve vasküler farklılaşma ile karakterizedir. Endometriumun kalınlığı 7 veya 8 mm'ye kadar artar. Sekretuar faz, erken sekretuar faz (post-ovulatar 2. günden 4. gün, normal 28 günlük döngünün 16-18. günleri), orta sekretuar faz (post-ovulatar 5. ila 9. gün normal 28 günlük döngünün 19-23. günleri) ve geç sekretuar faz (post-ovulatar 10. ila 14. gün, normal 28 günlük döngünün 24-28. günleri) olmak üzere üç aşamaya ayrılabilir. Bu evreler sürekli ve keskin sınırları yoktur ve endometriumun bazı alanları diğerlerinden biraz daha ileri bir aşamada görülebilir (13).

Ovulasyon ile erken sekretuar aktivitenin morfolojik olarak tanınabilen ilk belirtileri arasında 36-48 saatlik bir aralık vardır. Erken sekretuar fazda endometrial bezler hala tübüler bir görünüme sahiptir ve mitotik aktivite tanımlanabilir. Ovulasyonun ilk morfolojik özelliği, subnükleer vakuollerin görülmesidir. Bunlar tipik olarak 28 günlük döngünün 16. gününde, yani ovulasyondan sonraki 2. günde ortaya çıkar. Başlangıçta, subnükleer vakuoller sadece tek tük hücrelerde tanımlanır

ve düzensiz olarak dağılır, ancak genellikle en belirgin olanı fonksiyonel tabakanın orta bölgesindedir. Subnükleer vakuollerin sayısı ve dağılımı, fonksiyonel tabakadaki çoğu bezi kapsayana kadar ilerleyici bir artış gösterir. Subnükleer vakuoller, siklusun 17. ve 18. günleri (3. ve 4. post-ovulatuvar günler) arasında maksimumdur. Belirtildiği gibi, endometriumun bazı bölgeleri diğerlerinden biraz daha ileri bir aşamada görünebilir ve erken sekretuar dönemde de proliferatif ve sekretuar aktivite gösteren bezlerin bir karışımı olabilir; aslında, tek bir bez hem mitotik aktivite hem de subnükleer vakuolizasyon sergileyebilir. Genel olarak, bezlerin en az %50'sinde ve hücrelerin en az %50'sinde subnükleer vakuoller olduğunda yumurtlamanın meydana geldiği varsayılır; dağınık subnükleer vakuoller ovulasyonun güvenilir kanıtı değildir ve belirtildiği gibi geç proliferatif endometriumda görülebilir. Erken sekretuar fazda, stroma geç proliferatif endometriumunkinden ayırt edilemez (13).

Tipik bir 28 günlük döngünün (orta sekretuar fazı) 19. ve 23. günleri arasında, glandüler sekresyonun derecesi artar. Sitoplazmik vakuoller supranükleer hale gelir ve glandüler lümen içinde sekresyonlar görülür. Gland lümenindeki sekretuar materyalin sekretuar endometriuma özgü olmadığını, proliferatif, hiperplastik ve malign endometriuma da görülebileceğini bilmek önemlidir. Mid sekretuar bezler genellikle köşeli konturludur ve mitotik aktivite belirgin değildir. Fonksiyonel tabakanın yüzeyel katmanlarındaki bezler, daha az sekretuar aktivite sergileme eğilimindedir ve sonuç olarak, yüzeysel biyopsiler, zayıf gelişmiş sekretuar aktivitesi hakkında yanlış bir izlenim verebilir. Stromal ödem giderek artar, 22 ve 23. günlerde en belirgindir ve orta zonda daha belirgindir. Spiral arterler belirginleşir. Bu aşamada spiral arterleri çevreleyen stromal hücreler daha belirgin bir eozinofilik sitoplazma kazanır; bu hücrelere predesidual hücreler denir (13).

Geç sekretuar fazda (tipik 28 günlük bir döngünün 24-28. günleri veya yumurtlamadan sonraki 10. ila 14. günler), tipik olarak glandüler sekretuar aktivitede azalma olur ve bezler tırtıklı hale gelir. Predesidual değişiklik artar, başlangıçta en belirgin olarak spiral arterleri çevreleyen hücrelerde görülür. Predesidual değişiklikler yüzey epitelinin altına kadar ilerleyip kompakt bir tabaka (stratum kompaktum) oluşturur. Daha derinde bulunan stromal tabakalar daha az predesidual değişiklik sergiler. Bazen, predesidual hücreler iğsi hücreli veya taşlı yüzük morfolojisine sahip olabilir. 26 veya 27. günde predesidual stromal hücrelerde ara sıra mitozlar yeniden

ortaya çıkabilir. Granüllü lenfositlerin stromal infiltratı artık aşıkardır ve ara sıra nötrofiller adet öncesi dönemde görülebilir; granüllü lenfositlerin ve nötrofillerin varlığı, endometrit kanıtı olarak yanlış yorumlanmamalıdır. Geç sekretuar endometriumda bezler sıkı bir şekilde paketlenabilir ve bu yüzeysel olarak hiperplazili endometriumu andırabilir; bununla birlikte, mitotik aktivite gibi hiperplazili endometriumun diğer özellikleri yoktur. Bazı geç sekretuar endometriumdaki bezler, Arias-Stella reaksiyonuna benzeyen hipersekretuar bir görünüme sahiptir. Bu, kendi içinde erken gebeliğin kanıtı olarak yorumlanmamalıdır. Adet öncesi günlerde, bezlerde apoptotik aktivite, küçük kan damarlarında fibrin trombüsleri görülür ve kırmızı kan hücrelerinin stromaya ekstrasvazasyonu vardır (13).

1.5 Endometrial Kanserler

1.5.1 Epidemiyoloji

EK 2020'de dünyada, 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir. İnsidans oranları dünya genelinde on kat değişiklik göstermektedir. Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya en yüksek; Yeni Zelanda, çoğu Afrika bölgesinde ve Güney Orta Asya ise en düşük insidans oranlarına sahiptir. Ancak ölüm oranlarındaki bölgesel farklılık daha az olarak izlenmiştir (16).

EK, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki en yaygın jinekolojik malignitedir ve oranları artmaya devam etmektedir (17). EK, Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020 yılında 65.620 yeni vaka ile kadınlarda sırasıyla meme, akciğer ve kolorektal kanserlerinden sonra en sık görülen dördüncü kanser olmuştur. Kadınlar için en sık görülen üç kanser, tüm yeni teşhislerin %50'sini, EK ise %7'sini oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2020'de EK nedeniyle 12.590 kişi ölmüştür ve en sık görülen on kanser arasında (derinin bazal hücreli karsinomu ve skuamöz hücreli karsinomları hariç) % 4'lük bir orana sahiptir (18).

Ülkemizde, EK, 2016 yılında 100.000'de 10,5 insidansa sahip olup, kadınlarda sırasıyla meme, tiroid ve kolorektal kanserlerden sonra görülen en sık dördüncü kanser türü olmuştur (19).

Çoğu kanserin aksine, EK insidansı son yirmi yılda artmaktadır ve önemli ölçüde artması beklenmektedir. Bu eğilimler ve tahminler büyük ölçüde artan obezite

oranlarına, nüfusun yaşlanmasına ve kombine menopozal hormon tedavisinin kullanımının azalmasına bağlanmıştır (20).

Siyah kadınlar, daha düşük EK insidansına sahip olmasına rağmen, agresif seyirli non-endometrioid tip kanser tanısını daha fazla alırlar. Siyah kadınlar, beyaz kadınlara göre iki kat daha fazla ölüm oranına sahiptirler. Son çalışmalar, non-endometrioid tip EK insidansı oranlarının siyah kadınlar arasında orantısız bir şekilde arttığını göstermiştir (20).

1.5.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri

Hormonal durum

Obezite, nulliparite, erken yaşta menarş, geç yaşta menopoz durumu gibi endojen; tamoksifen ve progesteronsuz hormon replasman tedavisi (HRT) gibi ekzojen kaynaklı östrojen mağruziyeti en önemli risk faktörüdür (21).

Erken menarş, geç menopoz durumu, uzun süreli östrojen mağruziyetine neden olup; meme, endometrium ve over kanserlerinin gelişiminde önemli bir risk faktörüdür (22). Erken menarş, geç menopoz durumu, EK riskinin artmasıyla ilişkilidir ve bunun tersi de doğrudur (23, 24). Erken yaşta menarş, 15 yaş ve üzerinde adet gören kadınlara göre EK gelişme riskini 9 kata kadar artırır (25). Setiawan ve arkadaşları, 45 yaşından önce menopoza giren kadınlara kıyasla, 50-54 yaşları arasında menopoza giren kadınlarda EK riskini yüzde 67; 55 yaşından sonra menopoza girenlerde ise bu oranı yüzde 79 olarak bulmuşlardır (26).

Tamoksifen, östrojen reseptörü pozitif meme kanseri olan kadınları tedavi etmek için sıklıkla kullanılan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür. Tamoksifen endometrial proliferasyonu uyarır ve tedavi süresi arttıkça endometrium kalınlığı artar. EK riski, tamoksifen kullanmayanlara kıyasla, iki ila beş yıl arasında kullananlarda iki kat, beş yıldan fazla kullananlarda ise 6,9 kat fazla bulunmuştur. Uzun süreli tamoksifen kullanımı ile artan EK riski, genellikle kötü prognoz ve zayıf sağkalım oranı ile ilişkilidir (27).

HRT'nin endometrium kanseri gelişme riskini artırdığı, ancak progesteronlu kombine HRT'lerin bu riski arttırmadığı çeşitli çalışmalarda ortaya konulmuştur (25).

Nulliparite, infertilite ve kronik anovulasyon (örneğin polikistik over sendromu) artan östrojen maruziyeti ile ilişkili diğer nedenlerdir (17).

İleri yaş

EK'nin pik yaptığı yaş aralığı 75-79 olup tanı anında ortalama yaşı 60'tır ve genellikle postmenopozal kadınlar etkilenir. Vakaların yaklaşık %85'i 50 yaşın üzerinde olup, 40 yaşın altındaki vakalar %5'lik bir orana sahiptir. Genç yaşta, premenopozal dönemde tanı almış kadınların obezite, anovulatuvar siklus gibi öyküleri veya genetik yatkınlığı mevcuttur (17).

İrk

Siyahi kadınlar, beyaz kadınlara kıyasla daha az oranda EK tanısı almasına rağmen mortalite, siyahi kadınlarda daha fazladır (17, 26, 27).

Aile öyküsü

Birinci derece akrabalarında EK öyküsünün bulunması, artmış EK riski ile ilişkili bulunmuştur. 55 yaşından küçük olmanın daha yüksek risk ile ilişkili olduğu görülmüştür (28). Ailede EK öyküsünün bulunması, tümör riskini iki katından fazla artırır (29).

Kanser öyküsünün mevcut olması

Meme, endometrium ve bazı ovaryan kanserler uzun süreli östrojen maruziyeti ile ilişkilidir. Meme kanseri ya da over kanseri öyküsü olan kişilerde EK gelişme riski artmıştır. Bu risk, kanser öyküsü olmayan bireylere kıyasla 3 kat daha fazladır (27).

Diyet

Meyve, sebze ve lifli besinleri tüketmek EK riskini azaltırken, yüksek yağlı diyet veya hayvansal gıdalardan yüksek enerji alımı ise bu riski artırır (27, 30).

Obezite

Yapılan çeşitli araştırmalar obezitenin EK riskini artırdığını göstermiştir. Yağ oranı yüksek olan kadınlar daha çok östrojen seviyesine sahiptir. Obez kadınlarda, seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinin azalması östrojen düzeylerinin artmasına neden olur. Ayrıca obez kadınlar, anovulatuvar döngülere ve düşük progesteron seviyelerine sahiptir. Tüm bu etkiler EK gelişimine neden olmaktadır (31). Obezite, daha kötü bir prognoz ve artan mortalite ile ilişkilidir (27).

Hipertansiyon

Sağlıklı kadınlara kıyasla, hipertansif kadınlarda EK gelişme riski 3 kat daha fazladır (25). Bornstein ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, semptomları olmayan ancak hipertansiyonu olan postmenopozal kadınların %20'sinde endometrium kalınlığı artmış olarak bulunmuştur (32).

Diabet

Tip 2 diabet, çoğu çalışmada EK ile ilişkili bulunmuştur. Diabet, obezite ile ilişkili olup EK riskinde ortak bir paydaya sahiptir.

İnsülin, endometriumu doğrudan etkileyebilen mitojenik ve antiapoptotik bir büyüme faktörüdür (33). Artmış insülin seviyeleri östrojen seviyesinde çeşitli mekanizmalarla artışa neden olur. İnsülinin overden testosteron salınımını uyardığı, dolaşımdaki SHBG düzeylerini düşürdüğü ve karaciğer hücrelerinden SHBG üretimini engellediğine dair kanıtlar vardır (34).

Radyoterapi

Radyoterapi sonrası normal dokularda hasardan kansere kadar birçok süreç gelişebilir. Abdominopelvik bölgeye verilen radyoterapi EK gelişimine neden olabilir. Radyasyon ilişkili EK'ler nadir olmasına rağmen daha kötü diferansiyasyonla ilişkilidir (35, 36).

Lynch sendromu

Lynch sendromu, kolorektal ve EK'lerin beraber görüldüğü, otozomal dominant, herediter kanser sendromudur. Tüm EK'lerin %2-3'ünü oluşturur. Lynch sendromu dışlandıktan sonra da aile öyküsü endometrial kanserlerle hala ilişkili olup, bu durum diğer genetik durumların varlığını ortaya koymaktadır (37). Yaşam boyu EK gelişme riski %30-70'tir. MSH2, en sık mutasyona uğrayan gendir.

Lynch sendromlu hastalarda EK, sporadik vakalara göre daha genç yaşta ortaya çıkma eğilimindedir. Lynch sendromu ile ilişkili EK'ye bazen over kanseri de eşlik eder. Lynch sendromu ile ilişkili endometrial kanserli hastalarda genellikle uzun süreli östrojen maruziyeti, obezite ve diyabet gibi EK için bilinen diğer risk faktörlerine dair hiçbir kanıt yoktur. Lynch sendromlu hastalarda tümör hem endometrioid hem de non-endometrioid tip morfolojisinde olabilir (38). Lynch sendromu ilişkili EK'ler genellikle kötü diferansiyedir. Alt uterin segmenti tutma eğiliminde olup tümörü infiltrate eden lenfositlere sahiptir (37).

Cowden sendromu

Cowden Sendromu (CS), PTEN mutasyonu ile ilişkilendirilen otozomal dominant bir sendromdur. Bu gen, hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını etkileyen hücre sinyal yollarında yer alan bir fosfatazı kodlar.

CS, yaklaşık 200.000 kişiden 1'ini etkileyen ve meme, tiroid, böbrek, endometrium, kolon ve melanom kanserleri için yaşam boyu risk artışına yatkınlık yaratan bir sendromdur. Diğer önemli kriterler ise mukokutanöz lezyonlar (fasiyal trikolemmomalar, akral keratoz, papillomatöz oral lezyonlar), makrosefali, tiroid hastalığı, hamartomatöz polipler, iyi huylu kistik meme hastalığıdır. EK, CS hastalarının %21-28'inde görülür ve çok erken yaşta gelişebilir (37, 38).

BRCA1 ve BRCA2 genleri

BRCA1 ve BRCA2 genlerindeki mutasyon taşıyıcıları, meme ve over kanseri açısından yüksek risk altındadır. BRCA2 gen mutasyonları pankreas kanseri ve melanom ile; BRCA1 mutasyonları ise endometrial kanser riski ile de ilişkilidir (38). BRCA1 varyant taşıyıcılarında, normal popülasyona kıyasla EK riskinde iki ila üç kat arasında artmış risk vardır. BRCA mutasyonu ile ilişkili EK'ler kötü prognozlu seyreder (37).

Diğer genetik nedenler

POLE, MUTYH VE NTHL1 genlerine ait mutasyonlar ise endometrial kanserlerle ilgili diğer genetik nedenlerdendir (37).

1.5.3 Endometrial Kanserlerin Geleneksel Sınıflandırılması

1980'lerin başından beri kullanılan Bokhman'ın sınıflandırma sistemi, EK'leri klinik, demografik ve endokrin özelliklerine göre tip I (endometrioid tip) veya tip II (seröz tip) olarak sınıflandırır (39). Tip I karsinomlar, hiperlipidemisi ve hiperöstrojenizm belirtileri olan obez kadınlarda görülür. Genellikle düşük derecelidir ve başvuru anında erken evreye sahiptir. Progestinlere duyarlı olup iyi prognozludur. Tip II karsinomlar ise, hiperöstrojenizm belirtisi olmayan kadınlarda görülür. Genellikle yüksek dereceli olup başvuru anında daha ileri evreye sahiptir. Progestinlere duyarlılığı azalmış olup kötü prognozludur (40).

1.5.4 Endometrial Kanserlerin Moleküler Sınıflaması

2013 yılında, Kanser Genom Atlas Merkezi (KGAM), endometrioid ve seröz karsinomların kapsamlı bir genomik ve transkriptomik analizini gerçekleştirdi ve bunları POLE mutant, mikrosatellit instabil/hipermutant, mikrosatellit stabil/kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek (seröz ve seröz benzeri) tümörler olmak üzere dört moleküler alt gruba ayırdı. POLE-mutant tümörler, en iyi hastalıksız sağkalıma sahipken, kopya sayısı yüksek tümörler ise en kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir (41).

İlk grubu, POLE eksonükleaz alanı mutasyonları ile karakterize edilen POLE mutant tümörler oluşturmaktadır (42). Çoklu çalışmalarda, POLE mutant EK'lerin,

yüksek dereceli tümörler arasında bile mükemmel sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir. POLE mutant tümörlerin büyük bir kısmı erken evrede olup derece 3 ile uyumludur. Tümörü infiltre eden ve/veya peritümöral lenfositler açısından zengindir (43).

İkinci grubu Mikrosatellit İnstabil (MSİ) tümörler oluşturmaktadır (42). MSİ grubu, EK'lerin yaklaşık %30'unu oluşturur. Yüksek mutasyon yüklerine ek olarak, bu tümörler tipik olarak tümör infiltre edici ve/veya peritümöral lenfositler ile tümör heterojenitesi sergiler (43). Çoğunlukla endometrioid histolojiye sahiptir. MSİ tümörler, MLH1 promotör metilasyonundan kaynaklanır ve yüksek mutasyon oranları, sık KRAS ve PTEN mutasyonları ile karakterizedir. Lynch sendromuyla ilişkili EK'ler, MSİ tümörlerinin bir alt kümesini oluşturur (41).

Üçüncü grubu, Kopya Sayısı Düşük/Mikrosatellit Stabil (MSS) tümörler oluşturmaktadır (42). Bu tümörler derece 1-2 olup, orta risklidir. Sıklıkla PTEN, PIK3CA, ARID1A'da ve Wnt sinyal yolağında yer alan genlerde mutasyonlar mevcuttur. Wnt sinyaline CTNNB1, SOX 17 ve KRAS aracılık eder. Bu üç gendeki mutasyonlar, beta-katenin ve Wnt sinyalinin bozulmasına yol açarak kansere neden olur (43).

Dördüncü grubu ise kopya sayısı yüksek (seröz ve seröz benzeri) tümörler oluşturmaktadır. TP53 mutasyonu siktir. Bu gruptaki kadınlar en kötü progresyonsuz sağkalıma sahiptir (42). Seröz karsinomların çoğunu ve FIGO derece 3 endometrioid karsinomların %25'ini içerir (44). Bu gruptaki tümörler, düşük mutasyon oranlarına sahiptir. Tekrarlayan TP53, FBXW7 ve PPP2R1A mutasyonları, seyrek PTEN ve KRAS mutasyonları görülür (41). Seröz benzeri tümörlerin yaklaşık %25'i ERBB2 aşırı ekspresyonu göstermekte olup, bu da HER2'ye yönelik tedavi potansiyelini ortaya koymaktadır (43).

1.5.5 Makroskopik Özellikler

EK 'ler çeşitli görünüme sahiptir. Çoğu, polipoid veya mantar görünümünde olup ekzofitik büyüme paterni sergiler. Bir kısmı ise endometrial yüzey boyunca büyüyerek kavitede düzensiz bir görünüme yol açar. Bazı tümörler ise polip

zemininden gelişir. Tümörün kesit yüzeyi genellikle beyaz-ten rengindedir. Nekroz ve kanamalı alanlar içerebilir. Myometrial invazyon çok belirgin olabileceği gibi bazen makroskopik olarak bile ayırt edilemez (45).

1.5.6 Endometrial Kanserlerin Histopatolojik Sınıflaması

Histopatolojik olarak EK'ler; endometrioid, seröz, şeffaf hücreli, andiferansiye, mikst tip, mezonefrik, skuamöz hücreli, müsinöz ve mezonefrik benzeri karsinom olarak sınıflandırılabilir. Mezenkimal farklılaşma gösteren karsinomlar karsinosarkom olarak adlandırılır ve bu sınıflandırmaya dahildir (46). Yeni teşhis edilen vakaların yaklaşık %85 veya daha fazlası endometrioid karsinom, %3-10'u seröz karsinom, %2-3'ü berrak hücreli karsinom ve %2'den azını ise karsinosarkom oluşturur (40).

Tablo 1.1. Endometrial epitelyal tümörlerde 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflaması.

-Endometrioid Adenokarsinom

- POLE Mutasyonlu Endometrioid Karsinom
- Mikrosatellit İnstabil Endometrioid Karsinom
- P53 Mutant Endometrioid Karsinom
- Spesifik Moleküler Profili Olmayan Endometrioid Karsinom

-Seröz Karsinom

-Berrak Hücreli Adenokarsinom

-Andiferansiye Karsinom

-Mikst Hücreli Adenokarsinom

-Mezonefrik Adenokarsinom

-Skuamöz Hücreli Karsinom

-Müsinöz Karsinom, İntestinal Tip

-Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom

-Karsinosarkom

Endometrioid adenokarsinom

Endometrioid tip endometrial karsinomlar (EEK), en yaygın alt tip olup vakaların yaklaşık %85'ini oluşturur (47). Atipik hiperplazi zemini genellikle mevcuttur (48). Bununla birlikte, vakaların bir kısmı endometrial hiperplazi ile ilişkili değildir ve atrofik veya zayıf proliferatif endometriumdan gelişir. Bazen de tümörler önceden var olan bir endometrial polip zemininde ortaya çıkabilir. (49).

İyi ila orta derece diferansiye endometrioid adenokarsinomlar, normal proliferatif endometriumu andıran, ancak sırt sırta vermiş kompleks glandüler yapılardan oluşur. Bezler boyut ve şekil bakımından farklılık gösterir. Yüksek dereceli tümörler, füzyon ve kribriform yapı sergileyen glandlar ile minimal lümen oluşumu ile karakterize tabakalar halinde bir proliferasyon sergiler (49). Glandlar arasında stroma yok denecek kadar azdır (50).

Glandlar, yuvarlak nükleuslu, çok katlı veya yalancı çok katlı kolumnar hücrelerle döşelidir (51). Nükleer pleomorfizm değişkendir. Nükleuslar tipik olarak düşük derecelidir ve yüksek dereceli nükleusların varlığı, endometrioid olmayan karsinom olasılığını düşündürmelidir (47). Nükleol belirginliği değişkendir. Sitoplazma soluk ila hafif eozinofilik olup hafif-orta genişliktedir. Müsin genellikle yoktur veya hücrelerin luminal uçlarıyla sınırlıdır, ancak küçük müsinöz diferansiyasyon odakları mevcut olabilir. Silyalı hücreler glandları döşeyen epitelde görülebilir (51). Mitotik aktivite ve apoptotik cisimler sıktır. Stroma desmoplastiktir ve sıklıkla inflamatuvar hücreler içerir. Köpüksü hücreler, tümörlerin %20'sinde bulunur (49). Özellikle kötü diferansiye tümörlerde, bezlerde fokal veya konfluent nekroz ile gland lümenlerinde nekrotik debris görülebilir (51).

Endometrioid adenokarsinomun skuamöz diferansiyasyon, villoglandüler patern, sekretuar patern, mikroglandüler patern, küçük non-villöz papilla, iğsi hücreli patern, serteliform patern, müsinöz patern, seks kord benzeri yapı ve hiyalinize paterni ile karakterize çok sayıda histolojik paterni mevcuttur. Bu paternlerin prognozla ilişkileri yoktur (46).

Seröz karsinom

EK'lerin sadece %3-10'u seröz tiptedir, ancak agresif davranışı nedeniyle orantısız sayıda ölüme neden olur (47). Evre 1 ve 2 endometrioid karsinomun düşük dereceli çekirdeklerine kıyasla seröz karsinomda belirgin nükleer atipi mevcuttur. Tüm seröz karsinomlar (SK) yüksek dereceli tümörler olarak kabul edilir (47).

SK'nin her zaman olmasa da genellikle belirgin bir papiller paterni vardır. Solid ve glandüler paternleri de mevcuttur (52, 53). Solid ve glandüler patern sıklıkla papiller patern ile birlikte bulunur (53).

Fibrovasküler korları seçilen papilla yapılarını döşeyen hücreler, çok katlı olup epitelyal tomurcuklanma gösterir ve papilladan tek tek dökülen hücreler şeklinde görülür (52). Tümör hücreleri kıt sitoplazmalı, eozinofilik-şeffaf sitoplazmalı, küboidal hücrelerden oluşur. Nükleer özellikler genellikle yüksek derecelidir, sıklıkla belirgin nükleer pleomorfizm, hiperkromazi, makronükleol ve çok sayıda mitotik figür bulunur (52, 53). Atipik mitoz da sıktır. Artmış nükleus-sitoplazma oranı mevcuttur. Bazıları çok çekirdekli ve/veya tuhaf nükleer özelliklere sahip olan dev hücreler ve hobnail hücreler de bazen mevcuttur. Psammom cisimleri, tuba ve over kaynaklı SK'lere kıyasla daha az görülür (52-54). Tümör genellikle derin miyometrial invazyon ve yaygın lenfatik invazyon ile ilişkilidir (53).

SK'ler tipik olarak bir polip veya atrofik endometrium zemininden ortaya çıkar (50). SK ve neoplastik olmayan endometrium arasındaki geçiş bazen ani olur, ancak çoğu durumda invaziv olmayan tümör hücreleri, miyometriumu invaze etmeden endometrial yüzey epitelinin/bezlerinin yerini alabilir (53). Bu değişiklikler, SK'nin öncüsü olan seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEİK) olarak adlandırılır. Biyolojik olarak, SEİK, non-invaziv karsinom olmasına rağmen ekstrauterin hastalık ile ilişkilidir (55).

p53, bu tümörün gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayan moleküler anormalliklerden biridir (53). SK'lerde, p53'ün tümör hücrelerinde tamamen boyanması ya da hiç boyanmaması TP53 mutasyonunu gösterir. ER (bazen zayıf) ve PR immünoreaktivitesi genellikle negatiftir (55).

Endometrioid karsinomlarla karşılaştırıldığında, SK'ler yüksek sıklıkta c-myc, C-erbB-2/HER2-neu'nun aşırı ekspresyonu ile p53 mutasyonu sergiler. SEİK'te de p53 mutasyonu mevcuttur. Endometrioid karsinomlarla karşılaştırıldığında, seröz karsinomlar daha düşük PTEN ve K-RAS mutasyon sıklığına ve ayrıca bcl-2, E-kaderin, beta-katenin, östrojen ve progesteron reseptörleri için düşük immünoreaktiviteye sahiptir (52).

Berrak hücreli adenokarsinom

Berrak hücreli adenokarsinom (BHAK), EK'lerin %3 ila %6'sını oluşturur (52). BHAK yüksek dereceli, nadir bir alt tiptir. Östrojen ile ilişkili olmadığı için Bokhman sınıflandırmasına göre Tip II endometrial karsinom olarak kabul edilir (50).

BHAK'ların solid, papiller ve tübülökistik olmak üzere majör yapısal patenleri vardır. Tümörler, belirgin nükleol ve berrak sitoplazması olan, belirgin nükleer pleomorfizm sergileyen, poligonal veya hobnail hücrelere sahiptir. Nükleer özellikler tipik olarak derece 2 veya 3'tür. Ekstraselüler eozinofilik globüller veya hiyalin cisimler bu tümörlerin karakteristik bir özelliği olup yaklaşık üçte ikisinde bulunur (52, 55-57).

BHAK'lar SK'lar gibi ancak endometrioid karsinomdan farklı olarak östrojen ve progesteron reseptörleri negatiftir ve yüksek Ki-67 indeksine sahiptir. SK'ların aksine, p53 için düşük immünoreaktiviteye sahiptir. Ayrıca HNF-1 β , napsin A ve AMACR ile pozitif ekspresyon sergilerler (55, 58-60).

SK gibi BHAK da atrofik endometrium ve endometrial polip zemininde gelişir (55).

Andiferansiye ve dedifferansiye karsinom

Dedifferansiye karsinom, kötü prognozlu ve nadir bir alt tip olup, andiferansiye karsinomun, diferansiye bir karsinom (tipik olarak FIGO derece 1 veya 2 endometrioid karsinom) ile bulunmasıyla tanımlanır. Bu komponentler arasında keskin bir geçiş söz konusudur (61). Dedifansiye karsinom tanısı için, andiferansiye karsinom

komponentinin olması gereken kesin bir yüzdesi yoktur, ancak %20 gibi düşük bir yüzdenin agresif sonuçla ilişkili olduğu gösterilmiştir (62).

Andiferansiye karsinom ise diferansiyasyon göstermeyen malign epitelyal neoplazidir (46). Andiferansiye karsinom, monoton görünümüne sahip orta-büyük hücrelerin oluşturduğu tabakalar ile karakterizedir. Belirgin kümelenmeler ile trabekül ve gland yapısı yoktur. Ancak ani bir keratinizasyon görülebilir. Hücreler, belirgin nükleollü ve genişlemiş çekirdeklere sahiptir. Mitoz çok sayıdadır. Fokal belirgin pleomorfizm ile rabdoid hücreler görülebilir. Nekroz odakları genellikle mevcuttur (46, 63).

Bu tümörler genellikle çok agresif tümörler olup rekürrens ve ölüm oranları vakaların %55-95'inde görülür. Andiferansiye komponentin yüzdesi ne olursa olsun kötü prognozla ilişkilidir (46).

Mikst hücreli adenokarsinom

Mikst endometrial karsinomlar (MEK) tüm EK'lerin %3 ila %10'unu oluşturur. İki ya da daha fazla histolojik alt tipin kombinasyonundan oluşan bu tümörün bir bileşenini tip II endometrial karsinomlar (seröz ya da berrak hücreli karsinom) oluşturur (64). Tanısı için histolojik inceleme yeterli iken immunohistokimyasal çalışma ile de desteklenebilir (65). Tip II komponentin yüzdesi ne olursa olsun, varlığı MEK tanısını koydurur ve prognozu belirler (46). MEK kombinasyonunu en sık endometrioid ve SK oluştururken, bunu endometrioid ve berrak hücreli karsinom izlemektedir (65).

Mezonefrik adenokarsinom ve mezonefrik benzeri adenokarsinom

Mezonefrik adenokarsinom (MA), esas olarak serviks ve vajinada görülen nadir bir tümördür. MA vakalarının çoğu mezonefrik kalıntılar veya hiperplazi ile ilişkilidir. Uterusta daha çok, mezonefrik kalıntıların/hiperplazinin bulunduğu endoservikal duvarların lateral tarafı tutulur (66). Tipik olarak tubulokistik, papiller, retiform, duktal ve solid bileşenleri içeren büyüme paternlerinin bir kombinasyonu

görülür (67). En sık görülen paternler tübüler ve duktaldır. Lümeninde eozinofilik kolloid benzeri materyal bulunduran, küboidal hücrelerle döşeli, tek tip küçük ve yuvarlak tübül yapıları ile karakterizedir (66, 68). Tübüller sırt sırta yerleşip infiltratif bir görünüm sergiler (66).

İmmünohistokimyasal olarak, MA'da spesifik olmasa da karakteristik olarak CD10, TTF-1, kalretinin ve androjen reseptörünün bir ya da daha fazlasıyla pozitiflik görülürken, östrojen reseptörü (ER) veya progesteron reseptörü (PR) ile boyanma görülmez (46, 66-68).

Mezonefrik benzeri adenokarsinomlar (MBA) ise, yakın zamanda tanımlanmıştır. Bu tümörler mezonefrik diferansiyasyon gösteren adenokarsinomlardır. Gerçek mezonefrik kalıntılardan kaynaklanan mezonefrik adenokarsinoma (MA) morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler benzerlik gösterirler. MBA sıklıkla diğer endometrial neoplazmlarla karıştırılabilir, ancak agresif bir klinik davranışa sahiptir ve akciğerlere erken metastaz yapma eğilimindedir (69).

Skuamöz Hücreli Karsinom

Endometriumun primer skuamöz hücreli karsinomu nadir görülen bir malignitedir. Genellikle postmenopozal dönemde, nullipar, beyaz kadınlarda görülür. Uterusu tutabilen servikal skuamöz hücreli karsinom ve geniş skuamöz farklılaşma gösterebilen endometrioid tip endometrial karsinomdan ayırt edilmelidir (70, 71).

Müsinöz Karsinom, İntestinal Tip

Endometriumun saf müsinöz karsinomu tip I EK'ler altında tanımlanan nadir bir kategoridir. Neredeyse sadece postmenopozal dönemde görülür. Müsinöz karsinom tanısı için, tümörün hücre popülasyonunun yarısından fazlasının intrasitoplazmik müsin içermesi gerekir. Müsinöz alanlar, intraluminal, intrasitoplazmik sekresyonlar ve mikropapiller oluşum ile mikroglandüler bir yapıya sahiptir. Bu lezyonlar iyi diferansiye olup düşük dereceli endometrioid adenokarsinom ile benzer bir prognoza sahiptir (54, 72).

Karsinosarkom

Malign mikst müllerian tümör olarak da bilinen karsinosarkomlar, tüm uterin neoplazilerinin %5'ini oluşturur. Genellikle kötü bir prognoza sahip olan, nadir bir jinekolojik malignitedir. Başlangıçta uterin sarkomlar arasında sınıflandırılmasına rağmen son DSÖ sınıflamasında epitelyal tümörler kategorisine alınmıştır (73). Epitelyal ve sarkomatöz komponentler benzer genetik değişikliklere sahiptir. Tümör gelişimi sırasında, karsinomların transdiferansiyasyonu (epitelyal mezenkimal geçiş) sonucu sarkom komponentinin geliştiği düşüncesi şu anda kabul edilen bir görüştür (46).

Karsinosarkomlar, hem epitelyal hem de mezenkimal komponentlere sahiptir. Malign epitelyal komponentini, tipik olarak endometriod tip adenokarsinom oluşturur. Ancak seröz, müsinöz, berrak hücreli, skuamöz hücreli karsinomlar da epitelyal komponenti oluşturabilir (74). Çoğu durumda (%72), tek tip epitelyal bileşen mevcuttur; ancak geri kalan (%28) içinde iki veya üç bileşen mevcut olabilir (75). Sarkomatöz komponenti ise, endometrial stromal sarkom, leiomyosarkom gibi "homolog" veya rabdomyosarkom, osteosarkom, kondrosarkom, liposarkom gibi "heterolog" karakterde olabilir. Her iki durumda da lenfovasküler invazyon yaygın bir durumdur (73, 75).

Karsinosarkomlar çok agresif tümörlerdir. Vakaların %60'ı ekstrauterin hastalık ile kendini gösterir. Cerrahi ve adjuvan tedaviye rağmen vakaların %50'den fazlasında nüks meydana gelir. Yüksek dereceli endometrial karsinomlarla karşılaştırıldığında, çok sayıda çalışma karsinosarkomların çok daha agresif bir tümör olduğunu göstermiştir. Tahmini 5 yıllık sağkalım %33–39'tur. Uterin korpusa sınırlı hastalık durumunda bile, tekrarlama oranı yüksektir (76).

1.5.7 Derecelendirme

Endometrioid tip endometrial karsinomlar glandüler farklılaşma derecesine bağlı olarak 3 farklı kategoriden oluşan FIGO derecelendirme sistemine göre sınıflandırılır (77, 78).

Derece 1 tümörler, %5'ten az solid, non-glandüler, non-skuamöz komponent içerirken, derece 2 tümörlerde bu oran %6-50'dir. Derece 3 tümörlerde ise solid

komponent oranı %50'den fazladır (77, 78). Hücrelerin çoğunda (%50'den fazlasında) belirgin sitolojik atipi varlığı dereceyi bir seviye yükseltir (78, 79). Derece 1 ve derece 2 tümörler düşük dereceli, derece 3 tümörler ise yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılır. Derece 3 bir tümörün, skuamöz diferansiyasyon göstermesi endometrioid tip endometrial karsinom tanısını destekler (46).

Endometriumun müsinöz adenokarsinomları da FIGO sistemi ile derecelendirilir. Seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkomlar ise yüksek derecelidir (78)

1.5.8 TNM ve FIGO Evreleme Sistemi

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 kıyaslama ve kanser kaydıyla ilgili sağlık hizmeti sağlayıcılarına ve kurumlara sağlam bilgi sağlanması açısından da önemlidir. Uluslararası Kanser Raporlaması İş Birliği tarafından endometrial kanserlerin, 2009 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) evreleme sistemini kullanarak evrelemesi tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, dünyanın birçok bölgesinde, TNM evrelemesi Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği (UICC) veya Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) sürümleri klinik ve patolojik uygulamada kullanılmaktadır ve hatta zorunlu kılınmıştır (80).

Tablo 1.2. Endometrial Karsinomlar için FIGO 2009 ve TNM Evreleme Sistemleri.

TNM	FIGO	IUCC	AJCC
Tx	-	Primer tümör değerlendirilemiyor	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	-	Primer tümör kanıtı yok	Primer tümör kanıtı yok
T1	I	Tümör korpus uteride sınırlı*	Endoservikal glandüler tutulum dahil olmak üzere tümör korpus uteride sınırlı
T1a	IA	Tümör endometriuma sınırlı veya myometriumun yarısından azına invaze	Tümör endometriyuma sınırlı veya myometriumun yarısından azına invaze
T1b	IB	Tümör myometriumun yarısına veya daha fazlasına invaze	Tümör myometriumun yarısına veya daha fazlasına invaze
T2	II	Tümör servikal stromaya invaze ancak uterusun ötesine geçmez.	Tümör servikal stromaya invaze ancak uterusun ötesine geçmez. Endoservikal glandüler tutulum dahil değil
T3	III	Lokal ve/veya Bölgesel yayılım	Tümör seroza, adneks, vajina veya parametriuma invaze
T3a	IIIA	Tümör, korpus uteri veya adnekslerin serozasına invaze (direkt yayılım veya metastazla)	Tümör, korpus uteri ve/veya adnekslerin serozasına invaze (direkt yayılım veya metastazla)
T3b	IIIB	Vajinal tutulum veya parametrial tutulum (direkt yayılım veya metastazla)	Vajinal tutulum (direkt yayılım veya metastazla) veya parametrial tutulum
T4	IVA**	Tümörün mesane veya bağırsak mukozasını tutması	Tümörün mesane veya bağırsak mukozasını tutması (büllöz ödem, T4 olarak sınıflandırmak için yeterli değildir)

* Endoservikal glandüler tutulum sadece evre I olarak kabul edilmelidir.

** Büllöz ödem varlığı T4 olarak sınıflandırmak için yeterli bir kriter değildir.

TNM: Tümör(T) Lenf Nodu(N) Metastaz(M), AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi, FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, IUCC: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği.

Tablo 1.3. Bölgesel Lenf Nodları (N).

TNM	FIGO	IUCC	AJCC
Nx	-	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez	Bölgesel lenf düğümleri değerlendirilemez
No	-	Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
No(i+)	-	-	Bölgesel lenf nodunda 0.2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri
N1, N2	IIIC	Pelvik veya paraaortik lenf nodlarına metastaz*	-
N1	IIIC1	Pelvik lenf nodlarına metastaz	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı
N1mi	IIIC1	-	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 0,2 mm'den fazla ancak 2 mm'den az)
N1a	IIIC1	-	Pelvik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 2 mm'den fazla)
N2	IIIC2	Pelvik lenf nodu olsun ya da olmasın paraaortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı	Pozitif pelvik lenf düğümleri olsun veya olmasın, para-aortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı
N2mi	IIIC2	-	Pozitif pelvik lenf düğümleri olsun veya olmasın, para-aortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 0,2 mm'den fazla ancak 2 mm'den az)
N2a	IIIC2	-	Pozitif pelvik lenf düğümleri olsun veya olmasın, para-aortik lenf nodlarına bölgesel lenf nodu metastazı (çapı 2 mm'den fazla)

* Pozitif sitoloji varlığı evreyi değiştirmemekle birlikte raporda belirtilmelidir.

TNM: Tümör(T) Lenf Nodu(N) Metastaz(M), AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi, FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, IUCC: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği.

Tablo 1.4. Uzak metastaz (M).

TNM	FIGO	IUCC	AJCC
M0	-	Uzak metastaz yok	Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz var (vajina, pelvik seroza veya adneks metastazı hariç, inguinal lenf nodlarına, paraaortik veya pelvik nodları dışındaki intraabdominal lenf nodlarına metastaz olması)	Uzak metastaz (Pelvik veya para-aortik lenf nodlarına, vajinaya, uterus serozasına veya adneks metastaz hariç intraperitoneal hastalık, inguinal lenf nodlarına, akciğer, karaciğer veya kemiğe metastaz olması)

TNM: Tümör(T) Lenf Nodu(N) Metastaz(M), AJCC: Amerikan Ortak Kanser Komitesi, FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, IUCC: Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği.

Tablo 1-5. Endometrial kanserlerde evreleme.

FIGO EVRE	TNM
Evre 0	Tis, N0, M0
Evre IA	T1a, N0, M0
Evre IB	T1b, N0, M0
Evre II	T2, N0, M0
Evre IIIA	T3a, N0, M0
Evre IIIB	T3b, N0, M0
Evre IIIC	T1-T3, N1-2, M0
Evre IIIC1	T1-T3, N1, M0
Evre IIIC2	T1-T3, N2, M0
Evre IVA	T4, Herhangi bir N, M0
Evre IVB	Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1

FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, TNM: Tümör(T) Lenf Nodu(N) Metastaz(M).

1.5.9 Endometrial Kanserlerde Prognostik Faktörler

Endometrial karsinomlu vakaların patoloji raporunda belirtilmesi (81) gerekenler:

- Histerektomi tipi
- Spesmen bütünlüğü
- Tümör yerleşimi, boyutu
- Histolojik tip
- Histolojik derece
- Miyometrial invazyon
- Servikal stromal tutulum
- Lenf nodu tutulumu
- Uterin serozal tutulum
- Lenfovasküler İnvazyon (LVI) (yok, fokal ya da diffüz (≥ 5 damar tutulumu))
- Periton sıvı sitolojisi
- p53, MSH-6, PMS-2, MLH-1 ve MSH-2 immunohistokimyasal boyaların uygulanması
- Diğer organ tutulumları (tuba, over, parametrium, omentum, periton vb.)
- Evre 3, 4 ve rekürren hastalığı olanlarda ER boyanması
- İleri evre ya da rekürren seröz endometrial karsinom ya da karsinosarkomların tedavisi için HER2 (fish ya da immunohistokimyasal yöntemle) bakılması önerilir.
- Varsa, moleküler sınıflandırma verileri geleneksel patolojik tanıya entegre edilmelidir.

Yaş

Genel olarak, yaşlı kadınlar genç kadınlara göre daha kötü bir prognoza ve daha düşük sağkalıma sahiptir. İleri yaşta tanı alan vakalar daha yüksek nüks riskine sahiptir (82).

Histolojik tip

Endometrial karsinomlar 2 gruba ayrılır.

Tip I endometrial karsinomlar, endometrial karsinomların %80'ini oluşturur. Bu grup tümörler genellikle uterusu sınırlı olup daha yüksek sağkalıma sahiptirler.

Tip II endometrial karsinomlar ise endometrial karsinomların %20'sini oluşturur. Bu grup tümörler daha agresif tümörler olup erken miyometrial ve lenfovasküler invazyon ile ileri evre hastalığa ve yüksek mortalite oranlarına sahiptir.

Musinöz karsinomlar ise genellikle düşük dereceli ve minimal invaziv tümörler olup iyi bir prognoza sahiptir (83).

Histolojik derece

Histolojik derece prognoz, evre, lenf nodu metastazı ve myometrial invazyon ile ilişkilidir. Derece, tedaviye ilişkin klinik kararlarda göz önüne alınan prognostik faktörlerden biridir (83).

1999-2001 yılları arasında tedavi edilen hastalara ait FIGO yıllık raporu, hastalığın her aşaması için derece arttıkça 5 yıllık sağkalımın azaldığını göstermiştir (82).

Yapılan bir çalışmada beş yıllık sağkalım oranları derece 1 tümörü olanlarda %94, derece 2 tümörü olanlarda %84 ve derece 3 tümörü olanlarda ise %72 olarak bildirilmiştir (83).

Tümörün evresi

Kullanılan sistemden bağımsız olarak evreleme, endometrial karsinomlarda en güçlü prognostik gösterge olmaya devam etmektedir (84).

Lenfovasküler invazyon

Lenfovasküler invazyonun yaygınlığı prognostik bir faktördür. Daha fazla myometrial damarın ve tümörün invaziv alanından uzak damarların tutulumu, lenf nodu metastazını ve sağkalımı öngörmektedir. Lenfovasküler invazyon varlığı bölgesel nüks, uzak nüks ve genel sağkalım için en güçlü bağımsız prognostik faktördür (84). Lenfovasküler invazyon varlığı yüksek oranda lenf nodu metastazı ve azalmış sağkalım ile ilişkilidir. Metastatik lenf nodu bulunmayan hastalarda dahi LVİ varlığı kötü prognozla ilişkilidir (85, 86).

Myometrial invazyon

Myometriyal invazyon derinliğinin hem lenf nodu metastazı hem de genel prognozun bağımsız bir öngörücüsü olduğu tutarlı bir şekilde bulunmuştur (84). Derin myometrial invazyon, kötü sağkalım oranı ile ilişkilidir. Klinik evre I endometrioid karsinomu olan 400'den fazla hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, 5 yıllık sağkalım

oranlarının, tümör endometriuma sınırlıysa %94, tümör myometriumun üçte birindeyse %91, tümör myometriumun üçte birinden daha fazlasına invaze ise %59 olduğu bulunmuştur. Myometrial invazyon derinliği arttıkça rekürrens oranı da artmaktadır (87).

Servikal tutulum

Servikal stromal invazyon varlığı veya yokluğu patoloji raporlarında belirtilmelidir. Servikal stromal invazyon varlığı endometrial karsinomları evre II kategorisine sokmaktadır (84). 2009'dan beri servikal epitel ile sınırlı tutulum, artık FIGO evre II (önceden IIA olarak) olarak kabul edilmemektedir. Ancak bu, adjuvan tedavinin değerlendirilmesi için potansiyel bir olumsuz risk faktörüdür (88).

Servikal stromal invazyon gösteren olguların daha kötü prognoza (genel sağkalım) sahip olduğu kabul edilir (89).

EK'li hastalarda servikal stromal invazyon da nüks ile ilişkilendirilmiştir (90).

Parametrial yayılım

Evreye bağlı olarak artar. Evre II ve III tümörlerin sırasıyla %6 ve %17'si ile ilişkilidir. Varlığı, yüksek bir nüks oranı (%38) ve 5 veya daha fazla yıl içinde ölüm ile ilişkilidir (5).

Periton sıvısı

Pozitif peritoneal sitoloji artık EK evrelemesinde yer almamaktadır, ancak cerrahi prosedürün bir parçası olarak önerilmektedir. Literatürde, ekstrauterin yayılımın başka kanıtlarının yokluğunda prognostik önemi konusunda fikir birliği yoktur. Ancak peritoneal tutulum, adjuvan tedavi düşünüldüğünde olumsuz bir risk faktörü olabilir (84).

Adneksiyal tutulum

Yapılan bir çalışmada adneksiyal tutulumu olan hastalarda ayrıca pozitif peritoneal yıkama, bölgesel lenf nodu tutulumu, servikal tutulum, derin myometrial invazyon, uterin serozaya yayılma, LVİ ve metastatik hastalık insidansının yüksek olduğu kaydedilmiştir (91).

Lenf nodu metastazı

Pelvik lenf nodları, EK'da genellikle ekstrauterin lenf nodu metastazlarının en sık görüldüğü yerdir. Bu nedenle pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı sağkalımı belirlemede ana prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (92).

Pelvik veya paraaortik lenf nodu tutulumu (evre IIIC) olan hastalarda 5 yılda hastalıksız sağkalım %36'dır. Pelvik lenf nodları tutulmuşsa, paraaortik lenf nodlarının tutulum riski %50, tutulmamışsa bu oran %5'ten azdır. Makrometastatik (2 mm'den büyük) lenf nodu tutulumu olanlar, lenf nodu tutulumu olmayanlara göre daha kötü prognoza sahipken, mikrometastatik (2 mm'den küçük) lenf nodu tutulumunda ise prognostik olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır (5).

Evre I karsinomlarda lenf nodu metastazının sıklığı myometrial invazyon derinliği ile ilişkilidir. Myometriumun üçte birine invazyon varlığında lenf nodu metastaz riski %5'ken, üçte ikisinden fazlasına invazyon durumunda ise bu oran %33'tür (93).

DNA ploidi

DNA ploidi, EK'li hastalar için önemli bir prognostik faktördür. Genel olarak, DNA ploidi, diploid ve diploid olmayan (anöplid ve tetraploid birlikte) olmak üzere ikiye ayrılır (94). Anöplidi, bir hücrede anormal sayıda kromozom bulunmasıdır ve mitotik hataların bir sonucu olarak ortaya çıkar; Tüm EK'lerin %20-35'i anöpliddir. FIGO evre I-II EEK'de bu oran %23'tür (95). Nonendometrioid tümörlerin ise %55'i anöpliddir (87). Anöplid tümörlü olgular daha yüksek rekürrens oranı ile daha düşük sağkalıma sahiptir (94). Diploid tümörler genellikle sadece yüzeysel invazyonu olan düşük dereceli EK'lerdir ve anöplid karsinomlardan daha uzun sağkalım ile ilişkilidir. Evre I tümörler için hastalıksız sağkalım oranı, diploid karsinomlar için %94, anöplid karsinomlar için %64'tür (87).

Hormon reseptörleri

EK'li olguların %20'si tanı anında ileri evre hastalığa, kötü pronoza ve sınırlı tedavi seçeneklerine sahiptir. Palyatif olarak kemoterapi ve hormon tedavisi en sık uygulanan tedavilerdir. Yapılan bir çalışmada progresif hastalığa sahip, derece 1-2 EEK'li ve östrojen ile progesteronu %50'den fazla eksprese eden vakaların hormonal tedaviyle daha yüksek hastalıksız sağkalıma sahip olduğu görüldü (96).

Bcl-2

Bcl-2, programlanmış hücre ölümünü veya apoptozu inhibe eden bir proto-onkogendir. Bcl-2 protein ekspresyonu menstrüel siklus boyunca değişir. Proliferatif evrede yüksek ekspresyon sergilerken, sekretuar fazda ise ekspresyonu azalır. Adenokarsinomda azalmış ekspresyon görülürken endometrial hiperplazide yüksek Bcl-2 seviyeleri bulunur. Bcl-2 kaybı, kötü prognoz, artan invazyon derinliği, daha yüksek FIGO evresi, agresif hücre tipleri ve ayrıca daha yüksek lenf nodu metastazı olasılığı ile ilişkilendirilmiştir (87).

CerbB2

C-erbB-2 olarak da bilinen HER-2, 17. kromozomun uzun kolunda bulunan HER-2/neu geni tarafından kodlanan, tirozin kinaz aktivitesine sahip epidermal büyüme faktörü reseptör ailesinin bir üyesi olan transmembran reseptör proteindir. HER-2 normal olarak eksprese edildiğinde, normal hücre büyümesi ile sonuçlanırken aşırı ekspresyonu, anormal hücre proliferasyonuna ve hücrelerin malign transformasyonuna neden olabilir. C-erbB-2 onkogeninin aşırı ekspresyonu, EK'lerin yaklaşık %10 ila %40'ında meydana gelir ve ileri evre, yüksek derece, kötü genel sağkalım dahil olmak üzere diğer olumsuz prognostik faktörlerle ilişkilendirilmiştir (97, 98).

Proliferasyon markerları

Hücre proliferasyonunun en yaygın belirteçlerinden biri Ki-67'dir. Evre I EK'de Ki67 ekspresyonu, histolojik derece, myometrial invazyon derinliği ve nüks riski ile ilişkilidir. Düşük Ki-67 indeksine sahip çoğu EEK, olumlu bir prognoza sahipken yüksek Ki-67 indeksine sahip seröz ve berrak hücreli karsinomlar ise kötü prognozludur.

Mikrosatellit instabilitesi (MSİ)

MSİ'den sorumlu genler, MLH1, MLH6, MSH2, MSH3 ve PMS2 dahil olmak üzere DNA onarımında yer alan proteinleri kodlar. Bu genlerin mutasyonları, hücrelerin replikasyon hatalarını onarma yeteneğini değiştirir. MSİ, EK'lerin yaklaşık olarak %30'unda, özellikle endometrioid tipte bulunmuştur ve iyi prognozla ilişkilidir. Çoğu çalışma MSİ ile yaş, ırk, histolojik derece, evre veya myometrial invazyon derinliği arasında bir ilişki bulmamış olsa da mikrosatellit instabilitesi gösteren EEK'lerin 5 yıllık sağkalım oranının mikrosatellit stabil olan EEK'lere kıyasla yaklaşık %20 daha iyi olduğu bulunmuştur (87).

K-ras

K-ras mutasyonları, neoplazilerde görülen en yaygın moleküler değişikliklerden biridir. K-ras mutasyonları, EK'lerin %10-30'unda görülür. Çoğu seride, K-ras mutasyonları evre, derece, myometrial invazyon derinliği veya sağkalım ile ilişkili değildir (99).

PI3K/AKT/mTOR yolağı

PI3K/AKT/mTOR yolağı birçok kanserde gösterilmiştir. EK'ler PI3K/AKT/mTOR yolağının en yüksek değişim oranına (%80) sahip olan neoplazilerdir. Bu kademedeki değişiklikler, sırasıyla tip I EK'lerin %92'sinde ve tip II EK'lerin %60'ında bildirilmiştir. Tip I EK'de aşırı aktivasyonu, PTEN kaybı ve/veya PI3K mutasyonları gibi çeşitli moleküler mekanizmalar yoluyla gerçekleşir. Farklı olarak, tip II EK, yüksek mTOR ekspresyonu ve daha düşük PTEN kaybı oranları ile daha sık ilişkilidir. EK'lerin yeni moleküler sınıflaması bu yolağı açığa çıkarmış ve tedavide hedef haline getirmiştir (100).

Prognostik risk grupları tablo 1.6'da gösterilmiştir (81).

Tablo 1.6. Prognostik risk gruplarının tanımı.

Risk Grubu	Moleküler Sınıflaması Bilinmeyen	Moleküler Sınıflaması Bilinen**
Düşük	- Evre IA endometrioid düşük grade*+LVİ yok ya da fokal	-Evre I-II POLE mutasyonlu endometrial karsinom, rezidüel hastalık yok - Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli* + LVİ yok veya fokal
Orta	- Evre IB endometrioid düşük grade*+LVİ yok ya da fokal -Evre IA endometrioid yüksek grade*+LVİ yok ya da fokal - Evre IA non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst) myometrial invazyonu olmayan	- Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli* + LVİ yok veya fokal - Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yüksek dereceli* + LVİ yok veya fokal - Evre IA p53abn ve/veya non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinom, karsinosarkom, karışık) myometrial invazyon yok
Orta-Yüksek	- Evre I endometrioid+ LVİ varlığı, invazyon derecesi ve derinliği ne olursa olsun - Evre IB endometrioid yüksek grade*+LVİ +/- - Evre 2	- Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom + LVİ var invazyon derecesi ve derinliği ne olursa olsun - Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom yüksek dereceli* LVİ +/- - Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	- Evre III-IVA rezidüel hastalığı olmayan - Evre I-IVA non-endometrioid (seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinom, Karsinosarkom, mikst) + myometrial invazyon ve rezidüel hastalık olmaksızın	- Evre III-IVA MMRd/NSMP endometrioid karsinom Rezidüel hastalığı olmayan - Evre I-IVA p53abn miyometriyal invazyonlu endometriyal karsinom, rezidüel hastalık yok - Evre I-IVA NSMP/MMRd seröz, farklılaşmamış karsinom, myometrial invazyonlu karsinosarkom, rezidüel hastalık yok
İleri metastatik	- Evre III-IVA Rezidüel hastalığı olan - Evre IVB	- Herhangi bir moleküler tipte rezidüel hastalığı olan Evre III-IVA - Herhangi bir moleküler tipte Evre IVB

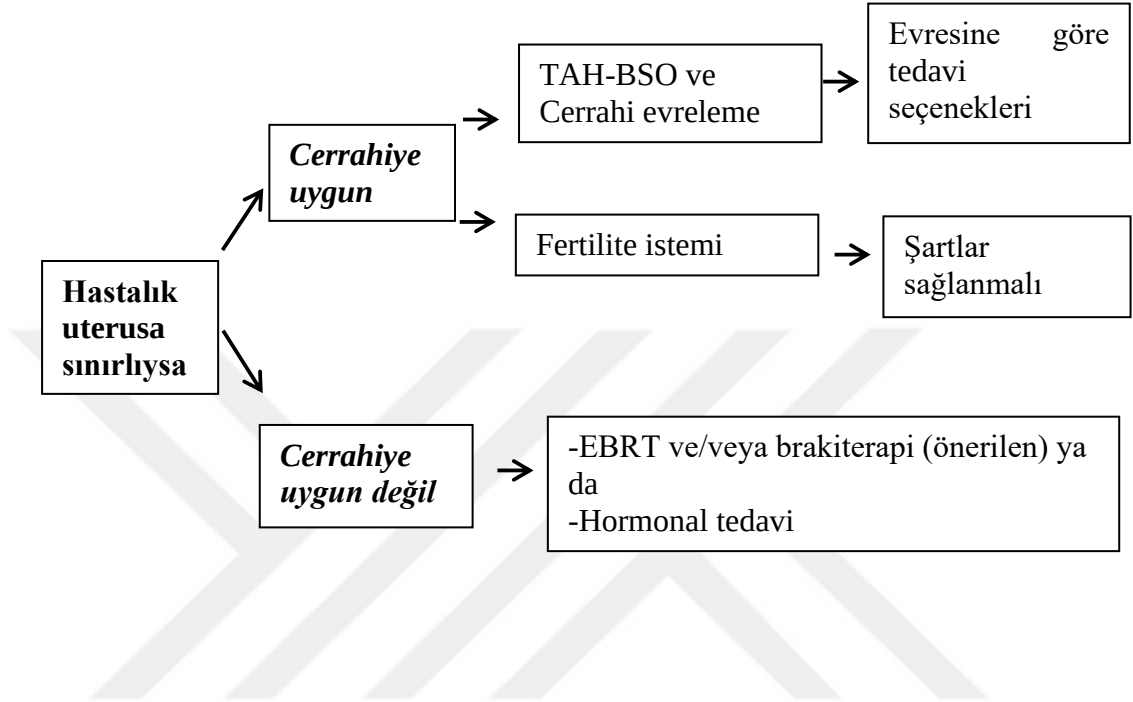
* İkili FIGO derecelendirmesine göre grade 1 ve 2 karsinomlar düşük dereceli ve grade 3 karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir.

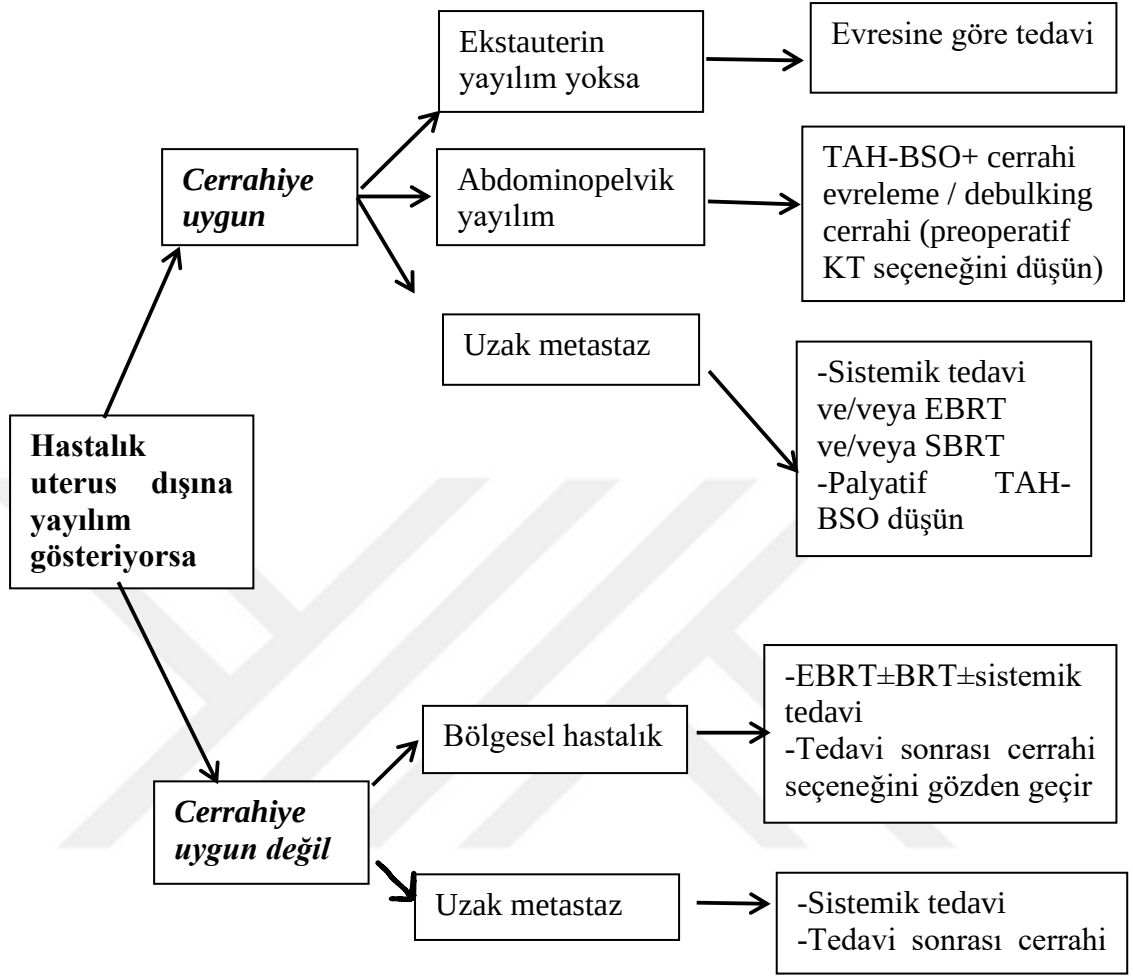
** Evre III-IVA POLEmut endometrial karsinom ve myometrial invazyonu olan evre I-IVA MMRd veya NSMP berrak hücreli karsinom için, moleküler sınıflandırmada bu hastaları prognostik bir risk grubuna ayırmak için yeterli veri mevcut değildir.

LVİ: lenfovasküler invazyon; NSMP: spesifik olmayan moleküler profil; MMRd: mikrosatellit unstable; p53 abn: p53 anormal; POLEmut: polimeraz mutasyonlu.

1.5.10 Endometrial Kanserlerde Tedavi

EEK'deki tedavi basamakları aşağıdaki diagramda gösterilmiştir (101).



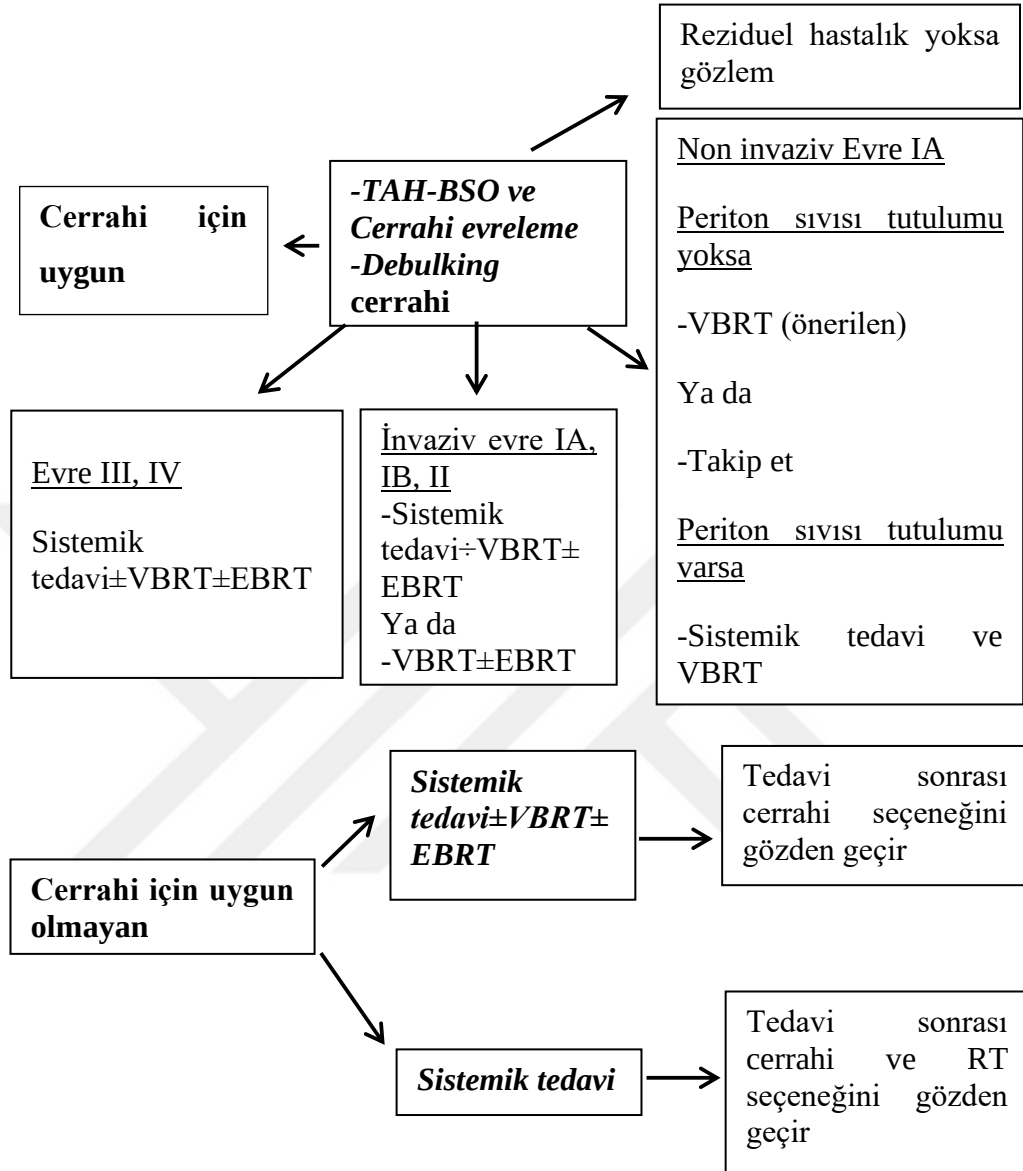


Tablo 1.7. EEK’de NCCN (Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı) 2021 kılavuzuna göre önerilen tedavi basamakları.

FIGO evresi	Histolojik derece	Adjuvan tedavi
IA	G1, G2	-Gözlem önerilir. -LVİ ve/veya hasta yaşı ≥ 60 ise VBRT düşünülmeli*
	G3	-VBRT önerilir. Ya da -Eğer myometriyal invazyon yoksa gözlem düşünülebilir. Ya da - ≥ 70 yaş ya da LVİ varlığı mevcutsa EBRT’yi düşünün.
IB	G1	-VBRT önerilir. Ya da -LVİ yok ve hasta yaşı ≤ 60 ise gözlem düşünülebilir.
	G2	-VBRT önerilir. Ya da - ≥ 60 ise ve/veya LVİ varsa EBRT’yi düşünün. Ya da - < 60 yaş ve LVİ yoksa gözlem düşünülebilir.
	G3	RT (EBRT ve/veya VBRT) $\pm$ sistemik tedavi
2	G1-G3	EBRT (önerilir) ve/veya VBRT $\pm$ sistemik tedavi
3 ve 4	G1-G3	Sistemik tedavi $\pm$ EBRT $\pm$ VBRT

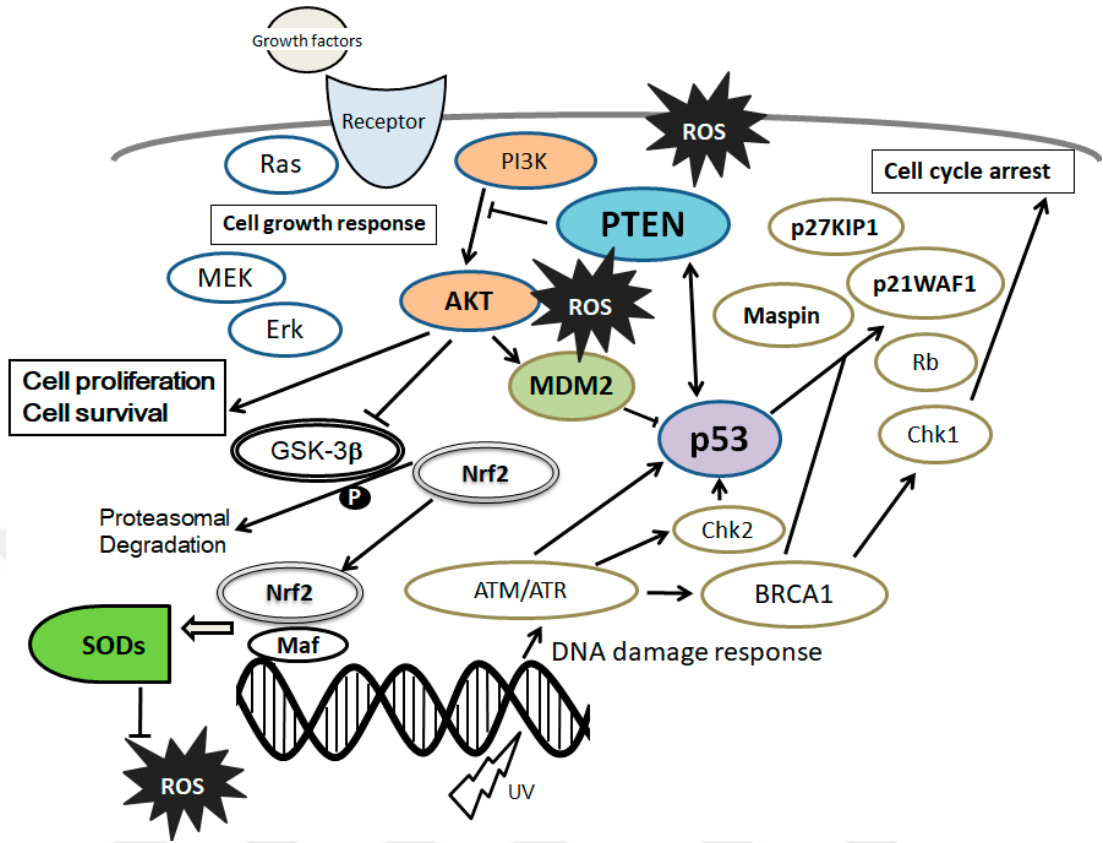
FIGO: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu, RT: Radyoterapi, EBRT: Eksternal Beam Radyoterapi, VBRT: Vajinal Brakiterapi

Seröz Karsinom NCCN 2021 kılavuzuna göre önerilen tedavi basamakları aşağıdaki diagramda gösterilmiştir (101).



1.5.11 PTEN, p53 ve MDM2

PTEN (Fosfataz Tensin Homoloğu) 10. kromozom üzerinde bulunan tümör supresör gendir (102). PTEN hem lipid hem de peptit substratlarını tanıyan çift özgülükte bir fosfatazdır (103). Birçok kanserde sıklıkla mutasyona uğramış ya da kaybı söz konusudur. PTEN, PI3K/AKT/mTOR yolağı aracılığıyla hücre ölümü ve çoğalması da dahil olmak üzere bir dizi hücrel süreci düzenleyen tümör baskılayıcı proteindir (104). PTEN geni erken büyüme ilişkili transkripsiyon faktörü 1, PPAR gama, ATF 2 ve p53 tarafından aktive edilirken, TGF-Beta, NF-KB ve Jun tarafından negatif olarak regüle edilir. PTEN, fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfatı (PIP3) fosfatidilinositol 4,5-bifosfata (PIP2) dönüştürerek PI3K/AKT sinyalinin aktivitesini negatif olarak düzenler. Aktive edilmiş AKT, tümü kritik tümör gelişiminde önemli olan hücre sağkalımı, hücre döngüsü, hücre proliferasyonu ve hücre migrasyonundaki görevli hedef proteinleri fosforile eder (şekil) (102). PTEN'in, p53 ile fiziksel olarak etkileşime girdiği ve p53'ün bir kısmını p53-MDM2 kompleksinden çıkararak bozulmasını önlediği gösterilmiştir. PTEN p53 kompleksi ayrıca p53 DNA bağlanmasını ve transkripsiyonel aktiviteyi de artırır. Ek olarak, PTEN, MDM2'nin fosforilasyonundan ve nükleer translokasyonundan sorumlu anahtar bir kinaz olan fonksiyonunu artırır (103).

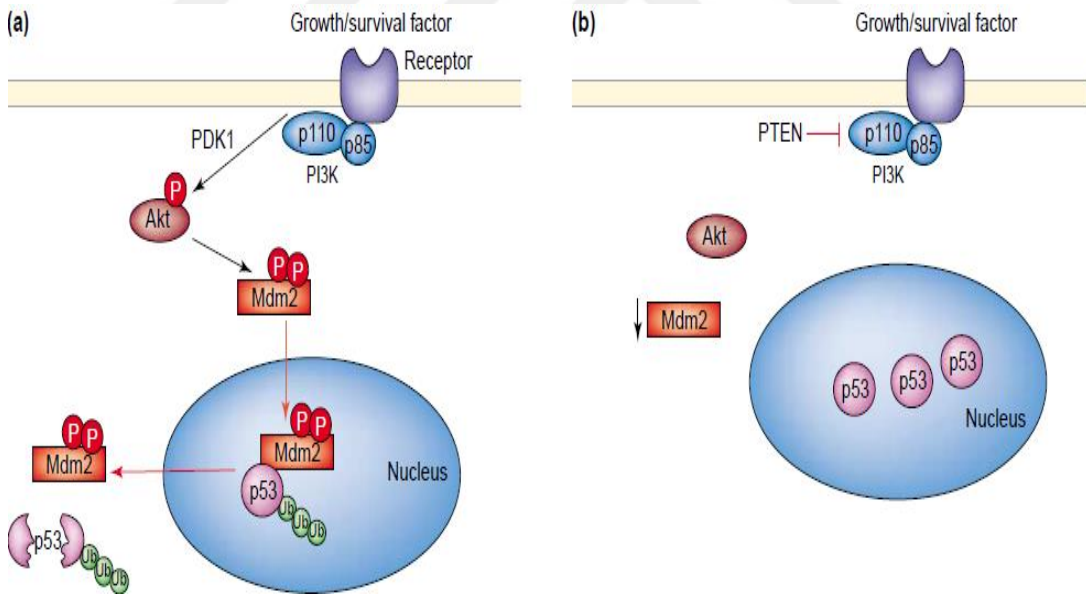


Şekil 1.3. PTEN ve p53 dahil olmak üzere önerilen bütünleştirici tümör baskılayıcı sinyal modeli.

MDM2, tümöröenezisi kontrol eden bir onkoproteindir. mRNA seviyesi, oksidatif stres gibi DNA hasarına yanıt olarak p53 tarafından transkripsiyonel olarak düzenlenir (105). MDM2, sitoplazmada lokalize olduğunda, ubiquitini p53'e ve kendisine bağlayan, böylece proteazomal bozunma için her iki proteini de hedefleyen bir ubiquitin ligazdır (106). MDM2 proteini ve hücredeki lokalizasyonu, AKT tarafından kontrol edilir. PTEN, MDM2'nin çekirdekteki translokasyonunu destekleyen PI3K/AKT sinyali ile MDM2 transkripsiyonunu inhibe eder. PTEN kaybı olan hücrelerde, MDM2 promotör aktivitesi belirginleşir ve bu da artan MDM2 ekspresyonu ile sonuçlanır. Ayrıca, PTEN, p53'ten bağımsız olarak lipid fosfataz aktivitesi aracılığıyla MDM2 promotör aktivitesini kontrol eder. MDM2, p53'ün kilit düzenleyicisidir. Transkripsiyonel aktivitesini bloke ederek, nükleer p53 proteininin sitoplazmaya salınımını ve/veya p53 proteininin bozulmasını teşvik ederek p53 proteininin aktivitesini düzenler (Şekil 1.3.) (105). PTEN, MDM2 transkripsiyonunu ve p53 bağlama aktivitesini inhibe ederek p53 seviyesini ve aktivitesini artırır (102). PTEN, MDM2'nin çekirdeğe hareketini engeller, böylece onu p53'ten ayırır. MDM2,

Retinoblastomun (Rb) büyüme düzenleyici işlevine bağlanır ve onu engeller. Ayrıca, bir Rb-MDM2 kompleksi p53'ü bağlar ve p53'ü MDM2 aracılı bozulmadan korurken, p53'ün apoptotik işlevini korur (105).

Normal hücrelerde kısa ömürlü bir protein olan p53, kısmen hücre döngüsü kontrolü, DNA onarımı, yaşlanma, anjiyogenez ve apoptoz ile ilgili genlerin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla memeli hücrelerinin strese ve hasara tepkisini düzenlemede önemli bir rol oynar (106). Bu süreçlerin herhangi birinin bozulması, hücrelerin normal büyüme kısıtlamalarından kaçmasına izin vererek kanser gelişimine neden olur. P53 proteini, hücre döngüsü durması veya apoptoz için gerekli olan gen ürünlerini pozitif regüle eden, stresle aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. P53'ün protein seviyeleri ve transkripsiyonel aktivitesi MDM2 tarafından düzenlenir (105). P53 mutasyonu, insan neoplazmalarında en sık saptanan somatik gen değişikliklerini oluşturur (107).



Şekil 1.4. Hücre içi p53 ile MDM2 ilişkisi.

MDM2'nin Akt tarafından fosforilasyonu, MDM2'nin nükleer translokasyonu ile MDM2'nin p53'e bağlanmasını regüle eder. MDM2, ubiquitini p53'e bağlar ve p53'ü proteazom tarafından parçalanmak için hedef haline getirir (Şekil 1.4 a). PTEN, PI3K/AKT sinyalini inhibe eder. PI3K/AKT sinyal yolunun PTEN tarafından bloke edilmesi, MDM2'nin sitoplazmada bozulmasına neden olur. PTEN, p53'ü MDM2'den

korur ve hücrelerin hasara veya mutasyona apoptotik bir yanıt vermesini sağlar (Şekil 1.4 b) (105).



2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 18.11.2020 tarihli, 2020/22 numaralı Yerel Etik Kurul Toplantısı'nda görüşülmüş olup, kurulun 2020/512 sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Çalışmamıza 2009-2021 yılları arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalına, Total Abdominal Histerektomi + Bilateral Salpingooferektomi (TAH+BSO) ve/veya bölgesel lenfadenektomi sonrasında gelen materyallerden endometrioid veya seröz tip endometrial karsinom tanısı almış toplamda 120 olgu dahil edilmiştir. Bu olguların 90 tanesini Endometrioid Tip Adenokarsinomlar, 30 tanesini ise Seröz Tip Endometrial Karsinomlar oluşturmaktadır. Endometrioid tip adenokarsinom olguları derece 1, 2 ve 3 tümörlerden oluşmakta olup her grup 30 hasta içermektedir.

Hastalara ait klinik bilgiler (tanı anındaki yaşı, tedavisi, nüks varlığı, progresyonsuz sağkalım süresi ve genel sağkalım süresi) hastane enlil sistemi ile hasta dosyalarından elde edilmiştir.

Hastalara ait arşivimizde bulunan preperatlar patoloji raporları eşliğinde incelenmiştir. Olguların tanısı, histolojik derecesi, myometrium invazyonu, serviks invazyonu, LVİ durumu, metastatik lenf nodu varlığı, toplam lenf nodu sayısı, periton sıvısında tümör varlığı ve tümör evresi yeniden değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda olguları değerlendirdiğimiz parametrelerin tanımı ve bu parametrelerin gruplandırılması aşağıda belirtilmiştir.

Yaş: Hastanın tanı anındaki yaşı esas alınmış olup 60 yaş ve altı ile 60 yaş üzeri olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır (108).

Histolojik alt tip: Olgularda histolojik tip tayini, mevcut Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 kriterlerine göre yapılmıştır. Endometrioid ve seröz endometrial karsinomlar olmak üzere iki kategoride incelemeye alınmıştır.

Derece: Endometrioid tipteki endometrial karsinomların derecelendirmeleri FIGO derecelendirme sistemine göre yapılmış olup derece 1, 2 ve 3 olarak belirlenmiştir. FIGO derecelendirme sistemine göre derece 1 ve derece 2 tümörler düşük dereceli, derece 3 tümörler ise yüksek dereceli tümörler olarak sınıflandırılmıştır.

Tümör Çapı: Tümör boyutu ilgili patoloji raporlarından elde edilmiştir.

Myometrial İnvazyon: Olgulardaki myometrium invazyonu, %50'den azına invaze ya da %50 ve daha fazlasına invaze tümörler olarak iki grupta incelenmiştir.

Serviks stromal invazyonu: Olgulardaki serviks stromal invazyonunun olup olmama durumuna göre iki grup belirlenmiştir.

LVİ: Olgularda LVİ varlığı değerlendirilmiş olup var ve yok olmak üzere iki grupta incelenmiştir.

Lenf nodu metastazı: Olgularda lenf nodlarındaki metastaz durumu değerlendirilmiş olup metastaz var ve yok şeklinde iki grup halinde incelenmiştir.

Tutulan lenf nodu bölgesi: Paraaortik ve pelvik lenf nodlarında metastaz varlığı şeklinde iki grup halinde incelenmiştir.

Total diseke edilen lenf nodu sayısı: Olgulardaki total diseke edilen lenf nodu sayısı ilgili patoloji raporundan elde edilmiştir.

Evre: Olgular DSÖ 2019 TNM ve FIGO evreleme sistemine göre değerlendirilmiş olup evre IA, IB, II, IIIA, IIIB, IIIC1, IIIC2, IVA ve IVB olmak üzere gruplandırılmıştır. Analizlerde evre 1, 2, 3 ve 4 şeklinde gruplandırma yapılmıştır.

Prognostik risk grupları: Olgular, Uluslararası Jinekolojik Patologlar Derneği (ISGyP) kılavuzunun önerdiği prognostik risk gruplarına göre düşük, orta, orta-yüksek, yüksek ve ileri metastatik olmak üzere 5 grupta incelenmiştir.

Tedavi: Olgular, adjuvan tedavi alıp almamasına göre iki grupta incelenmiştir.

Periton sıvısı: Olgular, periton sıvısında tümör infiltrasyonun olup olmamasına göre iki grupta incelenmiştir.

Sağkalım: Olgular yaşıyıp yaşamadıklarına göre iki grupta incelenmiştir.

Nüks: Olgular, nüksün gerçekleşip gerçekleşmemesine göre iki grupta incelenmiştir.

Genel sağkalım süresi: Yaşayan hastalarda operasyon tarihi ile son sistem kontrol tarihi olan 01.09.2021 arasındaki geçen süre ay cinsinden hesaplanmıştır. Ölen hastalarda ise ameliyat tarihi ve ölüm tarihi arasındaki geçen sürenin ay cinsinden hesabı yapılmıştır.

Progresyonsuz (hastaliksız) sağkalım: Hastada nüks gelişmiş ise progresyon tarihi ile operasyon tarihi arasındaki geçen süre ay cinsinden hesaplanmıştır. Nüks gelişmeyen hastalarda ise progresyonsuz sağkalım süresi genel sağkalım süresi ile aynıdır.

Morfolojik değerlendirme: Anormal p53 boyanmasını tahmin etmek için birtakım morfolojik özellikler değerlendirilmiştir (109).

- **Kromatin:** kromatin veziküler, açık/soluk, ince ve hiperkromatik olarak 4 grupta incelenmiştir.
- **Tümörü infiltre eden lenfositler (TİL):** Olgular, TİL varlığı (hafif, orta ve belirgin) ve yokluğu olmak üzere 4 grupta incelenmiştir.
- **Atipik mitoz:** Olgularda atipik mitozun olup olmasına göre 2 grupta incelenmiştir.
- **Mitoz sayısı:** Olgularda 10 büyük büyütme alanındaki (BBA) mitoz sayısı Olympus CX23 mikroskobu ile belirlenmiştir.
- **Pleomorfizm:** Olgular, peomorfizm olup olmasına göre iki grupta incelenmiştir.
- **Skumöz hücre diferansiyasyonu:** Olgular, skumöz diferansiyasyon gösterip göstermemesine göre iki grupta incelenmiştir.
- **Tümör dev hücresi:** Olgular, tümör dev hücresi görülüp görülmemesine göre iki grupta incelenmiştir.
- **Nükleol belirginliği:** Olgular, nükleol belirginliği olup olmasına göre iki grupta incelenmiştir.
- **Kırmızı nükleol varlığı:** Olgular, kırmızı nükleol varlığının olup olmasına göre iki grupta incelenmiştir.

İmmunohistokimyasal değerlendirme:

p53: p53 boyanması Normal/Wild tip ile Anormal/Mutant tip olarak değerlendirilir. Normal/Wild tipte tümör hücrelerinde heterojen boyanma görülür. Anormal/Mutant tipte ise 3 farklı boyanma paterni mevcuttur. Bunlardan ilki p53' ün tümör hücrelerinin %80 inden fazlasında kuvvetli ve diffüz nükleer boyanmanın görüldüğü aşırı ekspresyon paternidir. Bir diğer patern ise tümör hücrelerinde hiç boyanmanın görülmediği null paternidir. Bu patern değerlendirilirken internal kontrolün olması şarttır. Son patern ise tümör hücrelerinde sitoplazmik boyanmanın görüldüğü paternidir. Bu paternde ise nükleer boyanmanın sitoplazma ile aynı şiddette

ya da daha az şiddette olması gereklidir. Nükleer boyanma, sitoplazmaya göre daha şiddetli boyanır ise bu sitoplazmik patern olarak kabul edilemez. Bu boyanma paternlerinin yanı sıra normal paternin bir ya da daha fazla anormal paternle birlikte bulunmasına ise subklonal boyanma paterni denir. Subklonal boyanma için eşik değer anormal boyanma paterni gösteren en az 12 hücreden oluşan bir topluluğunun bulunmasıdır (109-111).

Biz de olguları bu bilgiler ışığında Normal/Wild ve Anormal/Mutant tip olarak iki grupta inceledik.

PTEN: PTEN immunohistokimyasal boyanması değerlendirilirken stroma ile karşılaştırma yapıldı. Tümörde boyanma görülmediyse skor 0, stromaya göre az, hafif kahverengide boyanma skor 1 (+), stromadan daha az yoğunlukta, orta şiddette kahverengi boyanma skor 2 (++), stroma ile aynı ya da daha şiddetli boyanma ise skor 3 (+++) olarak değerlendirildi (112).

MDM2: MDM2 değerlendirilmesinde, boyanma görülen vakaların, en yoğun boyandığı 1 BBA'nın (laboratuvarımızda bulunan Zeiss Imager.D1 marka mikroskopa bağlı bulunan AxioCam MRc5 marka fotoğraf makinesi ile) fotoğrafı çekilerek pozitif hücre sayısı, toplam tümör hücre sayısı ve pozitif boyanma oranı belirlendi. %10 ve üzeri boyanma pozitif ekspresyon; %10'un altında boyanma ise negatif ekspresyon olarak kabul edildi (107, 113). Uygulanan immunohistokimyasal boyaların özellikleri tablo 2.1 de verilmiştir.

Tablo 2.1. p53, MDM2 ve PTEN antikorlarının özellikleri.

	p53	MDM2	PTEN
Antikor özelliği	Dako-MC0219	Dako-MC0548	Dako- MC0356
Klonalite	Monoklonal	Monoklonal	Monoklonal
İzotip	IgG2b/k	IgG1k	IgG2a, kappa
Klon	DO7	SMP14	6H2.1
Konak	Fare	Fare	Fare
Kontrol dokusu	Kolon karsinomu	Meme karsinomu Liposarkom	Normal meme ve prostat dokusu
Boyanma yeri	Nükleus	Nükleus	Nükleus/sitoplazma
Dilüsyon	1:100- 1:500	Kullanıma hazır	Kullanıma hazır
İnkübasyon süresi	30-60 dk	30-60 dk	30-60 dk

İstatistiksel analiz

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı kullanarak analiz edilmiştir. Değişkenler, frekans “n”, yüzde “%”, aritmetik ortalama, standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlendi. Kategorik veriler Ki-Kare testi ile karşılaştırıldı. Çok gözlü tablolarda %20’den fazla hücrede beklenen değer 5’ten küçük olduğu durumlarda Fisher’s exact testi kullanıldı. Sürekli verilerin normal dağılıma uygunlukları q-q plot, skewness ve kurtosis ile değerlendirildi. Boyanma durumuna etki eden faktörleri tahmin etmede Binary Lojistik Regresyon Analizi kullanıldı. Hastaların sağkalım durumlarını incelemek için tekli ve çoklu Cox orantısal hazard modeli kullanıldı ve yaşam zamanı eğrilerini incelemek için Kaplan-Meier metodu kullanıldı. Bütün analiz sonuçları için anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olduğu durumlar kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmada yer alan 120 hastadan elde edilen verilerinin tanımlayıcı istatistikleri ve hipotez testleri ile kıyaslanmaları bu bölümde sunulmuştur.

Tablo 3.1. Hastaların demografik özellikleri ile tümöre ait patolojik bulgular.

Tanı Yaşı (Yıl), ortalama ± SS (min- maks)	60,18±11,46 (25,0-87,0)	
İzlem Süresi (Ay), ortalama ± SS (min- maks)	66,0±46,6 (1,0-140,0)	
Sağkalım n (%)	Sağ	87(72,5)
	Ölü	33(27,5)
Histolojik Tip, n (%)	Endometrioid	90(75,0)
	Seröz	30(25,0)
Evre, n (%)	Evre 1	68(56,7)
	1A	47(39,2)
	1B	20(16,7)
	Evre 2	9(7,5)
	Evre 3	28(23,3)
	3A	3(2,5)
	3C1	11(9,2)
	3C2	15(12,5)
	Evre 4	15(12,5)
	4B	15(12,5)
Derece, n (%)	1	30(25,0)
	2	30(25,0)
	3	60(50,0)
Risk_Grubu, n (%)	Düşük	29(24,2)
	Orta	21(17,5)
	Orta Yüksek	15(12,5)
	Yüksek	40(33,3)
	İleri Metastatik	15(12,5)
Adjuvan Tedavi, n (%)	Yok	31(25,8)
	Var	89(74,2)
Lenfovasküler İnvazyon, n (%)	Yok	89(74,2)
	Var	31(25,8)
Serviks İnvazyonu, n (%)	Yok	83(69,2)
	Var	37(30,8)
Periton Sıvısı Tutulumu, n (%)	Yok	98(83,1)
	Var	20(16,9)
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu n (%)	Yok	87(73,7)
	Var	31(26,3)

Tablo 3-1 (Devam). Hastaların demografik özellikleri ile tümöre ait patolojik bulgular.

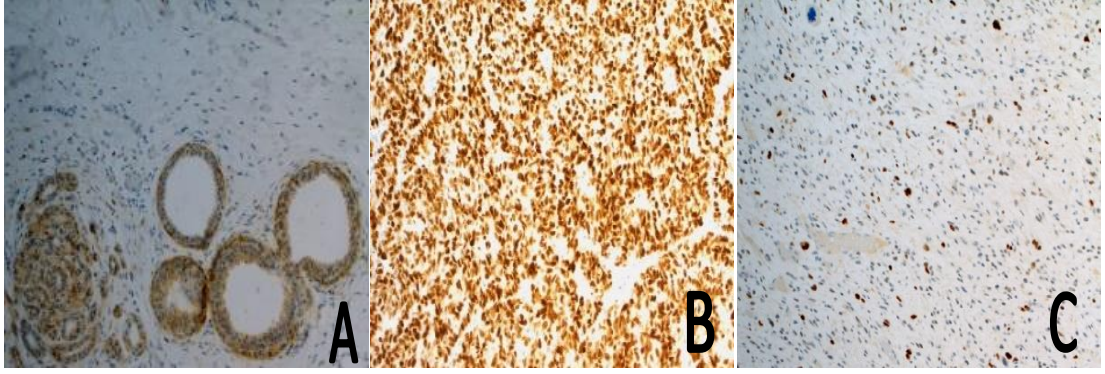
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu, n (%)	Yok	96(81,4)
	Var	22(18,6)
Myometrium İnvazyonu n (%)	<1/2	65(54,2)
	≥1/2	55(45,8)
Boyut, Ortalama ± SS (min- maks)	4,8 ±2,1 (0,5-11,0)	
Toplam Hasta Sayısı n (%)	120(100)	

Çalışmada yer alan hastaların demografik özellikleri ve hastalıklarının patolojik bulguları Tablo 3.1’de verildi. Çalışmada yer alan 120 hastanın yaş ortalaması 60,18±11,46 (25,0-87,0) idi. Olguların %75’ini (n=90) EEK, %25’ini (n=30) SK tanılı hastalar oluşturmakta idi. Hastaların %25’i (n=30) derece 1; %25’i (n=30) derece 2; %50’si (n=60) ise derece 3 idi. Evre 1’de 69 (%56,7); evre 2’de 9 (%7,5); evre 3’te 28 (%23,3); evre 4’te 15 (%12,5) hasta mevcut idi. Düşük risk grubunda 29 (%24,2); orta risk grubunda 21 (%17,5); orta-yüksek risk grubunda 15 (%12,5); yüksek risk grubunda 40 (%33,3); ileri metastatik risk grubunda ise 15 (%12,5) hasta bulunmakta idi. 89 (%74,2) hasta adjuvan tedavi alırken 31 (%25,8) hasta adjuvan tedavi almamıştı. Hastaların ortalama takip süresi 66,0±46,6 (1,0-140,0) ay idi. Takip süresinin sonunda çalışmada yer alan hastaların %72,5’i (n=87) sağ, %27,5’i (n=33) ölü idi. Tümör boyutu ortalama 4,8 ±2,1 (0,5-11,0) cm idi. Hastaların 65’inde (%54,2) myometriyumun yarısından azına; 55’inde (%45,8) yarısı ve/veya yarısından fazlasına invazyon mevcut idi. Serviks invazyonu 37 (%30,8) hastada mevcut olup 83 (%69,2) hastada görülmedi. LVİ 31 (%25,8) hastada mevcut iken 89 (%74,2) hastada görülmedi. Pelvik lenf nodu metastazı 31 (%26,3) hastada mevcut iken 87 (%73,7) hastada görülmedi. Paraaortik lenf nodu metastazı 22 (%18,6) hastada mevcut iken 96 (%81,4) hastada görülmedi. Periton sıvısı tulumu 20 (%16,9) hastada mevcut iken 98 (%83,1) hastada görülmedi.

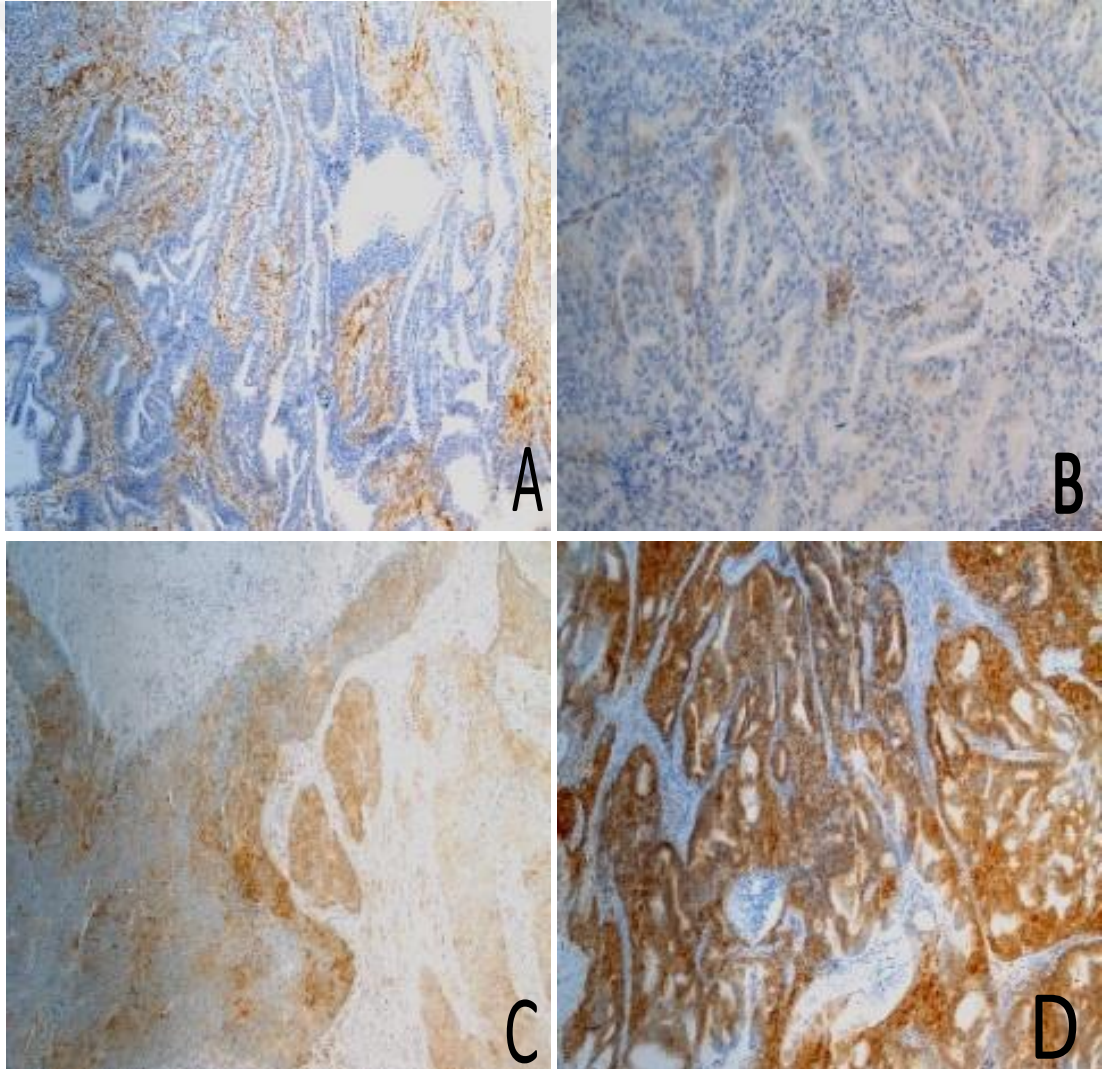
Tablo 3.2. Olguların p53, PTEN ve MDM2 ile boyanma durumu.

	Boyanma durumu	Hastalar (n=120)	
P53	Normal/Wild Tip	75	62,5
	Anormal/Mutant Tip	45	37,5
	Anormal/Mutant/Overekspresyon	23	19,2
	Anormal/Mutant/ Null	10	8,3
	Anormal/Mutant/Sitoplazmik	5	4,2
	Subklonal	7	5,8
PTEN	Negatif	61	50,8
	Pozitif	59	49,2
MDM2	Negatif	89	74,2
	Pozitif	31	25,8

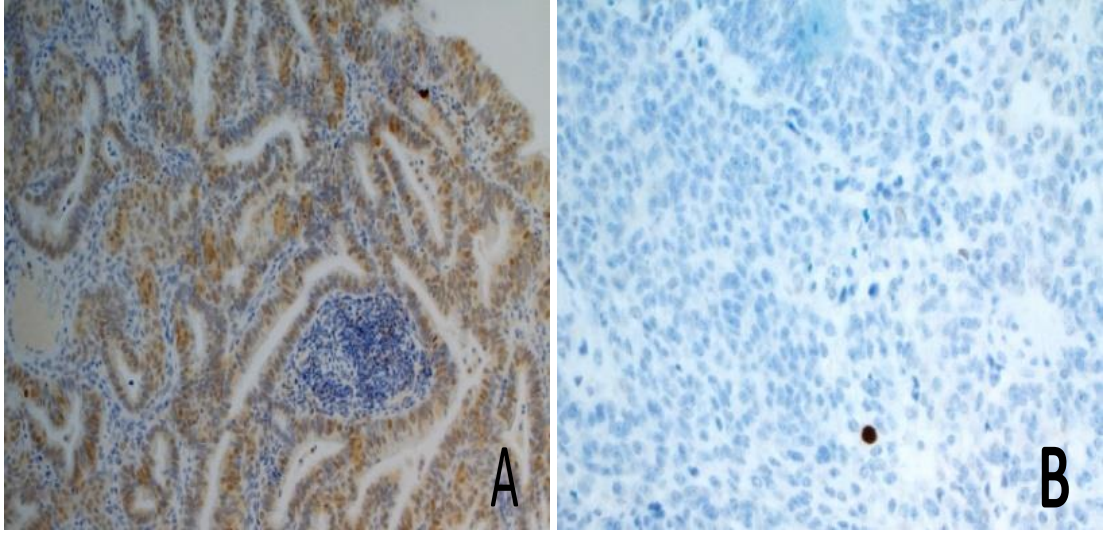
Hastalara ait p53, PTEN ve MDM2 boyanma durumları Tablo 3.2’de verildi. Yapılan p53 boyanmasında Normal/Wild tipte boyanan 75 (%62,5); Anormal/Mutant tipte boyanan 45(%37,5); subklonal tipte boyanan ise 7 hasta (%5,8) mevcuttu. Anormal/mutant tipte boyanan hastaların 23 ‘ü (19,2) overekspresyon, 10 ‘u (8,3) null, 5 ‘i (4,2) ise sitoplazmik boyanma paternine sahip idi. Yapılan PTEN boyamasında hastaların 59’u (%49,2) pozitif; 61’i (%50,8) negatif idi. Yapılan MDM2 boyamasında hastaların 31’i (%25,8) pozitif; 89’u (%74,2) negatif idi.



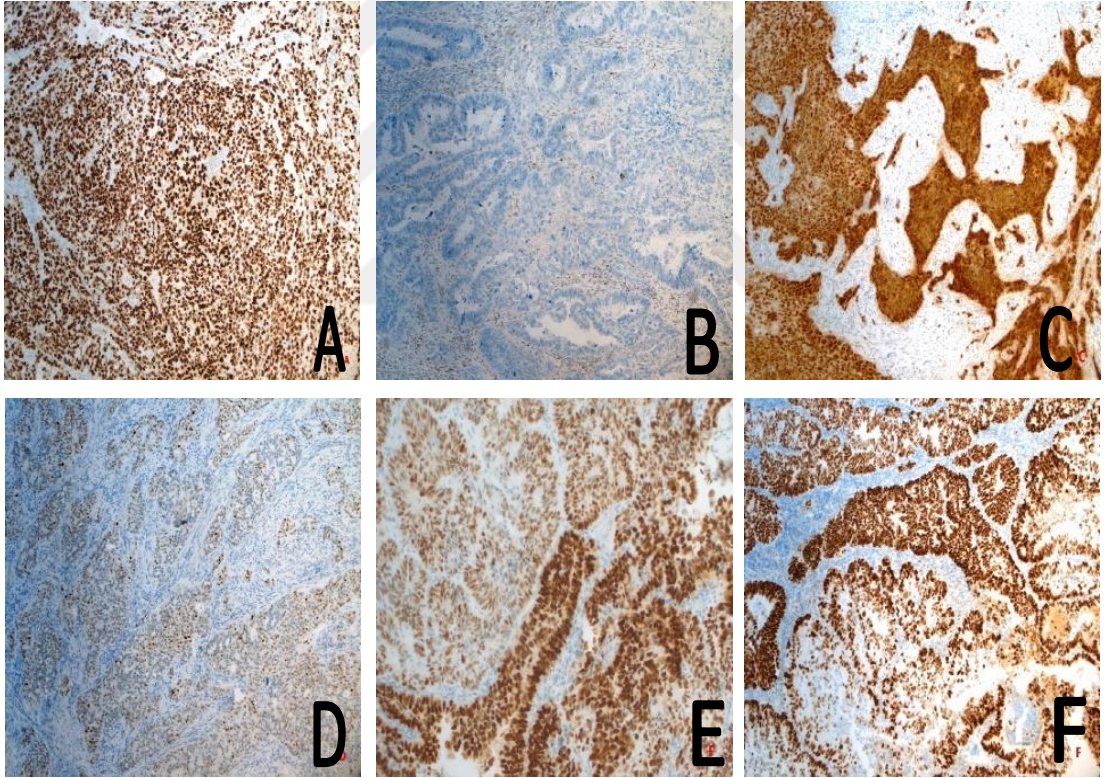
Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan kontrol dokuları. A: PTEN kontrolü (meme dokusu). B: p53 kontrolü (Seröz Karsinom). C: MDM2 kontrolü (Liposarkom)



Şekil 3.2. PTEN'in immunohistokimyasal değerlendirilmesi. A: skor 0. B: skor 1 (+). C: skor 2 (++). D: skor 3 (+++).



Şekil 3.3. MDM2'nin immunohistokimyasal değerlendirilmesi. A: MDM2 pozitif ekspresyon. B: MDM2 negatif ekspresyon.



Şekil 3.4 p53'ün immunohistokimyasal değerlendirilmesi. A: p53 Anormal/Mutant tip aşırı ekspresyon paterni. B: p53 Anormal/Mutant tip null paterni. C: p53 Anormal/Mutant tip sitoplazmik patern. D: p53 Normal/Wild tip. E ve F: p53 subklonal boyanma paterni.

Tablo 3.3. p53 ekspresyonunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi.

			p53		X ²	p*
			N/W	A/M		
Yaş Grubu	60 yaş ve altı	n (%)	45(76,3)	14(23,7)	9,391	0,002
	60 yaş üstü	n (%)	30(49,2)	31(50,8)		
Histolojik Tip	EEK	n (%)	71(78,9)	19(21,1)	41,256	<0,001
	SK	n (%)	4(13,3)	26(86,7)		
Derece	Derece 1 EEK	n (%)	29(96,7)a	1(3,3)a	51,876	<0,001
	Derece 2 EEK	n (%)	25(83,3) a, b	5(16,7) a,b		
	Derece 3 EEK	n (%)	17(56,7) b	13(43,3) b		
	SK	n (%)	4(13,3)c	26(86,7)c		
Risk Grubu	Düşük	n (%)	27(93,1)a	2(6,9)a	28,454	<0,001
	Orta	n (%)	15(71,4) a,b	6(28,6) a,b		
	Orta-Yüksek	n (%)	11(73,3) a,b	4(26,7) a,b		
	Yüksek	n (%)	19(47,5) b,c	21(52,5) b,c		
	İleri Metastatik	n (%)	3(20,0)c	12(80,0)c		
Evre	1	n (%)	49(72,1)a	19(27,9)a	15,45	0,002
	2	n (%)	7(77,8)a	2(22,2)a		
	3	n (%)	16(57,1) a,b	12(42,9) a,b		
	4	n (%)	3(20,0) b	12(80,0) b		
Sağkalım	Sağ	n (%)	59(67,8)	28(32,2)	3,815	0,051
	Ölü	n (%)	16(48,5)	17(51,5)		
Nüks	Yok	n (%)	72(64,3)	40(35,7)	2,286	0,131
	Var	n (%)	3(37,5)	5(62,5)		
Adjuvan Tedavi	Yok	n (%)	25(80,6)	6(19,4)	5,872	0,015
	Var	n (%)	50(56,2)	39(43,8)		
LVI	Yok	n (%)	59(66,3)	30(33,7)	2,114	0,146
	Var	n (%)	16(51,6)	15(48,4)		
Serviks İnvazyonu	Yok	n (%)	54(65,1)	29(34,9)	0,753	0,386
	Var	n (%)	21(56,8)	16(43,2)		
Periton Sıvısı	Yok	n (%)	67(68,4)	31(31,6)	10,364	0,002
Tutulumu	Var	n (%)	6(30,0)	14(70,0)		
Pelvik lenf	Yok	n (%)	56(64,4)	31(35,6)	0,88	0,348
nodu tutulumu	Var	n (%)	17(54,8)	14(45,2)		
Paraaortik Lenf Nodu	Yok	n (%)	62(64,6)	34(35,4)	1,613	0,204
Tutulumu	Var	n (%)	11(50,0)	11(50,0)		
Myometrium	<1/2	n (%)	41(63,1)	24(36,9)	0,02	0,887
İnvazyonu	≥1/2	n (%)	34(61,8)	21(38,2)		

*Ki-Kare Testi

p53 ekspresyonunun hastaların yaş grubu ve tümörlerin histolojik tipi, derece, risk grubu, evre, sağkalım, nüks, adjuvan tedavi, LVI, serviks invazyonu, periton sıvısı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve myometriyum invazyonu durumlarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi yürütüldü. Anormal/Mutant tipte boyanmanın 60 yaş üstünde 60 yaş altına göre ($p=0,002$), SK'te EEK'e göre ($p<0,001$), derece 3 EEK ve SK'te derece 1 EEK'e göre ($p<0,001$), yüksek ve ileri metastatik risk grubunda düşük risk grubuna göre ($p<0,001$), evre 4'te evre 1'e göre ($p=0,002$), periton sıvısı tutulanlarda tutulmayanlara göre ($p=0,002$) ve adjuvan tedavi alanlarda almayanlara göre yüksek olduğu ($p=0,015$) görüldü. p53 boyanmasının söz konusu diğer gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3.3).

Tablo 3.4. p53 mutasyon durumunu belirlemede bakılan histomorfolojik bulgular.

			p53		X ²	p*
			N/W	A/M		
TİL	Yok	n (%)	20(58,8)	14(41,2)	1,305	0,728
	Hafif	n (%)	22(59,5)	15(40,5)		
	Orta	n (%)	15(62,5)	9(37,5)		
	Belirgin	n (%)	18(72,0)	7(28,0)		
Kromatin	İnce	n (%)	17(77,3)	5(22,7)	7,838	0,046**
	Veziküle	n (%)	42(54,5)	35(45,5)		
	Hipokromatik	n (%)	10(66,7)	5(33,3)		
	Hiperkromatik	n (%)	6(100,0)	0(0,0)		
Atipik Mitoz	Yok	n (%)	71(86,6)	11(13,4)	64,092	<0,001
	Var	n (%)	4(10,5)	34(89,5)		
Pleomorfizm	Yok	n (%)	65(79,3)	17(20,7)	31,065	<0,001
	Var	n (%)	10(26,3)	28(73,7)		
Skumöz Hücre Diferansiyasyonu	Yok	n (%)	46(55,4)	37(44,6)	5,754	0,016
	Var	n (%)	29(78,4)	8(21,6)		
Tümör Dev Hücresi	Yok	n (%)	72(76,6)	22(23,4)	36,779	<0,001
	Var	n (%)	3(11,5)	23(88,5)		
Nükleol Belirginliği	Yok	n (%)	64(80,0)	16(20,0)	31,36	<0,001
	Var	n (%)	11(27,5)	29(72,5)		
Kırmızı Nükleol	Yok	n (%)	67(77,9)	19(22,1)	30,741	<0,001
	Var	n (%)	8(23,5)	26(76,5)		

*Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Testi

p53 Anormal/Mutant tipinin TİL, kromatin, atipik mitoz, pleomorfizm, skumöz hücre diferansiyasyonu, tümör dev hücresi, nükleol belirginliği ve kırmızı

nükleol durumlarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi yürütüldü. Anormal/Mutant tipte boyanmanın kromatin grupları arasında farklılaştığı ($p=0,046$) ancak ikili kıyaslamalarda söz konusu farkın kaynağı bulunamadığı, atipik mitoz olanlarda olmayanlara göre ($p<0,001$), pleomorfizm olanlarda olmayanlara göre ($p<0,001$), skuamöz hücre diferansiyasyonu olmayanlarda olanlara göre ($p=0,016$), tümör dev hücresi olanlarda olmayanlara göre ($p<0,001$), nükleol belirginliği olanlarda olmayanlara göre ($p<0,001$) ve kırmızı nükleol olanlarda olmayanlara göre yüksek olduğu ($p<0,001$) görüldü (Tablo 3.4).

Tablo 3.5. p53 mutasyon durumunu gösteren histomorfolojik bulguların sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer yüzdeleri.

	Sensivite	Spesivite	NP	PP
TİL	0,69	0,27	0,59	0,36
Atipik Mitoz	0,76	0,95	0,87	0,89
Pleomorfizm	0,62	0,87	0,79	0,74
Tümör Dev Hücresi	0,51	0,96	0,77	0,88
Nükleol	0,64	0,85	0,8	0,73
Kırmızı Nükleol	0,58	0,89	0,78	0,76

p53 Anormal/Mutant tipte boyanmayı tahmin etmek için bakılan histomorfolojik parametrelerin sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer yüzdeleri Tablo 3.5'te verilmiştir.

Tablo 3.6. PTEN boyanma durumunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi.

			PTEN		X ²	p*
			Negatif	Pozitif		
Yaş Grubu	60 yaş ve altı	n (%)	31(52,5)	28(47,5)	0,136	0,713
	60 yaş üstü	n (%)	30(49,2)	31(50,8)		
Histolojik Tip	EEK	n (%)	54(60,0)	36(40,0)	12,103	<0,001
	SK	n (%)	7(23,3)	23(76,7)		
Derece	Derece 1 EEK	n (%)	20(66,7)a	10(33,3)a	12,904	0,005
	Derece 2 EEK	n (%)	17(56,7) a,b	13(43,3) a,b		
	Derece 3 EEK	n (%)	17(56,7) a,b	13(43,3) a,b		
	SK	n (%)	7(23,3) b	23(76,7) b		
Risk Grubu	Düşük	n (%)	18(62,1)	11(37,9)	4,886	0,299
	Orta	n (%)	12(57,1)	9(42,9)		
	Orta -yüksek	n (%)	6(40,0)	9(60,0)		
	Yüksek	n (%)	16(40,0)	24(60,0)		
	İleri metastatik	n (%)	9(60,0)	6(40,0)		
Evre	1	n (%)	34(50,0)	34(50,0)	0,821	0,844
	2	n (%)	5(55,6)	4(44,4)		
	3	n (%)	13(46,4)	15(53,6)		
	4	n (%)	9(60,0)	6(40,0)		
Sağkalım	Sağ	n (%)	45(51,7)	42(48,3)	0,1	0,751
	Ölü	n (%)	16(48,5)	17(51,5)		
Nüks	Yok	n (%)	57(50,9)	55(49,1)	0,002	0,961**
	Var	n (%)	4(50,0)	4(50,0)		
Adjuvan tedavi	Yok	n (%)	19(61,3)	12(38,7)	1,829	0,176
	Var	n (%)	42(47,2)	47(52,8)		
LVİ	Yok	n (%)	45(50,6)	44(49,4)	0,01	0,92
	Var	n (%)	16(51,6)	15(48,4)		
Serviks	Yok	n (%)	43(51,8)	40(48,2)	0,102	0,749
İnvazyonu	Var	n (%)	18(48,6)	19(51,4)		
Periton Sıvısı	Yok	n (%)	48(49,0)	50(51,0)	0,241	0,624
Tutulumu	Var	n (%)	11(55,0)	9(45,0)		
Pelvik Lenf	Yok	n (%)	44(50,6)	43(49,4)	0,044	0,834
Nodu Tutulumu	Var	n (%)	15(48,4)	16(51,6)		
Paraaortik Lenf	Yok	n (%)	48(50,0)	48(50,0)	0,001	>0,999
Nodu Tutulumu	Var	n (%)	11(50,0)	11(50,0)		
Myometriyal	<1/2	n (%)	33(50,8)	32(49,2)	0,001	0,988
İnvazyon	≥1/2	n (%)	28(50,9)	27(49,1)		

*Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Testi

PTEN boyanmasının hastaların yaş grubu ve tümörlerin histolojik tipi, derece, risk grubu, evre, sağkalım, nüks, adjuvan tedavi, LVI, serviks invazyonu, periton sıvısı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve myometriyum invazyonu durumlarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi yürütüldü. PTEN kaybının EEK'de SK'e göre ($p<0,001$) ve SK 'de derece 1 EEK 'e göre yüksek olduğu ($p=0,005$) görüldü. PTEN boyanmasının söz konusu diğer gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3.6).



Tablo 3.7. MDM2 boyanma durumunun klinik ve patolojik verilerle olan ilişkisi.

			MDM2		X ²	p*
			Negatif	Pozitif		
Yaş Grup	60 yaş ve altı	n (%)	41(69,5)	18(30,5)	1,324	0,25
	60 yaş üstü	n (%)	48(78,7)	13(21,3)		
Histolojik Tip	EEK	n (%)	64(71,1)	26(28,9)	1,754	0,185
	SK	n (%)	25(83,3)	5(16,7)		
Derece	Derece 1 EEK	n (%)	12(40,0)a	18(60,0)a	25,879	<0,001
	Derece 2 EEK	n (%)	24(80,0)b	6(20,0)b		
	Derece 3 EEK	n (%)	28(93,3)b	2(6,7)b		
	SK	n (%)	25(83,3)b	5(16,7)b		
Risk Grubu	Düşük	n (%)	14(48,3)a	15(51,7)a	16,691	0,002
	Orta	n (%)	15(71,4)a,b	6(28,6)a,b		
	Orta-yüksek	n (%)	14(93,3)b	1(6,7)b		
	Yüksek	n (%)	32(80,0)a,b	8(20,0)a,b		
	İleri Metastatik	n (%)	14(93,3)b	1(6,7)b		
Evre	Evre 1	n (%)	45(66,2)	23(33,8)	6,444	0,092**
	Evre 2	n (%)	8(88,9)	1(11,1)		
	Evre 3	n (%)	22(78,6)	6(21,4)		
	Evre 4	n (%)	14(93,3)	1(6,7)		
Sağkalım	Sağ	n (%)	62(71,3)	25(28,7)	1,391	0,238
	Ölü	n (%)	27(81,8)	6(18,2)		
Nüks	Yok	n (%)	83(74,1)	29(25,9)	0,003	0,956
	Var	n (%)	6(75,0)	2(25,0)		
Adjuvan Tedavi	Yok	n (%)	14(45,2)	17(54,8)	18,354	<0,001
	Var	n (%)	75(84,3)	14(15,7)		
LVİ	Yok	n (%)	61(68,5)	28(31,5)	5,694	0,017
	Var	n (%)	28(90,3)	3(9,7)		
Serviks İnvazyonu	Yok	n (%)	57(68,7)	26(31,3)	4,238	0,04
	Var	n (%)	32(86,5)	5(13,5)		
Periton Sıvısı Tutulumu	Yok	n (%)	68(69,4)	30(30,6)	5,625	0,018
	Var	n (%)	19(95,0)	1(5,0)		
Pelvik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	n (%)	62(71,3)	25(28,7)	1,038	0,308
	Var	n (%)	25(80,6)	6(19,4)		
Paraaortik Lenf Nodu Tutulumu	Yok	n (%)	70(72,9)	26(27,1)	0,175	0,675
	Var	n (%)	17(77,3)	5(22,7)		
Myometriyum İnvazyonu	<1/2	n (%)	45(69,2)	20(30,8)	1,803	0,179
	≥1/2	n (%)	44(80,0)	11(20,0)		

*Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Testi

MDM2 boyanmasının hastaların yaş grubu ve tümörlerin histolojik tipi, derece, risk grubu, evre, sağkalım, nüks, adjuvan tedavi, LVI, serviks invazyonu, periton sıvısı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve myometriyum invazyonu durumlarına göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi yürütüldü. MDM2 boyanmasının derece 1'de diğer gruplara göre ($p<0,001$), düşük risk grubunda ileri metastatik gruba göre ($p=0,002$), adjuvan tedavi almayanlarda olanlara göre ($p<0,001$), LVI olmayanlarda olanlara göre ($p=0,017$), serviks invazyonu olmayanlarda olanlara göre ($p=0,040$) ve periton sıvısı tutulumu olmayanlarda olanlara göre yüksek olduğu ($p=0,018$) görüldü. MDM2 boyanmasının söz konusu diğer gruplar arasında farklılaşmadığı görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3.7).

Tablo 3.8. p53, PTEN ve MDM2 ekspresyonunun birbiriyle olan ilişkisi.

			p53	X ²	p*	
			N/W	A/M		
MDM2	Negatif	n (%)	49(55,1)	40(44,9)	8,145	0,005
	Pozitif	n (%)	26(83,9)	5(16,1)		
PTEN	Negatif	n (%)	44(72,1)	17(27,9)	4,91	0,038
	Pozitif	n (%)	31(52,5)	28(47,5)		
MDM2						
			Negatif	Pozitif		
PTEN	Negatif	n (%)	45(73,8)	16(26,2)	0,01	>0,999
	Pozitif	n (%)	44(74,6)	15(25,4)		

*Ki-Kare Testi

PTEN, p53 ve MDM2 boyanma durumlarının birbirlerine göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi yürütüldü. MDM2 boyananlarda boyanmayanlara göre p53 Normal/Wild tipte boyanmanın yüksek olduğu ($p=0,005$), PTEN kaybı olanlarda boyananlara göre p53 Normal/Wild tipte boyanmanın yüksek olduğu ($p=0,038$) görüldü. PTEN boyanması ve MDM2 boyanmasının birbirlerine göre farklılaşmadığı görüldü ($p>0,999$) (Tablo 3.8).

Tablo 3.9. PTEN, p53 ve MDM2 ekspresyonunun birbiriyle olan ilişkisi.

				p53		X ²	P
				N/W	A/M		
EEK	PTEN	Negatif	n (%)	44(81,5)	10(18,5)	0,545	0,46*
		Pozitif	n (%)	27(75,0)	9(25,0)		
	MDM2	Negatif	n (%)	46(71,09)	18(28,1)	6,544	0,011*
		Pozitif	n (%)	25(96,2)	1(3,8)		
	MDM2						
	PTEN		n (%)	Negatif	Pozitif		
		Negatif	n (%)	39(60,9)	25(39,1)	0,81	0,776*
		Pozitif	n (%)	15(57,7)	11(42,3)		
				p53			
				N	A/M		
SEK	PTEN	Negatif	n (%)	0(0,0)	7(100,0)	-	0,548*
		Pozitif	n (%)	4(17,4)	19(82,6)		
	MDM2	Negatif	n (%)	3(12,0)	22(88,0)	-	0,538**
		Pozitif	n (%)	1(20,0)	4(80,0)		
	MDM2						
	PTEN		n (%)	Negatif	Pozitif		
		Negatif	n (%)	6(24,0)	1(76,0)	-	0,999**
		Pozitif	n (%)	19(80,0)	4(20,0)		

*Ki-Kare Testi, ** Fisher's Exact Testi

Hastaları EEK ve SEK olarak ayırdığımızda PTEN, p53 ve MDM2 boyanma durumlarının birbirlerine göre farklılaşıp farklılaşmadığını incelemek için bir dizi Ki-Kare Testi ve Fisher's Exact Testi yürütüldü. MDM2 boyananlarda boyanmayanlara göre p53 Normal/Wild tipte boyanmanın yüksek olduğu (p=0,011) görüldü. Boyanma durumlarının söz konusu diğer durumlar arasında farklılaşmadığı görüldü (p>0,05) (Tablo 3.9).

Tablo 3.10. p53, PTEN ve MDM2 boyanma yüzdelerinin birbirleriyle olan korelasyonu.

	G1		G2		G3		Seröz	
	R	p*	r	p*	r	p*	r	p*
p53yüzde/MDM2	0,002	0,992	0,006	0,974	-0,112	0,555	-0,043	0,821
p53yüzde/PTEN	0,345	0,062	0,01	0,956	0,081	0,67	0,281	0,133
MDM2/PTEN	0,181	0,337	-0,051	0,788	0,304	0,103	0,129	0,496

*Spearman korelasyon testi

PTEN, p53 ve MDM2 boyanma yüzdelerinin birbirleriyle olan ilişkisini değerlendirmek için Spearman korelasyon testi yürütüldü. Söz konusu değişkenlerin birbirleriyle anlamlı korelasyon göstermediği görüldü ($p>0,05$) (Tablo 3.10).

Tablo 3.11. Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için kurulan regresyon modelinin sınıflandırma tablosu.

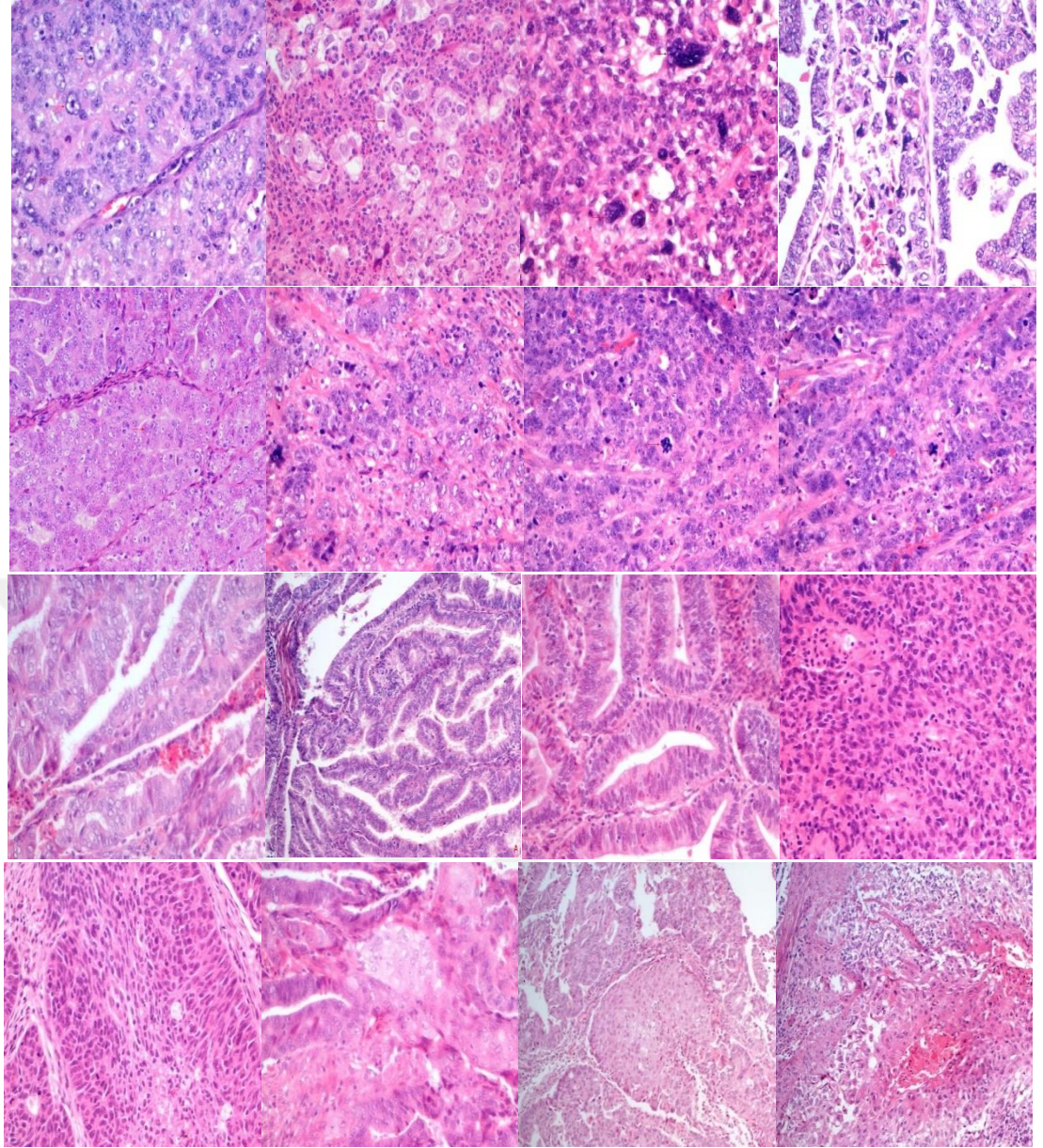
		Tahmin Edilen Anormal p53		Doğrulama Oranı	X ²	p	Nagelkerke R ²
		N/W	A/M				
Gözlenen Anormal p53	N	71	4	94,7	63,192	<0,001	0,748
	A/M	6	39	86,7			
Ortalama %				91,7			

Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için TİL, kromatin, atipik mitoz, mitoz, pleomorfizm, skuamöz diferansiyasyon, tümör dev hücresi, nükleol ve kırmızı nükleol ile kurulan modelin anlamlı olduğu ($x^2=63,192(8)$; $p<0,001$), doğru sınıflandırma oranının %91,7 ve Nagelkerke $R^2 = 0,748$ olduğu görüldü (Tablo 3.11).

Tablo 3.12. Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için kurulan regresyon modelinin sonuçları.

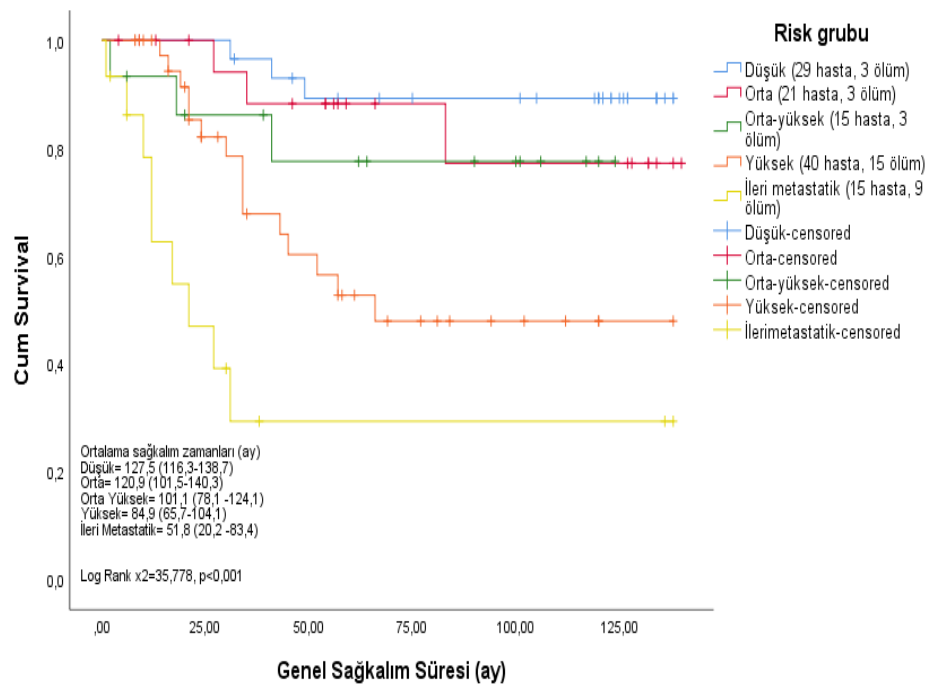
	Exp(B) için 95) C.I.						
	B	S.E.	Wald	p*	Exp(B)	Alt Sınır	Üst Sınır
TİL (yok referans)			2,41	0,49			
TİL (hafif)	0,31	0,85	0,13	0,72	1,36	0,26	7,19
TİL (orta)	-1,40	1,19	1,39	0,24	0,25	0,02	2,52
TİL (belirgin)	-0,76	1,12	0,46	0,50	0,47	0,05	4,19
Kromatin (ince referans)			1,95	0,58			
Kromatin (veziküle)	-0,24	1,06	0,051	0,821	0,786	0,098	6,284
Kromatin (açık)	-1,66	1,35	1,52	0,22	0,19	0,01	2,66
Kromatin (hiperkromatik)	-18,27	15900,23	0,00	1,00	0,00	0,00	
Atipik Mitoz (var)	3,06	0,96	10,19	0,00	21,35	3,26	139,81
Mitoz sayısı	0,03	0,02	2,54	0,11	1,03	0,99	1,06
Pleomorfizm (var)	0,77	0,74	1,07	0,30	2,15	0,51	9,18
Skuamöz Diferansiyasyon (var)	-0,33	0,77	0,19	0,67	0,72	0,16	3,23
Tümör Dev Hücresi (var)	1,10	1,04	1,13	0,29	3,01	0,40	22,90
Nükleol (var)	1,99	1,27	2,44	0,12	7,31	0,60	88,66
Kırmızı Nükleol (var)	0,36	1,29	0,08	0,78	1,43	0,11	17,97
Sabit	-4,88	3975,06	0,00	1,00	0,01		

*Binary Lojistik Regresyon Analizi



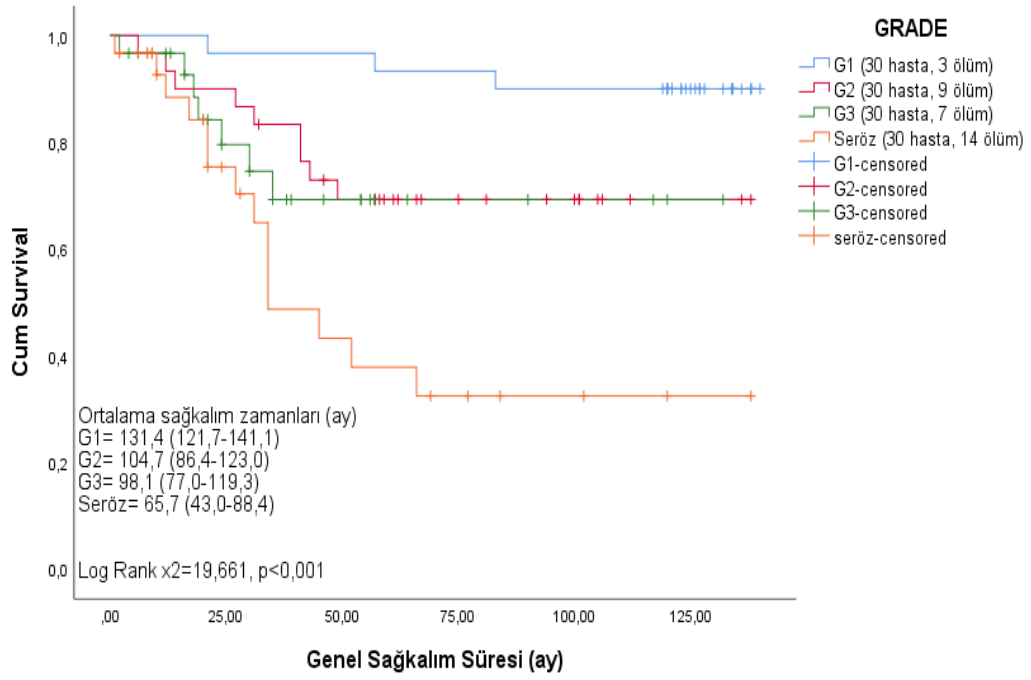
Şekil 3.5. P53 Anormal/Mutant tipi ile Normal/Wild tipine ait histomorfolojik bulgular. İlk iki satır p53 Anormal/Mutant tipe, son 2 satır ise p53 Normal/Wild tipe ait histomorfolojik bulguları

Anormal/Mutant tipte p53 boyanma durumunu tahmin etmek için kullanılabilecek dokuz değişken (TİL, kromatin, atipik mitoz, mitoz, pleomorfizm, skuamöz diferansiyasyon, tümör dev hücresi, nükleol ve kırmızı nükleol) incelenmiştir. Modele konulan değişkenlerde görülmeme durumu referans kategori olarak alınmıştır. Tablo 3.12’de görüldüğü gibi bu değişkenlerden sadece atipik mitozun anlamlı olduğu görülmüştür. Atipik mitozun odds oranının 21,352 olduğu, yani atipik mitozun görülmesinin, p53’ün Anormal/Mutant tipte boyanma olasılığını arttırdığı görülmüştür



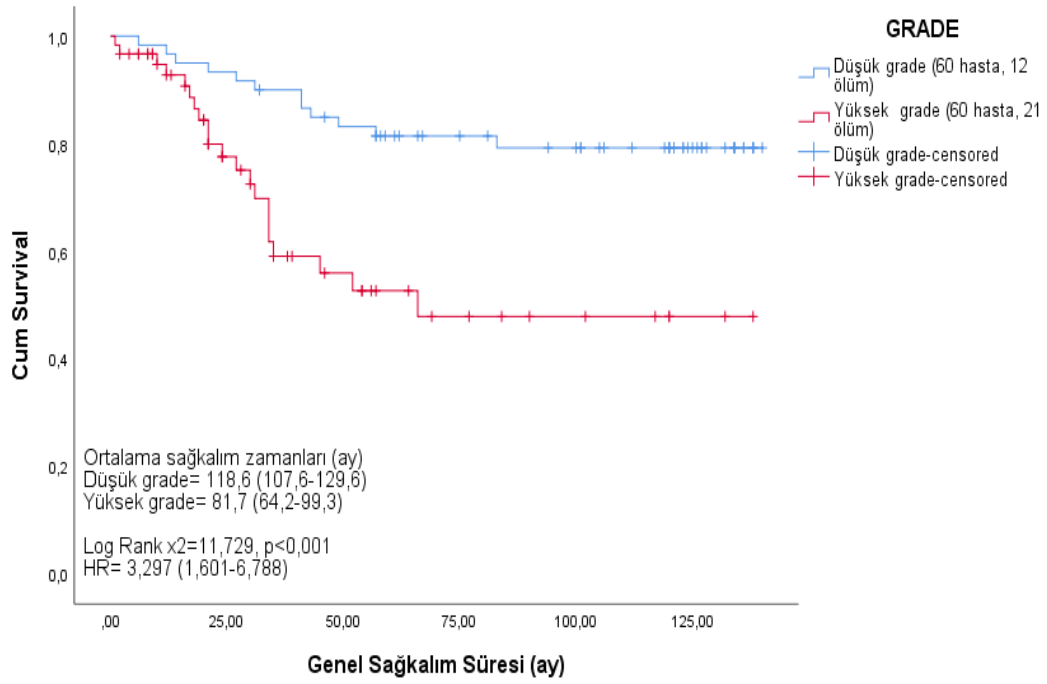
Şekil 3.6. Risk grubunun genel sağkalım üzerine etkisi.

Düşük risk grubunda 29 hastadan 3’ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 127,5 ay (%95 CI=116,3-138,7), orta risk grubunda 21 hastadan 3’ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 120,9 ay (%95 CI=101,5-140,3), orta yüksek risk grubunda 15 hastadan 3’ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 101,1 ay (%95 CI=78,1-124,1), yüksek risk grubunda 40 hastadan 15’inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 84,9 ay (%95 CI=65,7-104,1) ve ileri metastatik risk grubunda 15 hastadan 9’unda ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 51,8 ay (%95 CI=20,2-83,4) idi. Gruplar arasında ortalama sağkalımların anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü (Log-rank $\chi^2=35,778$, $p<0,001$) (Şekil 3.6).



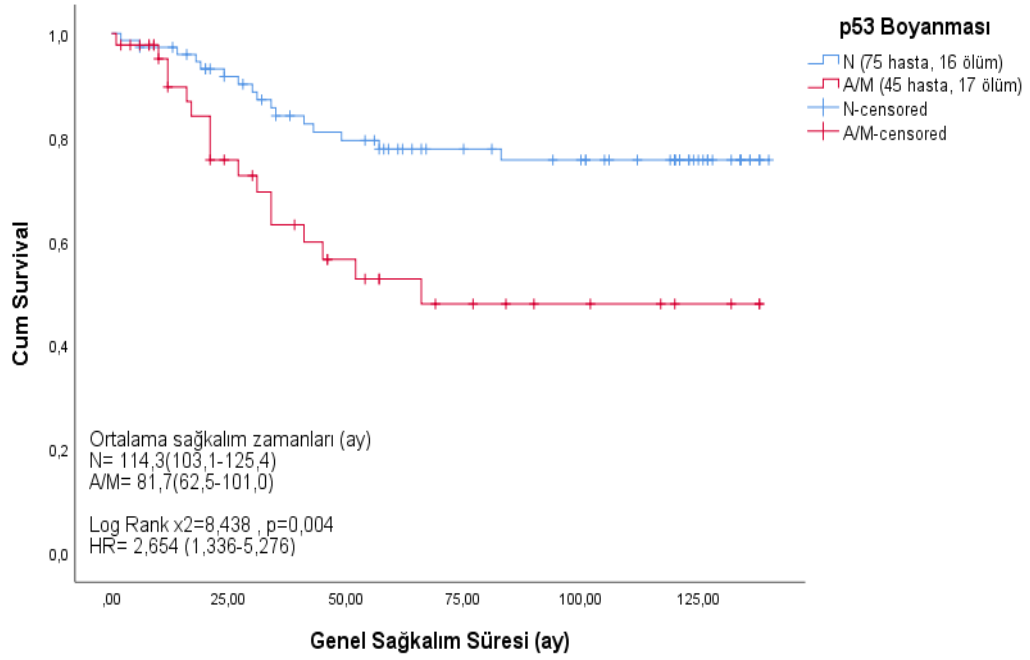
Şekil 3.7. Derecenin genel sağkalım üzerine etkisi.

Derece 1 EEK tanılı 30 hastadan 3'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 131,4 ay (%95 CI= 121,7-141,1), derece 2 EEK tanılı 30 hastadan 9'unda ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 104,7 ay (%95 CI= 86,4-123,0), derece 3 EEK tanılı 30 hastadan 7'sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 98,1 ay (%95 CI= 77,0-119,3) ve SK tanılı 30 hastadan 14'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 65,7 ay (%95 CI= 43,0-88,4) idi. Gruplar arasında ortalama sağkalımların anlamlı düzeyde farklılaştığı görüldü (Log-rank $\chi^2=19,661$, $p<0,001$) (Şekil 3.7).



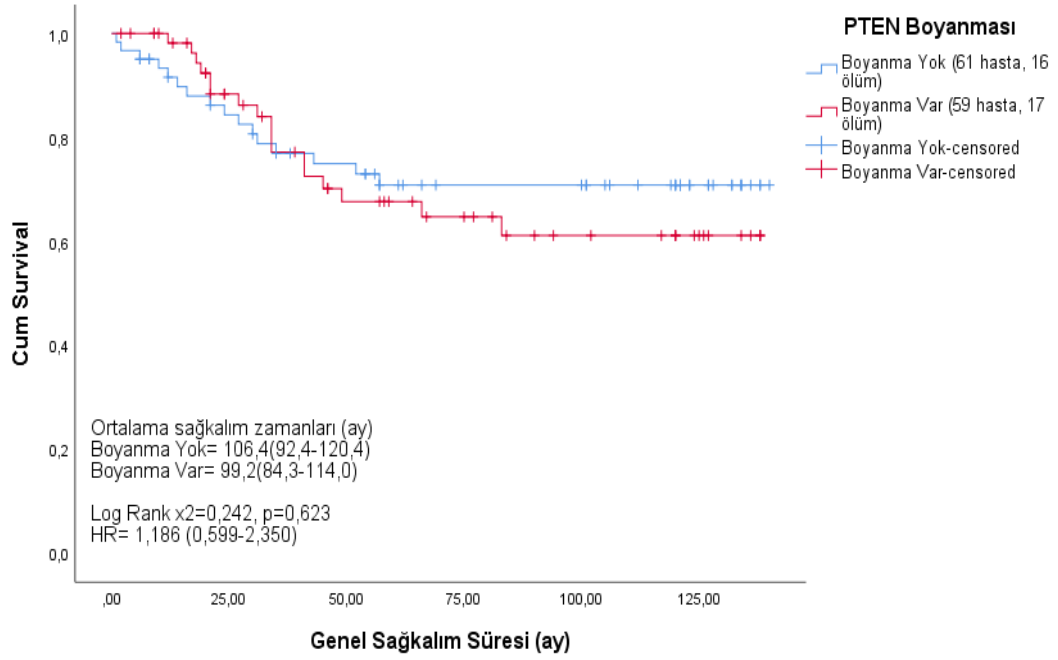
Şekil 3.8. Düşük ve yüksek derecenin genel sağkalım üzerine etkisi.

Düşük dereceli 60 hastadan 12'sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 118,6 ay (%95 CI= 107,6-129,6) ve yüksek dereceli 60 hastadan 21'inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 81,7 ay (%95 CI= 64,2-99,3) idi. Düşük dereceli hastalarda ortalama sağkalım süresinin yüksek dereceli hastalara kıyasla daha yüksek olduğu görüldü (Log-rank $\chi^2=11,729$, $p<0,001$) (Şekil 3.8).



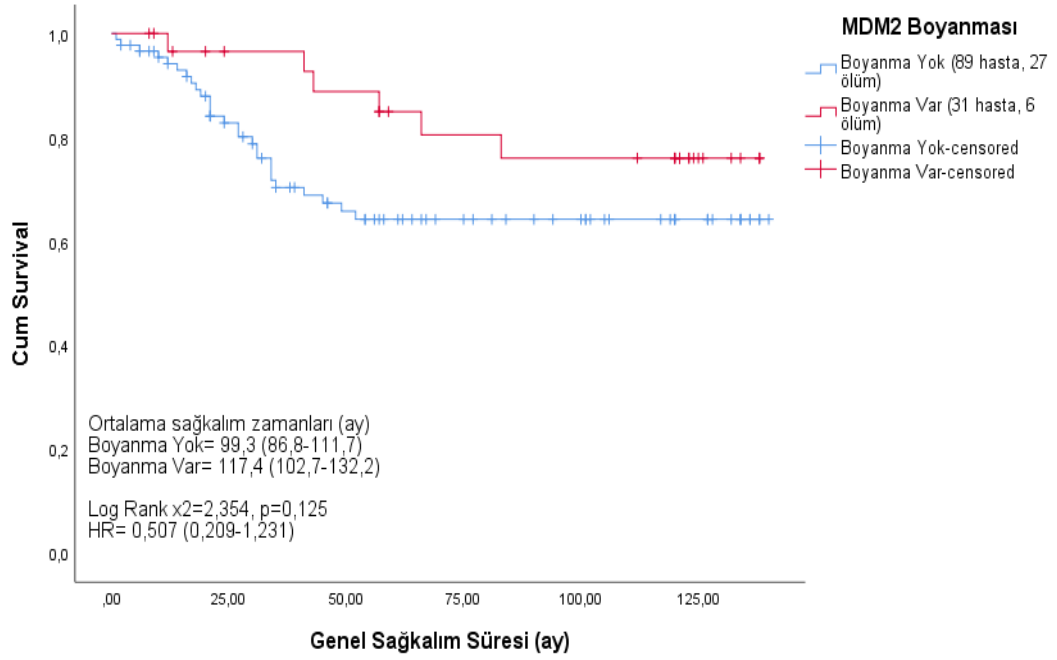
Şekil 3.9. p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

p53 Normal/Wild tipte boyanan 75 hastadan 16'sında ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 114,3 ay (%95 CI=103,1-125,4), p53 Anormal/Mutant tipte boyanan 45 hastadan 17'sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 81,7 ay (%95 CI=62,5-101,0) idi. p53 normal/wild tipte boyanan hastaların sağkalım sürelerinin p53 Anormal/Mutant tipte boyanan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (Log-rank $\chi^2=8,438$, p=0,004) (Şekil 3.9).



Şekil 3.10. PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

PTEN kaybı olan 61 hastadan 16'sında ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 106,4 ay (%95 CI=92,4-120,4), PTEN normal olan 59 hastadan 17'sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 99,2 ay (%95 CI=84,3-114,0) idi. PTEN normal ve PTEN kaybı olan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,242$, $p=0,623$) (Şekil 3.10).



Şekil 3.11. MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi

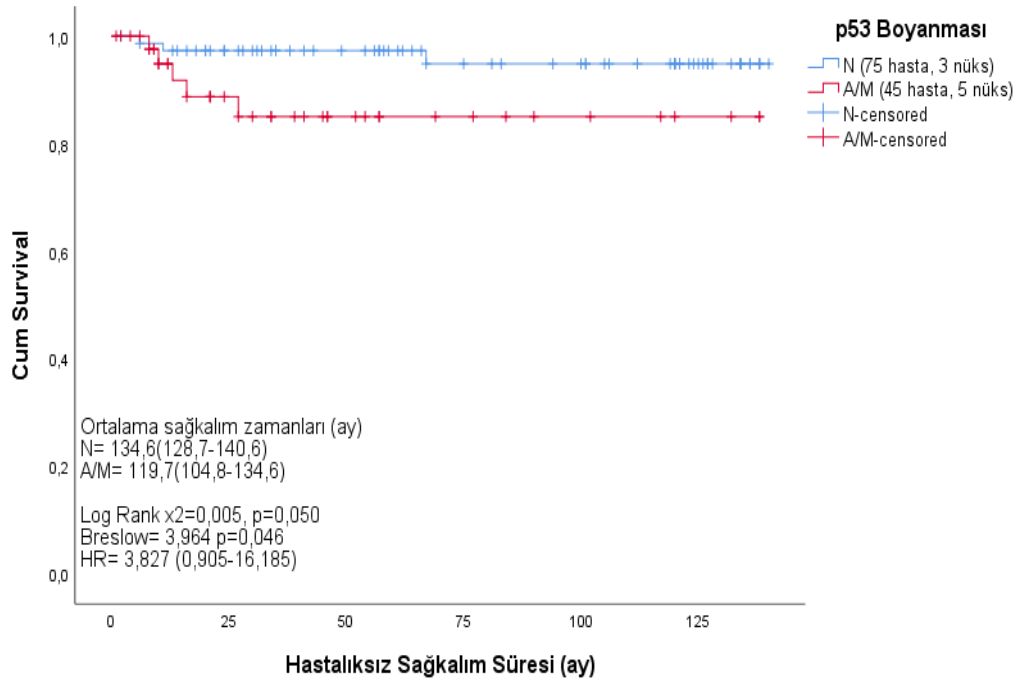
MDM2 boyanmayan 89 hastadan 27'sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 99,3 ay (%95 CI=86,8-111,7), MDM2 boyanan 31 hastadan 6'sında ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 117,4 ay (%95 CI=102,7-132,2) idi. MDM2 boyanan ve MDM2 boyanmayan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=2,354$, $p=0,125$) (Şekil 3.11).

Tablo 3.13. Hastaların genel sağkalımlarını etkileyen faktörleri incelemek için kurulan regresyon modeli.

	Exp(B) için %95 C.I.							
	B	S.E.	Wald	df	p*	Exp(B)	Alt Sınır	B
Tanı Yaşı	0,056	0,017	10,465	1	0,002	1,057	1,022	1,093
P53(A/M)	0,267	0,512	0,273	1	0,602	1,306	0,479	3,56
PTEN (Var)	-0,269	0,406	0,439	1	0,508	0,764	0,345	1,693
MDM2 (Var)	-0,292	0,571	0,262	1	0,609	0,747	0,244	2,285
Derece (Yüksek)	0,238	0,631	0,142	1	0,706	1,268	0,368	4,371
Myometrium İnv (Var)	0,676	0,399	2,87	1	0,09	1,966	0,899	4,297
LVİ (Var)	-0,766	0,514	2,22	1	0,136	0,465	0,17	1,273
Serviks İnv (Var)	-0,587	0,498	1,385	1	0,239	0,556	0,209	1,477
Periton Sıvısı İnv. (Var)	1,576	0,548	8,264	1	0,004	4,836	1,651	14,162
Pelvik Ln met. (Var)	1,539	0,613	6,3	1	0,012	4,66	1,401	15,5
Paraaortik Ln met. (Var)	-0,107	0,586	0,034	1	0,855	0,898	0,285	2,831

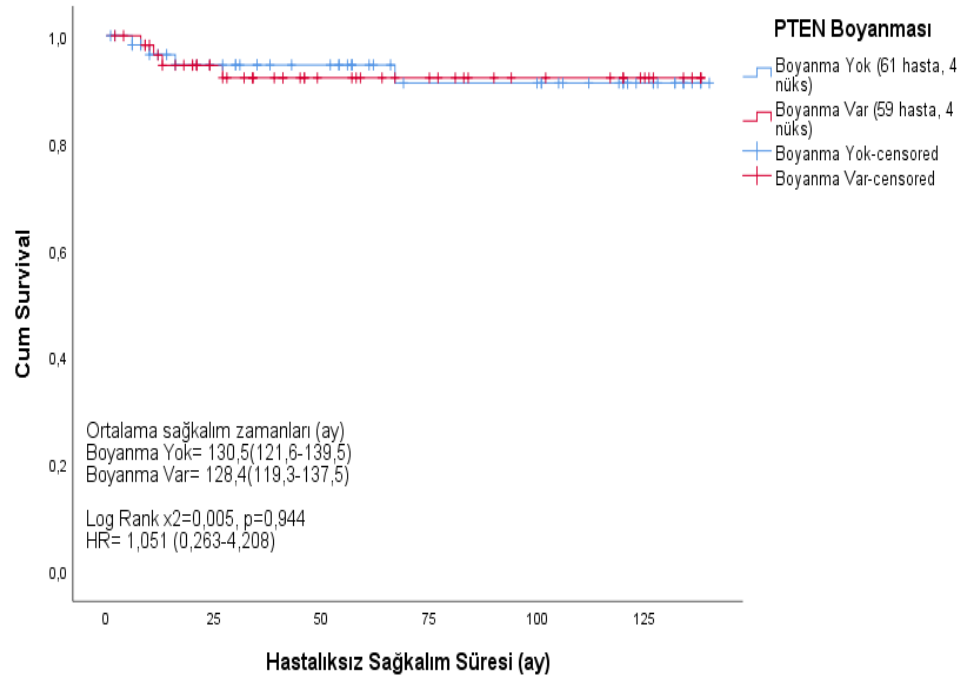
*Cox regresyon analizi

Genel sağkalım durumunu tahmin etmek için kullanılabilecek 11 değişken (tanı yaşı, p53, PTEN, MDM2, Grade (G1+G2= düşük dereceli tümörler; G3+Seröz=yüksek dereceli tümörler), serviks invazyonu, myometrium invazyonu, periton sıvısı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve LVİ) ile kurulan cox regresyon modelinin anlamlı olduğu görüldü (Log Rank $\chi^2=45,505$ (11), $p<0,001$). Tanı yaşı ($B=0,056$; $p=0,002$), periton sıvısı tutulumu ($HR=4,836$; %95 CI=1,651-14,162; $p=0,004$) ve pelvik lenf nodu tutulumunun ($HR=4,660$; %95 CI=1,401-15,500; $p=0,016$) sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü (Tablo 3.13).



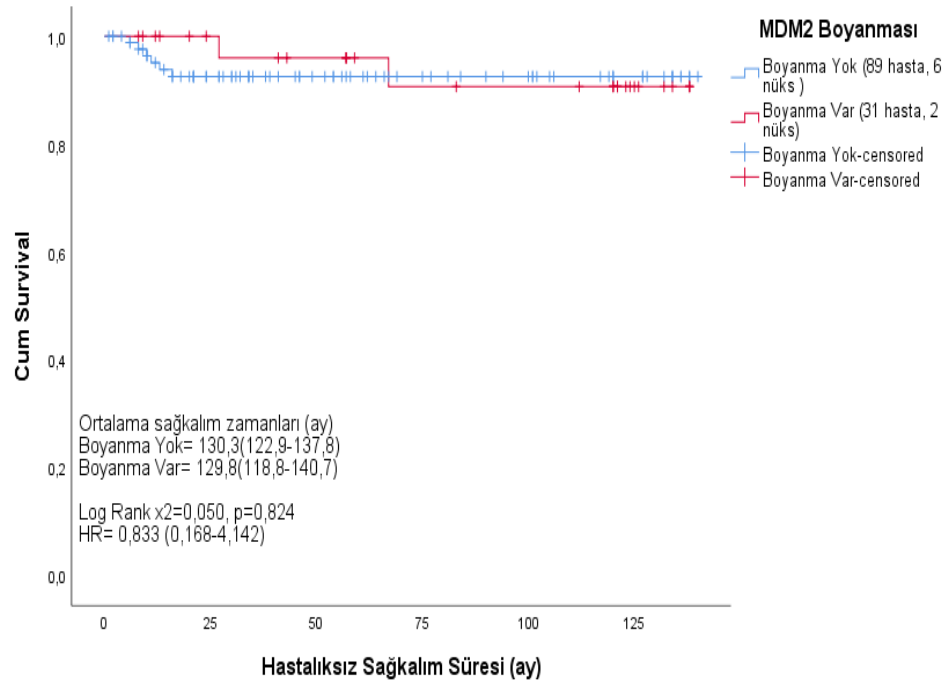
Şekil 3.12. p53 boyanma durumunun hastalıksız sağkalım üzerine etkisi.

p53 Normal/Wild tipte boyanan 75 hastadan 3'ünde nüks gerçekleşirken hastalıksız sağkalım süresi ortalama 134,6 ay (%95 CI=128,7-140,6), p53 Anormal/Mutant tipte boyanan 45 hastadan 5'inde nüks gerçekleşirken hastalıksız sağkalım süresi ortalama 119,37 ay (%95 CI=104,7-134,6) idi. Gözlem süresinin orta dönemlerinde p53 Normal/Wild tipte boyanan hastaların hastalıksız sağkalım sürelerinin p53 Anormal/Mutant tipte boyanan hastalara göre daha yüksek olduğu ancak gözlem süresinin sonlarına doğru bu farkın kapandığı görüldü (Log-rank $\chi^2=8,438$, $p=0,050$; Breslow= 3,964, $p=0,046$) (Şekil 3.12).



Şekil 3.13. PTEN boyanma durumunun hastaliksız sağkalım üzerine etkisi.

PTEN kaybı olan 61 hastadan 4'ünde nüks gerçekleşirken hastaliksız sağkalım süresi ortalama 130,5 ay (%95 CI=121,6-139,5), PTEN normal 59 hastadan 4'ünde nüks gerçekleşirken hastaliksız sağkalım süresi ortalama 128,4 ay (%95 CI=119,3-137,5) idi. PTEN normal ve PTEN kaybı olan hastaların hastaliksız sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,005$; $p=0,944$) (Şekil 3.13)



Şekil 3.14. MDM2 boyanma durumunun hastaliksız sağkalım üzerine etkisi.

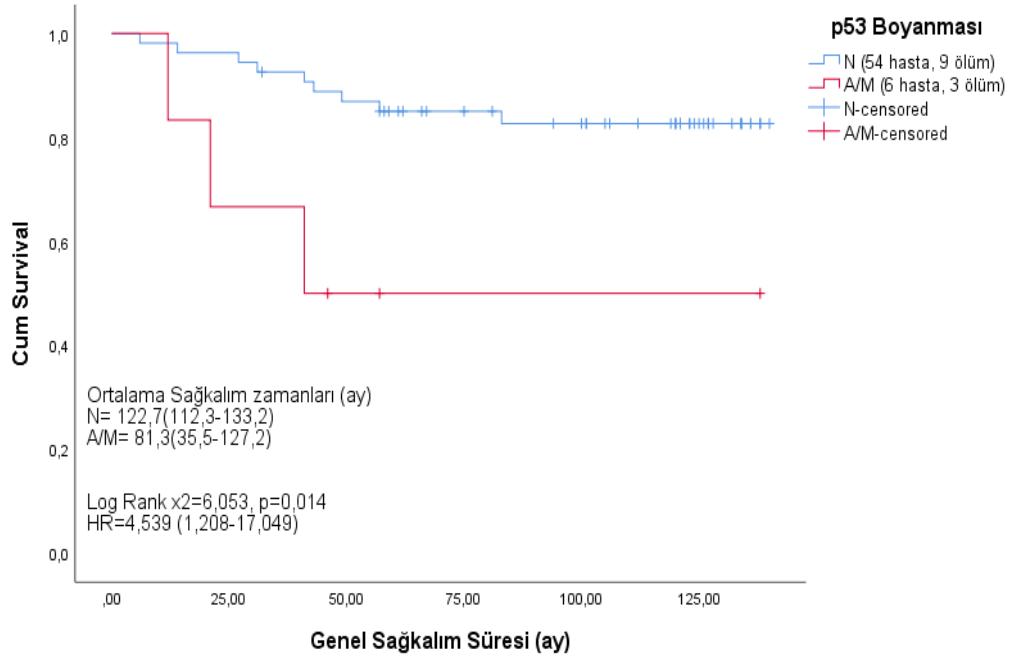
MDM2 negatif olan 89 hastadan 6'sında nüks gerçekleşirken hastaliksız sağkalım süresi ortalama 130,3 ay (%95 CI=122,9-137,8), MDM2 pozitif olan 31 hastadan 2'sinde nüks gerçekleşirken hastaliksız sağkalım süresi ortalama 129,8 ay (%95 CI=118,83-140,7) idi. MDM2 pozitif ve MDM2 negatif hastaların hastaliksız sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,050$; $p=0,824$) (Şekil 3.14).

Tablo 3.14. Olguların hastalıksız sağ kalımlarını etkileyen faktörleri incelemek için kurulan regresyon modeli.

	Exp(B) için %95 C.I.						
	B	S.E.	Wald	p*	Exp(B)	Alt Sınır	B
Tanı Yaşı	0,051	0,017	8,786	0,003	1,053	1,018	1,089
P53(A/M Tip)	0,229	0,517	0,197	0,658	1,257	0,457	3,462
PTEN (Pozitif)	-0,202	0,400	0,255	0,613	0,817	0,373	1,789
MDM2(Pozitif)	-0,172	0,572	0,090	0,764	0,842	0,275	2,583
Derece (Yüksek Derece)	0,310	0,637	0,237	0,626	1,364	0,392	4,749
Myometrium İnv. (Pozitif)	0,640	0,395	2,619	0,106	1,896	0,874	4,116
LVİ (Var)	-0,703	0,522	1,813	0,178	0,495	0,178	1,378
Serviks İnv. (Var)	-0,551	0,499	1,222	0,269	0,576	0,217	1,531
Periton Sıvısı İnv. (Var)	1,620	0,545	8,844	0,003	5,052	1,737	14,692
Pelvik Ln Met. (Var)	1,346	0,617	4,755	0,029	3,841	1,146	12,873
Paraaortik Ln Met. (Var)	-0,014	0,575	0,001	0,981	0,986	0,319	3,044

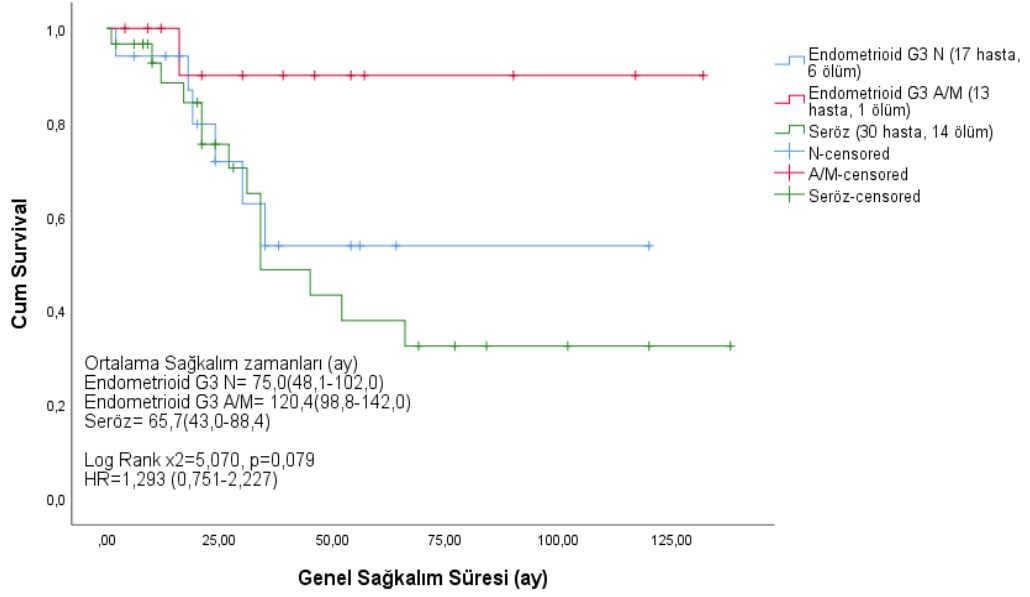
*Cox regresyon analizi

Hastalıksız sağkalım durumunu tahmin etmek için kullanılabilecek 11 değişken (tanı yaşı, p53, PTEN, MDM2, Grade (G1+G2=düşük dereceli tümörler; G3+seröz=yüksek dereceli tümörler), serviks invazyonu, myometrium invazyonu, periton sıvısı tutulumu, pelvik lenf nodu tutulumu, paraaortik lenf nodu tutulumu ve LVİ) ile kurulan cox regresyon modelinin anlamlı olduğu görüldü (Log Rank $\chi^2=44,070$ (11), $p<0,001$). Tanı yaşı (B=0,051; $p=0,003$), sitoloji (HR=5,052; %95 CI=1,737-14,692; $p=0,003$) ve pelvik lenf nodu invazyonunun (HR=3,841; %95 CI=1,146-12,873; $p=0,029$) hastalıksız sağkalım üzerine etkili olduğu görüldü (Tablo 3.14).



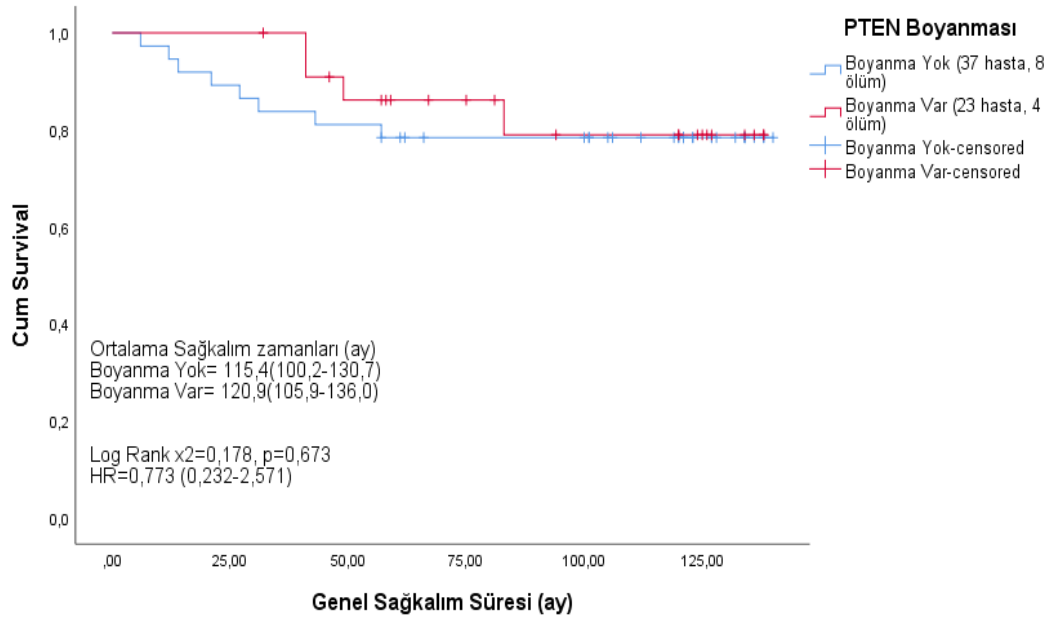
Şekil 3.15. Düşük dereceli hastalarda p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

p53'ü Normal/Wild tipte boyanan düşük dereceli 54 hastadan 9'unda ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 122,3 ay (%95 CI=112,3-133,2), p53 Anormal/Mutant tipte boyanan düşük dereceli 6 hastadan 3'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 81,3 ay (%95 CI=35,5-127,2) idi. Düşük dereceli hastalardan p53 Normal/Wild tipte boyananların sağkalım sürelerinin p53 Anormal/Mutant boyanan hastalara göre daha yüksek olduğu görüldü (Log-rank $\chi^2=6,053$, $p=0,014$) (Şekil 3.15).



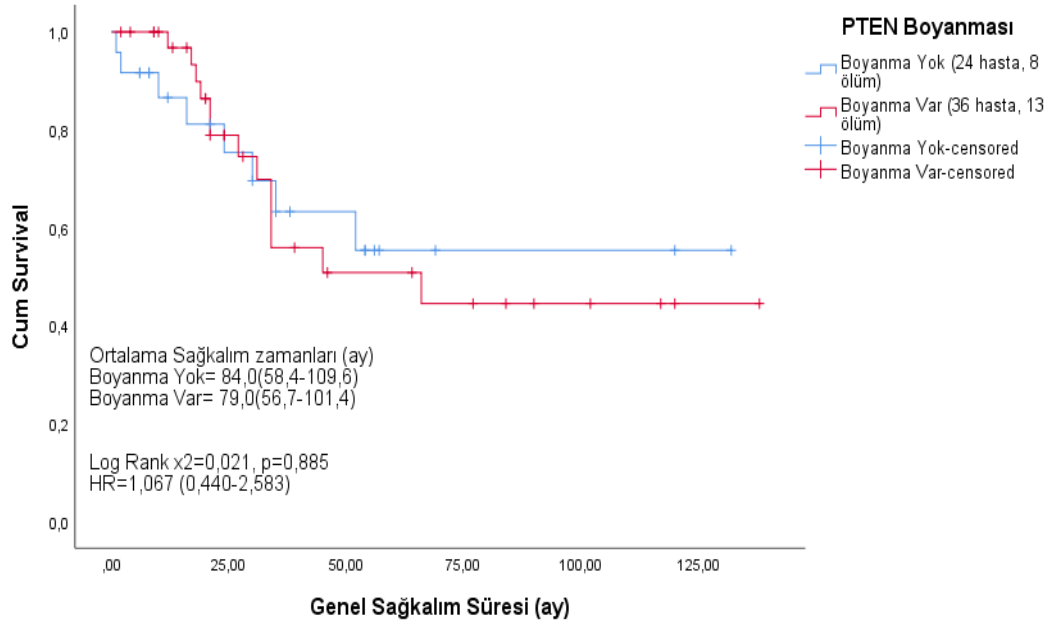
Şekil 3.16. Yüksek dereceli hastalarda p53 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

p53 Normal/Wild tipte boyanan EEK-G3 17 hastadan 6'sında ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 75,0 ay (%95 CI=48,1-102,0), p53 anormal/mutant tipte boyanan EEK-G3 tanılı 13 hastadan 1'inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 120,4 ay (%95 CI=98,8-142,0) ve SK tanılı 30 hastadan 14'ünde ölüm gerçekleşirken 65,7 ay (%95 CI=43,0-88,4) idi. Gruplar arasında sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=5,070$, $p=0,079$) (Şekil 3.16).



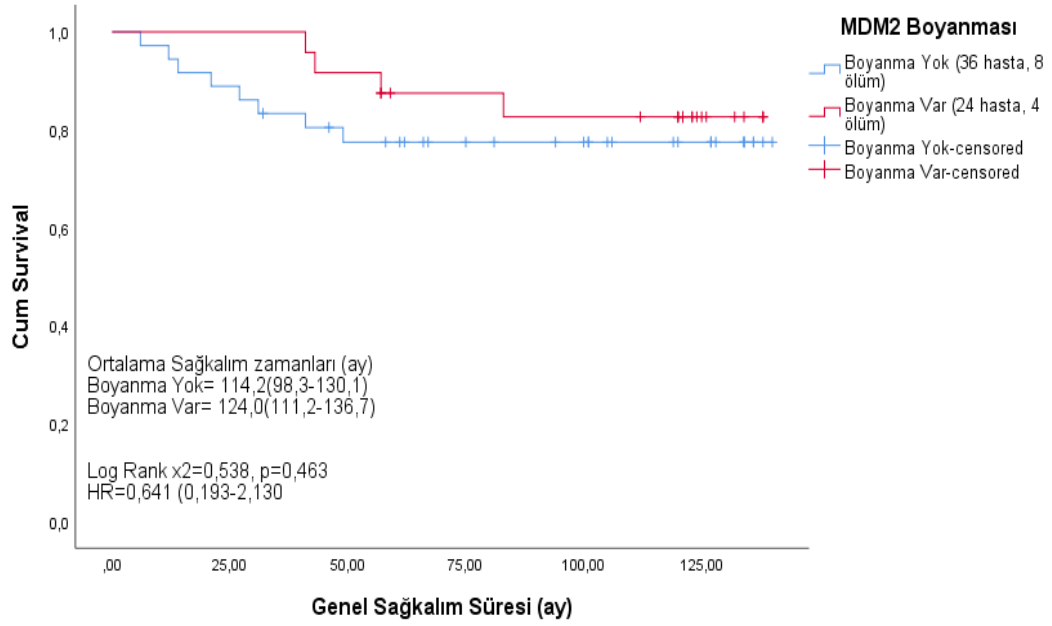
Şekil 3.17. Düşük dereceli hastalarda PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

PTEN kaybı olan düşük dereceli 37 hastadan 8'inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 115,4 ay (%95 CI=100,2-130,7), PTEN boyanan düşük dereceli 23 hastadan 4'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 120,9 ay (%95 CI=105,9-136,0) idi. PTEN kaybı olan ve PTEN boyanan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,178$, $p=0,673$) (Şekil 3.17).



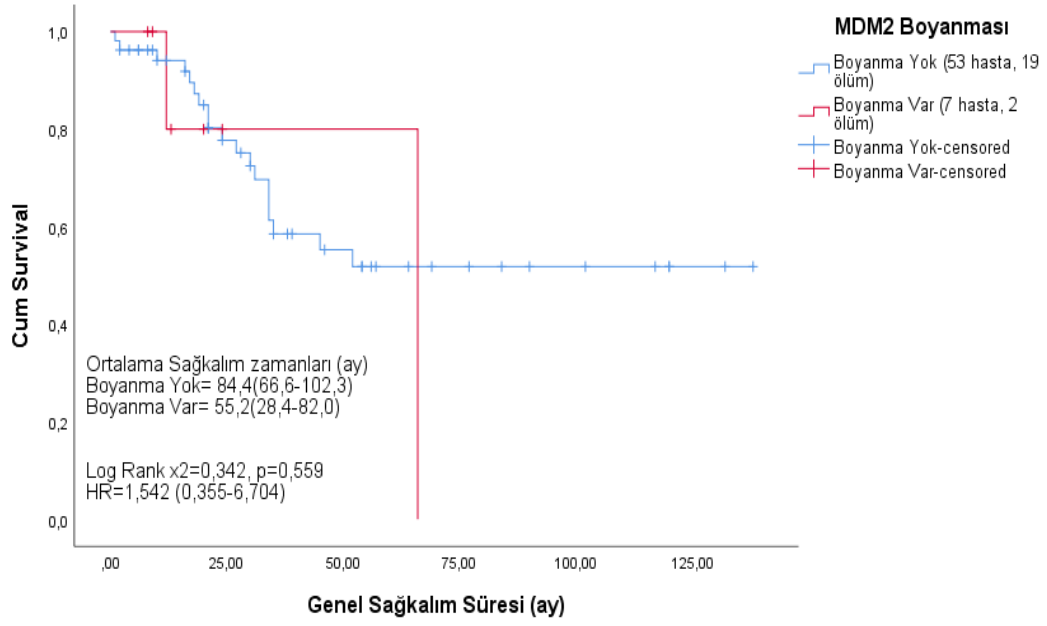
Şekil 3.18. Yüksek dereceli hastalarda PTEN boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

PTEN kaybı olan yüksek dereceli 24 hastadan 8'inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 84,0 ay (%95 CI=58,4-109,6), PTEN boyanan yüksek dereceli 36 hastadan 13'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 79,0 ay (%95 CI=56,7-101,4) idi. PTEN kaybı olan ve PTEN boyanan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,021$, $p=0,885$) (Şekil 3.18).



Şekil 3.19. Düşük dereceli hastalarda MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

MDM2 boyanmayan düşük dereceli 36 hastadan 8'inde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 114,2 ay (%95 CI=98,3-130,1), MDM2 boyanan düşük dereceli 24 hastadan 4'ünde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 124,0 ay (%95 CI=111,2-136,7) idi. MDM2 boyanmayan ve MDM2 boyanan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,538$, $p=0,463$) (Şekil 3.19).



Şekil 3.20. Yüksek dereceli hastalarda MDM2 boyanma durumunun genel sağkalım üzerine etkisi.

MDM2 boyanmayan yüksek dereceli 53 hastadan 19’unda ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 84,4 ay (%95 CI=66,6-102,3), MDM2 boyanan yüksek dereceli 7 hastadan 2’sinde ölüm gerçekleşirken sağkalım süresi ortalama 55,2 ay (%95 CI=28,4-82,0) idi. MDM2 boyanmayan ve MDM2 boyanan hastaların sağkalım sürelerinin farklılaşmadığı görüldü (Log-rank $\chi^2=0,342$, $p=0,559$) (Şekil3.20).

4. TARTIŞMA

PI3K–AKT yolağındaki aktivasyon birçok karsinomda görülmektedir (114-118). Şu anda EEK gelişimini yönlendirdiği bilinen sinyal yolları, PI3K-AKT yolunun aktivasyonu, Wnt/ β -katenin sinyal yolağı, Mikrosatellit inhibisyonu ve tipik olarak non-EEK’de tarif edilmesine rağmen, TP53’ün mutasyonel aktivasyonudur (119-122).

PI3K/AKT ve p53 yolağı birçok tümörde prognoz ve tedaviye yanıt açısından önem arz etmektedir (123). Her iki yolaktaki mutasyon durumu EK’de kötü prognozla ilişkilidir (115, 122, 123). PTEN, PI3K–AKT yolağının negatif düzenleyicisi olan tümör supressör genidir (124, 125). PTEN mutasyonu EK’de görüldüğü gibi glioblastoma, kolon, meme, prostat, akciğer ve mide kanseri gibi kanserlerde de görülür (126).

PI3K/AKT yolağının aktive olmasına neden olan PTEN ekspresyon kaybı, literatürde SK’den ziyade EEK ile ilişkili bulunmuştur (112, 126-128). Bu çalışmada da PTEN kaybı EEK ile ilişkili idi.

Djordjevic ve ark. ile Sal ve ark.’na ait çalışmalarda EEK’nın dereceleri arasında PTEN ekspresyonu ve PTEN mutasyonu açısından anlamlı bir fark görülmemiştir (127, 129). Mevcut çalışmada sadece derece 1 EEK ile SK arasında PTEN kaybı açısından anlamlı bir fark vardı.

Tao ve ark.’a ait çalışmada PTEN mutasyon varlığı 60 yaş altında 60 yaş üzerine göre daha yüksek idi (130). Mevcut çalışmada ise PTEN ekspresyonunun yaşla bir ilişkisi görülmedi.

Sal ve ark.’a ait çalışmada PTEN ekspresyonunun evre, LVİ durumu, adjuvan tedavi, metastaz, rekürrens, sağkalım durumu, hastalıksız ve genel sağkalımla ilişkisi mevcut değilken PTEN’in pozitif boyanması myometrium invazyonu ile pozitif korele idi (129).

Akiyame-Abe ve ark.’a ait çalışma PTEN ekspresyonunun yaş, LVİ durumu, evre, myometrium invazyonu ve histolojik tip ile ilişkisini araştırmış, PTEN kaybının EEK ile ilişkili, LVİ durumu ile de ters ilişkili olduğunu saptamıştır. Sağkalım analizlerinde ise PTEN ekspresyon kaybının, EK’de olumlu sağkalım için önemli ve bağımsız bir prognostik belirleyici olduğu saptanmıştır (128).

Tao ve ark.’a ait çalışmada EK’li hastalarda PTEN mutasyonu 60 yaş altında 60 yaş üzerine göre, EEK’de SK’ye göre, evre 1+2’de evre 3+4’e göre, düşük derecede yüksek dereceye göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sağkalım analizlerinde ise

hastaliksız ve genel sağkalım sürelerinin PTEN mutasyonu olan vakalarda daha yüksek olduğu görölmüştür (130)

Li ve ark.'a ait çalışmada EK'li hastalarda PTEN ekspresyonunun histolojik tip, derece, myometrial invazyonu, lenf nodu metastazı, LVİ, evre ve genel sağkalımla olan ilişkisi incelenmiştir. PTEN kaybının EEK ile ilişkili olduğu ve bu olguların genel sağkalım sürelerinin PTEN ekspresyonu gösteren olgulara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır (131).

Stavropoulos ve ark.'a ait çalışmada PTEN ekspresyonunun yaş, histolojik tip, evre, histolojik derece, myometriyum invazyonu, LVİ, tuba-over tutulumu ve tümör nekrozu ile ilişkisi incelenmiş olup anlamlı bir fark bulunmamıştır (108) .

Daniilidou ve ark.'a ait çalışmada EEK'de PTEN boyanmasının evre ve derece ile olan ilişkisi incelenmiş ve PTEN boyanmasının derece 1,2 ile evre1B, PTEN kaybının ise derece 3 ile evre 1C ve 2C ile ilişkili olduğu görölmüştür (10).

Mevcut çalışmada PTEN kaybı SK'ye kıyasla EEK ile ilişkili ancak diğer parametrelerle ilişkili değildi. PTEN boyanmasının genel sağkalım ve hastaliksız sağkalım üzerine etkisi görölmedi. PTEN ile sağkalım arasında ilişki bulan çalışmalarda (128, 130) vaka sayısının daha fazla olması, ekspresyon ve mutasyon durumuna birlikte bakılması, hastaları takip süresinin daha uzun olması ile PTEN mutasyonunu değerlendirmede önerilen (132) ancak genel kanı görmüş bir skrolama sisteminin olmaması ve immunohistokimyasal değerlendirmenin mutasyon durumu ile olan korelasyonunun düşük olması gibi teknik nedenler bu durumda etkili olabilir.

PI3K–AKT yolağı aktivasyonu ile açığa çıkan, p53'ün düzenleyicisi olarak bilinen ve bir onkoprotein olan MDM2'nin (133) literatürdeki verilerine baktığımızda ise Edmondson ve ark.'na ait yüksek dereceli EK tanılı 114 olguluk seride MDM2'nin yüksek ekspresyonu, negatif olanlara kıyasla daha kötü bir genel sağkalıma sahipti (134).

Jeczen ve ark.'a ait metastatik EK tanılı 39 olgudan oluşan bir çalışmada MDM2 overekspresyonunun histolojik tip, myometrial invazyon, histolojik derece, LVİ, serviks invazyonu ve lenf nodu metastazı ile olan ilişkisi incelenmiş, sadece derece ile arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. MDM2 overekspresyonu derece 1 ve 2'ye kıyasla derece 3'te daha fazla saptanmıştır. Hastaların genel sağkalımlarının MDM2 overekspresyonları ile olan ilişkisinde anlamlı fark görölmemiştir ancak p53/MDM2 overekspresyonu gösteren vakaların genel sağkalımlarının, p53/MDM2 negatif vakalara kıyasla daha kötü olduğu görölmüştür. Histolojik tip, myometrial invazyon,

LVİ, histolojik derece, lenf nodu metastazı, p53 ve MDM2 overekspresyonu ile kurulan çok değişkenli cox regresyon analizinde MDM2 overekspresyonunun prognoz üzerine etkisinin olmadığı görüldü (107).

Soslow ve ark. yüksek dereceli EK'li (derece 3 EEK ve SK) tanılı 41 olgudan oluşan bir çalışmada MDM2 ekspresyonunun EEK'da SK'ye kıyasla daha fazla p53 ekspresyonuyla ilişkili olduğunu bulmuştur. Artan evre ile MDM2 ekspresyonu arasında ilişki görülmemiştir (135).

Skomedal ve ark.'a ait çalışmada ise MDM2 boyanmasının EEK ve p53 ekspresyonu ile arasında ilişki saptanmıştır (136).

Maeda ve ark.'a ait çalışmada endometrial karsinomlu olgulardaki MDM2 ekspresyonunun klinik evre ve derece ile olan ilişkisine bakılmış ve derece 3'ün, derece 1 ve 2'ye göre, evre 1'in, diğer evrelere göre daha yüksek bir boyanmaya sahip olup anlamlı bir fark izlenmemiştir. p53 ve MDM2 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (137).

Ambros ve ark.'a ait çalışmada ise ilginç olarak EK'de p53 overekspresyonu sıklıkla MDM2 overekspresyonu ile ilişkili bulunmuştur (138).

Liu ve ark.'na ait endometrial karsinomlu 83 olgulu bir seriye ait çalışmada MDM2 ekspresyonunun normal endometriuma kıyasla EK'de artmış olduğu görülmüştür. MDM2 ekspresyonunun histolojik derece ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğu ancak hasta yaşı, tümör boyutu ve histolojik tip ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir. Evre 3 ve evre 4 olan olgular ile lenf nodu metastazı olan olguların MDM2 ekspresyonlarının daha yüksek olduğu görülmüştür (113).

Buchynska ve ark.'nın EK ve endometrial hiperplazi tanılı vakalardan oluşan çalışmasında yüksek p53 seviyelerinin düşük MDM2 seviyeleri ile ilişkili olduğu görülmüştür. Düşük MDM2 ile yüksek p53 ekspresyon seviyesi, az diferansiye EK'un karakteristik özelliği olabileceği sonucuna ulaşmışlardır (139).

Soslow ve ark.'na ait bir çalışmada, yüksek dereceli EK'ye karşı SK'de p53 ve MDM2 ifadesi arasında ters bir ilişki olduğu saptanmıştır. Kuvvetli p53 immünoreaktivitesi, SK'de zayıf MDM2 ekspresyonu ile ilişkili ve zayıf p53 ekspresyonunun, EK'de orta düzeyde MDM2 ekspresyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür (140).

Nenutil ve ark.'a ait çalışmada meme, uterin korpus, uterin serviks ve over neoplazm tanılı toplamda 119 olgulu bir seride p53 mutasyon durumunun, p53 ve

MDM2 ekspresyonları ile olan ilişkisine bakılmıştır. Uterin korpus malignitesine sahip grupta p53 mutant olan 2 olguda MDM2 ile boyanma görülmemiştir. p53 wild tipe sahip olan 15 olgunun sadece 2'sinde MDM2 ile boyanma görülmemiş, 13 olguda ise değişen şiddette boyanma görülmüş ancak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada over neoplazm tanılı 45 olguda ise p53 mutant olan vakaların 25'inde MDM2 ile boyanma görülmezken, 11'inde MDM2 ile boyanma görülmüştür. p53 wild tipe sahip olan 9 vakanın 1'inde MDM2 ile boyanma görülmezken diğer 8 vakada ise değişen şiddetlerde boyanma görülmüş ve anlamlı bir fark saptanmıştır. Bu olguların tamamına bakacak olursak p53 mutant olan 54 vakanın 33'ünde MDM2 ile boyanma görülmezken, 21'inde ise değişen şiddetlerde boyanma görülmüştür. p53'ü wild tipte olan 65 olgunun 9'unda MDM2 ile boyanma görülmezken, 56'sında ise MDM2 ile değişen şiddetlerde boyanma görülmüş olup anlamlı bir fark bulunmuştur. Bu çalışmada ise sonuç olarak, artan MDM2 olmaksızın aşırı yüksek p53 seviyeleri, p53'ü stabilize eden inaktive edici mutasyonları tanımlarken, yüksek p53 seviyelerinin wild tip proteinin stabilizasyonundan kaynaklandığı tümörler, eş zamanlı olarak artan MDM2 boyaması ile tanımlanır. Bu çalışmada, wild tipte ancak mutant olmayan tümörlerde p53 ve MDM2 seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (141).

Bartpho ve ark.'a ait bir çalışmada mide karsinomu tanılı 162 olguluk bir seride MDM2 ekspresyonunun klinikopatolojik verilerle olan ilişkisine bakılmıştır. Bu çalışmada MDM2 ekspresyonunun üst mide bölgesinde yer alan tümörler, andiferansiye tip, lenfatik invazyon varlığı ve çıkarılamayan tümörler gibi klinikopatolojik özelliklerle ilişkili olduğu saptanmıştır (142).

Martins ve ark.'nın tiroid bezinde benign (folliküler adenom, guatr ve normal tiroid) ve malign (papiller tiroid karsinomu ve folliküler karsinom) tanılı 317 olgudan oluşan bir çalışmada MDM2 ve p53 ekspresyonlarının tanısal ve/veya prognostik bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırılmıştır. Bu çalışmada MDM2 ekspresyonunun malign nodüllerde önemli ölçüde daha yüksek olmasına ve bazı histolojik nodül tiplerinin ayırt edilmesine yardımcı olabilmesine rağmen, tiroid tümörlerinin özellikleri veya hastaların sonuçlarıyla ilgili herhangi bir önemli klinik fayda saptanamamıştır. p53-MDM2 ortak ifadesinin, benzer şekilde MDM2 ekspresyonunda olduğu gibi daha az agresif tümör özellikleri ile ilişkili olduğu

saptanmıştır. MDM2 ekspresyonu yüksek olduğunda p53 ekspresyonunun da yüksek olduğu görülürken MDM2 düşük ekspresyonunda ise p53 ekspresyonunun da düşük olduğu görülmüştür (143).

Li ve ark.'a ait çalışmada Renal Hücreli Karsinomlar (RCC) ile normal böbrek dokusundaki MDM2 ekspresyonu karşılaştırılmıştır. Kromofob RCC'de normale kıyasla evre 1'den evre 4'e doğru MDM2 ekspresyonunda azalma söz konusu iken, şeffaf hücreli ve papiller RCC'de ise normale kıyasla MDM2 ekspresyonunda artış görülmüştür. Ancak RCC'de MDM2 ekspresyon seviyesinin hasta sağkalımı ile ilişkisi bulunamamıştır (144).

İnoue ve ark.'nın Renal Eiteloid Anjiomyolipom tanılı iki olguda MDM2'nin primer tümörlerde negatif olmasına rağmen, her metastaz/nüks durumunda MDM2 protein ekspresyonunun adım adım arttığını ortaya koymuştur (145).

Jeruc ve ark.'na ait çalışmada sarkomatoid tip papiller RCC tanılı bir olguda MDM2 ekspresyonu ve amplifikasyonu tespit edilirken, papiller komponentinde bu bulguya rastlanmamıştır (146).

Sinha ve ark.'nın erken evre akciğer adenokarsinomu tanılı olgularda yapmış olduğu çalışmada MDM2 amplifikasyonunun protein overekspresyonu ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada MDM2 inhibitörlerinin MDM2 amplifikasyonu gösteren hücreler üzerindeki etkisine bakıldığında MDM2 amplifikasyonuna sahip hücreler, p53 mutasyon durumundan bağımsız olarak önemli ölçüde azalmış migrasyon ve invazyon göstermiştir (147).

MDM2 ekspresyonunun çalışmamızda daha düşük histolojik derece ve evre ile ilişkili; LVI, serviks invazyonu, periton sıvısı tutulumu ile ters ilişkili olduğu görülürken sağkalım üzerinde etkisi bulunamamıştır. MDM2 overekspresyonu (tümör hücrelerinin %50'sinden fazlasında ekspresyon görülmesi durumu) çalışmamızda saptanmamış olup, tüm olgular negatif ekspresyon (tümör hücrelerinin %10'undan azında ekspresyon görülmesi durumu) ya da normal ekspresyon (tümör hücrelerinin %10'undan fazlasında ancak %50'sinden azında ekspresyon görülmesi durumu) göstermekteydi. Literatürde bahsedilen MDM2 overekspresyonu yüksek derece, ileri evre ve metastatik hastalık ile ilişkili bulunmuştur (107).

P53'ün literatürdeki verilerine baktığımızda ise Boroujeni ve ark.'nın yapmış olduğu p53 mutasyonlu 238 EK tanılı vakadan oluşan çalışmada p53 mutasyonlu EK'lerin çoğunluğunu SK'ler oluşturmaktaydı. EEK'lerin %67,9'unu derece 3 tümörler oluştururken %7,1'ini ise derece 1 tümörler oluşturmaktaydı. Evreler arası dağılım hemen neredeyse eşitti. Olguların %56,2'sinin tanı anında ekstrauterin hastalığı, %74,1'inin ise tekrarlayan hastalığı mevcuttu. Genel sağkalım histolojik tipler arasında farklılık göstermezken hastaliksız sağkalım SK'lerde daha düşük olarak saptanmıştı. Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizinde SK hastaliksız sağkalımda belirleyici faktörken genel sağkalımda belirleyici faktörlerden değildi. SK'lerde rekürrens ve ölüm oranı diğer histolojik tiplere göre daha fazlayken anlamlı fark bulunmamıştı. Histolojik tipten bağımsız olarak p53 mutasyonlu EK'lerde evre prognozu belirleyen bir faktör olarak tespit edilmişti. Evre 3C ve evre 4 kötü prognoza sahipken diğer evreler arası fark bulunmamıştı. p53 mutasyonlu olguların % 49.6' sına p53 immunohistokimyasal yöntemle bakılmış ve %93.2'si mutant; %6,8'inin ise wild tipte olduğu görülmüştür. SK'li vakalar mutasyonla uyumlu p53 boyanması gösterirken; EEK'lerin 4'ünde mutasyon durumu ile uyumsuz p53 boyanması görülmüştür (148).

Alkushi ve ark.'nın 200 olguluk EK tanılı seriye ait çalışmasında ortalama takip süresi 77 aydı. Olguların %23'ü EK; %18'i ise diğer nedenlerden ölmüştü. Ortanca hasta yaşı 66 idi. 152 olgu FIGO evre I, 22 olgu evre II, 25 olgu evre III ve bir olgu evre IV tümöre sahipti. 99 tümör FIGO derece 1, 27'si derece 2 ve 74'ü derece 3 idi. Bu çalışmada p53 ile (400'lük büyütmede en az 100 tümör hücresi olmak şartı ile) pozitif boyanan tümör hücre sayısı, toplam tümör hücre sayısına bölünerek p53 indeksi belirlenmiştir. p53 indeksi EK nedeniyle ölen hastalardan alınan tümörlerde diğerlerine göre daha yüksek olarak saptanmıştı. P53 indeksi EEK'lerde diğer histolojik tiplere göre daha düşüktü. P53 immünoreaktivitesi, tek değişkenli analiz ile EK'da önemli bir olumsuz prognostik göstergeydi. p53 güçlü ekspresyonu gösteren olgular, zayıf ya da negatif ekspresyon gösteren olgulara kıyasla daha kötü prognoza sahipti. Hastalığa özgü sağkalım parametrelerini belirlemek için yapılan çok değişkenli analizde p53 immunopozitifliği, tümör evresi ve hasta yaşı birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bulundu. Ancak histolojik tip ve derece bu sisteme dahil edildiğinde olumsuz prognostik faktör olarak saptanmadı. P53 indeksi %5, %5-50 ve %50'den fazla olma durumu ile %50'den az ve %50 ve üzerine sahip olan olguların

hastalığa spesifik sağkalımları incelendiğinde, her iki durumda da p53 indeksi yüksek olan vakaların sağkalımı diğer gruplara göre anlamlı bir şekilde daha düşük olarak bulunmuştur (110).

Soong ve ark.'na ait bir çalışmada kolon, meme, mide ve endometrial karsinom tanılı hastalarda p53 ekspresyonu p53 mutasyon durumu ile karşılaştırılmıştır. Toplamda 122 EK tanılı vakanın 89'u p53 negatif (tümör hücrelerin %5'inden azında) 33'ü ise pozitif (tümör hücrelerinin %5 ve fazlasında) olarak saptanmıştır. P53'ü pozitif saptanan 33 vakanın 10'unda; p53'ü negatif saptanan 89 vakanın ise 6'sında mutasyon saptanmıştır. 122 vakanın %24'ünde p53 ekspresyonu ile mutasyon durumu arasında diskordans saptanmıştır (149).

P53 değişiklikleri SK'de yaygındır ve muhtemelen agresif biyolojik davranıştan sorumludur. P53 mutasyonları neredeyse sadece yüksek dereceli tümörlerde mevcuttur (138, 150-152). Khalifa ve ark. ise p53 pozitifliğinin nonendometrioid tip ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir (153).

Lukes ve ark.'na ait 100 olguluk EK tanılı bir seride p53'ün tekrarlayan veya persiste hastalığı öngördüğü tek değişkenli analizde tespit edilirken çok değişkenli analizde tespit edilememiştir. Çok değişkenli analizde sadece evre, myometrial invazyon ve ploidi anlamlı bulunmuştur (154).

Hamel ve ark.'na ait 221 olguluk EK tanılı bir seride yoğun p53 ekspresyonu (%66 veya daha fazla nükleer boyanma), tüm evrelerin analizinde hastalıksız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca p53'ün yoğun ekspresyonu, evre, derece, myometrial invazyon derinliği, histolojik alt tip, sitolojik bulgular, DNA ploidi ve HER-2/neu ekspresyonu gibi prognostik göstergelerle de ilişkisi saptanmıştır. Aynı çalışmada çok değişkenli analiz sonucuna göre EK'da progresyonsuz sağkalım için yoğun p53 ekspresyonu, histolojik alt tip, DNA ploidi durumu ve HER-2/neu ekspresyonu gibi dört bağımsız prognostik faktör tanımlanmıştır (155).

Geisler ve ark.'na ait çalışmada EEK tanılı hastalarda ortalama p53 ekspresyonu %3,9 iken, daha agresif histolojileri olanlarda bu oran %32,4 olarak bulunmuştur. EEK'li vakaların %45,7'si p53 ile pozitif boyanırken, daha agresif histolojilere sahip vakaların %91,2'si pozitif boyanmıştır. Artan histolojik derecenin artan p53 ekspresyonu ile ilişkili ve FIGO evre II, III ve IV'teki vakaların p53 ekspresyonunun

FIGO evre I vakalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (156). Çok değişkenli analiz incelemesinde FIGO evresi ve p53 ekspresyonu, 5 yıllık sağkalımda bulunan tek bağımsız prognostik göstergelerdi (157).

Kohlberger ve ark.'na ait çalışmada evre 1 EK tanılı 92 vakada p53 overekspresyonuna bakılmıştır. Çalışmada erken evre EK'de immünohistokimyasal olarak saptanan p53 protein overekspresyonunun, prognozu tahmin etmede yardımcı ve adjuvan tedavi üzerinde etkiye sahip olabileceği sonucuna varılmıştır (158).

Kohler ve ark.'na ait çalışmada ileri evre 179 EK tanılı vakada p53 ekspresyonu incelenmiştir. İleri evre EK'lerde p53'ün aşırı ekspresyonunun, düşük sağkalım ile ilişkili bağımsız bir değişken olduğu saptanmıştır (159).

Nielsen ve ark.'na ait çalışmada 112 EK tanılı vakada p53 ekspresyonu değerlendirilmiştir. P53'ün mitoz sayısı, nükleer derece ve prognozla ilişkili olduğu ancak yapısal derece ve evre ile ilişkili olmadığı görülmüştür (160).

Ito ve ark.'nın 221 olguluk EEK tanılı çalışmasında p53 ekspresyon durumu değerlendirilmiştir. p53 aşırı ekspresyonu ile kötü prognoz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Çok değişkenli analizde, p53 aşırı ekspresyonu, klinik evre, nükleer derece ve hasta yaşı ile karşılaştırıldığında bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (161).

Urabe ve ark.'na ait çalışmada tek değişkenli analizler ile EEK'li hastalarda p53'ün aşırı ekspresyonunun önemli bir prognostik gösterge olduğu görülürken, EEK için çok değişkenli analizlerde ise p53 immünoaktivitesinin ve yapısal derecenin prognostik faktör olmadığı ancak yaş, cerrahi evre, nükleer derece, myometrial invazyon ve lenfovasküler alan invazyonunun bağımsız prognostik faktörler olduğu görülmüştür (162).

Obata ve ark.'na ait çalışmada EEK'li hastalarda p53 ve ERβ ekspresyonlarının bölgesel lenf nodu metastazı ve/veya postoperatif nüks insidansı ile olan ilişkisi değerlendirilmiştir. ERβ ve p53 pozitivitesinde artış görülmesi, EEK'li olgularda metastaz ve/veya rekürrens insidansı ile ilişkili bulunmuştur (163).

Brett ve ark.'na ait çalışmada 200 EEK derece 3 ve 126 SK'den oluşan toplamda 326 vakada p53 boyanması değerlendirildi. EEK derece 3 tümörler p53 boyanmasına

göre p53 wild tip (%76,5) ve p53 mutant tip (%23,5) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 126 SK'nin tamamı p53 mutant olarak saptandı. SK grubunda tanı yaşı, hastalığa bağlı ölüm oranı ve adjuvan tedavi alma oranı daha yüksekti. Bu üç grupta PR ekspresyonu haricinde PTEN, ARID1A ve MMR ekspresyonları açısından farklılıklar görüldü. POLE mutasyonu sadece EEK p53 wild tipinde görülürken yine bu grupta en yüksek MMR eksikliği, ARID1A ve PTEN kaybı görüldü. Bu değişiklikler, EEK p53 mutant tip ve SK ile karşılaştırıldığında, EEK p53 wild tipinde belirgindi. Bu üç grubun hastalıksız ve genel sağkalımları arasında da anlamlı farklılıklar mevcuttu. Çok değişkenli analizde bu üç grup incelendiğinde ise EEK p53 mutant grup ile SK arasında sağkalım açısından fark bulunmazken, bu iki grup EEK p53 wild tipe göre daha düşük sağkalıma sahipti. EEK p53 wild tipi en yüksek sağkalıma sahipken SK'ler ise en düşük sağkalıma sahipti. EEK p53 mutant grubu MMR stabil ve anstabil olmak üzere 2 gruba ayrıldığında EEK p53 mutant MMR anstabil grubun sağkalımı EEK wild tip ile benzerlik gösterip daha yüksek genel sağkalıma sahipken, EEK p53 mutant MMR stabil grup ise ESK ile benzerlik gösterip daha az genel sağkalıma sahipti (164).

Singh ve ark.'na ait çalışmada p53 İHK'nin tüm EK'ler için EK biyopsi örneklerinde yeni nesil dizileme ile tanımlanan TP53 mutasyonlarını güvenilir bir şekilde tahmin edip etmediğini ve MMR anstabil veya POLE mutasyonu barındıran vakaların dışlanması sonrasınan moleküler sınıflandırma algoritmasının bir parçası olarak test edilmiştir. Bu çalışmada p53 İHK'nın, EK biyopsilerinde TP53 mutasyonunu belirlemede ve moleküler sınıflandırma algoritmaları için yüksek klinik kullanıma sahip olduğu sonucuna varılmıştır (165).

Bosse ve ark.'na ait çalışmada derece 3 EEK'lerde prognozu belirlemek için moleküler sınıflandırmanın kullanılıp kullanılamayacağını araştırmak amaçlanmıştır. Toplamda 381 EEK tanıli olgu incelenmiş ve p53 mutant, MMR kaybı gösteren, POLE mutant ile spesifik moleküler grubu olmayan şeklinde 4 gruba ayrılmıştır. POLE mutant grupta genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım süresi en uzun iken p53 mutant grupta ise en kısa olduğu görülmüştür (166).

Köbel ve ark. derece 3 EEK'yi, SK'den ayırmak için algoritma geliştirmiş ve bu algoritmada ilk olarak p53'e bakılması eğer p53'ün normal ya da subklonal boyanması mevcut ise EEK derece 3 lehine olduğu, ancak p53'ün mutant tipte olması durumunda ise MMR kaybı, PTEN, ARID1A, POLE ile endometrioidi destekleyen morfoloji ve

skuamöz diferansiyasyon görülmesi gibi belirteçlere bakılarak ayırım yapılabileceğinden bahsedilmiştir (111, 167).

Lee ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada, p53 mutasyon durumu ile tümörün klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Bu çalışmada 105 EEK, 18 non-EEK ve 8 tane mikst tümör olmak üzere toplamda 131 EK tanılı vaka incelenmiştir. Olguların ortalama yaşı 50,7, 19 olguda CA125 yüksek, 19 olguda tekrarlayan hastalık mevcut, 89 olgu derece 1, 105 olgu evre 1, 7 vakada lenf nodu metastazı mevcut ve 39 olguda p53 mutant tipte idi. Ortalama takip süresi 56 ay idi. CA125 anormalliği, non- endometrioid histoloji, yüksek derece, ileri evre, lenf nodu metastazı ve p53 mutasyonu genel sağkalım ile hastalıksız sağkalımı olumsuz etkileyen parametrelerdi. 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım, p53 mutasyonu gösteren vakalarda belirgin olarak daha düşüktü. P53 mutasyonu, non-EEK'li ve yüksek dereceli tümörlerde daha sık mevcuttu. P53 mutant ve normal olan iki grup arasında yaş, CA125 anormalliği, nüks, FIGO evresi, myometrial invazyon, lenf nodu metastazı veya östrojen reseptör ekspresyonu açısından fark yoktu (168).

Özalp ve ark.'na ait çalışmada 111 EK tanılı vakada p53 ekspresyonunun sağkalım ve klinikopatolojik verilerle olan ilişkisi incelenmiştir. P53 aşırı ekspresyonunun evre III-IV tümörlerde, endometrioid olmayan histolojik alt tiplerde, histolojik ve nükleer derece 2-3 olan tümörlerde, adneksiyal/serozal metastazda, lenf nodu tutulumunda ve pozitif peritoneal sitolojide istatistiksel olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. P53 pozitifliğine sahip olguların sağkalım sürelerinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Tek değişkenli analizde, p53 boyanması ve p53 boyanma derecesi kötü prognoz için bağımsız risk faktörleri olarak saptanırken, çok değişkenli analizde saptanmamıştır. Çok değişkenli analizde ise sadece pelvik lenf nodu tutulumu, serozal/adneksiyal tutulum ve pozitif peritoneal sitoloji sağkalım için bağımsız prognostik faktörler olarak saptanmıştır (169).

Erdem ve ark. p53, bcl-2 ve CD34 ekspresyonunun EK'de histolojik tip, derece, myometrial invazyon derinliği, anjiolenfatik invazyon, lenf nodu tutulumu gibi klinikopatolojik ve prognostik faktörlerle olan ilişkisini araştırmıştır. P53 ekspresyonunun non-endometrioid tip ve yüksek derece ile ilişkili olduğu görülmüştür. Sağkalım analizinde hasta yaşı, FIGO evresi, yüksek p53 ekspresyonu, düşük bcl-2 ekspresyonu sağkalımın en önemli prognostik göstergeleri olarak

bulunurken, çok değişkenli regresyon analizinde ise FIGO evresi ve düşük bcl-2 ekspresyonu prognozun tek bağımsız göstergesi olarak saptanmıştır (170).

Literatürde çok sayıda, EK’de p53 ekspresyonunun klinikopatolojik verilerle olan ilişkisini inceleyen çalışma mevcut olup p53 ekspresyonunun non-endometrioid (159, 169-178), ileri evre (159, 169, 171-175, 177, 179, 180), yüksek derece (151, 159, 169, 170, 172-175, 177-183), lenf nodu metastazı (169, 171, 175, 179), peritoneal sitoloji (159, 167, 169, 175) ve derin miyometriyal invazyonla (179) ilişkili olduğu saptanmıştır.

Mevcut çalışmada, diğer çoğu çalışmada olduğu gibi p53 mutasyon durumunun klinikopatolojik verilerle olan ilişkisine bakılmış, p53 mutasyonunun ileri yaş, SK, yüksek derece, yüksek risk, ileri evre, adjuvan tedavi alma ve periton sıvısı tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. MDM2 ekspresyonu gösteren vakaların büyük bir kısmında p53’ün Normal/Wild tipte olduğu görülmüştür. p53’ün Anormal/Mutant tipinde ise olguların büyük kısmında MDM2 ile boyanma görülmemiştir. PTEN kaybı büyük oranda p53 normal/wild tip ile birliktelik göstermektedir. Literatürde de bahsi geçen p53 anormal/ mutant tipinde genel ve hastalıksız sağkalımın daha düşük olduğu mevcut çalışmada da saptanmıştır. Bu farklılık düşük dereceli EK’li olgularda da mevcut idi. Yüksek dereceli EK’li olgulardan derece 3 EEK tanılı vakalar p53 Anormal/Mutant ve Normal/Wild tipte olma durumuna göre 2 gruba ayrıldı. SK ile bu iki grubun genel sağkalımlarına bakıldı. SK en kısa sağkalıma sahipken, EEK p53 Anormal/Mutant tip olan grup en uzun sağ kalıma sahipti. Ancak gruplar arası sağkalım açısından fark bulunamamıştır. Literatürde ise derece 3 EEK p53 Anormal/Mutant ile SK’nin sağ kalımlarının benzer olduğu ve bu iki grubun derece 3 EEK p53 Normal/Wild tipine kıyasla daha az sağkalıma sahip olduğu görülmüştür (164). Mevcut çalışmada bu farklılığın sebebi olarak derece 3 EEK p53 Normal/Wild grubundaki olguların daha ileri evrede olması ile açıklanabilir.

Avrupa Jinekolojik Onkoloji Derneği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Derneği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Derneği (ESP)’ne ait son kılavuzlar, belirli moleküler bilgilerin risk değerlendirmesine dahil edilmesini önermektedir. Bu durumun tüm laboratuvarlar için maliyetli olduğu kabul edilmektedir (81). Kang ve ark.’nın, yeni moleküler sınıflamada en düşük sağkalıma sahip olan p53 mutant grubunun morfolojik özelliklerini belirlemek ya da dışlamakla her olguda p53

incelenmesinin yapılmasının önlenebileceği düşüncesiyle çalışmaları mevcuttur (109). Bu çalışmada p53 durumunu belirlemek için tümör dev hücresi, pleomorfizm, baskın kromatin paterni, ezilmiş kromatin, atipik mitoz, nükleol varlığı ile 10 BBA'daki mitoz sayısına bakılmıştır. Tüm özellikler p53 durumu genelinde önemli ölçüde farklı ancak tek tek özelliklerin hiçbiri p53 anormalliğini tanımlamada tam olarak hassas bulunmamıştır. Bununla birlikte, özelliklerin kombinasyonu, p53 anormalliğini normal durumlardan başarılı olarak ayırdığı ve lekeli kromatin derecesi, pleomorfizm varlığı, atipik mitoz varlığı ve tümör dev hücrelerinin varlığı p53 anormalliğini doğru bir şekilde tahmin etmede en önemli dört özellik olarak saptanmıştır. Nükleer özellikler dışında ise skuamöz diferansiyasyonunun görülmesi p53 anormalliğini dışlamada önemli bir bulgudur (109).

Mevcut çalışmada p53 Anormal/Mutant durumunu belirlemek için bakılan histomorfolojik parametrelerden kromatin yapısı, pleomorfizm, tümör dev hücresi, nükleol belirginliği ve kırmızı nükleol varlığının p53 mutasyon durumunu belirlemede anlamlı olduğu görüldü. Bakılan histomorfolojik belirteçlerden kurulan regresyon modelinin p53 Anormal/Mutant durumunu tahmin etmede anlamlı ve doğru sınıflandırma oranının %91,7 olduğu görülmüştür. Kurulan bu modelde sadece atipik mitoz anlamlı bulunmuştur. Mevcut bulgular literatür ile uyumludur (109).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Mevcut çalışmada EK patogenezinde ve tedavisinde önemli bir yolak olan PI3K–AKT sinyal yolağında yer alan PTEN, MDM2 ve p53 protein ekspresyonlarının klinikopatolojik ve prognostik verilerle olan ilişkisi incelenmiştir.

Mevcut çalışmada p53 Anormal/Mutant tip ileri yaş, SK, yüksek derece, yüksek ve ileri metastatik risk grubu, evre 3-4, adjuvan tedavi alma, periton sıvısı tutulumu ile ilişkili bulunmuştur.

p53, PTEN ve MDM2 ekspresyon durumlarının birbiri ile ilişkili olduğu görülmüştür. MDM2 ekspresyonunun daha çok p53'ün Normal/Wild tipi ile ilişkili olduğu saptanmıştır. p53 Anormal/ Mutant tipinde ise vakaların büyük kısmında MDM2 ile boyanma görülmemiştir. Bu da literatürde tespit edilen MDM2 ekspresyonunun daha çok p53'ün Normal/Wild tipte görüldüğü düşüncesini desteklemektedir (141). MDM2 ekspresyonunun daha çok p53 Normal/Wild tipte görülmesi tedavide de önem arz etmektedir. MDM2 inhibisyonu, özellikle Normal/Wild tip p53'e sahip MDM2 amplifiye tümörler için potansiyel olarak umut vericidir ve MDM2 protein seviyesi, in vitro MDM2 inhibitörü tedavisine yanıtın bir belirleyicisidir (184-187).

p53 düzenlemesindeki ana rolünün yanı sıra, MDM2 ayrıca DNA onarımı, DNA replikasyonu, mitokondriyal dinamikler, anjiyogenez ve gen ekspresyonu ile de ilgilidir (186-190). MDM2 inhibisyonu, wild tip p53 hücrelerinde genellikle TP53 mutasyonlarını barındıranlara kıyasla daha etkili olmasına rağmen MDM2 inhibisyonun, p53'ten bağımsız olarak da etkileri mevcuttur (187).

MDM2 ekspresyonu, p53 mutasyon durumuna karar vermede arada kalan vakalarda uygulanabilir. P53'ün mutant olduğu durumlarda MDM2 ile boyanma görülmezken; p53 Normal/Wild tipte ise MDM2 ile boyanma görülmesi arada kalan vakaları çözmek için yardımcı olabilir.

P53 Anormal/Mutant tipin, p53 Normal/Wild tipte kıyasla genel ve hastalıksız sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. EK'leri düşük ve yüksek dereceli diye 2 gruba ayırdığımızda, düşük dereceli EK'lerde p53 Anormal/Mutant

tipin daha düşük sağkalım süresine sahip olduğu görölrken, yüksek dereceli EK'lerde ise bu durum görölmemiştir.

P53 Anormal/Mutant tipin morfolojik özelliklerini belirlemek amaçlı bakılan parametrelerin (kromatin yapısı, nükleol varlığı, kırmızı nükleol varlığı pleomorfizm, atipik mitoz, mitoz sayısı, skuamöz diferansiyasyon, tümör dev hücresi) kombinasyonu ile kurulan regresyon analizinde bu modelin anlamlı olduğu ve en belirleyici etkenin atipik mitoz olduğu görölmüştür.

MDM2 ekspresyonu derece 1 EEK'de ve düşük risk grubunda daha fazla izlenirken; adjuvan tedavi alan, serviks invazyonu ve periton sıvısı tutulumu olan hastaların büyük bir kısmında ise boyanma görölmemiştir. MDM2 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi görölmemiştir.

MDM2 ekspresyonu mevcut çalışmada literatürden farklı olarak metastatik ya da tekrarlayan hastalıkla ilişkili (107) bulunmamış olup, aksine olumlu bir parametre olarak değerlendirilmiştir. Daha geniş kapsamlı çalışmalar ile bu durum açıklığa kavuşturulabilir.

PTEN kaybı SK'ye kıyasla EEK'de daha fazla saptanmıştır. PTEN kaybı derece 1 EEK'de SK'e göre daha fazla oranda görölmüştür. PTEN ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi görölmemiştir.

PTEN ekspresyonunda genel kanı görmüş bir skrolama sisteminin oluşturulması ile ilerde daha geniş kapsamlı çalışmalarda mutasyon durumuyla birlikte incelenmesi son derece önemlidir.

Sonuç olarak EK'de PI3K–AKT yolağı tedavi ve patogenezi açısından önem arz etmektedir. p53, EK'de prognozu belirlemede halen en önemli faktörlerden birisidir. P53 mutant tip ile diğer moleküler grupların morfolojik özelliklerini belirlemek moleküler sınıflamanın daha kolay, daha uygulanabilir kılınması ve daha az maliyetli olması adına önemlidir.

KAYNAKÇA

1. Habiba M, Heyn R, Bianchi P, Brosens I, Benagiano G. The development of the human uterus: morphogenesis to menarche. *Hum Reprod Update*. 2021;27:1-26.
2. Gruenwald P. The relation of the growing müllerian duct to the wolffian duct and its importance for the genesis of malformations. *Anat Rec*. 1941;81:1-19.
3. Dehner LP. Stocker and Dehners pediatric pathology. Wolters Kluwer 2015. 837-61 p.
4. Zhan Y, Fujino A, MacLaughlin DT, et al. Mullerian inhibiting substance regulates its receptor/SMAD signaling and causes mesenchymal transition of the coelomic epithelial cells early in Mullerian duct regression. *Development*. 2006;133:2359-69.
5. Crum CP, Lee KR, Nucci MR, et al. Diagnostic gynecologic and obstetric pathology e-book. Philadelphia: Elsevier sci.; 2018. 1270-819 p.
6. Mills SE. Histology for pathologists. Charlottesville, Virginia: Wolters Kluwer; 2020. 2473-571 p.
7. Martini FH, Nath JL, Bartholomew EF, Ober W. Fundamentals of anatomy and physiology. Pearson Education Limited. 2018:1121-4.
8. Paulsen F, Böckers TM, Waschke J, et al. Sobotta anatomy textbook: English edition with latin nomenclature. First ed. Munich, Germany: Elsevier GmbH; 2019. 388-9 p.
9. Ellis H. Anatomy of the uterus. *Anaesth. Intensive Care Med*. 2005;6:74-5.
10. Daniilidou K, Frangou-Plemenou M, Grammatikakis J, Grigoriou O, Vitoratos N, Kondi-Pafiti A. Prognostic significance and diagnostic value of PTEN and p53 expression in endometrial carcinoma. A retrospective clinicopathological and immunohistochemical study. *J BUON*. 2013;18:195-201.
11. Hoffman B. Williams gynecology. McGraw-Hill Education, New York; 2016. p. 807-9.
12. Pawlina W, Ross MH. Histology: a text and atlas: with correlated cell and molecular biology: Wolters Kluwer Health; 2016. 850-5 p.
13. Kurman RJ. Blaustein's Pathology of the female genital tract. Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Switzerland: Springer; 2019. 375-535 p.
14. Zheng W, Fadare O, Quick CM, Shen D, Guo D. Gynecologic and obstetric pathology. Singapore: Science Press & Springer Nature; 2019. 383-515 p.
15. Mutter GL, Prat J. Pathology of the female reproductive tract. Third Edition ed: Elsevier Limited; 2014. 290-398 p.

16. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
17. Passarello K, Kurian S, Villanueva V, editors. Endometrial cancer: an overview of pathophysiology, management, and care. *Semin Oncol Nurs.*; 2019; 2:157-165.
18. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2020;71:7-33.
19. Başara BB, Çağlar İSÇ, Aygün A, ve ark. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. 2021:41-2.
20. 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. *J Clin Oncol.* 2019;37:1895-908.
21. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet.* 2016;387:1094-108.
22. Rice LW. Hormone prevention strategies for breast, endometrial and ovarian cancers. *Gynecol Oncol.* 2010;118:202-7.
23. Dossus L, Allen N, Kaaks R, et al. Reproductive risk factors and endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2010;127:442-51.
24. Zucchetto A, Serraino D, Polesel J, et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316-21.
25. Reis N, Beji NK. Risk factors for endometrial cancer in Turkish women: results from a hospital-based case-control study. *Eur J Oncol Nurs.* 2009;13:122-7.
26. Setiawan VW, Pike MC, Kolonel LN, Nomura AM, Goodman MT, Henderson BE. Racial/ethnic differences in endometrial cancer risk: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol.* 2007;165:262-70.
27. Ali AT. Risk factors for endometrial cancer. *Ceska Gynekol.* 2013;78:448-59.
28. Lucenteforte E, Talamini R, Montella M, et al. Family history of cancer and the risk of endometrial cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:95-9.
29. Parazzini F, La Vecchia C, Moroni S, Chatenoud L, Ricci E. Family history and the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer.* 1994;59:460-2.
30. Littman AJ, Beresford SA, White E. The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2001;12:691-702.

31. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM, Newcomb PA. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol*. 2006;35:151-8.
32. Bornstein J, Auslender R, Goldstein S, Kohan R, Stolar Z, Abramovici H. Increased endometrial thickness in women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:583-7.
33. Sadeghi A, Sadeghian M, Nasiri M, et al. Carbohydrate quantity and quality affect the risk of endometrial cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Nutr*. 2020;39:1681-91.
34. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:611-6.
35. Pothuri B, Ramondetta L, Eifel P, et al. Radiation-associated endometrial cancers are prognostically unfavorable tumors: a clinicopathologic comparison with 527 sporadic endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 2006;103:948-51.
36. Pothuri B, Ramondetta L, Martino M, et al. Development of endometrial cancer after radiation treatment for cervical carcinoma. *Obstet Gynecol*. 2003;101:941-5.
37. Dork T, Hillemanns P, Tempfer C, Breu J, Fleisch MC. Genetic susceptibility to endometrial cancer: risk factors and clinical management. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2407.
38. Shai A, Segev Y, Narod SA. Genetics of endometrial cancer. *Fam Cancer*. 2014;13:499-505.
39. Hanley KZ, Birdsong GG, Mosunjac MB. Recent developments in surgical pathology of the uterine corpus. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:528-41.
40. Santoro A, Angelico G, Travaglino A, et al. New pathological and clinical insights in endometrial cancer in view of the updated ESGO/ESTRO/ESP guidelines. *Cancers (Basel)*. 2021;13:2623.
41. Hussein YR, Soslow RA. Molecular insights into the classification of high-grade endometrial carcinoma. *Pathology*. 2018;50:151-61.
42. Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:510-21.
43. Winterhoff B, Thomaier L, Mullany S, Powell MA. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32:76-83.
44. Abdulfatah E, Ahmed Q, Alosch B, Bandyopadhyay S, Bluth MH, Ali-Fehmi R. Gynecologic cancers: molecular updates 2018. *Clin Lab Med*. 2018;38:421-38.
45. Bartosch C, Pires M, Jeronimo C, Lopes JM. The role of pathology in the management of patients with endometrial carcinoma. *Future Oncol*. 2017;13:1003-20.

46. McCluggage W, Lax S, Longacre T, Malpica A, Soslow R. WHO classification of tumors female genital tumors. Fifth ed. Lokuhetty D, White VA, Cree IA, editors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020. 245-66 p.
47. Bell DW, Ellenson LH. Molecular genetics of endometrial carcinoma. *Annu Rev Pathol.* 2019;14:339-67.
48. Clarke BA, Gilks CB. Endometrial carcinoma: controversies in histopathological assessment of grade and tumour cell type. *J Clin Pathol.* 2010;63:410-5.
49. Azueta A, Gatus S, Matias-Guiu X. Endometrioid carcinoma of the endometrium: pathologic and molecular features. *Semin Diagn Pathol.* 2010; 27: 226-40.
50. Goebel EA, Vidal A, Matias-Guiu X, Blake Gilks C. The evolution of endometrial carcinoma classification through application of immunohistochemistry and molecular diagnostics: past, present and future. *Virchows Arch.* 2018;472:885-96.
51. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2002;9:145-84.
52. Clement PB, Young RH. Non-endometrioid carcinomas of the uterine corpus: a review of their pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol.* 2004;11:117-42.
53. Gatus S, Matias-Guiu X. Practical issues in the diagnosis of serous carcinoma of the endometrium. *Mod Pathol.* 2016;29 Suppl 1:S45-58.
54. Mendivil A, Schuler KM, Gehrig PA. Non-endometrioid adenocarcinoma of the uterine corpus: a review of selected histological subtypes. *Cancer Control.* 2009;16:46-52.
55. Lax SF. *Molecular Genetics of Endometrial Carcinoma*: Springer; 2017. p. 75-96.
56. Kurman RJ, Scully RE. Clear cell carcinoma of the endometrium: an analysis of 21 cases. *Cancer.* 1976;37:872-82.
57. Zannoni GF, Santoro A, Angelico G, et al. Clear cell carcinoma of the endometrium: an immunohistochemical and molecular analysis of 45 cases. *Hum Pathol.* 2019;92:10-7.
58. Fadare O, Desouki MM, Gwin K, et al. Frequent expression of Napsin A in clear cell carcinoma of the endometrium: potential diagnostic utility. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:189-96.
59. Fadare O, Parkash V, Gwin K, et al. Utility of alpha-methylacyl-coenzyme-A racemase (p504s) immunohistochemistry in distinguishing endometrial clear cell carcinomas from serous and endometrioid carcinomas. *Hum Pathol.* 2013;44:2814-21.

60. Hoang LN, Han G, McConechy M, et al. Immunohistochemical characterization of prototypical endometrial clear cell carcinoma--diagnostic utility of HNF-1beta and oestrogen receptor. *Histopathology*. 2014;64:585-96.
61. Busca A, Parra-Herran C, Nofech-Mozes S, et al. Undifferentiated endometrial carcinoma arising in the background of high-grade endometrial carcinoma - Expanding the definition of dedifferentiated endometrial carcinoma. *Histopathology*. 2020;77:769-80.
62. Li Z, Zhao C. Clinicopathologic and immunohistochemical characterization of dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;24:562-8.
63. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology*. 2007;39:134-8.
64. Matrai C, Motanagh S, Mirabelli S, et al. Molecular profiles of mixed endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2020;44:1104-11.
65. Köbel M, Meng B, Hoang LN, et al. Molecular analysis of mixed endometrial carcinomas shows clonality in most cases. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:166.
66. Wani Y, Notohara K, Tsukayama C. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27:346-52.
67. Zhang L, Cai Z, Ambelil M, Conyers J, Zhu H. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus: Report of 2 cases and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38:224-9.
68. Ando H, Watanabe Y, Ogawa M, et al. Mesonephric adenocarcinoma of the uterine corpus with intracystic growth completely confined to the myometrium: a case report and literature review. *Diagn Pathol*. 2017;12:63.
69. Deolet E, Van Dorpe J, Van de Vijver K. Mesonephric-like adenocarcinoma of the endometrium: diagnostic advances to spot this wolf in sheep's clothing. A review of the literature. *J Clin Med*. 2021;10:698.
70. Bures N, Nelson G, Duan Q, Magliocco A, Demetrick D, Duggan MA. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium: clinicopathologic and molecular characteristics. *Int J Gynecol Pathol*. 2013;32:566-75.
71. Farhane FZ, Alami Z, Bouhafa T, Elmazghi A, Hassouni K. Primary squamous cell carcinoma of endometrium: case report and literature review. *The Pan African Medical Journal*. 2018;30:8993.
72. Jalloul RJ, Elshaikh MA, Ali-Fehmi R, et al. Mucinous adenocarcinoma of the endometrium: case series and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:812-8.
73. Pezzicoli G, Moscaritolo F, Silvestris E, et al. Uterine carcinosarcoma: An overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021;163:103369.

74. Singh R. Review literature on uterine carcinosarcoma. *J Cancer Res Ther.* 2014;10:461-8.
75. El-Nashar SA, Mariani A. Uterine carcinosarcoma. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54:292-304.
76. Cantrell LA, Blank SV, Duska LR. Uterine carcinosarcoma: A review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2015;137:581-8.
77. Conlon N, Leitao MM, Jr., Abu-Rustum NR, Soslow RA. Grading uterine endometrioid carcinoma: a proposal that binary is best. *Am J Surg Pathol.* 2014;38:1583-7.
78. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial carcinoma diagnosis: use of FIGO grading and genomic subcategories in clinical practice: recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38:64-74.
79. Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;95 Suppl 1:S105-43.
80. McCluggage WG. Pathologic staging of endometrial carcinomas: selected areas of difficulty. *Adv Anat Pathol.* 2018;25:71-84.
81. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:12-39.
82. Binder PS, Mutch DG. Update on prognostic markers for endometrial cancer. *Womens Health (Lond).* 2014;10:277-88.
83. Uharcek P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34:776-83.
84. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, et al. Pathologic prognostic factors in endometrial carcinoma (other than tumor type and grade). *Int J Gynecol Pathol.* 2019;38:S93-S113.
85. Stålberg K, Bjurberg M, Borgfeldt C, et al. Lymphovascular space invasion as a predictive factor for lymph node metastases and survival in endometrioid endometrial cancer—a Swedish Gynecologic Cancer Group (SweGCG) study. *Acta Oncologica.* 2019;58:1628-33.
86. Tortorella L, Restaino S, Zannoni GF, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) as predictor of distant relapse and poor prognosis in low-risk early-stage endometrial. *J. Gynecol. Oncol.* 2021;32:e11.
87. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 2004;35:649-62.

88. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26:2-30.
89. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: a gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncol.* 1991;40:55-65.
90. Roma AA, Rybicki LA, Barbuto D, et al. Risk factor analysis of recurrence in low-grade endometrial adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2015;46:1529-39.
91. Connell PP, Rotmensch J, Waggoner S, Mundt AJ. The significance of adnexal involvement in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1999;74:74-9.
92. Liang S, Zhang Y. Clinical pathological characteristics and survival of high-grade endometrioid carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47:3644-51.
93. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a gynecologic oncology group study. *Cancer*. 1991;68:2293-302.
94. Pradhan M, Abeler VM, Danielsen HE, et al. Prognostic importance of DNA ploidy and DNA index in stage I and II endometrioid adenocarcinoma of the endometrium. *Ann Oncol*. 2012;23:1178-84.
95. Svanvik T, Strömberg U, Holmberg E, Marcickiewicz J, Sundfeldt K. DNA ploidy status, s-phase fraction, and p53 are not independent prognostic factors for survival in endometrioid endometrial carcinoma FIGO stage I–III. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:305-11.
96. van Weelden WJ, Lalisang RI, Bulten J, et al. Impact of hormonal biomarkers on response to hormonal therapy in advanced and recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225:407 e1- e16.
97. Gul AE, Keser SH, Barisik NO, et al. The relationship of cerb B 2 expression with estrogen receptor and progesterone receptor and prognostic parameters in endometrial carcinomas. *Diagn Pathol*. 2010;5:13.
98. Xiao W, Dong X, Zhao H, et al. Expression of MIF and c-erbB-2 in endometrial cancer. *Mol Med Rep*. 2016;13:3828-34.
99. Lagarda H, Catusas L, Arguelles R, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in endometrial carcinomas with microsatellite instability. *J Pathol*. 2001;193:193-9.
100. Barra F, Evangelisti G, Ferro Desideri L, et al. Investigational PI3K/AKT/mTOR inhibitors in development for endometrial cancer. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28:131-42.
101. Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bradley K, et al. NCCN Guidelines® Insights: uterine neoplasms, Version 3.2021: Featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN* 2021:889-95.

102. Nakanishi A, Kitagishi Y, Ogura Y, Matsuda S. The tumor suppressor PTEN interacts with p53 in hereditary cancer (Review). *Int J Oncol*. 2014;44:1813-9.
103. Chang C-J, Freeman DJ, Wu H. PTEN Regulates Mdm2 expression through the P1 Promoter. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279:29841-8.
104. Xie Y, Naizabekov S, Chen Z, Tokay T. Power of PTEN/AKT: Molecular switch between tumor suppressors and oncogenes. *Oncol Lett*. 2016;12:375-8.
105. Mayo LD, Donner DB. The PTEN, Mdm2, p53 tumor suppressor-oncoprotein network. *Trends Biochem Sci*. 2002;27:462-7.
106. Mayo LD, Dixon JE, Durden DL, Tonks NK, Donner DB. PTEN protects p53 from Mdm2 and sensitizes cancer cells to chemotherapy. *J Biol Chem*. 2002;277:5484-9.
107. Jeczen R, Skomra D, Cybulski M, et al. P53/MDM2 overexpression in metastatic endometrial cancer: correlation with clinicopathological features and patient outcome. *Clin Exp Metastasis*. 2007;24:503-11.
108. Stavropoulos A, Varras M, Vasilakaki T, et al. Expression of p53 and PTEN in human primary endometrial carcinomas: Clinicopathological and immunohistochemical analysis and study of their concomitant expression. *Oncol Lett*. 2019;17:4575-89.
109. Kang EY, Wiebe NJ, Aubrey C, et al. Selection of endometrial carcinomas for p53 immunohistochemistry based on nuclear features. *J Pathol Clin Res*. 2022;8:19-32.
110. Alkushi A, Lim P, Coldman A, Huntsman D, Miller D, Gilks CB. Interpretation of p53 immunoreactivity in endometrial carcinoma: establishing a clinically relevant cut-off level. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23:129-37.
111. Köbel M, Kang EY. The Many Uses of p53 Immunohistochemistry in gynecological pathology: Proceedings of the ISGyP companion society session at the 2020 USCAP annual meeting. *Int J Gynecol Pathol*. 2021;40:32-40.
112. Wang L, Piskorz A, Bosse T, et al. Immunohistochemistry and next-generation sequencing are complementary tests in identifying PTEN abnormality in endometrial carcinoma biopsies. *Int J Gynecol Pathol*. 2022;41:12-9.
113. Liu L, Yang L, Chang H, et al. CP31398 attenuates endometrial cancer cell invasion, metastasis and resistance to apoptosis by downregulating MDM2 expression. *Int J Oncol*. 2019;54:942-54.
114. Campbell IG, Russell SE, Choong DY, et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer. *Cancer Res*. 2004;64:7678-81.
115. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. Concomitant PI3K-AKT and p53 alterations in endometrial carcinomas are associated with poor prognosis. *Mod Pathol*. 2009;22:522-9.

116. Oda K, Stokoe D, Taketani Y, McCormick F. High frequency of coexistent mutations of PIK3CA and PTEN genes in endometrial carcinoma. *Cancer Res.* 2005;65:10669-73.
117. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science.* 2004;304:554.
118. Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. PIK3CA gene is frequently mutated in breast carcinomas and hepatocellular carcinomas. *Oncogene.* 2005;24:1477-80.
119. Dedes KJ, Wetterskog D, Ashworth A, Kaye SB, Reis-Filho JS. Emerging therapeutic targets in endometrial cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:261-71.
120. Engelsens IB, Akslen LA, Salvesen HB. Biologic markers in endometrial cancer treatment. *APMIS.* 2009;117:693-707.
121. Samarthai N, Hall K, Yeh IT. Molecular profiling of endometrial malignancies. *Obstet Gynecol Int.* 2010;2010:162363.
122. Nout RA, Bosse T, Creutzberg CL, et al. Improved risk assessment of endometrial cancer by combined analysis of MSI, PI3K–AKT, Wnt/ β -catenin and P53 pathway activation. *Gynecol Oncol.* 2012;126:466-73.
123. Abraham AG, O'Neill E. PI3K/Akt-mediated regulation of p53 in cancer. *Biochem Soc Trans.* 2014;42:798-803.
124. Bussaglia E, del Rio E, Matias-Guiu X, Prat J. PTEN mutations in endometrial carcinomas: a molecular and clinicopathologic analysis of 38 cases. *Hum Pathol.* 2000;31:312-7.
125. Catusus L, Gallardo A, Cuatrecasas M, Prat J. PIK3CA mutations in the kinase domain (exon 20) of uterine endometrial adenocarcinomas are associated with adverse prognostic parameters. *Mod Pathol.* 2008;21:131-9.
126. Rodon J, Dienstmann R, Serra V, Tabernero J. Development of PI3K inhibitors: lessons learned from early clinical trials. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2013;10:143-53.
127. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, et al. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry outperforms gene sequencing. *Mod. Pathol.* 2012;25:699-708.
128. Akiyama-Abe A, Minaguchi T, Nakamura Y, et al. Loss of PTEN expression is an independent predictor of favourable survival in endometrial carcinomas. *Br. J. Cancer.* 2013;109:1703-10.
129. Sal V, Demirkiran F, Erenel H, et al. Expression of PTEN and β -catenin and their relationship with clinicopathological and prognostic factors in endometrioid type endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:512-20.
130. Tao Y, Liang B. PTEN mutation: A potential prognostic factor associated with immune infiltration in endometrial carcinoma. *Pathol. Res. Pract.* 2020;216:152943.

131. Li W, Wang Y, Fang X, et al. Differential expression and clinical significance of DNA methyltransferase 3B (DNMT3B), Phosphatase and Tensin Homolog (PTEN) and Human MutL Homologs 1 (hMLH1) in endometrial carcinomas. *Med Sci Monit.* 2017;23:938-47.
132. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathological scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *Int J Gynecol Pathol.* 2012;31:48.
133. Qin L, Yang F, Zhou C, Chen Y, Zhang H, Su Z. Efficient reactivation of p53 in cancer cells by a dual MdmX/Mdm2 inhibitor. *J Am Chem Soc.* 2014;136:18023-33.
134. Edmondson R, Crosbie E, Nickkho-Amiry M, et al. Markers of the p53 pathway further refine molecular profiling in high-risk endometrial cancer: A TransPORTEC initiative. *Gynecol Oncol.* 2017;146:327-33.
135. Soslow RA, Shen P, Chung MH, Isacson C. Distinctive p53 and mdm2 immunohistochemical expression profiles suggest different pathogenetic pathways in poorly differentiated endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:129-34.
136. Skomedal H, Kristensen GB, Nesland JM, Børresen-Dale AL, Tropé C, Holm R. TP53 alterations in relation to the cell cycle-associated proteins p21, cyclin D1, CDK4, RB, MDM2, and EGFR in cancers of the uterine corpus. *J Pathol.* 1999;187:556-62.
137. Maeda K, Tsuda H, Hashiguchi Y, et al. Relationship between p53 pathway and estrogen receptor status in endometrioid-type endometrial cancer. *Hum Pathol.* 2002;33:386-91.
138. Ambros RA, Sheehan CE, Kallakury BV, et al. MDM2 and p53 protein expression in the histologic subtypes of endometrial carcinoma. *Mod Pathol.* 1996;9:1165-9.
139. Buchynska LG, Nesina IP, Kashuba EV. Different trends of p53, MDM2 and p14 ARF expression patterns in endometrial adenocarcinomas versus hyperplasia. *Exp Oncol.* 2007;29:287-94.
140. Soslow RA, Shen PU, Chung MH, Isacson C. Distinctive p53 and mdm2 immunohistochemical expression profiles suggest different pathogenetic pathways in poorly differentiated endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1998;17:129-34.
141. Nenutil R, Smardova J, Pavlova S, et al. Discriminating functional and non-functional p53 in human tumours by p53 and MDM2 immunohistochemistry. *J Pathol.* 2005;207:251-9.
142. Bartpho TS, Wattanawongdon W, Tongtawee T. The mouse double minute 2 polymorphism is associated with both decreased p53 expression and poor clinicopathological outcomes of gastric cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17:1438.

143. Martins MB, de Assis Batista F, Marcello MA, et al. Clinical utility of the immunohistochemical co-expression of p53 and MDM2 in thyroid follicular lesions. *Ann Diagn Pathol*. 2021;53:151766.
144. Li F, Aljahdali IAM, Zhang R, Nastiuk KL, Krolewski JJ, Ling X. Kidney cancer biomarkers and targets for therapeutics: survivin (BIRC5), XIAP, MCL-1, HIF1alpha, HIF2alpha, NRF2, MDM2, MDM4, p53, KRAS and AKT in renal cell carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40:254.
145. Inoue C, Saito R, Nakanishi W, et al. Renal epithelioid angiomyolipoma undergoing aggressive clinical outcome: the MDM2 expression in tumor cells of two cases. *Tohoku J Exp Med*. 2019;247:119-27.
146. Jeruc J, Cugura T, Tomazic A, Bostjancic E. MDM2-positive papillary sarcomatoid renal cell carcinoma: a potential diagnostic pitfall. *Virchows Arch*. 2020;476:783-6.
147. Sinha A, Zou Y, Patel AS, et al. Early-stage lung adenocarcinoma MDM2 genomic amplification predicts clinical outcome and response to targeted therapy. *Cancers (Basel)*. 2022;14:708.
148. Momeni-Boroujeni A, Dahoud W, Vanderbilt CM, et al. Clinicopathologic and genomic analysis of TP53-mutated endometrial carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2021;27:2613-23.
149. Soong R, Robbins PD, Dix BR, et al. Concordance between p53 protein overexpression and gene mutation in a large series of common human carcinomas. *Hum Pathol*. 1996;27:1050-5.
150. Kovalev S, Marchenko ND, Gugliotta BG, Chalas E, Chumas J, Moll UM. Loss of p53 function in uterine papillary serous carcinoma. *Hum Pathol*. 1998;29:613-9.
151. Lax SF, Kendall B, Tashiro H, Slebos RJ, Hedrick L. The frequency of p53, K-ras mutations, and microsatellite instability differs in uterine endometrioid and serous carcinoma: evidence of distinct molecular genetic pathways. *Cancer*. 2000;88:814-24.
152. Zheng W, Cao P, Zheng M, Kramer EE, Godwin TA. p53 overexpression and bcl-2 persistence in endometrial carcinoma: comparison of papillary serous and endometrioid subtypes. *Gynecol Oncol*. 1996;61:167-74.
153. Khalifa MA, Mannel RS, Haraway SD, Walker J, Min KW. Expression of EGFR, HER-2/neu, P53, and PCNA in endometrioid, serous papillary, and clear cell endometrial adenocarcinomas. *Gynecol Oncol*. 1994;53:84-92.
154. Lukes AS, Kohler MF, Pieper CF, et al. Multivariable analysis of DNA ploidy, p53, and HER-2/neu as prognostic factors in endometrial cancer. *Cancer*. 1994;73:2380-5.

155. Hamel NW, Sebo TJ, Wilson TO, et al. Prognostic value of p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1996;62:192-8.
156. Geisler JP, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Geisler HE. p53 as a prognostic indicator in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996;61:245-8.
157. Geisler JP, Geisler HE, Wiemann MC, Zhou Z, Miller GA, Crabtree W. p53 expression as a prognostic indicator of 5-year survival in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:468-71.
158. Kohlberger P, Gitsch G, Loesch A, et al. p53 protein overexpression in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1996;62:213-7.
159. Kohler MF, Carney P, Dodge R, et al. p53 overexpression in advanced-stage endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175:1246-52.
160. Nielsen AL, Nyholm HC. p53 protein and c-erbB-2 protein (p185) expression in endometrial adenocarcinoma of endometrioid type. An immunohistochemical examination on paraffin sections. *Am J Clin Pathol.* 1994;102:76-9.
161. Ito K, Watanabe K, Nasim S, et al. Prognostic significance of p53 overexpression in endometrial cancer. *Cancer Res.* 1994;54:4667-70.
162. Urabe R, Hachisuga T, Kurita T, et al. Prognostic significance of overexpression of p53 in uterine endometrioid adenocarcinomas with an analysis of nuclear grade. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40:812-9.
163. Obata T, Nakamura M, Mizumoto Y, et al. Dual expression of immunoreactive estrogen receptor beta and p53 is a potential predictor of regional lymph node metastasis and postoperative recurrence in endometrial endometrioid carcinoma. *PLoS One.* 2017;12:e0188641.
164. Brett MA, Atenafu EG, Singh N, et al. Equivalent survival of p53 mutated endometrial endometrioid carcinoma grade 3 and endometrial serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2021;40:116-23.
165. Singh N, Piskorz AM, Bosse T, et al. p53 immunohistochemistry is an accurate surrogate for TP53 mutational analysis in endometrial carcinoma biopsies. *J Pathol.* 2020;250:336-45.
166. Bosse T, Nout RA, McAlpine JN, et al. Molecular classification of grade 3 endometrioid endometrial cancers identifies distinct prognostic subgroups. *Am J Surg Pathol.* 2018;42:561-8.
167. Brett M, Woodbeck R, Nelson G, Köbel M. High-grade endometrial carcinoma: a practical approach using ancillary testing to distinguish grade 3 endometrioid from serous carcinoma. *Can J Pathology.* 2019;11:44-58.
168. Lee EJ, Kim TJ, Kim DS, et al. p53 alteration independently predicts poor outcomes in patients with endometrial cancer: a clinicopathologic study of 131 cases and literature review. *Gynecol Oncol.* 2010;116:533-8.

169. Ozalp S, Yalcin OT, Tanir HM, Kabukcuoglu S, Erol G. p53 overexpression as a prognostic indicator in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24:275-8.
170. Erdem O, Erdem M, Dursun A, Akyol G, Erdem A. Angiogenesis, p53, and bcl-2 expression as prognostic indicators in endometrial cancer: comparison with traditional clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Pathol.* 2003;22:254-60.
171. Athanassiadou P, Athanassiades P, Grapsa D, et al. The prognostic value of PTEN, p53, and beta-catenin in endometrial carcinoma: a prospective immunocytochemical study. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:697-704.
172. Engelsen IB, Stefansson I, Akslen LA, Salvesen HB. Pathologic expression of p53 or p16 in preoperative curettage specimens identifies high-risk endometrial carcinomas. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195:979-86.
173. Koul A, Bendahl PO, Borg A, et al. TP53 protein expression analysis by luminometric immunoassay in comparison with gene mutation status and prognostic factors in early stage endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12:362-71.
174. Koul A, Borg A, Pejovic T, et al. Identification of TP53 gene mutations in uterine corpus cancer with short follow-up. *Gynecol Oncol.* 1997;67:295-302.
175. Osmanagaoglu MA, Kadioglu S, Osmanagaoglu S, Bozkaya H, Reis A, Tekelioglu Y. The relationship between mutant p53 gene, DNA contents and conventional clinicopathological prognostic variables in cases with endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2005;26:64-70.
176. Pansare V, Munkarah AR, Schimp V, et al. Increased expression of hypoxia-inducible factor 1alpha in type I and type II endometrial carcinomas. *Mod Pathol.* 2007;20:35-43.
177. Sakuragi N, Watari H, Ebina Y, et al. Functional analysis of p53 gene and the prognostic impact of dominant-negative p53 mutation in endometrial cancer. *Int J Cancer.* 2005;116:514-9.
178. Strang P, Nordstom B, Nilsson S, Bergstrom R, Tribukait B. Mutant p53 protein as a predictor of survival in endometrial carcinoma. *Eur J Cancer.* 1996;32A:598-602.
179. Jeon YT, Kang S, Kang DH, et al. Cyclooxygenase-2 and p53 expressions in endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13:1538-42.
180. Shih HC, Shiozawa T, Kato K, et al. Immunohistochemical expression of cyclins, cyclin-dependent kinases, tumor-suppressor gene products, Ki-67, and sex steroid receptors in endometrial carcinoma: positive staining for cyclin A as a poor prognostic indicator. *Hum Pathol.* 2003;34:471-8.
181. Dupont J, Wang X, Marshall DS, et al. Wilms Tumor Gene (WT1) and p53 expression in endometrial carcinomas: a study of 130 cases using a tissue microarray. *Gynecol Oncol.* 2004;94:449-55.

182. Kihana T, Hamada K, Inoue Y, et al. Mutation and allelic loss of the p53 gene in endometrial carcinoma. Incidence and outcome in 92 surgical patients. *Cancer*. 1995;76:72-8.
183. Wachtel SS, Wachtel G, Shulman LP, Phillips O, Miller B, Photopulos G. Identification of p53 mutations in endometrial adenocarcinoma by polymerase chain reaction-single-strand conformation polymorphism. *J Soc Gynecol Investig*. 1994;1:234-7.
184. Muller CR, Paulsen EB, Noordhuis P, Pedeutour F, Saeter G, Myklebost O. Potential for treatment of liposarcomas with the MDM2 antagonist Nutlin-3A. *Int J Cancer*. 2007;121:199-205.
185. Seyfried I, Hofbauer S, Stoecher M, Greil R, Tinhofer I. SNP309 as predictor for sensitivity of CLL cells to the MDM2 inhibitor nutlin-3a. *Am J Hematol*. 2008;112:2168.
186. Tovar C, Rosinski J, Filipovic Z, et al. Small-molecule MDM2 antagonists reveal aberrant p53 signaling in cancer: implications for therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:1888-93.
187. Haronikova L, Bonczek O, Zatloukalova P, et al. Resistance mechanisms to inhibitors of p53-MDM2 interactions in cancer therapy: can we overcome them? *Cell Mol Biol Lett*. 2021;26:1-33.
188. Arena G, Cisse MY, Pyrdziak S, et al. Mitochondrial MDM2 regulates respiratory complex I activity independently of p53. *Mol Cell*. 2018;69:594-609 e8.
189. Bouska A, Lushnikova T, Plaza S, Eischen CM. Mdm2 promotes genetic instability and transformation independent of p53. *Mol Cell Biol*. 2008;28:4862-74.
190. Yang JY, Zong CS, Xia W, et al. MDM2 promotes cell motility and invasiveness by regulating E-cadherin degradation. *Mol Cell Biol*. 2006;26:7269-82.

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Endometrioid ve Seröz Tip Endometrial Karsinomlarda PTEN, P53 ve MDM2 Ekspresyonlarının Prognostik Önemi

Dr. Sibel ACAT

Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ KONYA, 2022

Endometrium kanseri (EK), 2020'de dünyada, kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanser iken, ülkemizde ise 2016 yılında dördüncü sırada yer almaktadır. PI3K/AKT/mTOR yolağı birçok kanserde gösterilmiştir. EK'ler PI3K/AKT/mTOR yolağının en yüksek değişim oranına (%80) sahip olan neoplazilerdir. Bu çalışmada, endometrioid ve seröz tip endometrial karsinomlarda, PI3K/AKT/mTOR yolağında yer alan PTEN, MDM2 ve p53 protein ekspresyonunun, prognostik faktörlerle ve diğer klinikopatolojik verilerle olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda 2009-2021 yılları arasında endometrioid (EEK) veya seröz tip (SK) endometrial karsinom tanısı almış toplamda 120 olgu incelenmiştir. Olgularda histolojik tip, histolojik derece, myometrium invazyonu, serviks invazyonu, lenfvasküler invazyon (LVİ) durumu, metastatik lenf nodu varlığı, toplam diseke edilen lenf nodu sayısı, periton sıvısında tümör varlığı, tedavi şekilleri, tümör evresi gibi çok sayıda faktör değerlendirilmiştir. PTEN kaybı SK'ye kıyasla EEK ile ilişkili iken, genel sağkalım ve hastalıksız sağkalım üzerine etkisi görülmemiştir. PTEN kaybı büyük oranda p53 normal/wild tip ile birliktelik göstermektedir. MDM2 ekspresyonunun çalışmamızda daha düşük histolojik derece ve evre ile ilişkili; LVİ, serviks invazyonu, periton sıvısı tutulumu ile ters ilişkili olduğu görülürken sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır. MDM2 ekspresyonu gösteren vakaların büyük bir kısmında p53'ün Normal/Wild tipte olduğu görülmüştür. p53'ün Anormal/Mutant tipinde ise olguların büyük kısmında MDM2 ile boyanma görülmemiştir. p53 mutasyonunun ileri yaş, SK, yüksek derece, yüksek risk, ileri evre, adjuvan tedavi alma ve periton sıvısı tutulumu ile ilişkili olduğu görülmüştür. p53 Anormal/ Mutant tipinde genel ve hastalıksız sağkalımın daha düşük olduğu saptanmıştır. p53 Anormal/Mutant durumunu belirlemek için bakılan histomorfolojik parametrelerden kromatin yapısı, pleomorfizm, tümör dev hücresi, nükleol belirginliği ve kırmızı nükleol varlığının p53 mutasyon durumunu belirlemede anlamlı olduğu görülmüştür.

EK'de PI3K-AKT yolağı, tedavi ve patogeneze açısından önem arz etmektedir. MDM2, p53 mutasyon durumu şüpheli olan olgularda yol gösterici olabilir. PTEN mutasyon durumunu belirlemek adına genel kanı görmüş bir immunohistokimyasal skorlama sisteminin oluşturulması gerekmektedir. p53 EK'de prognozu belirlemede halen en önemli faktörlerden birisidir. p53 mutant tip ile diğer moleküler grupların morfolojik özelliklerini belirlemek moleküler sınıflamanın daha kolay, daha uygulanabilir kılınması ve daha az maliyetli olması adına önemlidir.

Anahtar sözcükler: Endometrial Karsinomlar; PTEN; MDM2; p53; İmmunohistokimya

SUMMARY

Prognostic Importance of PTEN, P53 and MDM2 Expressions in Endometrioid and Serous Type Endometrial Carcinomas

While endometrial cancer (EC) was the sixth most frequently diagnosed cancer in women in the world in 2020, it ranked fourth in our country in 2016. The PI3K/AKT/mTOR pathway has been demonstrated in many cancers. ECs are neoplasms with the highest rate of change (80%) of the PI3K/AKT/mTOR pathway. In this study, the relationship between PTEN, MDM2 and p53 protein expression in the PI3K/AKT/mTOR pathway with prognostic factors and other clinicopathological data in endometrioid and serous type endometrial carcinomas was evaluated.

In our study, a total of 120 cases diagnosed with endometrioid (EEC) or serous (SC) type endometrial carcinoma between 2009-2021 were examined. Many factors such as histological type, histological grade, myometrial invasion, cervix invasion, LVI status, presence of metastatic lymph nodes, total number of lymph nodes, presence of tumor in peritoneal fluid, treatment modalities, and tumor stage were evaluated. Loss of PTEN was associated with EEC compared to SC, but had no effect on overall survival and disease-free survival. PTEN loss is mostly associated with p53 normal/wild type. MDM2 expression was associated with lower histological grade and stage. MDM2 expression was inversely associated with LVI, cervical invasion and peritoneal fluid retention. MDM2 expression was not found to be associated with survival. In most of the cases showing MDM2 expression, p53 was found to be Normal/Wild type. In the Abnormal/Mutant type of p53, most of the cases showed no staining with MDM2. p53 mutation was found to be associated with advanced age, SEC, high grade, high risk, advanced stage, adjuvant therapy, and peritoneal fluid involvement. It was determined that the overall and disease-free survival was lower in the p53 Abnormal/ Mutant type. Chromatin structure, pleomorphism, tumor giant cell, nucleolar prominence and presence of red nucleol were found to be significant in determining p53 mutation status among the histomorphological parameters examined to determine p53 Abnormal/Mutant status.

The PI3K–AKT pathway in EC is important in terms of treatment and pathogenesis. MDM2 may be a guide in cases with suspected p53 mutation status. In order to determine the PTEN mutation status, a generalized immunohistochemical scoring system should be established. p53 is still one of the most important factors in determining the prognosis in EC. It is important to determine the morphological features of the p53 mutant type and other molecular groups in order to make molecular classification easier, more applicable and less costly.

Key words: Endometrial Carcinomas; PTEN; MDM2; p53; Immunohistochemistry