



T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

MEZONEFRİK BENZERİ ADENOKARSİNOM OLGULARININ
MORFOLOJİK KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI

Dr. Rabia DÖLEK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2023



**T.C.
BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MEZONEFRİK BENZERİ ADENOKARSİNOM OLGULARININ
MORFOLOJİK KARAKTERİSTİK ÖZELLİKLERİNİN
RETROSPEKTİF ARAŞTIRILMASI**

Dr. Rabia DÖLEK

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Fatma ÖZ ATALAY

BURSA-2023

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
GİRİŞ	1
1. Giriş.....	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Uterusun Anatomisi	2
2.2. Uterusun Embriyolojisi ve Mezonefrik Kanalın Kadındaki Seyri	4
2.3. Uterusun Histolojisi.....	6
2.4. Mezonefrik Kanal Kalıntıları'nın Histolojisi	8
2.5. Endometrial Karsinom	8
2.5.1. Klinik Özellikler.....	9
2.5.2. Epidemiyoloji	9
2.5.3. Etiyoloji.....	10
2.5.4. Patogenez ve Genetik Faktörler	11
2.5.5. Histopatolojik Sınıflama.....	13
2.5.6. Derecelendirme	22
2.5.7. Moleküler Sınıflama	22
2.5.8. Evreleme	25
2.5.9. Prognostik Faktörler	26
2.6. Mezonefrik Adenokarsinom/ Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom.....	29
2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler	32
2.7.1. Östrojen Reseptör	32
2.7.2. Progesteron Reseptör	33

2.7.3. P53.....	34
2.7.4. GATA-Bağlayıcı Protein 3 (GATA3)	35
2.7.5. TTF-1	35
2.7.6. Kalretinin	36
 GEREÇ VE YÖNTEM	 37
1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirme.....	37
2. İmmünohistokimyasal Çalışma.....	38
2.1. İmmünohistokimyasal Boyama.....	38
2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi	39
3. Olguların Gruplandırılması	40
4. İstatistiksel Değerlendirme	40
 BULGULAR	 41
1. Genel Bulgular.....	41
2. Histopatolojik Bulgular	41
2.1. Endometrial Karsinom Subtipleri ile MBA İçin Tanımlanan Histolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	42
2.2. Çalışmamızda Belirlenen Gruplar ile Endometrial Karsinomda Prognostik Önemi Olan Histolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi.....	43
3. İmmünohistokimyasal Bulgular.....	45
3.1. Endometrial Karsinomların ER ve PR ile İmmünreaktiviteleri.....	45
3.2. Endometrial Karsinomların P53 ile İmmünreaktiviteleri	46
3.3. Endometrial Karsinomların GATA3, Kalretinin ve TTF-1 İmmünreaktiviteleri.....	46

4. Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom Olgularında Gözlenen Bulgular.....	48
4.1. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular.....	48
4.2. Klinikopatolojik Bulgular	55
TARTIŞMA VE SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	74
TEŞEKKÜR	75
ÖZGEÇMİŞ	76

ÖZET

Endometrial kanserler (EK), tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malignitedir. Mezonefrik adenokarsinom, başlıca uterin serviks yerleşimi gösteren, serviks ve vajen duvarında lokalize mezonefrik duktusların kalıntı ve hiperplazisi ile ilişkili nadir tümörlerdir. Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2020 yılında yayınlanan, kadın genital tümörleri sınıflandırması kitabında, mezonefrik kalıntılarla ilişkili olmadığı halde mezonefrik adenokarsinom ile benzer morfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler gösteren, endometriuma lokalize, “Mezonefrik benzeri adenokarsinom (MBA)” olarak adlandırılan yeni bir endometrial karsinom alt tipi tanımlanmıştır.

Çalışmamızın amacı, MBA' nın diğer EK subtiplerinden ayrımını sağlayabilecek karakteristik morfolojik özellikler araştırılmasıdır.

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda, 2015-2021 yılları arasında endometrial karsinom tanısı almış, endometrioid karsinom için spesifik özellikler olan skuamöz ve/ veya müsinöz diferansiyasyon göstermeyen 141 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların tüm tümör içeren preparatları; MBA için tanımlanmış olan histolojik özellikler açısından değerlendirildi. Tümörlerde immünohistokimyasal olarak ER, PR, p53, GATA3, TTF-1, kalretinin ekspresyonları değerlendirildi.

Tanımlanan 3 MBA olgusu ile MBA dışı EK olgularının histolojik değerlendirmesi sonucunda MBA için tanımlanan histolojik özelliklerin bu tümör için spesifik olmadığı ayrıca MBA' larda bu histolojik özelliklerin tümörün yalnızca fokal bir alanında temsil ediliyor olabileceği görülmüştür. Mezonefrik benzeri histolojik özellikler en fazla oranda endometrioid karsinomlar olmak üzere tüm EK' larda değişen oranlarda tespit edilmiştir. Özellikle düşük dereceli endometrioid karsinomların ayırıcı tanı içerisinde yer alması nedeniyle oldukça farklı prognozlara sahip bu tümörlerde doğru tanıya ulaşmak için immünohistokimyasal belirteçlerin uygulanması önem kazanmaktadır. Özellikle düşük dereceli EK olgularında histomorfolojik incelemeye ek olarak ER ve PR' den oluşan küçük bir immünohistokimyasal

panel uygulanarak MBA gibi nadir görülen tümörlerin tanıda atlanmasının önleneyeğini düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Mezonefrik benzeri adenokarsinom, mezonefrik adenokarsinom, endometrial karsinom.



ABSTRACT

Retrospective Research of Morphological Characteristic Features of Mesonephric-Like Adenocarcinoma Cases

Endometrial cancers (EC) are the most common gynecological malignancy worldwide. Mesonephric adenocarcinoma is mainly located in the uterine cervix. They are rare tumors associated with hyperplasia of residual mesonephric ducts localized in the cervix and vaginal wall. A new subtype of endometrial carcinoma was defined in the World Health Organization's book on the classification of female genital tumors published in 2020. Although not associated with mesonephric remnants, the tumor showing similar morphological, immunohistochemical and molecular features with mesonephric adenocarcinoma was named "Mesonephric-like adenocarcinoma (MLA)".

Our study aims to investigate the characteristic morphological features that can distinguish MBA from other EC subtypes.

141 cases diagnosed with endometrial carcinoma in Bursa Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology between 2015-2021 and who did not show squamous and/or mucinous differentiation, which are specific features for endometrioid carcinoma, were included in the study. All tumor-containing preparations of the cases were evaluated in terms of histological features defined for MBA. Expressions of ER, PR, p53, GATA3, TTF-1, and calretinin in tumors were evaluated immunohistochemically.

As a result of the histological evaluation of 3 MLA cases and non-MLA EC cases, it was observed that the histological features defined for MBA were not specific for this tumor and that these histological features in MBAs might be represented only in a focal area of the tumor. Mesonephric-like histological features were detected in varying proportions in all ECs, mostly in endometrioid carcinomas. Since low-grade endometrioid carcinomas are

included in the differential diagnosis, the application of immunohistochemical markers becomes important to reach the correct diagnosis in these tumors with quite different prognoses. We think that especially in low grade EC cases, applying a small immunohistochemical panel consisting of ER and PR in addition to a histomorphological examination, rare tumors such as MBA will be prevented from being missed in the diagnosis.

Key words: Mesonephric-like adenocarcinoma, mesonephric adeocarcinoma, endometrial carcinoma.



GİRİŞ

1. Giriş

Endometrial kanserler (EK), tüm dünyada en sık görülen jinekolojik malignite olup gelişmekte olan ülkelerde insidansı ve mortalitesi giderek artmaktadır (1,2). Uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalma etyolojideki primer etkindir (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre endometrium karsinomları histopatolojik olarak endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, andiferansiye-dediferansiye karsinom, karsinosarkom ve mezonefrik benzeri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, gastrik tip müsinöz karsinom gibi bazı nadir tipler olmak üzere ayrılmaktadır (2–4).

Mezonefrik adenokarsinom (MA), başlıca uterin serviks yerleşimi gösteren ve bu bölgedeki tümörlerin %1' inden azını oluşturan oldukça nadir bir tümördür. Bu tümörlerin serviks ve vajen duvarında lokalize mezonefrik duktusların kalıntı ve hiperplazisi ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (2,5).

2016 yılında McFarland ve ark. (5), uterin korpus yerleşimli, mezonefrik kalıntı ve hiperplaziler ile ilişkisi gösterilememiş, servikal mezonefrik adenokarsinom ile benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösteren bir adenokarsinom tanımlamıştır. Bu tümör Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2020 yılında yayınlanan, kadın genital tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısında, "Mezonefrik benzeri adenokarsinom (MBA)" olarak adlandırılmıştır (2,4).

MBA'ların histopatolojik özelliklerinin ve klinik davranışlarının araştırıldığı, küçük gruplardan oluşan, sınırlı sayıda çalışma mevcuttur (6). MBA ve endometriumun müllerian orjinli karsinomlarının (endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom vb.) prognozlarının karşılaştırıldığı araştırmalar çelişkili sonuçlar içermektedir (6,7). Bu durum MBA' nın tübüler, duktal, solid, papiller, retiform gibi çeşitli büyüme

paternlerini içermesi nedeniyle morfolojik olarak tanınmasındaki zorlukla ilişkilendirilmiştir (6).

Hastaların klinik seyir ve prognozlarındaki farklılık MBA'nın endometrial karsinomun diğer alt tiplerinden ayırt edilmesini gerekli kılmaktadır. Ancak, yalnızca histolojik özelliklere dayanarak MBA tanısının verilmesindeki zorluk nedeniyle bu tümör grubunda kesin tanı sadece ek olarak immünohistokimyasal çalışma yapılmasıyla verilebilmektedir. Bu durum ise MBA tanısının atlanmaması için endometrial karsinom olgularının büyük kısmına yüksek maliyete sahip, geniş bir immünohistokimyasal panel uygulanmasını gerektirmektedir.

Araştırmamızda, MBA şüphesinin daha kısıtlı bir grup tümörde ortaya çıkmasını sağlayacak ve böylelikle daha küçük bir tümör grubuna immünohistokimyasal incelemenin uygulanmasını gerektirecek spesifik histolojik parametrelerin saptanması amaçlanmıştır.

2. Genel Bilgiler

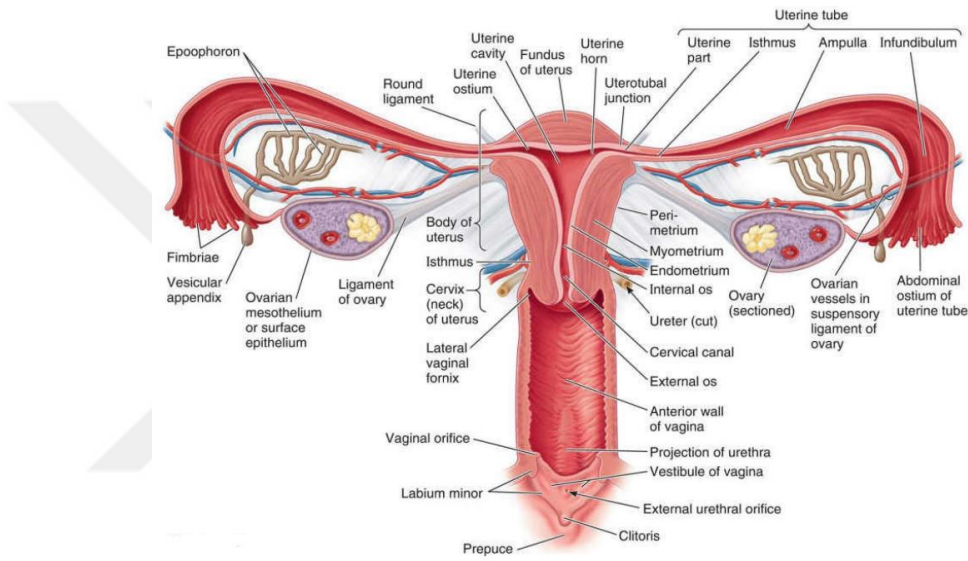
Kadın genital organları; iç ve dış genital organlar olmak üzere iki gruba ayrılır. İç genital organları ovarium, tuba uterina, uterus ve vagina oluşturmaktadır. Dış genital organlar ise mons pubis, labium majus pudendi, labium minus pudendi, klitoris, bulbus vestibuli ve glandulae vestibularis majorisi içerir(8).

2.1. Uterusun Anatomisi

Uterus, pelvik boşlukta, rektum ve mesane arasında yerleşmiş fibromuskuler bir organdır. Erişkin uterusu genellikle servikse göre fleksiyon açısı oluşturacak şekilde öne doğru eğik (antevers) pozisyonundadır (8). Erişkin nullipar bir kadında yaklaşık 40-80 gr ağırlığında, 7-8 cm uzunluğunda olan uterus, 5 cm genişliğinde ve 2,5 cm kalınlığındadır. Uterusun ağırlığı ve boyutu, yaşa, hormonlara ve doğurganlığa bağlı olarak değişmektedir (9).

Uterus yapı ve fonksiyon bakımından korpus uteri ve serviks uteri olmak üzere iki bölümden oluşur. Uterin korpus, uterusun 2/3 üst kısmını oluşturur ve kendi içinde üç ayrı bölge içermektedir. Fundus uteri, tuba

uterinaların uterusu giriş yaptığı kornuların superiorunda kalan, uterusun en üst kısmıdır. İsthmus uteri (alt uterin segment), endoservikal kanalın endometrial kaviteye birleştiği yaklaşık 1 cm uzunluğundaki bölümdür. Fundus uteri ve isthmus uteri arasında kalan bölge korpus uteri oluşturur. Serviks uteri uterusun isthmus uteri ile vagina arasında kalan bölümdür. Yaklaşık 2 cm uzunluğunda olan bu bölüm uterusun alt 1/3' ünü oluşturur. Servikal kanalın endometrial kaviteye açılan kısmı internal os, vaginaya açılan kısmı eksternal os olarak adlandırılır (Şekil-1)(9,10).



Şekil- 1: Uterusun anatomisi (10).

Uterusu yerinde tutan 5 adet ligament bulunmaktadır. Ligamentum latum uteri (broad ligament), uterus ön ve arka yüzeyini kaplayan peritonun organın sağ ve sol yanlarında birleşmesiyle oluşur. Bu ligament uterin corpusu pelvisin yan duvarlarına bağlar ve içerisinde uterusu giriş çıkış yapan damar, sinir yapılarını bulundurmaktadır. Ligamentum teres uteri (ligamentum rotundum) uterusun kornularından başlayıp inguinal kanal içerisinde geçerek labium majus sonlanır. Ligamentum kardinale (Mackenrodt bağı) serviks ve vaginanın üst kısmını pelvis lateral duvarlarına bağlar. Ligamentum sakroservikale serviks uteri sakruma bağlayan fibromusküler bir bağıdır. Ligamentum puboservikale pubisin arka yüzü ile serviks uteri birbirine bağlar ve uterusu alttan destekler (10,11).

Uterusun ana arterial kaynağı, internal iliak arterlerden çıkan sağ ve sol uterin arterdir. Uterin arter, sağ ve solda broad ligament içerisine girerek uterusun her iki lateral yüzeyinde inferiora doğru seyreder ve serviks uteriye ulaşır. Bu seyri sırasında verdiği dallar ile ovaryan ve vajinal arterler ile anastomozlaşır. Uterus venleri broad ligament içerisinde arterlerle birlikte seyreder ve serviksin her iki yanında uterin venöz pleksusları oluşturur. Uterin venöz pleksustan kaynaklanan uterin venler vena iliaca internalara boşalır (10,11). Fundusun lenfatikleri ovaryan arter boyunca ilerleyerek paraaortik lenf nodlarına, korpus ve serviksin lenfatikleri ise internal ve eksternal iliak lenf nodlarına dökülür. Uterusun sinir innervasyonu ise uterovajinal pleksustan sağlanır (8).

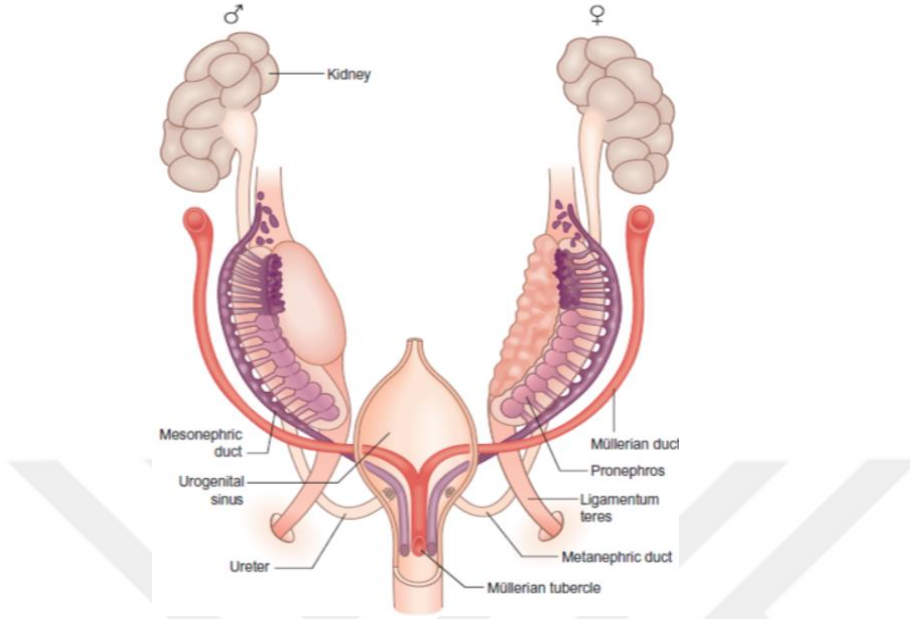
2.2. Uterusun Embriyolojisi ve Mezonefrik Kanalın Kadındaki Seyri

Genital sistemin normal embriyonik gelişimini anlamak, kadınlarda karşılaşılan birçok yapısal ve fonksiyonel bozukluğun anlaşılabilmesi açısından yardımcıdır (9). Embriyoda, hem erkek hem de kadın iç genital organları, genital gelişimin kayıtsız aşaması olarak bilinen aşamada erkenden ortaya çıkar. Bu kayıtsız aşamanın tamamlanmasının ardından, kesin kadın farklılaşmasına erkek taslağının gerilemesi eşlik ederken, erkek farklılaşmasına kadın taslağının gerilemesi eşlik eder (12).

Kadın genital sisteminin büyük çoğunluğu mezodermal orjinlidir. Germ hücreleri endoderm; vajen ve vulva epiteli ise ektoderm kökenlidir.

Genetik cinsiyetten bağımsız olarak, hem dişilerde hem de erkeklerde çöломik epitel, embriyonik yaşamın 5. haftasından itibaren ürogenital kabartıların çevresinde görünmeye başlar ve bu haftadan sonra birleşerek müllerian (paramezonefrik) kanallar adı verilen çift tüpleri oluşturur. Müllerian kanalların her biri, mezonefrik (wolffian) kanalları kılavuz olarak kullanarak mezonefrik kanalların laterallerinde yerleşerek kaudale doğru uzanırlar. Kaudale doğru büyüdükçe orta hatta yaklaşırlar ve pelvise girerken mezonefrik kanalları çaprazlarlar. Embriyonik yaşamın 8. haftasının sonunda, müllerian kanallar birleşerek uterovajinal kanal taslağını oluşturur. Müllerian

kanal migrasyonu için mezonefrik kanalın mevcut olması gerekir (Şekil-2)(9,12).

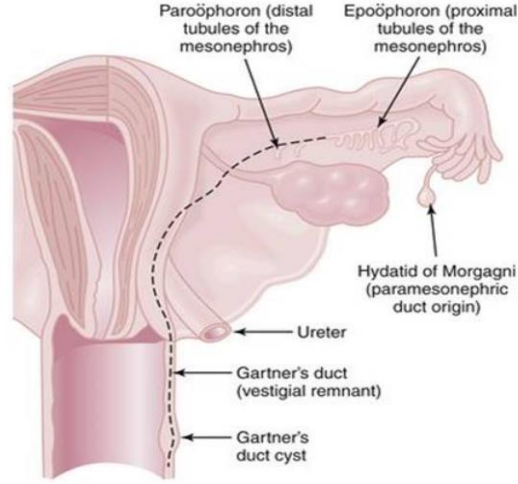


Şekil- 2: Biseksüel aşamada genital organlar (9).

Yukarıdakilerin tümü hem dişi hem de erkek fetüslerde meydana gelir. Embriyo erkek ise testisten müllerian inhibe edici madde olarak da bilinen anti-müllerian hormon (AMH) ve testosteron salgılanmaya başlar. AMH ve testosteron varlığında, erkek ürogenital sistemi yönünde farklılaşma gerçekleşirken, müllerian kanallar geriler ve ilkel yapılar olarak kalır (12).

Embriyo dişi ise, AMH ve testosteron yokluğunda, müllerian kanallar inhibe olmayacağı için kadın genital sistemi yönünde gelişim gerçekleşir. Müllerian kanallarının kaynaşmamış kısımları fallop tüplerini oluştururken kaynaşmış bölümler ise uterusu ve vajinanın üst üçte birini oluşturur (9).

Mezonefrik kanallar gebeliğin on üçüncü haftasına kadar testosteron tarafından stimüle edilmezse regrese olmaya başlar. Mezonefrik kanal kalıntıları, yetişkin kadınlarda mezonefrik traktın bulunduğu her yerde karşımıza çıksa da en sık serviks ve vajinanın lateral duvarlarında yer alır (Şekil-3) (9).

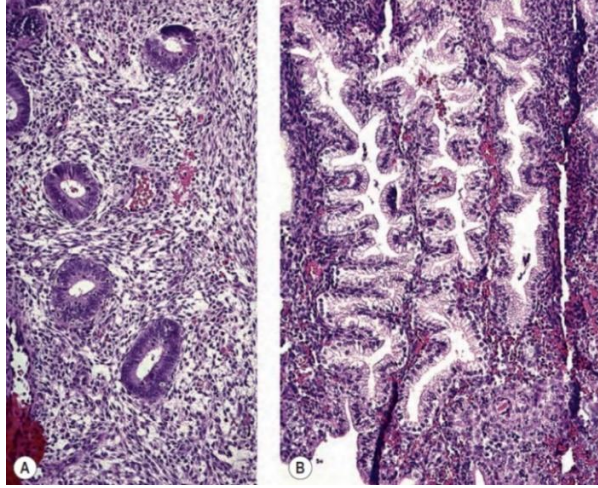


Şekil- 3: Mezonefrik kanal kalıntılarının lokalizasyonu (13).

2.3. Uterusun Histolojisi

Uterus duvarı perimetrium, myometrium ve endometrium olmak üzere 3 katmandan oluşur. Perimetrium, mezotelyumla kaplı serozadan oluşan dış bağ dokusu tabakasıdır ve çevre ligamentlerle devamlılık gösterir. Myometrium, vasküler yapılar, lenfatikler ve sinirleri içeren düz kas tabakasıdır. Endometrium ise uterusun iç yüzeyini döşeyen katmandır (14).

Endometrial mukoza, glandlar ve stromadan meydana gelmektedir. Tek katlı kolumnar hücrelerden oluşan yüzey epitelinin stroma içerisine invajinasyonu endometrial glandları oluşturur. Endometriumun kalınlığı ve yapısı, reproduktif dönemde overlerden salgılanan hormonların etkisiyle sıklık değişkenlik gösterir. Endometrium bazal tabaka ve fonksiyonel tabaka olmak üzere ikiye ayrılır. Fonksiyonel tabaka menstrüal siklus sırasında değişikliğe uğrayan kısımdır. Derin yerleşimli bazal tabaka, rezerv hücre özelliği göstermekte olup menstrüasyonu takiben endometrium rejenerasyonundan sorumludur. Bazal tabaka sellüler açıdan zengin lamina propriaya sahiptir ve endometrial glandların derin uçlarını içerir. Stroma endometrial stromal hücrelerden ve spiral arteriollerden oluşmaktadır (Şekil-4)(15,16).



Şekil-4: Normal endometrium. **A:** Proliferatif faz. **B:** Sekretuar faz.(15).

Normal menstrüal siklus süresi ortalama 28 gündür ve birbirlerini takip eden menstrüasyon fazı, proliferasyon fazı ve sekretuar fazdan oluşur.

Menstrüasyon fazı: 24. günde konsepsiyon ve implantasyon gerçekleşmemişse korpus luteumun gerilemesiyle progesteron seviyelerinde düşüş meydana gelir ve menstrüasyon başlar. Menstrüasyonun başlangıcı menstrüal siklusun ilk günü olarak kabul edilir. Histolojik olarak glandüler ve stromal yıkım, yoğunlaşmış stroma ve nötrofilden zengin nekrotik debrilerle karakterizedir (9,17)

Proliferasyon fazı: Menstrüal faz sonrasında endometrium kalınlığı incelmıştır (~ 0,5 mm). Östrojen seviyelerindeki artışla birlikte hızla glandüler, stromal ve vasküler çoğalma meydana gelir. Glandların bazalindeki hücreler proliferasyon sırasında dökülmüş olan yüzey epitel hücrelerinin yerini alır. Endometrial glandlar uniform görünümde ve tübüler özelliktedir. Glandlar psödostratifikasyon gösteren, oval-yuvarlak nükleuslu, yoğun kromatinli kolumnar hücrelerden oluşur. Mitotik figürler hem epitel hücrelerinde hem de stromal hücrelerde kolaylıkla seçilir. Fonksiyonel tabakanın yeniden oluşmasıyla birlikte spiral arterioller uzamaya başlar. Proliferatif fazın sonunda endometrium kalınlığı 3-4 mm'ye ulaşır (16,17).

Sekretuar faz: Ovulasyon sonrasında (14. günden sonra) korpus luteumun oluşmasıyla progesteron seviyeleri artar ve sekretuar endometrium

oluşur. Sekretuar faz, erken-sekretuar, mid-sekretuar ve geç-sekretuar olmak üzere üç dönemde incelenir (16).

Erken-sekretuar endometrium ovulasyon sonrası 2-5. günleri (menstrüal siklusun 16-19. günleri) kapsar. Ovulasyonun gerçekleştiğini gösteren uniform subnükleer vakuollerin varlığı bu bölümün tanıtıcı özelliğidir. Nükleuslarda belirgin stratifikasyon ve epitelde mitotik figürler mevcuttur. Siklusun ilerlemesiyle stratifikasyon kaybolmaya ve nükleuslar uniform olarak bazalde dizelenmeye başlar. Supranükleer vakuoller oluşur. Menstrüal siklusun 19. gününde vakuoller kaybolur ve intralüminal sekresyon görülmeye başlar. Epitelde mitoz yoktur (17).

Mid-sekretuar endometrium ovulasyon sonrası 6-8. günleri (menstrüal siklusun 20-22. günleri) kapsar. İntralüminal sekresyon belirgindir ve stromal ödem oluşur (17).

Geç-sekretuar endometrium ovulasyon sonrası 9-14. günleri (menstrüal siklusun 23-28. günleri) kapsar. Spiral arterioller ve bunlar çevresindeki predesidual hücreler belirginleşir. Stromal ödem azalır. Glandüler epitel kıvrımlı hale gelir testere dişi benzeri görünüm oluşur. Geç sekretuar dönemin sonunda stromada fibrin trombüsleri ve hemoraji odakları dikkati çeker (17).

2.4. Mezonefrik Kanal Kalıntılarının Histolojisi

Mezonefrik kanal kalıntıları genellikle bir veya birkaç duktus kümesinden oluşan küçük glandlardan oluşur. Duktus lümenleri sıklıkla koyu eozinofilik, periodik asit-Schiff (PAS) histokimyasal belirteci ile pozitif boyanma gösteren bir sekresyonla doludur. Duktus lümenlerini, dar sitoplazmaya sahip, silyasız tek katlı kübik epitel döşer (18). Çekirdeklerde üstüste binme, groove yapıları görülebilir. Hücre nükleusları açık kromatine sahiptir. Mitoz yoktur. Duktus lümenlerinin tıkanması sonucu glandlar genişleyerek kistik görünüm alabilir (9).

2.5. Endometrial Karsinom

EK' lar endometrium glandüler epitel hücrelerinden köken alan heterojen bir grup tümördür. EK tanısı temel olarak morfolojiye dayanarak yapılmaktadır (12). 1983 yılında Bokhman tarafından klinik, metabolik,

endokrin ve patogenetik özelliklerine göre iki gruba ayrılmışlardır. Tip I tümörler östrojen ve obezite ile ilişkili, endometrioid morfolojide, çoğunlukla düşük dereceli tümörleri içerirken; tip II tümörler ileri yaş ve zayıf hastalarda, endometrioid dışı morfolojide, yüksek dereceli tümörlerden oluşmaktadır (19,20).

Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre EK' lar histopatolojik olarak endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, andiferansiye-dediferansiye karsinom, karsinosarkom ve mezonefrik benzeri adenokarsinom, skuamöz hücreli karsinom, gastrointestinal tip müsinöz karsinom gibi bazı nadir tipler olmak üzere 9 histopatolojik subtip'e ayrılmaktadır (2).

2.5.1. Klinik Özellikler

EK genellikle postmenapozal dönemde görülmektedir. Vakaların %90' ı 50 yaşının üzerindedir; yalnızca %1' i 40 yaşın altındadır. Ortalama başvuru yaşı 63' tür (2,12,21). Endometrioid kanserler özellikle östrojen maruziyetinin arttığı durumlarda daha genç yaşta görülürken, endometrioid dışı morfolojideki kanserler sıklıkla yaşlı kadınlarda görülür (22).

En sık başvuru nedeni postmenapozal kanama veya anormal uterin kanamadır. İleri evredeki hastalarda pelvik, abdominal ağrı görülebilmektedir (2).

2.5.2. Epidemiyoloji

EK gelişmiş ülkelerde kadın genital sistemin en sık görülen malignitesidir. 2020 yılında dünyada 417.000 yeni vaka ve 97.000 ölümle kadınlarda en sık teşhis edilen altıncı kanserdir (23).

Yaşa standardize edilmiş insidans oranları, dünya genelinde, 100.000 kadın başına 1 ile 30 vaka arasında değişmektedir. En yüksek oranlar, tüm vakaların yarısından fazlasının meydana geldiği, İnsani Gelişme Endeksi (İGE) yüksek ülkelerde (Orta ve Batı Avrupa gibi); en düşük oranlar, düşük İGE' ye sahip ülkelerde (Yemen, Gambia gibi) bulunmuştur (2).

EK insidans oranları bir çok kanserin aksine son 20 yılda artış göstermektedir. Ortalama başvuru yaşı 63 olmasına rağmen, 50 yaşın altındaki kadınlarda, vakalarda sürekli bir artış olduğu gösterilmiştir (21). Bu

artış esas olarak obezite, diyabet gibi yaşam tarzı faktörlerine ve artan yaşam süresi gibi sosyoekonomik kaynaklı değişikliklere bağlanmıştır (24).

2.5.3. Etiyoloji

Endometrium epitelinin, progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süre maruziyeti, özellikle Bokhman sınıflamasına göre tip 1 tümörleri oluşturan endometrioid karsinom için en önemli risk faktörüdür (2). Endojen (östrojen sekrete eden granüloza hücreli tümör gibi) veya ekzojen (hormon replasman tedavisi) olarak gerçekleşen östrojen seviyelerindeki yükselme progesteron tarafından karşılanmazsa östrojenik uyarı oluşmaktadır (21).

Polikistik over sendromu (PCOS), uzun süreli anovülasyona ve buna bağlı olarak karşılanmamış östrojen salınımına neden olarak, özellikle genç kadınlarda EK riskini artırır (25). PCOS aynı zamanda bel çevresinde artış, insülin direnci, serum insülin seviyesinde yükselme, tip II diyabet, hiperlipidemi ve visseral yağlanmada artış ile ilişkilendirilmiştir (26).

Obezite, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda EK riskinde 2-5 kat artışla ilişkilendirilmiştir ve EK insidansının yaklaşık %40' ını oluşturduğu tahmin edilmektedir (27–29). Bu durum adipöz dokuda periferik aromatisasyon ile östrojen seviyelerindeki artışla ve seks hormon bağlayıcı globülinlerin seviyesindeki azalmayla açıklanabilmektedir (30,31).

Diyabetli hastalarda (özellikle tip II diyabet) EK gelişme riskinin diyabeti olmayan hastalara göre yaklaşık iki kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Diyabetes mellitusta görülen hiperinsülinemik durum, proliferatif kinaz yollarının aktivasyonuna ve endometrial hücre proliferasyonuna neden olarak EK gelişme riskini artırır (32,33).

Erken menarş, geç menapoz, nulliparite ve nulligravide premenopozal dönemde östrojen uyarımına uzun süre maruz kalmaya bağlı olarak endometrial karsinom riskini arttırmaktadır (34).

Tamoksifen, meme kanserinin önlenmesi ve adjuvan tedavisi için kullanılan seçici bir östrojen reseptör modülatörüdür (SERM). Tamoksifen kullanımı, endometrial polip, endometrial hiperplazi ve postmenopozal kadınlarda artmış rölatif EK riski ile ilişkilendirilmiştir (25). Tamoksifen, premenopozal dönemde antiöstrojenik etkiye sahipken postmenopozal

(hipoöstrojenik) dönemde zayıf östrojenik etki göstererek EK riskini artırır (35).

Seröz karsinom gibi endometrioid dışı morfolojideki endometrial kanser alt tipleri, tamamen östrojen bağımsız olarak kabul edilmelerine rağmen bazı yeni çalışmalarda, bu tümörlerin gelişiminin de östrojen ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (36). Meme kanseri öyküsü, tamoksifen kullanımı, herediter meme-over kanseri sendromu varlığı seröz karsinomu için risk faktörü olarak görülmektedir (37).

2.5.4. Patogenez ve Genetik Faktörler

EK' lar Bokhman tarafından klinik, metabolik, endokrin ve patogenetik özelliklerine göre tip I ve II tümörler olmak üzere iki grupta sınıflandırılmıştır. Bokhman tarafından tanımlanan tip I tümörler karşılanmamış östrojen ile ilişkili düşük dereceli endometrioid karsinomları içerirken; tip II tümörler endometrioid dışı (seröz karsinom ve berrak hücreli karsinom) endometrial karsinomları içerirler (19,20,38). cDNA mikrodizilerini kullanan çalışmalar, bu iki tümör grubunun belirgin şekilde farklı gen ekspresyon profillerine sahip olduğunu göstermiştir (9). Endometrioid (tip I) karsinomlar PTEN, KRAS, CTNNB1 ve PIK3CA genlerindeki mutasyonlar ve mikrosatellit instabilite ile ilişkilidir, buna karşın seröz (endometrioid olmayan, tip II) karsinomlar HER2 amplifikasyonu ve tekrarlayan TP53 mutasyonları gösterir (19).

Bokhman sınıflandırması, EK' ların büyük çoğunluğuna uygulanabilir olsa da, tüm EK'ları kapsamamaktadır. Ayrıca iki grupta birbirleriyle klinik, morfolojik ve moleküler özellikler açısından örtüşen gri bir bölge bulunmaktadır (9).

TP53 geni, P53 proteinini kodlayan, programlı hücre ölümü ve DNA tamirinde görev alan bir tümör baskılayıcı gendir. İnsan kanserlerinde mutasyona en fazla uğrayan genlerden biridir (39). TP53 mutasyonu, seröz karsinomların %75' inde izlenirken, daha sık yüksek derecelilerde olmak üzere endometrioid karsinomların da yaklaşık %10' unda bulunmaktadır (19).

Hücre büyümesini ve hayatta kalmasını düzenleyen PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağı ile gen transkripsiyonunu ve gelişimini düzenleyen Wnt/ β -katenin sinyal yolağını etkileyen mutasyonlar EK gelişiminin temel

mekanizmasını oluşturmaktadır. PTEN geni, PI3K/AKT/mTOR yolunun negatif düzenleyicisi olan bir tümör baskılayıcı gendir. Endometrioid kanserli hastaların %80' inde, endometrial hiperplazili hastaların yaklaşık %55' inde PTEN mutasyonu tespit edilmiştir. Bu nedenle PTEN fonksiyon kaybının endometrioid kanserin patogeneğinde erken bir olay olduğu öne sürülmektedir (19).

KRAS, PIK3R1 ve PIK3CA genlerinde meydana gelen mutasyonlar da PI3K/AKT/mTOR yolağı üzerinden endometrioid kanser gelişimine neden olmaktadır. PIK3CA mutasyonu endometrioid karsinomların %52' sinde, seröz karsinomların %42' sinde görülür. PTEN, PIK3R1 ve KRAS mutasyonları daha az sıklıkla olmak üzere seröz karsinomlarda da gözlenir. Seröz karsinomların %45 kadarında PI3K/AKT/mTOR yolu HER2 gen amplifikasyonları tarafından da aktive edilebilir (19).

β -Katenin (CTNNB1), hücre proliferasyonunu düzenleyen WNT sinyalizasyon yolunun önemli bir bileşenidir (39). Aynı zamanda E-cadherin ile birlikte hücre diferansiyasyonunda ve sinyal iletiminde görev almaktadır (22). Wnt/ β -katenin sinyal yolundaki değişiklikler, özellikle E-cadherin ekspresyonunun kaybı, endometrioid karsinomların %50' sinde ve seröz karsinomların %80' inde görülür (19).

ARID1A ve PPP2R1A mutasyonları da endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom ve karsinosarkom gelişiminde yer almaktadır (19).

DNA replikasyonu sırasında görev alan mismatch tamir proteinlerinin hipermutasyonu mikrosatellit instabiliteye neden olarak EK gelişiminde rol alır. Mikrosatellit instabilite en sık sporadik olarak ve MLH1 geninde, MLH1 promotör metilasyonunun sonucu olarak gen ekspresyonunda azalma şeklinde görülür. Ancak mismatch tamir genlerindeki somatik veya germline mutasyonun sonucu olarak Lynch sendromunun bir komponenti olarak da ortaya çıkabilir (40).

EK riskinde artışın izlendiği diğer bir kalıtsal sendrom Cowden sendromudur. PTEN geninde germline mutasyona bağlı olarak tümör baskılayıcı özelliğinin kaybolmasıyla ortaya çıkar. Otozomal dominant geçişli

sendromda endometrium yanı sıra tiroid ve meme maligniteleri için de artmış risk söz konusudur (22).

2.5.5. Histopatolojik Sınıflama

EK' larda histolojik tip, prognoz, cerrahi yaklaşım, endokrin tedaviye yatkınlık ve kemoterapötik seçenekler hakkında bilgi verir. Bu nedenle histopatolojik tipin doğru tayin edilmesi, subtiplerin spesifik özelliklerinin, morfolojik varyantların ve ayırıcı tanılarının bilinmesini gerektirir.

Endometrial karsinomların 2020 Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre sınıflaması Tablo-1' de yer almaktadır (2).

Tablo-1: Endometrial karsinomların 2020 Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması (2).

Endometrioid Karsinom
POLE ultramutasyonlu endometrioid karsinom
MMRd* endometrioid karsinom
P53 mutasyonlu endometrioid karsinom
Spesifik moleküler değişiklik içermeyen endometrioid karsinom
Seröz Karsinom
Berrak Hücreli Karsinom
Andiferansiye Karsinom
Mikst Adenokarsinom
Mezonefrik Adenokarsinom
Skumöz Hücreli Karsinom
Gastrointestinal Tip Müsinöz Karsinom
Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom
Karsinosarkom

*Mismatch repair deficient.

2.5.5.1. Endometrioid Karsinom

Endometrial karsinomların en sık görülen tipidir ve tüm endometrial karsinom olgularının yaklaşık %60' ını oluşturur (9). Bokhman' ın tanımladığı tip I EK'ların büyük çoğunluğu endometrioid karsinom morfolojisindedir (38). Tipik olarak, obezite, infertilite, nulliparite, tamoksifen tedavisi ve östrojen sekrete eden granüloza hücreli tümör gibi uzun süreli karşılanmamış yüksek östrojen seviyeleri ile ilişkili olarak ortaya çıkmaktadır (22). Makroskopik

olarak endometrial kavite içersine doğru ekzofitik büyüme gösteren veya uterus duvarında diffüz infiltrasyon oluşturan kitleler şeklindedir. Olguların bir kısmı primer alt uterin segment yerleşimi gösterebilmektedir (2).

Mikroskopik olarak proliferasyon dönemindeki endometriuma benzer bir görünüme sahiptir (9). Psödostratifiye kolumnar hücrelerin döşediği glandüler/ villoglandüler yapılar tipiktir. Stratifiye kolumnar hücrelerin lümene bakan yüzeyleri, kalemle çizilmiş gibi düzgün kontürlüdür. Neoplastik hücreler genellikle eozinofilik ve granüler sitoplazmaya sahiptir. Hafif, orta veya belirgin derecede nükleer atipi içerebilir. Nükleol belirginliği genellikle beklenmez, mitotik aktivite değişkendir (2).

Endometrioid karsinomların %10-25' inde geniş eozinofilik sitoplazmalı, intrasellüler köprüler ve keratin incileri içeren skuamöz adalar ve moruller ile karakterize skuamöz diferansiyasyon alanları mevcuttur. Skuamöz diferansiyasyon alanları tümör derecelendirmesinde solid alan olarak kabul edilmemelidir. Endometrioid karsinomlarda prognozla ilişkisi gösterilememiş farklı histolojik paternler izlenebilmektedir. Erken sekretuar endometrium glandlarına benzer subnükleer ve supranükleer vakuolizasyonun izlendiği sekretuar metaplazi ve müsinöz metaplazi alanları, non-villöz papilla yapıları, berrak hücre değişiklikleri, mikroglandüler, sertoliform ve seks kord benzeri yapılanmalar, içsi hücreli alanlar görülebilir (2).

İyi diferansiye endometrioid karsinomun, endometrioid karsinomun öncü lezyonu olarak kabul edilen atipik endometrial hiperplazi/ endometrioid intraepitelyal neoplaziden (EIN) ayrımı temel olarak stromal invazyon varlığına dayanmaktadır. Stromal invazyon; birbirleriyle birleşen glandüler, kribriform, labirent benzeri yapılanmalar ve buna bağlı oluşan stromal kayıp, kompleks villoglandüler yapılanmalar veya desmoplastik stromal reaksiyon olarak tanımlanmaktadır (2).

Endometrioid karsinomların immünofenotipi tümörün derecesine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Düşük dereceli endometrioid karsinomlar östrojen (ER) ve progesteron reseptörleri (PR) ile diffüz kuvvetli; p16 immünohistokimyasal belirteci ile ise yamalı tarzda immünreaktivite gösterir.

Ancak tümör derecesi arttıkça ER ve PR belirteçlerinin immünreaktivitesi azalabilmektedir. Endometrioid karsinomlar vimentin ile güçlü pozitif boyanma, CEA ile negatif boyanma gösterir. Diğer müllerian orijinli tümörlerde olduğu gibi PAX-8 pozitifler ancak yüksek dereceli tümörlerde ekspresyonda azalma görülebilir (22). Endometrioid karsinomların moleküler temelleri immün ekspresyon profillerini de etkiler. Örneğin, düşük dereceli endometrioid karsinomların çoğunda bulunan, PTEN mutasyonu nedeniyle PTEN ekspresyon kaybı bu moleküler alt grup için tipiktir. Ancak PTEN kaybı benign ve hiperplastik endometriumda da görülebildiğinden tanı koydurucu değeri düşüktür (22). P53 immünohistokimyasal belirteci ile tipik olarak wild paternde boyanma gösterirler ancak düşük dereceli endometrioid karsinomların % 2-5' inde, yüksek dereceli endometrioid karsinomların % 20' sinde aberran boyanma bildirilmiştir. P16 immünohistokimyasal belirteci endometrioid karsinom ve seröz karsinom ayırımında yararlı olabilir. Seröz karsinomlar p16 ile diffüz kuvvetli immünreaktivite gösterirken endometrioid karsinomlarda yama tarzında boyanma mevcuttur. Endoservikal karsinomlar ile endometrioid karsinomlar arasında da ayırıcı tanı güçlüğü oluşabilmektedir. ER ve PR pozitifliği endometrioid karsinom tanısını desteklerken; ER ve PR negatifliği yanında p16 ile diffüz immün pozitif veya negatif boyanmanın gösterilmesi endoservikal kökene işaret eder (2).

Endometrioid karsinomlar EK'ların büyük çoğunluğunu oluşturur ve gelişiminde çok farklı moleküler mekanizmalar yer almaktadır. Bu nedenle TCGA tarafından tanımlanan 4 moleküler alt grup (Bkz. Bölüm 3.7.) içerisinde heterojen bir dağılım göstermektedir. Endometrioid karsinomların büyük bir kısmı (~% 45-55) kopya sayısı düşük TCGA kategorisine girer. Bu alt grup, düşük dereceli endometrioid karsinomların çoğunluğunun yanı sıra bazı orta ve yüksek dereceli karsinomları içerir. PTEN mutasyonu ile PI3K yolunda yer alan PIK3CA ve PIK3RI mutasyonlarını içeren endometrioid karsinomlar bu grupta yer almaktadır. Mikrasatellit instable TCGA alt grubu endometrioid karsinomların %25-35' ini; POLE mutasyonlu TCGA alt grubu ise endometrioid karsinomların yaklaşık % 10' unu içermektedir. Yüksek kopya sayısı içeren TCGA alt grubu sıklıkla TP53 mutasyonları ile tanımlanır.

Bu grubun çoğunluğunu seröz karsinomlar oluşturmalarına rağmen, p53 mutasyonu gösteren endometrioid morfolojideki karsinomlar da bu alt grupta yer alır (22).

2.5.5.2. Seröz Karsinom

Seröz karsinomlar tüm endometrial karsinomların yaklaşık % 10' unu oluştururken endometrial kansere bağlı ölümlerin % 40' ından sorumludur (2). Bokhman' ın tanımladığı tip II EK' ların prototipini oluşturmaktadır (19). Endometrioid karsinoma kıyasla daha geç yaşta, 6.-7. dekatta, postmenapozal kanama ile başvururlar (9). Multiparite, meme kanseri öyküsü ve/ veya tamoksifen kullanımı, pelvik radyasyon öyküsü ve BRCA mutasyonu varlığı seröz karsinom için risk faktörüdür. Östrojen ve obezite, seröz karsinom etyolojisinde endometrioid karsinom olgularına kıyasla daha az yer almaktadır (36). Makroskopik olarak endometrioid karsinoma benzer şekilde ekzofitik, papiller büyüme gösterirler. Östrojen seviyesinde artışla ilişkili olmadığı için genellikle atrofik endometrium zemininde gelişirler. Tümör boyutunun küçük olduğu veya tümörün endometrial polip içerisinde yerleştiği durumda makroskopik tümör izlenemeyebilir (22).

Mikroskopik incelemede seröz karsinomlar tipik olarak, geniş, kalın fibrovasküler korlara sahip kompleks dallanan papiller yapılardan oluşmaktadır. Papiller yapılar belirgin pleomorfizm gösteren, makronükleollü tümöral hücreler tarafından döşenir (9). Seröz karsinomda ayrıca yarık benzeri, düzensiz lüminal boşluklara sahip glandüler yapılar ve solid alanlar da görülebilir (2). Tümörü oluşturan hücreler küboidal-kolumnar, hobnail özellikte, granüler eozinofilik veya berrak sitoplazmaya sahiptir. Mitotik figür sıktır, atipik mitoz görülebilir. Multinükleasyon ve psammomatöz kalsifikasyon içerebilir (2,9).

Seröz endometrial intraepitelyal karsinom (SEIC), yüzey epitelinin veya endometrial gland epitelinin yerini morfolojik olarak seröz karsinomdakine benzer yüksek nükleer dereceli hücrelerin alması ile karakterizedir. Uterin seröz karsinomların %90' ında SEIC saptanmıştır, bu durum SEIC' in seröz karsinomun prekürsör lezyonu olduğu tezini desteklemektedir (22). Uterin myoinvazyonun olmadığı durumda bile, tümör hücrelerinin fallop tüpleri

aracılığıyla retrograd yayılımıyla over, periton ve omentuma metastazı bildirilmiştir (9).

İmmünohistokimyasal olarak seröz karsinomlar p53 immün belirteci ile mutant paternde boyanma gösterirler. P16 immün belirteci ile tipik olarak diffüz kuvvetli immünreaktivite saptanır. ER ve PR immün belirteçleri ile boyanma değişkendir. Derece 3 endometrioid karsinomlardan farklı olarak PTEN, β -katenin, ARID1A ve mismatch repair protein immün belirteçleri ile aberran boyanma nadirdir (2).

Seröz karsinomlar klasik olarak TP53 mutasyonları taşır ve kopya sayısı yüksek TCGA alt grubu içinde bulunur. HER2/ERBB2 amplifikasyonu seröz karsinomlarda %30' dan fazla oranda tanımlanmıştır. Endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarda olduğu gibi seröz karsinomlarda da PIKC3 mutasyonlarına sıklıkla rastlanmaktadır. Ancak endometrioid ve berrak hücreli karsinomlardan farklı olarak, PTEN ve ARID1A mutasyonları seröz karsinomlarda beklenmez. Mikrosatellit instabilite ve POLE mutasyonları nadirdir (2,22).

2.5.5.3. Berrak Hücreli Karsinom

EK'ların %1-6' sını oluştururlar. Hastalar tipik olarak 60' ılı yaşların sonunda postmenapozal kanama şikayetiyle başvururlar. Endometrioid karsinomlarla karşılaştırıldığında, östrojen, obezite ve diyabetes mellitus ile daha az ilişkilidir. Makroskopik olarak diğer EK' larda olduğu gibi endometrial kaviteye doğru büyümüş ekzofitik kitleler şeklinde karşımıza çıkar, ancak seröz karsinom gibi sıklıkla atrofik endometrium zemininde gelişir. (9).

Berrak hücreli karsinomlar mikroskopik olarak papiller, tübülokistik ve solid büyüme paternleri içeren, poligonal ya da kabara çivisi (hobnail) benzeri görünümde, eozinofilik ya da berrak sitoplazmalı hücrelerden oluşan tümörlerdir. Papiller yapılar küçük, kısa, dallanan morfolojide olup hyalinize stromaya sahip korlarla karakterizedir. Nükleer pleomorfizm değişkendir, ancak orta veya belirgin atipi sıklıkla mevcuttur. Mitotik figürler sık olarak izlenir. Berrak hücreli karsinomların yaklaşık 2/3'ünde hyalin globüller olarak isimlendirilen yoğun, eozinofilik, PAS boyası ile pozitif boyanma gösteren ekstrasellüler globüller bulunur (2,9).

İmmünohistokimyasal olarak berrak hücreli karsinomlar HNF1- β , napsin-A ve AMACR immün belirteçleri ile değişen oranlarda pozitiflik gösterir. Hormon reseptörleri ile immünreaktivite göstermezler veya fokal pozitiflik gözlenebilir. P53 immün belirteci ile %22-72' sinde mutant paternde boyanma izlenebilir (2).

Berrak hücreli karsinomlar genotipik olarak heterojendir ve tüm TCGA alt gruplarında yer almaktadır. ARID1A, PTEN, PIK3A, KRAS ve NRAS sıklıkla mutasyona uğrayan genlerdir. TP53 mutasyonları da seröz karsinomlardan daha az olmak üzere görülebilmektedir. MMR genlerini içeren mutasyonlar yaklaşık %10 oranında bildirilmiştir (22).

2.5.5.4. Andiferansiye/ Dediferansiye Karsinom

Andiferansiye karsinomlar, herhangi bir yönde farklılaşma göstermeyen malign epitelyal tümörlerdir. Dediferansiye karsinomlar ise sıklıkla düşük dereceli endometrioid karsinom olmak üzere diferansiye bir karsinom ile andiferansiye karsinomu birarada içeren tümörlerdir. Andiferansiye karsinomlar endometrial kanserlerin yaklaşık %2' sini oluşturmaktadır (2). Ancak bu tümörlerin bir kısmına yanlış olarak derece 2 ve 3 endometrioid karsinom, yüksek dereceli sarkom ya da karsinosarkom tanısı verildiği bu nedenle gerçek insidansının rutin olarak bildirilenden daha yüksek olabileceği belirtilmektedir (22,41). Sıklıkla perimenapozal/postmenapozal kadınlarda görülür ve ortalama tanı yaşı 55' tir. Makroskopik olarak büyük, polipoid, intralüminal kitleler olarak ortaya çıkar. Nekroz sıklıkla izlenir. Alt uterin segment genellikle tutulur (2,42).

Andiferansiye karsinomlar mikroskopik olarak herhangi bir büyüme paterni göstermeyen, küçük-orta boyutlu, nispeten uniform, diskoheziv yapıdaki tümör hücrelerinden oluşmaktadır. Küçük büyütmeye lenfoma, plazmasitoma, yüksek dereceli endometrial stromal sarkom, küçük hücreli karsinom benzeri morfoloji gösterirler. Tümör hücreleri kaba kromatine sahiptir. Mitoz sık olarak izlenir (2). Bazı andiferansiye ve dediferansiye karsinomlarda fokal alveolar veya trabeküler büyüme paterni, rabdoid/plazmasitoid morfoloji, fokal belirgin nükleer pleomorfizm, multinükleasyon,

"ani" keratinizasyon, miksoid stroma, belirgin tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı gibi eşlik eden morfolojik özellikler bulunabilir (41).

Andiferansiye karsinomların %80' inden fazlasında, epitelyal farklılaşmanın göstergesi olarak, EMA ve sitokeratin gibi (özellikle sitokeratin 18) epitelyal belirteçlerle az sayıda tümör hücresinde immün pozitiflik mevcuttur. Tümör hücreleri vimentin ile pozitif; e-kaderin, ER ve PR ile negatif boyanır. Andiferansiye karsinom patogeneğinde SWI/SNF kromatin remodeling kompleksinde meydana gelen inaktivasyon mutasyonları yer almaktadır. Bu durum INI-1 (SMARCB1' in protein ürünü), ARID1A veya özellikle MMR protein eksikliğinin olduğu durumlarda BRG-1 (SMARCA4' ün protein ürünü) immün belirteçlerinde ekspresyon kaybı olarak karşımıza çıkar (41,43).

Andiferansiye ve dediferansiye karsinomlar moleküler olarak heterojendir. 18 vakayı içeren bir çalışmada, %45' inin MSI, %11 'inin POLE ultramutasyonlu, %11' inin kopya sayısı yüksek ve %28' inin kopya sayısı düşük TCGA alt grubunda yer aldığı gösterilmiştir (44). MMR-d (hipermutasyonlu) ve POLE ultramutasyonlu tümörler hızlı mutasyon oranlarına sahip olmaları nedeniyle morfolojik değişikliklerde sapmalara neden olabilecek genetik değişiklikleri hızla biriktirirler. Bu nedenle andiferansiye/ dediferansiye karsinom patogeneğinde yüksek oranda yer alırlar. POLE ultramutasyonunun tanımlanması, bu vakaların yüksek histolojik derecelerine rağmen, eşlik eden TP53 mutasyonunun varlığında bile olumlu prognoza sahip oldukları gösterildiğinden klinik öneme sahiptir (22).

2.5.5.5. Karsinosarkom

Karsinosarkomlar, yüksek dereceli karsinomatöz ve sarkomatöz bileşenlerden oluşan bifazik tümörlerdir. Hastalar sıklıkla postmenapozal dönemde, vaginal kanama veya pelvik kitle şikayetiyle başvururlar. Tanı anında yaklaşık %45' i ileri evrededir. Uterin malignitelerin %5' ini oluşturur. Etiyolojisinde endometrioid karsinoma benzer predispozan faktörler yer alır (2).

Makroskopik incelemede tipik olarak endometriyal kaviteyi doldurmuş, geniş tabanlı, büyük, egzofitik kitleler olarak görülür. Servikal açıklık yoluyla vajene protrüzyon yaygındır (22).

Karsinosakomlar mikroskopik incelemede tipik olarak birbirlerinden keskin sınırla ayrılmış sarkomatöz ve epitelyal komponentlerden oluşur. Vakaların %40-60' ında sarkomatöz komponent baskındır (2). Karsinomatöz bileşen endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, undiferansiye karsinom veya mikst karsinom histotipinde olabilir. Sarkomatöz bileşen, leiomyosarkom, endometrial stromal sarkom gibi normalde uterusda bulunan mezenkimal dokuların (homolog) veya rabdomyosarkom, kondrosarkom, osteosarkom gibi normalde uterusda bulunmayan mezenkimal dokuların (heterolog) malign transformasyonu morfolojisinde görülebilir (22).

Moleküler çalışmalar, epitelyal ve mezenkimal komponentin benzer genetik değişikliklere sahip olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalara dayanarak, karsinomatöz komponentin epitelyo-mezenkimal geçiş yolu ile transdiferansiyasyonu sonucu sarkomatöz komponentin oluştuğu kabul edilmektedir (2,45). Karsinosarkomların TCGA alt grupları arasında dağılımına baktığımızda, 4 farklı çalışmanın incelendiği, 231 vakayı içeren bir araştırmada, %5.3' ünün POLE ultramutasyonlu, % 7.3' ünün MSI, %73.9' unun kopya sayısı yüksek, %13.5' inin kopya sayısı düşük alt grupta yer aldığı görülmüştür (45).

2.5.5.6. Mikst Adenokarsinom

Mikst adenokarsinomlar, en az biri seröz karsinom veya berrak hücreli karsinom morfolojisinde olan, iki veya daha fazla histolojik komponentten oluşur. Tanısı kesinleştirilmiş herhangi bir yüksek dereceli karsinom yüzdesi, tümörü mikst adenokarsinom olarak adlandırmak için yeterlidir. Çünkü küçük bir oranda bile olsa, seröz veya berrak hücreli karsinom içeren tümörlerin daha kötü prognoza sahip oldukları gösterilmiştir (2).

“Mikst adenokarsinom“ terimi endometrioid karsinom, seröz karsinom, ve berrak hücreli karsinomun morfolojik varyantları ile karsinosarkomlar ve dediferansiye karsinomlar için kullanılmamalıdır. Her bir komponentin tanısının doğrulanması için immünohistokimyasal çalışma yapılması

önerilmektedir. En sık endometrioid ve seröz karsinom birlikteliği görülmektedir. Bu tümörlerin prognozunu yüksek dereceli tümör komponenti belirlemektedir (2,22).

Bu konuda yapılan bazı moleküler çalışmalar, tümör komponentlerinin genetik olarak birbirinden bağımsız, kolezyon tümörler olduğunu; bazı çalışmalar ise endometrioid karsinomun farklılaşarak seröz ve berrak hücreli karsinom komponentlerini oluşturduğunu ileri sürmektedir. Bu nedenle mikst adenokarsinomun patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (46).

2.5.5.7. Skuamöz Hücreli Karsinom

Endometriumun primer skuamöz hücreli karsinomu oldukça nadir ancak agresif bir subtiptir (47). Tüm EK' ların % 0,5' ten azını oluşturur. Etiyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Kronik inflamasyona neden olan durumlar, uzun süreli piyometri, servikal stenoz, endometrial atrofi, prolapsus, radyasyon tedavisi, HPV enfeksiyonu endometrial skuamöz hücreli karsinom etiyojisinde yer almaktadır. Hastalar sıklıkla postmenapozal dönemde kanama şikayetiyle başvururlar (2,48).

Morfolojik olarak diğer bölgelerde görülen skuamöz hücreli karsinomlarla benzer özelliktedir. Primer endometrial skuamöz hücreli karsinom tanısı koymadan önce uterin korpusta yayılım göstermiş servikal skuamöz hücreli karsinom ve yaygın skuamöz diferansiyasyon gösteren endometrioid karsinom tanıları dışlanmalıdır (48).

2.5.5.8. Gastrointestinal Tip Müsinöz Karsinom

Gastrointestinal tip müsinöz karsinom ilk olarak 2020 yılında Wong ve ark. (49) tarafından gastrik ve/veya intestinal tipde müsinöz farklılaşma gösteren 4 olgu üzerinden tanımlanmıştır. Bu tümörler için bazı tanı kriterleri belirlenmiştir. Bunlar; gastrik morfoloji ve/veya goblet hücrelerinin izlendiği primer endometrial karsinomda, tipik bir endometrioid bileşenin ve ER ekspresyonunun olmaması ve en azından bir veya daha fazla gastrointestinal belirteç ile fokal ekspresyonun saptanmasıdır.

Gastrointestinal tip müsinöz karsinomlar bol miktarda eozinofilik veya berrak sitoplazmaya sahip müsinöz morfolojideki hücrelerden oluşur. Hücre sınırları belirgindir. Gastrik müsin belirteçleri MUC6 ve/veya HIK1083 ile

pozitif boyama saptanır. Tanımlanan vakalara göre, bu histolojik tip, endometriumun klasik müsinöz karsinomlarına kıyasla daha kötü bir prognoza sahip gibi görünmektedir, bu nedenle patoloğlar tarafından tanınması önemlidir (49,50).

2.5.6. Derecelendirme

EK' larda derecelendirmede ilk aşama histolojik subtiptir. Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, karsinosarkom ve andiferansiye karsinom tanımları gereği yüksek dereceli (derece 3) tümörlerdir. Müsinöz karsinomlar, endometrioid karsinomlarla benzer klinik davranış gösterdiğinden aynı kriterlerle derecelendirilmektedirler (22).

Endometrioid karsinomlar tümörün glandüler farklılaşma derecesi ve hücrelerin nükleer özelliklerini esas alan Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (The International Federation of Gynecology and Obstetric/ FIGO) derecelendirme sistemine göre 3 kategoriye ayrılmaktadır. En az 2 mm boyutunda, %5' ten az oranda solid alan içeren endometrioid karsinomlar derece 1, %5-50 oranında solid alan içerenler derece 2, %50' den fazla oranda solid alan içerenler derece 3 olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo-2). Tümörü oluşturan hücrelerin %50' sinden fazlasında belirgin sitolojik atipi varlığında derece 1 seviye yükseltilir (2,22,51).

Endometrioid karsinomlarda, gözlemciler arasında tekrarlanabilirliğin daha yüksek olduğu, derece 1 ve derece 2 tümörlerin düşük dereceli, derece 3 tümörlerin yüksek dereceli olarak sınıflandırıldığı ikili derecelendirme sistemi de önerilmektedir (22,52).

Tablo-2: Endometrioid karsinom Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu derecelendirmesi (51).

Derece	Histolojik patern
1	≤%5 nonskuamöz solid alan
2	%6-%50 nonskuamöz solid alan
3	>%50 nonskuamöz solid alan

2.5.7. Moleküler Sınıflama

Bokhman sınıflandırması, geniş bir kavram olarak yararlı olmasına rağmen, birçok tümörde klinik, patolojik ve moleküler olarak çok fazla

örtüşme bulunduğundan güvenilir bir sınıflandırma olmaktan uzaktır (2,53). Tip I ve tip II tanımlaması hiçbir zaman klinik evreleme veya risk sınıflandırmasının bir parçası olmamıştır ve bu nedenle endometrial kanser patogenezi anlamamızı sağlamanın ötesinde klinik bir faydası bulunmamaktadır (53).

Endometrial kanserler aynı zamanda Dünya Sağlık Örgütü'ne göre histopatolojik olarak sınıflandırılmıştır (2). Histopatolojik değerlendirme klinisyenlere hasta prognozunun ve tedavi protokolünün belirlenmesinde bilgi sağlar. Ancak, bu sınıflandırmayı yapabilmek için yardımcı yöntemler (immünohistokimyasal çalışmalar) kullanılsa bile özellikle yüksek dereceli tümörlerin histopatolojik tipini belirlemede patoloğlar arasında tam bir fikir birliği sağlanamayan durumlarla karşılaşmaktadır (54,55).

Kanser genom atlası (The Cancer Genome Atlas) (TCGA) araştırma ağı birçok tümörü; DNA, RNA, protein ve epigenetik mekanizmasında meydana gelen bozuklukları tanımlayabilmek için analiz etmişlerdir ve endometrial karsinomların POLE mutasyonlu, MSI hipermutasyonlu, kopya sayısı düşük ve kopya sayısı yüksek olmak üzere sağ kalım ile ilişkili, 4 farklı genomik alt grupta toplandıkları görülmüştür (56).

2.5.7.1. POLE Mutasyonlu (Ultramutasyonlu) EK

POLE, Polε DNA polimeraz enzim kompleksinin bir üyesidir. DNA polimerazlar; DNA sentezi, replikasyonu ve replikasyon hücrelerinde mutasyon oranlarının düşük kalmasından sorumlu ekzonükleaz düzeltme fonksiyonundan sorumludur (57). Bu grup, polimeraz epsilon DNA polimeraz (POLE) ekzonükleaz alanındaki somatik mutasyonlar ile karakterize edilir ve bu da belirgin yüksek mutasyon yükü (ultramutasyona) ile sonuçlanır (38). POLE mutant grupta PTEN, PIK3CA, PIK3RI, FBXW7, ARID1A, KRAS mutasyonları da sık olarak saptanmaktadır (19)

Histolojik çalışmalarda POLE mutant grubun çoğunluğunun yüksek dereceli endometrioid karsinomlardan oluştuğu, tümör içerisinde ve çevresinde lenfositik infiltrasyon, sık lenfovasküler invazyon içerdiği, morfolojik olarak sınıflama güçlüğü gösteren, seröz karsinomu taklit eden endometrioid karsinomların bu grupta toplandığı görülmüştür (38,58). Ancak

morfolojik özelliklerin tek başına, doğru tanıya götürecekt kadar ayırt edici özellikte olmadığı belirtilmektedir (38). Çok sayıda çalışmada, POLE mutasyonlu endometrial karsinomların, yüksek dereceli tümörlerden oluşmasına rağmen mükemmel sağkalım sonuçlarına sahip olduğu gösterilmiştir (59).

2.5.7.2. Mikrosatellit İnstable (Hipermutasyonlu) EK

Mikrosatellit instabilite (MSI) MLH-1, PMS2, MSH2, MSH6' dan oluşan mismatch tamir proteinlerinin disfonksiyonu sonucu ortaya çıkar. Mismatch tamir proteinleri, postreplikatif DNA' da ortaya çıkan hatalı eşleşmelerin onarılmasında görevli mismatch repair (MMR) sisteminin bileşenidirler. Bu gruptaki tümörlerin büyük çoğunluğu sporadiktir ve MLH-1 geninin promoter bölgesinin hipermetilasyonu epigenetik sessizleştirilmesinin sonucu olarak ortaya çıkar. MMR genlerinin somatik veya germline mutasyonu mikrosatellit instabiliteye neden olabilmektedir. MMR genlerinin germline mutasyonu, kolorektal ve endometrial karsinom riskinde artışın izlendiği, otozomal dominant geçişli Lynch Sendromu için tanımlanmıştır (59).

Mikrosatellit instable EK' lar, yüksek dereceli, endometrioid morfolojide tümörlerden oluşmaları ve tümörü infiltre eden lenfositlerin varlığı nedeniyle POLE mutasyonlu EK' lar ile benzer histolojik özellikler gösterirler. Ancak bu gruptaki tümörler POLE mutasyonlu EK' lardan farklı olarak orta düzeyde sağkalım sonuçlarına sahiptirler (60).

2.5.7.3. Kopya Sayısı Yüksek (P53 mutasyonlu) EK:

Seröz endometrial karsinomlar ve yüksek dereceli endometrioid tümörlerin yaklaşık %25'i, bu alt tipte gruplandırılmıştır. TP53 mutasyonunun yanı sıra hücre siklusu regülasyonu ilişkili MYC, ERBB2 (HER2) ve CCNE1 onkogenlerindeki amplifikasyonları içermektedir (59).

Bu gruptaki hastaların prognozu, diğer alt tiptekilerle karşılaştırıldığında belirgin olarak daha kötü sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (38,59).

2.5.7.4. Kopya Sayısı Düşük (Spesifik Moleküler Değişiklik İçermeyen) EK

Bu grupta düşük kopya sayısı somatik değişiklikleri mevcuttur ve mikrosatellit stabildir. PTEN, PIK3CA, ARID1A mutasyonları en sık görülenlerdir. Düşük dereceli endometrioid karsinomların büyük çoğunluğu bu grupta yer almaktadır (59).

2.5.8. Evreleme

Cerrahi, endometrial kanserde tedavinin ilk aşamasını oluşturmaktadır. Evreleme ise cerrahi sonrasındaki patolojik değerlendirmeye dayanmaktadır. Myometrial invazyon derinliği, endoservikal stromal tutulum ve lenfovasküler invazyon varlığı, adneksiyal, peritoneal veya lenf nodu metastazı gibi önemli prognostik faktörlerin patoloğlar tarafından belirlenebilmesi kapsamlı cerrahi evrelemeyi gerektirmektedir. Endometrial kanserde mevcut tedavi yaklaşımı; uterus ve serviksin çıkarılmasını içeren total ekstrapasial histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi (BSO) ve lenf nodu değerlendirmesidir (61,62).

EK evrelemesinde, řu anda hem 2015 Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) sistemi hem de 2017 American Joint Committee on Cancer (AJCC) sistemi kullanılmaktadır. Bu iki sistem büyük oranda örtüşmektedir ancak birkaç alanda farklılık gösterir. Bu nedenle raporlamada her iki sisteme de yer verilmesi önerilmektedir. Tablo 3' te FIGO evre karşılığıyla birlikte AJCC evrelemesi gösterilmektedir (22).

Tablo-3: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) (2015) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2017, 8. Baskı) endometrial karsinom için evreleme sistemleri.

AJCC TNM evresi	FIGO evresi	Tanımı
Tümör		
pTX		Primer tümör deęerlendirilemedi
pT0		Primer tümöre ait kanıt yok
pTis		Karsinoma insitu (preinvaziv karsinom)
pT1		Tümör uterin korpusa sınırlı (endoservikal glandüler tutulum görülebilir)
pT1a	IA	Tümör endometriumu sınırlı ya da myometriumun yarısından azına invazedir
pT1b	IB	Tümör myometriumun yarısına veya yarısından fazlasına invazedir
pT2	II	Tümör servikal stromayı invazedir ancak uterin korpusu aşmamaktadır

Tablo-3: Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu (FIGO) (2015) ve American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2017, 8. Baskı) endometrial karsinom için evreleme sistemleri (devamı).

pT3a	IIIA	Tümör seroza veya adneksa invazedir
pT3b	IIIB	Tümör parametrium ve/ veya vaginaya invazedir
	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı mevcuttur
	IIIC2	Paraaortik lenf nodu metastazı mevcuttur
pT4	IVA	Mesane ya da barsak mukozasına tümör yayılımı mevcuttur
	IVB	Uzak metastaz mevcuttur
Bölgesel Lenf Nodları		
pNX		
pN0		
pN0(i+)		Bölgesel lenf nodunda 0.2 mm'den küçük izole tümör hücreleri
pN1	IIIC1	Pelvik lenf nodu metastazı
pN1mi	IIIC1	Pelvik lenf nodunda 0.2 mm' den büyük 2 mm'den küçük metastaz
pN1a	IIIC1	Pelvik lenf nodunda 2 mm' den büyük metastaz
pN2	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazından bağımsız olarak paraaortik lenf nodu metastazı mevcut
pN2mi	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazından bağımsız olarak paraaortik lenf nodunda 0.2 mm' den büyük 2 mm' den küçük metastaz
pN2a	IIIC2	Pelvik lenf nodu metastazından bağımsız olarak paraaortik lenf nodunda 2 mm' den büyük metastaz
Uzak Metastaz		
M0		Uzak metastaz yok
M1	IVB	Uzak metastaz mevcut (inguinal lenf nodu metastazı, intraperitoneal yayılım, akciğer, karaciğer veya kemik metastazı)

2.5.9. Prognostik Faktörler

Hasta prognozunu doğru olarak belirlemenin amacı, hastaların eksik veya fazla tedavi almadan optimal tedaviyi almalarını sağlamaktır. Günümüzde, EK' lı hastaların tedavilerini yönlendirmeye yardımcı olabilecek, cerrahi sonrası patolojik incelemeye dayalı, başta tümör histotipi, derecesi ve tümör evresi gibi prognostik faktörleri içeren çok sayıda risk grubu sınıflandırma sistemi bulunmaktadır (63–65).

TCGA çalışması sonucu EK' ların moleküler olarak sınıflandırılmasıyla birlikte bu alt grupların birbirlerinden prognostik olarak farklılıklar gösterdikleri görülmüştür (63). Ancak bu sınıflandırmanın tek başına, histotip ve dereceye dayalı klinikopatolojik sınıflandırmanın yerini alması mümkün görülmemektedir. Moleküler ve klinikopatolojik prognostik gruplandırma

sistemlerinin birarada kullanılmasının, hastaları spesifik tedavi yaklaşımlarından yararlanabilecek prognostik olarak farklı gruplara ayırmak için mevcut en iyi yöntem olduğu belirtilmektedir (63,66,67).

2.5.9.1. Evre

Evre, EK' larda en önemli prognostik göstergedir. Tanı anında tümörün yaygınlığı hakkında bilgi verir. EK' da kullanılan FIGO evreleme sistemi ve AJCC' in önerdiği TNM evreleme sistemi büyük oranda örtüşmektedir (22).

2.5.9.2. Myometrial İnvazyon

Myometrial invazyon, endomyometrial bileşkeden tümörün en derin olduğu yere kadar ölçülen mesafenin myometrial kalınlığa oranıyla hesaplanır ve “yarıdan az” veya “yarısına veya yarıdan fazla” şeklinde ifade edilir. Myometrial invazyon derinliğinin, EK' da hem lenf nodu metastazının hem de genel prognozun bağımsız bir belirleyicisi olduğu bilinmektedir (66). Myometrial invazyonu değerlendirirken dikkat edilmesi gereken bazı noktalar mevcuttur. Bunlar şu şekilde özetlenebilir:

- Ekzofitik büyüme gösteren tümörlerde komşu endomyometrial bileşke belirlenerek tümör kalınlığı dikkate alınmadan myometrial invazyon derinliği ölçülmelidir (22).
- Polip içerisinde gelişen bir tümör varlığında invazyon ölçümü sadece tümör myometriumu invaze etmişse yapılmalıdır (22).
- Lenfovasküler invazyon varlığı myometrial invazyon derinliğinin ölçülmesinde kullanılmamalıdır (22).

2.5.9.3. Servikal İnvazyon

Servikal invazyon, servikal stromanın tutulumu olarak kabul edilir. Servikal epitel tutulumu invazyon olarak kabul edilmemelidir ancak raporda belirtilmesi önerilmektedir. Servikal stromal invazyon varlığı FIGO ve AJCC evreleme sistemlerinde tümör evresini II' ye yükseltir (66).

2.5.9.4. Uterin Seroza İnvazyonu

Uterus serozal yüzeyinde, desmoplastik yanıttan bağımsız, myometriumu tam kat infiltre etmiş ve submezotelyal fibrokonnektif dokuya ulaşmış tümör varlığı olarak tanımlanır. FIGO ve AJCC evreleme sistemlerinde tümör evresini IIIA' ya yükseltir (66).

2.5.9.5. Adneksiyal Tutulum

Adneksiyal tutulumun varlığı FIGO ve AJCC evreleme sistemlerinde tümör evresini IIIA' ya yükseltir. Adneksiyal tutulum, over parankimi veya yüzeyinde, tuba uterinada, paraadneksiyal alanda, broad ligamanlarda tümör varlığını kapsar. Bu alanlardaki lenfovasküler invazyon varlığı tek başına evreyi etkilemez. Adneksiyal tutulum varlığında, senkronize bir tümör olma olasılığı da akılda bulundurulmalıdır (66). EK' lı hastaların yaklaşık % 5' inde over metastazı bildirilmiştir ve overe sınırlı ekstrauterin metastazı olan EK' lı hastalarda 5 yıllık genel sağ kalım oranı yaklaşık % 75' tir. EK' lı hastalarda saptanan senkron over malignitesi oranı ise yapılan çalışmalarda % 7-29 arasında değişmektedir (68,69).

2.5.9.6. Parametrial ve Vaginal İnvazyon

Her iki durum da FIGO ve AJCC evreleme sistemlerinde tümör evresini IIIB' ye yükseltmektedir. Parametrial ve vaginal invazyon, tümörün doğrudan yayılması veya izole tümör metastazı şeklinde görülmektedir (69). Parametriumlar esas olarak serviks malignitesi nedeniyle yapılan radikal histerektomi materyallerinde rutin olarak incelenir ancak servikal stromal tutulumun izlendiği EK olgularında da parametriumları içeren geniş rezeksiyonlar yapılmaktadır (22). Parametrial alanda lenfovasküler invazyon varlığı veya parametrial lenf nodu metastazı varlığı tek başına parametrial invazyon olarak kabul edilmemelidir. İnvazyon için minimum boyut kriteri bulunmamaktadır ve metastazın yeri (vajinanın üst, orta veya alt üçte biri) evrelemede hiçbir rol oynamaz (66).

2.5.9.7. Lenf Nodu Tutulumu

Lenf nodu (LN) metastazı en önemli prognostik belirleyicilerden biridir ve düşük riskli EK' larda uzak nüksü öngörmektedir. EK' ların büyük çoğunluğu uterusu sınırlıdır ve 5 yıllık genel sağ kalım oranları yaklaşık %80-90' dır (66). Pelvik LN metastazı uterusu sınırlı tümörü olan, evre I hastaların yaklaşık %10' unda görülmektedir ve pelvik LN metastazı varlığında cerrahi ile kombine olarak uygulanan adjuvan radyoterapi tedavi yönetiminin temelini oluşturmaktadır (70). Bu nedenle hastaların doğru evrelemesi ve uygun tedavi protokollerine yönlendirilmesi için metastatik odağın atlanmaması

önemlidir. FIGO evrelemesinde, pelvik LN metastazı varlığında evre IIIC1; pelvik lenf nodu metastaz durumu dikkate alınmaksızın paraaortik lenf nodu metastazı varlığında evre IIIC2 olarak değerlendirilmektedir (22).

Pelvik lenfadenektomi geçiren EK hastaların yaklaşık %6-23' ünde lenfödem gibi uzun dönemli morbidite gelişmektedir. Bu morbiditeyi azaltmak ve metastatik odağın atlanmasını önlemek için EK' da sentinel LN örneklemesi yaklaşımı da önerilmektedir (67).

2.5.9.8. Lenfovasküler İnvazyon

Lenfovasküler invazyon, erken evre EK' larda bağımsız negatif bir prognostik faktördür. Lenfovasküler invazyon içeren olguların daha kısa hastalıklı sağ kalım ve genel sağ kalım oranına sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca toplam 1.643 EK hastasını içeren 6 çalışmanın analizinde tümör boyutunun 20 mm' den büyük olmasının lenfovasküler invazyon varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle tümör boyutunun patoloji raporunda belirtilmesi önerilmektedir (71).

2.6. Mezonefrik Adenokarsinom/ Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom

Mezonefrik adenokarsinom (MA) başlıca uterin serviks yerleşimi gösteren nadir bir tümördür (2). Bu tümörlerin embriyonik erkek üreme sistemi kalıntıları olan wolffian/ mezonefrik duktuslar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2,9). Mezonefrik duktus kalıntıları, yetişkin kadınlarda mezonefrik traktın bulunduğu her yerde karşımıza çıkabilmektedir. En sık serviksin lateral duvarları, ovarian hilus ve mezosalpenkste bulunur ancak nadiren uterusun lateral duvarları ve vaginada da görülebilmektedir (9).

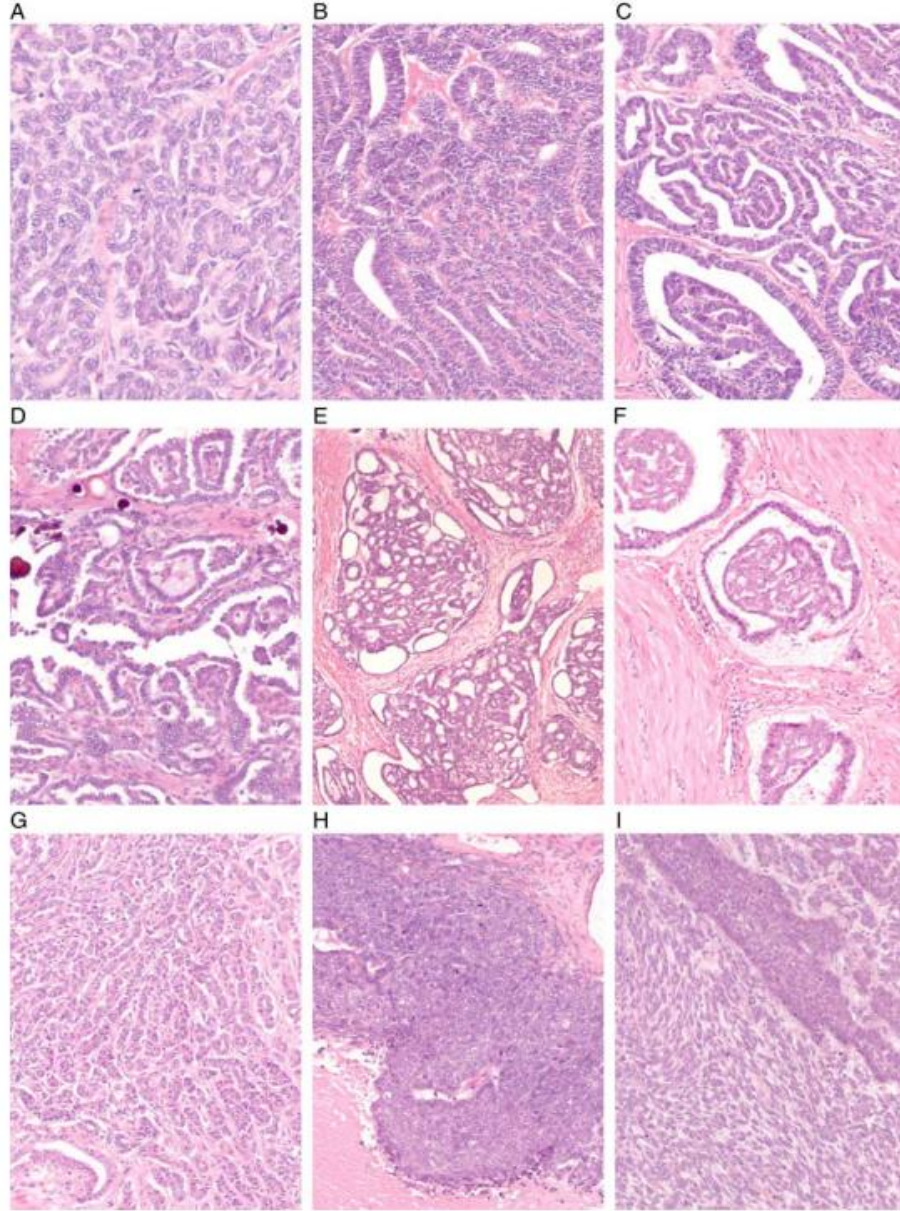
2016 yılında McFarland ve ark. (5) , uterin korpus yerleşimli, mezonefrik kalıntı ve hiperplaziler ile ilişkisi gösterilememiş, servikal MA ile benzer morfolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösteren bir adenokarsinom tanımlamıştır. Bu tümör Dünya Sağlık Örgütü'nün, 2020 yılında yayınlanan, kadın genital tümörleri sınıflandırmasının beşinci baskısında, "Mezonefrik benzeri adenokarsinom (MBA)" olarak adlandırılmıştır (2).

MA ve MBA' ların klinik ve patolojik özellikleri hakkındaki bilgilerimiz, bu tümörlerin çok seyrek görülen tümörler olmaları nedeniyle oldukça sınırlıdır (72). Bugünkü bilgilerimiz, MA ve MBA' ların diğer EK' lar ile benzer klinik özellikler taşıdığını göstermektedir. Her iki tümör için de etiyolojik bir faktör tanımlanmamıştır (2).

MBA' lar MA ile benzer histomorfolojik, immünohistokimyasal ve moleküler özellikler göstermeleri nedeniyle, bu tümörlerin wolffian orjine sahip, uterus ve over yerleşimli MA' lar olduğu düşünülmekteydi. Ancak literatürde bildirilen MBA' a eşlik eden endometrioid karsinom ve overde düşük dereceli seröz karsinom, seröz borderline tümör olgularının varlığı bu tümörlerin müllerian orjine sahip endometrioid karsinomların mezonefrik transdiferansiyasyonu olduğuna işaret etmektedir (73,74). Yakın tarihli çalışmalar, MBA' ların MA ve endometrioid adenokarsinomlarla benzer ve farklı moleküler özellikler sergilediğini göstermiştir. MA ve MBA' ların her ikisinin de patogenezinde, tekrarlayan KRAS mutasyonlarının ve daha az sıklıkla da kromozom 1q, 10 ve 12 kazanımının rol aldığı tespit edilmiştir (75,76). MBA' da tanımlanmış olan kromozom 1q, 10 ve 12 kazanımları bu tümör grubu için spesifik olmayıp EK' ların bir kısmında da görülebilmektedir (76). Endometrioid karsinomlardan farklı olarak MBA ve MA' da PTEN mutasyonu, TP53 mutasyonu ve mikrosatellit instabilite daha az sıklıkla bulunmaktadır. Serviks yerleşimli MA' larda mutasyona uğrayan ARID1A, ARID1B ve SMARCA4 gibi kromatin remodeling genlerindeki değişiklikler ise MBA' larda saptanmamıştır. Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde MBA' ların, mezonefrik mi yoksa müllerian orjine mi sahip olduğu henüz açıklığa kavuşturulamamıştır (75).

MBA ve MA morfolojik olarak farklı arşitektürel yapılanmaları birarada içermeleriyle karakterizedirler. Tübüler, duktal, papiller, trabeküler, solid gibi yapılanmaların değişen oranlarda bulunmasıyla oluşurlar (Şekil-5) (5,77–79). Tübüler ve duktal patern daha baskın olarak izlenir. Tübüller küçük, yuvarlak, uniform yapıdadır ve aralarında çok az stroma bırakarak sırt sırta vermiş görünümündedirler. Tübüller küboidal epitel ile döşelidir, lümenlerinde kolloid benzeri, koyu eozinofilik sekresyon içerebilirler (80). Duktal patern

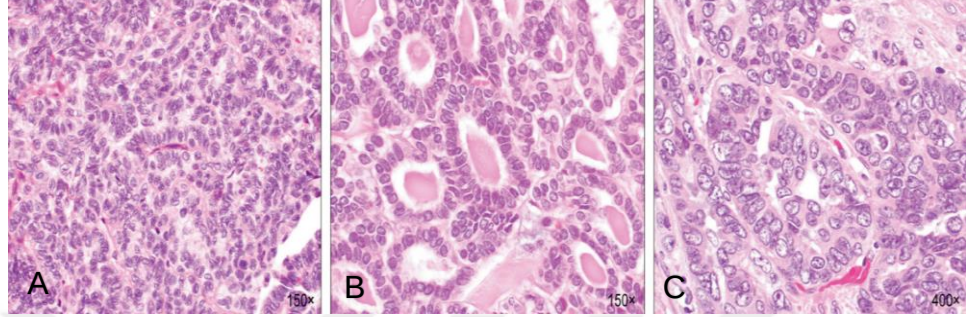
(psödoendometrioid) kolumnar epitelle döşeli, açılanmalar ve dallanmalar gösteren gland yapılarından oluşur (2).



Şekil-5: Farklı morfolojik paternlerin izlendiği mezonefrik benzeri adenokarsinom. **A:** Tübüler patern. **B:** Duktal patern. **C:** Retiform patern. **D:** Papiller patern. **E:** Elek benzeri patern. **F:** Glomeruloid patern. **G:** Trabeküler patern. **H:** Solid patern. **I:** Mezonefrik karsinosarkom. (79).

Tümör hücreleri dar sitoplazmalı, yuvarlak-oval nükleuslu olup hafif-orta derecede atipiye sahiptir. Tiroid papiller karsinomun nükleer özelliklerine benzer nükleer groove yapıları, nükleer üst üste binme, angüler nükleus

yapısı, veziküler kromatin yapısı ve nükleer berraklaşma görülebilir (Şekil-6) (77,81). Skuamöz ve müsinöz diferansiyasyon izlenmez (2). Literatürde sarkomatöz ve nöroendokrin diferansiyasyon alanları içeren olgular bildirilmiştir (7).



Şekil-6: Mezonefrik benzeri adenokarsinom histolojik özellikleri. **A:** Nükleer angülasyon, nükleer üst üste binme gösteren hafif-orta derecede atipiye sahip tümör hücreleri. **B:** Kolloid benzeri eozinofilik intralüminal materyal. **C:** Nükleer berraklaşma ve orta-belirgin atipi gösteren tümör hücreleri (77).

MBA ve MA için spesifik bir immünofenotip tanımlanmıştır. Her iki tümör de CK-7 ve PAX-8 immün belirteçleri ile pozitif boyanma; hormon reseptörleri (ER ve PR) ile negatif boyanma gösterirler. ER ile zayıf fokal pozitif boyanma görülebilmektedir. GATA3, TTF-1 ve kalretinin ile değişen oranlarda immün pozitiflik görülür. CD10 ile lüminal immünreaktivite saptanmaktadır. P53 immün belirteci ile “wild patern” de boyanma izlenmektedir (5,7,74).

MBA’ lar düşük dereceli morfolojiye sahip olmalarına rağmen yüksek dereceli karsinom olarak kabul edilirler. Yüksek rekürrens ve akciğer metastazı riski gösterirler. MBA tedavisinde uygulanan adjuvan/ neoadjuvan kemoterapi veya radyoterapinin optimal rejimleri ve tedavi etkinlikleri bilinmemektedir. MBA için tümöre özgü tedavi seçeneği tanımlanmamıştır (82).

2.7. İmmünohistokimyasal Belirteçler

2.7.1. Östrojen Reseptör

Östrojen, endometrial dokular üzerinde mitojenik etki göstererek menstrüal siklus sırasında endometrial gland ve stroma hücrelerinin büyümesini ve proliferasyonunu sağlar (83). Östrojen vücutta östron,

östrodiol ve östriol olmak üzere başlıca 3 major formda bulunur (84). Östrodiol plazmadaki östrojenin büyük çoğunluğunu oluşturur ve etkisini östrojen reseptörleri üzerinden gösterir (85).

ER, steroid hormon reseptörleri adı verilen, ligandla indüklenebilir transkripsiyon faktörlerinin nükleer reseptör süper ailesine aittir. ESR1 ve ESR2 geni tarafından kodlanan ER α ve ER β dahil olmak üzere iki reseptörden oluşur (85,86). ER başlıca meme glanlarının duktus ve lobüllerini döşeyen hücreler, endometrium ve over hücrelerinde olmak üzere bir çok dokuda eksprese edilir. Myeloid ve lenfoid projenitör hücreler, matür lenfositler, nötrofiller, trombositler, serebellumda purkinje ve basket hücreleri, hepatositler düşük seviyelerde ER ekspresyonu gösteren bazı hücrelerdir (84).

Meme kanserlerinin yaklaşık % 75' i ER-pozitifdir. Bu vakalar endokrin tedavilere yanıt vererek daha iyi prognoz gösterirler. ER ekspresyonu düşük dereceli endometrial karsinom olgularında daha fazla eksprese edilmektedir. ER-negatif endometrioid EK' lar daha yüksek dereceli ve ileri evre hastalık ile ilişkilendirilmiştir (84,87). Araştırmalar, ER'lerin meme kanseri, endometrium kanseri gibi hormona duyarlı kanser türlerinin yanı sıra, ürotelyal karsinom, hepatosellüler karsinom, melanom gibi diğer kanser türlerinde de önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (88).

2.7.2. Progesteron Reseptör

Progesteron, dokular üzerindeki etkisini PR-A ve PR-B olarak adlandırılan 2 izoformu bulunan, progesteron reseptörü üzerinden gerçekleştirir. İn vitro çalışmalar, PR-A ve PR-B' nin dokuya özgü dağılım gösterdiğini, iki PR izoformunun işlevsel olarak farklı olduğunu ve bu durumun progesteron etkilerinin çeşitliliğini açıklayabileceğini göstermektedir. PR, ligandla aktive olan nükleer transkripsiyon düzenleyicilerin bir üyesidir (89).

PR-A ve PR-B, endometriumun epitelyal ve stromal hücrelerinde eksprese edilir ve ekspresyonu hormonal duruma bağlıdır. Glandüler epitelde PR ekspresyonu, proliferatif faz sırasında östrojen tarafından uyarılır, ancak sekretuar faz sırasında progesteron tarafından downregüle edilir.

Ovulasyondan önce, PR-A ve PR-B seviyeleri glandüler epitelde yaklaşık olarak benzerdir, menstrüel siklusun sonunda reseptör seviyeleri hızla düşer. Buna karşılık, stromadaki PR ifadesi siklus boyunca sabittir ve bazı çalışmalar PR-A 'nın stromadaki baskın izoform olduğunu göstermektedir (90).

Meme tümörlerinin %57' sinde, jinekolojik tümörlerin %28' inde, jinekolojik olmayan ve meme dışı tümörlerin %1.8' inde PR ekspresyonu saptanmıştır. Jinekolojik olmayan ve meme dışı tümörler grubundan, özellikle pankreasın nöroendokrin tümörlerinde (%54,3) ve nöroendokrin karsinomlarında (%35,7) yüksek PR pozitifliği görülmüştür. Klinikopatolojik parametrelerle yapılan bir karşılaştırma, meme karsinomu, endometrioid EK ve pankreatik nöroendokrin tümörlerdeki azalmış PR ekspresyonunun, olumsuz histopatolojik ve klinik özelliklerle önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (91).

2.7.3. P53

DNA bağlayıcı bir protein olan p53 proteini, hücre büyümesinin inhibisyonundan sorumludur ve TP53 geni tarafından kodlanır. TP53 bir tümör süpressör gendir (39).

TP53 geninde saptanan mutasyonların çoğu, proteinin stabilitesini artıran ve immünohistokimyasal boyama ile saptanabilir birikime yol açan frameshift veya nonsense mutasyonlardır. Bu durum p53 immünohistokimyasal belirteci ile tümör hücrelerinin % 80' inden fazlasında kuvvetli nükleer ekspresyon (aberran boyanma) ile sonuçlanır. TP53 geninde meydana gelen delesyonlar, insersiyonlar, durma kodonları p53 protein üretiminde eksikliğe neden olur ve tümör hücrelerinde nükleer p53 ekspresyonunda kayıp izlenir. Bu boyanma null patern olarak adlandırılır. TP53 geninin tetramerizasyonu veya c-terminal ucundaki mutasyonlar ise p53 ile tümör hücrelerinin sitoplazmasında aşırı ekspresyon ile sonuçlanır. Normal p53 ekspresyonu yama tarzında nükleer boyanma (wild patern) şeklindedir (2,92,93).

TP53 mutasyonları en yaygın olarak seröz karsinomlarda görülmekle birlikte herhangi bir yüksek dereceli tümörde de TP53 mutasyonları ve dolayısıyla anormal immünohistokimyasal boyanma modelleri görülebilir (92).

2.7.4. GATA-Bağlayıcı Protein 3 (GATA3)

GATA-bağlayıcı protein 3 (GATA3), GATA zinc finger transkripsiyon faktör ailesinin 6 üyesinden biridir. GATA3' ün de içinde bulunduğu GATA faktör ailesi hücre diferansiyasyonu ve proliferasyonun düzenlenmesinde, embriyonik gelişim sırasında hücrelerin farklılaşmasında rol alır. GATA3 cilt, trofoblastlar, paratiroid bezleri, ürotelyal sistem, böbrekler ve merkezi sinir sistemi dahil olmak üzere çeşitli doku ve organlarda hücre farklılaşmasını regüle etmektedir (94,95). GATA3 normal olarak meme glandlarının duktal ve lobüler hücreleri; renal pelvis, üreter ve mesanenin ürotelyal epiteli; deride epidermis, sebace epitel ve kıl folikülleri; böbrekte toplayıcı kanallar, distal tübüller ve mezengial hücreler tarafından eksprese edilir (96,97). İmmünohistokimyasal olarak başlıca meme ve ürotelyal karsinomlar için tanısal amaçlı kullanılmaktadır. Ancak bazal hücreli karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümör, paragangliom ve feokromasitomlar da GATA3 ekspresyonu gösterebilmektedir. EK' ların ise % 7' sinde GATA3 ekspresyonu bildirilmiştir (97).

2.7.5. TTF-1

Tiroid transkripsiyon faktör-1(TTF-1) başlangıçta tiroide özgü olarak tanımlanan, 38-kDA' lık bir nükleer proteindir. Embriyonik gelişim ve diferansiyasyonun kontrolünde görevli homeodomain transkripsiyon faktörleri Nkx2 gen ailesinin bir üyesidir (98). Tiroidin foliküler hücrelerinin farklılaşmasını düzenlemede tiroglobulin geni ile etkileşime giren tiroide özgü DNA-binding bir protein olarak tanımlanan TTF-1 aynı zamanda sürfaktan proteini ve clara hücrelerinin salgı proteini genlerinin transkripsiyonunda rol almaktadır (99).

Tiroidde, diensefalonda ve respiratuar epitelde selektif olarak TTF-1 ekspresyonu görülmektedir. Anaplastik tip hariç tiroid karsinomlarının tamamında; akciğerin adenokarsinomları, küçük hücreli dışı karsinomları, nöroendokrin karsinomları ve nadiren skuamöz hücreli karsinomlarında TTF-

1 immün belirteci ile boyanma saptanmaktadır. Tiroid ve akciğer karsinomları dışında TTF-1 ekspresyonu nadir olarak izlenmektedir. Endoserviks, endometrium ve over tümörlerinde nadir, fokal boyanma gösterilmiştir (100).

2.7.6. Kalretinin

Kalretin, 29 kDa ağırlığında kalsiyum bağlayıcı bir proteindir. Mezotelyal hücrelerde ve mezotelyomada, mast hücrelerinde, granüler hücreli tümörde, adrenokortikal tümörlerde, kalretinin ekspresyonu mevcuttur (92). Kadın genital sistemde ovarian seks kord stromal tümörler, mezonefrik orjinli adneksiyal tümörler, mezonefrik kalıntılar ve adenokarsinomların kalretinin immün belirteci ile pozitif boyandığı gösterilmiştir (101,102).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2021-17/ 14 karar numarası ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu' nun 24 Kasım 2021 tarihli oturumunda onaylanmıştır. Ayrıca bu çalışmanın gerçekleştirilmesi için gereken TGA-2022-762 numaralı proje Bursa Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi desteği ile finanse edilmiştir.

1. Olguların Seçimi ve Histopatolojik Değerlendirme

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda elektronik hastane veri tabanındaki raporlar incelenerek 2015-2021 yılları arasında histerektomi materyalinden EK tanısı almış olguların tıbbi kayıtlarına ulaşıldı. Çalışmaya dahil edilen olgulara ait parafin blok ve lamalar patoloji arşivlerinden elde edildi. Dokuların yeterliliği, tespit ve takip kalitesi değerlendirilerek gözden geçirildi. Çalışmaya dahil ve red edilme kriterleri belirlendi.

Histerektomi materyalinden EK tanısı almış, klinik verilerine ulaşılabilen, tümöre ait parafin blok ve lamaları mevcut olan olgular çalışmaya dahil edilirken; endometrial küretaj materyalinden EK tanısı almış, ışık mikroskobu altında skuamöz ve/ veya müsinöz diferansiyasyon içerdiği belirlenen, klinik verilerine ulaşılamayan, patoloji arşivlerindeki materyalleri hasta tarafından alınmış, tespit ve takip kalitesi yetersiz olan olgular çalışma dışında bırakıldı. Tüm bu değerlendirmeler sonucunda, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 2015-2021 yılları arasında EK tanısı alan 141 olgudan oluşan çalışma grubu belirlendi.

Hastaların yaşı, patolojik tanıları, tümör derecesi ve boyutu, myometrial invazyon derinliği, endoservikal stromal tutulum varlığı, lenfovasküler invazyon varlığı, lenf nodu ve uzak organ metastazı varlığı, non-kanseröz endometrium özellikleri hastane veri tabanından ve patoloji raporlarından elde edildi.

Çalışmaya dahil edilen olguların tümör içeren tüm hematoksilen eozin (HE) boyalı kesitleri; içerdikleri büyüme paterni ve sayısı, intralüminal eozinofilik sekresyon varlığı/ yokluğu, nükleer atipi derecesi, hücre yapısı (küboidal, kolumnar, hobnail, yuvarlak, ovoid) özellikleri açısından değerlendirildi ve skorlandı. 2 ve üzerinde büyüme paterninin bulunması, intralüminal eozinofilik sekresyon varlığı, hafif-orta derecede nükleer atipi ve kolumnar-küboidal hücre yapısı özelliklerinden herhangi üçünü veya tamamını içerenler “MBA ile uyumlu histolojik özellikler gösteren olgular”; diğerleri ise “MBA ile uyumlu histolojik özellik göstermeyen olgular” olarak değerlendirildi.

2. İmmünohistokimyasal Çalışma

Tümör içeren preperatların ışık mikroskobu altında incelenmesiyle tümör morfolojisini en iyi yansıtan, immünohistokimyasal çalışma için en uygun preperatlar belirlenerek patoloji arşivindeki parafin bloklarına ulaşıldı. Bu bloklardan ER, PR, P53, GATA3, TTF-1, Kalretinin immünohistokimyasal boyamaları için 4 mikrometre kalınlığında kesitler hazırlandı. İmmünohistokimyasal yöntemde kullanılacak olan kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. ER, PR, GATA3 antikorları için meme tümörü dokusu, P53 antikoru için kolon tümörü dokusu, TTF-1 antikoru için akciğer dokusu ve kalretinin antikoru için mezotelyoma dokusu kontrol bloğu olarak kullanıldı.

2.1. İmmünohistokimyasal Boyama

İHK boyamaları için bir saat etüvde bekletilen lamlar Ventana BenchMark® Ultra otomatik İHK boyama cihazına (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) yerleştirildi. 40 dakika deparafinizasyon uygulandıktan sonra, 64 dakika boyunca hücre iyileştirme yöntemi uygulandı. Bu iki aşama tamamlandıktan sonra 20 dakika boyunca 1/250 dilüsyonda primer antikor inkübasyonu ve 6 dakika boyunca mixed 3,3' Diaminobenzidin (DAB) ile rafinasyon işlemi uygulandı. Son olarak HE ile zıt boyama yapılarak İHK boyaması tamamlandı. Tüm İHK boyaları için makineden çıkarılan lamlar 3 kez 3 dakika boyunca saf alkolde, ardından 3 kez 3 dakika boyunca ksilende

bekletildi. Sakura Tissue-Tek® 40 Film™ (Sakura Finetek Europe B. V., Hollanda) kapama cihazı kullanılarak film ile kapama yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan primer antikorların detayları Tablo 4'te verilmiştir.

Tablo-4: İmmünohistokimyasal çalışmada kullanılan antikorlar.

Primer Antikor	Klon	Firma
Östrojen Reseptör	9101-S0	Epredia/ ThermoScientific
Progesteron Reseptör	9102-S0	Epredia/ ThermoScientific
P53	453M-94	CellMarque
GATA3	390M-14	CellMarque
TTF-1	343M-94	CellMarque
Kalretinin	232R-14	CellMarque

2.2. İmmünohistokimyasal Boyama Sonuçlarının Değerlendirilmesi

İmmünohistokimyasal çalışma için hazırlanan lamlar Olympus BX51TF mikroskopta incelendi. ER ve PR ile tümör hücrelerinin %30' undan azında boyanma negatif, %30-60' ında boyanma fokal, %60' ından fazlasında boyanma ise diffüz boyanma olarak kabul edildi. GATA3, TTF-1 ve kalretinin boyaları; negatif (tümör hücrelerinde boyanma yok), fokal (tümör hücrelerinin %25' inden azında boyanma mevcut) ve pozitif (tümör hücrelerinin %25' inden fazlasında boyanma mevcut) olarak üç grupta değerlendirildi. ER, PR, GATA3, TTF-1 için nükleer boyanma; kalretinin için ise nükleer ve sitoplazmik boyanma pozitif olarak kabul edildi.

P53 için tümör hücrelerinin % 80' inden fazlasında kuvvetli nükleer overekspresyon, tümör hücrelerinin tamamında nükleer ekspresyon kaybı veya sitoplazmik aşırı ekspresyon aberran boyanma olarak değerlendirilirken; yama tarzında nükleer boyanma wild boyanma olarak kabul edildi.

ER ve PR immünohistokimyasal belirteçleri ile negatif boyanan ve mezonefrik (Kalretinin, GATA3, TTF-1) belirteçlerden biri ile pozitif boyanma gösteren olgular "İmmünohistokimyasal olarak MBA tanısını destekleyen diğerleri ise desteklemeyen olgular" olarak değerlendirildi.

3. Olguların Gruplandırılması

Olguların histolojik ve immünohistokimyasal incelenmesi sonucu oluşturulan gruplar şu şekildedir:

- Grup-1: MBA ile uyumlu histolojik bulgular gösteren ve immünohistokimyasal olarak da MBA' yı destekleyen olgulardır. Çalışmada bu grubun kriterlerini karşılayan olgulara MBA tanısı verilmiştir.
- Grup-2: MBA ile uyumlu histolojik bulgular göstermediği halde immünohistokimyasal olarak MBA' yı destekleyen olgular
- Grup-3: MBA ile uyumlu histolojik bulgular gösterdiği halde immünohistokimyasal olarak desteklemeyen olgular
- Grup-4: MBA ile uyumlu histolojik bulgular göstermeyen ve immünohistokimyasal olarak da MBA' yı desteklemeyen olgular

4. İstatistiksel Değerlendirme

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi SPSS (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp) istatistik paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Kategorik veriler yüzde (%) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Pearson ki-kare testi kullanıldı. P değerinin 0,05' ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

1. Genel Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 141 hastanın yaşları 32 ile 84 arasında değişmekte olup ortalama yaş 61,8' dir.

141 hastanın 85' i (%60,3) endometrioid karsinom, 34' ü (%24,1) seröz karsinom, 8' i (%5,7) karsinosarkom, 7' si (%5) berrak hücreli karsinom, 4' ü (%2,8) andiferansiye karsinom, 3' ü (%2,1) mezonefrik benzeri adenokarsinom olarak değerlendirilmiştir (Şekil-7).



Şekil-7: Olguların histopatolojik subtiplere göre dağılımı

Endometrioid karsinom olguları histolojik derecelerine göre incelendiğinde 43' ü derece 1 (%50,5), 24' ü derece 2 (%28,3), 18'i (%21,2) derece 3 olarak saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm EK' lar birlikte değerlendirildiğinde 67' si (%47,5) düşük dereceli (derece 1 ve 2 endometrioid karsinom), 74' ü (52,5) yüksek dereceli (derece 3 endometrioid karsinom, seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, karsinosarkom, andiferansiye karsinom ve MBA) tümörlerdir.

2. Histopatolojik Bulgular

2.1. Endometrial Karsinom Subtipleri ile MBA İçin Tanımlanan Histolojik zellikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda EK' larda en sık glandüler ve kribriform arşitektürel yapılanmalar görölmüşür (sırasıyla olguların %80,1 ve %36,8' inde). Endometrioid karsinomların % 70,6' sında 2 ve üzerinde, 21,2' sinde 3 ve üzerinde büyüme paterni bulunmaktadır. Seröz karsinomlarda olguların % 76,5' inde, berrak hücreli karsinomların %85,7' sinde 2 ve üzerinde arşitektürel yapılanma mevcuttur (Tablo-5). İntrolüminal eozinofilik materyal endometrioid karsinomların %62,4' ünde, seröz karsinomların ise %24,4' ünde mevcuttur. Hafif-orta derecede nükleer atipi endometrioid karsinomların %80' inde görölürken, seröz karsinomların (%85,3) ve berrak hücreli karsinomların (85,7) büyük çoğunluğu belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşmaktadır (Tablo-6).

Tümörler içerdikleri hücre tipleri yönünden incelendiklerinde EK' ların (n=141) %71,6' sında kolumnar, %33,3' ünde küboidal hücre yapısının mevcut olduğu görölmüşür. EK' ların %10,6' sında ise kolumnar ve küboidal hücre yapısı izlenmemiştir. MBA olgularının tamamında (n=3) küboidal yapıda hücreler görölmüşür.

Tablo-5: Olguların içerdikleri arşitektürel yapılanma sayı ve yüzdeleri

	Arşitektürel Yapılanma Sayısı			
	1	2	3	4
Endometrioid karsinom	25(%29,4)	42(%49,4)	16(%18,8)	2(%2,4)
Seröz karsinom	8(%23,5)	21(%61,8)	4(%11,8)	1(%2,9)
Berrak hücreli karsinom	1(%14,3)	4(%57,1)	1(%14,3)	1(%14,3)
Andiferansiye karsinom	1(%25)	2(%50)	1(%25)	0(%0)
Karsinosarkom	3(%37,5)	4(%50)	1(%12,5)	0(%0)
MBA	0(%0)	1(%33,3)	2(%66,7)	0(%0)
Toplam	38(%27)	74(%52,5)	25(%17,7)	4(%2,8)

Tablo-6: Endometrial karsinom histopatolojik subtiplerinin intralüminal eozinofilik materyal varlığı ve pleomorfizm özellikleri ile karşılaştırılması

	İntralüminal Eozinofilik Materyal		Pleomorfizm	
	Yok	Var	Hafif-orta	Belirgin
Endometrioid karsinom	32(%37,6)	53(%62,4)	68(%80)	17(%20)
Seröz karsinom	25(%75,8)	8(%24,2)	5(%14,7)	29(%85,3)
Berrak hücreli karsinom	5(%71,4)	2(%28,6)	1(%14,3)	6(%85,7)
Andiferansiye karsinom	4(%100)	0(%0)	1(%25)	3(%75)
Karsinosarkom	6(%75)	2(%25)	2(%25)	6(%75)
MBA	2(%66,7)	1(%33,3)	2(%66,7)	1(%33,3)

2.2. Çalışmamızda Belirlenen Gruplar ile Endometrial Karsinomda Prognostik Önemi Olan Histolojik Özellikler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Grup 1' deki olguların tamamı (n=3) MBA olarak değerlendirilmiştir. MBA olgularının tamamı Grup1' de yer almaktadır. Grup 2' de (n=4); berrak hücreli karsinom tanılı 2 olgu, seröz karsinom tanılı 1 olgu ve karsinosarkom tanılı 1 olgu bulunmaktadır. Bu grup endometrioid karsinom, andiferansiye karsinom ve MBA tanılı olgu içermemektedir. Grup 3'te (n=73); 61 endometrioid karsinom, 7 seröz karsinom, 2 berrak hücreli karsinom, 2 karsinosarkom ve 1 andiferansiye karsinom olgusu mevcuttur. Grup 4' te (n=61); endometrioid karsinom tanılı 24, seröz karsinom tanılı, 26, berrak hücreli karsinom tanılı 3, andiferansiye karsinom tanılı 3, karsinosarkom tanılı 5 olgu bulunmaktadır (Tablo-7). Histopatolojik subtipler ile grup değişkenleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0,000 < \alpha=0,05$).

Tablo-7: Grupların endometrial karsinom histopatolojik subtipleri ile karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam
Endometrioid karsinom	0(%0)	0(%0)	61(%71,8)	24(%28,2)	85(%100)
Seröz karsinom	0(%0)	1(%3)	7(%20,6)	26(%76,4)	34(%100)
Berrak hücreli karsinom	0(%0)	2(%28,6)	2(%28,6)	3(%42,8)	7(%100)
Andiferansiye karsinom	0(%0)	0(%0)	1(%25)	3(%75)	4(%100)
Karsinosarkom	0(%0)	1(%12,5)	2(%25)	5(%62,5)	8(%100)
MBA	3(%100)	0(%0)	0(%0)	0(%0)	3(%100)

Grup 1' deki olguların tamamında (n=3) myometrial invazyon yarıdan azdır. Grup 2' deki olguların (n=4) 2' sinde myometrial invazyon saptanmazken 2' sinde yarıdan fazla myometrial invazyon mevcuttur. Grup 3' te (n=73) olguların 36' sinde yarıdan az, 22' sinde yarıdan fazla myometrial invazyon mevcutken 15 olguda myometrial invazyon izlenmemiştir. Grup 4' te (n=61) myometrial invazyon izlenmeyen olgu sayısı 12, yarıdan az invazyon gösteren olgu sayısı 27, yarıdan fazla invazyon gösteren olgu sayısı ise 22' dir. Belirlediğimiz gruplar ile myometrial invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo-8).

Tablo-8: Grupların myometrial invazyon özellikler ile karşılaştırılması

	Myometrial invazyon			p değeri
	Yok	Yarıdan az	Yarıdan fazla	
Grup 1	0(%0)	3(%100)	0(%0)	0,332
Grup 2	2(%50)	0(%0)	2(%50)	
Grup 3	15(%20,5)	36(%49,3)	22(%30,2)	
Grup 4	12(%19,7)	27(%44,2)	22(%36,1)	

Grup 1 (n=3) ve Grup 2' de (n=4) endoservikal stromal tutulum gösteren olgu saptanmamıştır. Grup 3' teki olguların (n=73) 11' inde, Grup 4' teki olguların (n=61) 9' unda endoservikal stromal tutulum mevcuttur. Gruplar ile endoservikal stromal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo-9).

Tablo-9: Grupların endoservikal stromal tutulum ve lenfovasküler invazyon özellikleri ile karşılaştırılması

	Endoservikal Stromal Tutulum			Lenfovasküler İnvazyon		
	Yok	Var	p değeri	Yok	Var	p değeri
Grup 1	3(%100)	0(%0)	0,748	2(%66,7)	1(%33,3)	0,750
Grup 2	4(%100)	0(%0)		2(%50)	2(%50)	
Grup 3	62(%84,9)	11(%15,1)		53(%72,6)	20(%27,4)	
Grup 4	52(%85,2)	9(%14,8)		41(%67,2)	20(%32,8)	

Grup 1' deki olguların (n=3) 1' inde, Grup 2' deki olguların (n=4) 2' sinde, Grup 3' teki olguların (n=73) 20' sinde, Grup 4' teki olguların (n=61) 20' sinde lenfovasküler invazyon saptanmıştır. Gruplar ile lenfovasküler invazyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo-9).

Grup 1 (n=3) ve Grup 2' deki (n=4) olguların tamamında metastaz (lenf nodu metastazı ve/ veya uzak organ metastazı) mevcuttur. Grup 3' teki olguların (n=73) 13' ünde, Grup 4' teki olguların (n=61) 22' sinde metastaz saptanmıştır. Gruplar ile metastaz değişkeni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (Tablo-10).

Tablo-10: Grupların metastaz, lenf nodu metastazı ve uzak organ metastazı özellikleri ile karşılaştırılması

	Metastaz		p değeri
	Yok	Var	
Grup 1	0(%0)	3(%100)	0,000
Grup 2	0(%0)	4(%100)	
Grup 3	60(%82,2)	13(%17,8)	
Grup 4	39(%63,9)	22(%36,1)	

3. İmmünohistokimyasal Bulgular

3.1. Endometrial Karsinomların ER ve PR ile İmmünreaktiviteleri

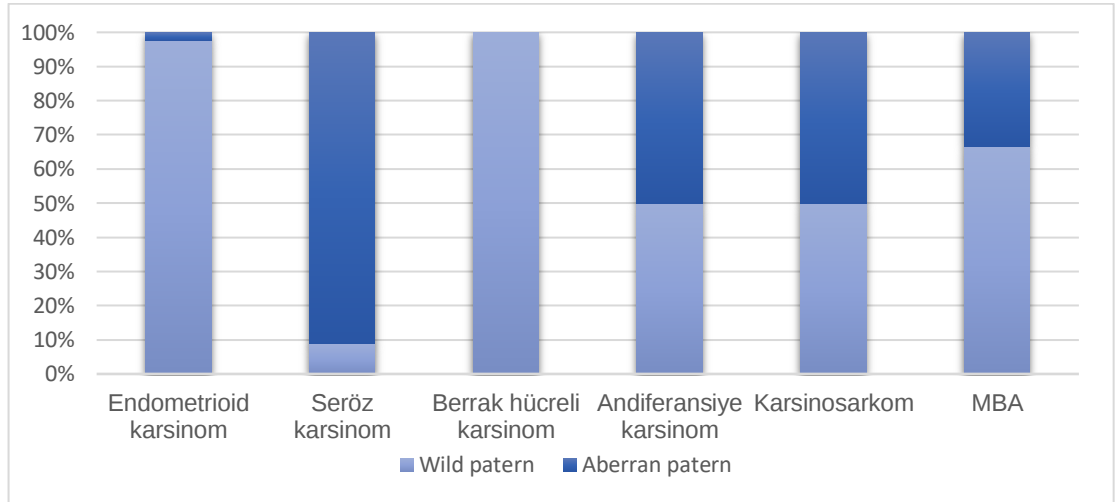
Endometrioid karsinom vakalarının %85,8' inde, seröz karsinomların %26,4' ünde, berrak hücreli karsinomların %28,6' sında, karsinosarkomların %37,5 ' inde ve 1 MBA vakasında ER ile tümör hücrelerinin %60' ından fazlasında immünreaktivite saptandı. PR immün belirteci ile endometrioid karsinomların %71,8' inde, seröz karsinomların %14,8' inde ve karsinosarkomların %37,5' inde tümör hücrelerinin en az %60' ında reaktivite mevcuttu. Andiferansiye karsinomların hiçbirinde ER ve PR ile tümör hücrelerinin büyük çoğunluğunu içeren boyanma saptanmadı (Tablo-11).

Tablo-11: Olguların ER ve PR immünreaktivitesi

	ER			PR		
	Negatif	Fokal	Pozitif	Negatif	Fokal	Pozitif
Endometrioid karsinom	2(%2,4)	10(%11,8)	73(%85,8)	9(%10,6)	15(%17,6)	61(%71,8)
Seröz karsinom	18(%53)	7(%20,6)	9(%26,4)	25(%73,5)	4(%11,7)	5(%14,8)
Berrak hücreli karsinom	5(%71,4)	0(%0)	2(%28,6)	6(%85,7)	1(%14,3)	0(%0)
Andiferansiye karsinom	2(%50)	2(%50)	0(%0)	4(%100)	0(%0)	0(%0)
Karsinosarkom	4(%50)	1(%12,5)	3(%37,5)	3(%37,5)	2(%25)	3(%37,5)
Mezonefrik benzeri adenokarsinom	2(%66,6)	0(%0)	1(%33,3)	3(%100)	0(%0)	0(%0)
Toplam	33(%23,4)	20(%14,2)	88(%62,4)	50(%35,5)	22(%15,6)	69(%48,9)

3.2. Endometrial Karsinomların P53 ile İmmünreaktiviteleri

Çalışmamızda 85 endometrioid karsinom olgusunun 83' ü (%97,6), seröz karsinom olgularının 3' ü (%8,8), berrak hücreli karsinom (n=7) olgularının tamamı ve karsinosarkom (n=8) ile andiferansiye karsinom (n=4) olgularının yarısı p53 ile wild paternde boyanma gösterdi (Şekil-8).



Şekil-8: Olguların P53 immünreaktivitesi

3.3. Endometrial Karsinomların GATA3, Kalretinin ve TTF-1 İmmünreaktiviteleri

141 EK olgusunun 7' sinde (%5) %25' ten fazla oranda, 19' unda (%13,5) ise %25' ten az oranda GATA3 ekspresyonu saptandı (Tablo-12). Kalretinin immün belirteci ile hiçbir olguda % 25' ten fazla tümör hücrelerini

kapsayan boyanma saptanmadı. Endometrioid karsinomların 9' unda (%10,6), seröz karsinomların 6' sında (%17,7) fokal boyanma mevcuttu (Tablo-13). TTF-1 boyaması ile 141 EK olgusundan yalnızca 1 MBA olgusunda (%33,3) tümör hücrelerinin %25' ten fazlasını içeren immünreaktivite bulundu (Tablo-14).

Tablo-12: Olguların GATA3 immünreaktivitesi

	GATA3		
	Negatif	Fokal	Pozitif
Endometrioid karsinom	74(%87,1)	10(%11,8)	1(%1,1)
Seröz karsinom	27(%79,4)	5(%14,8)	2(%5,8)
Berrak hücreli karsinom	5(%71,4)	0(%0)	2(%28,6)
Andiferansiye karsinom	4(%100)	0(%0)	0(%0)
Karsinosarkom	4(%50)	4(%50)	0(%0)
MBA	1(%33,3)	0(%0)	2(%66,7)
Toplam	115(%81,6)	19(%13,5)	7(%5)

Tablo-13: Olguların kalretinin immünreaktivitesi

	Kalretinin	
	Negatif	Fokal
Endometrioid karsinom	76(%89,4)	9(%10,6)
Seröz karsinom	28(%82,3)	6(%17,7)
Berrak hücreli karsinom	6(%85,8)	1(%14,2)
Andiferansiye karsinom	3(%75)	1(%25)
Karsinosarkom	6(%75)	2(%25)
Mezonefrik benzeri adenokarsinom	2(%66,7)	1(%33,3)
Toplam	121(%85,8)	20(%14,2)

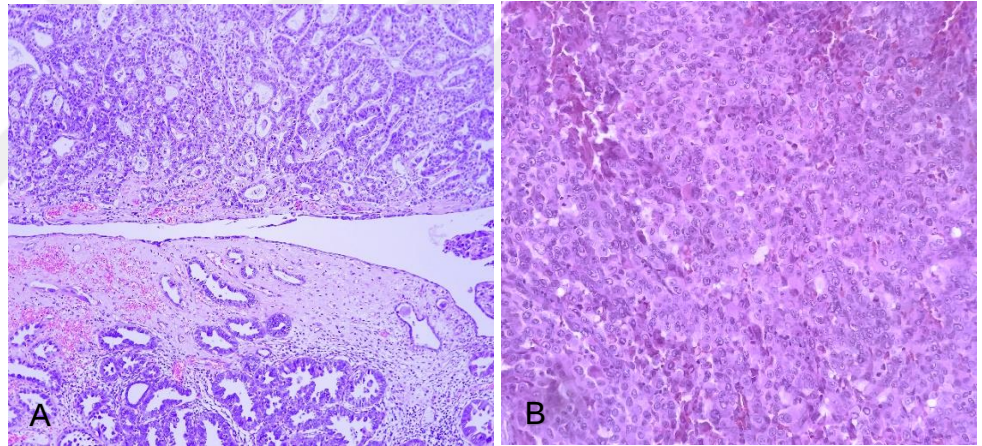
Tablo-14: Olguların TTF-1 immünreaktivitesi

	TTF-1		
	Negatif	Fokal	Pozitif
Endometrioid karsinom	83(%97,6)	2(%2,4)	0(%0)
Seröz karsinom	32(%94,1)	2(%5,9)	0(%0)
Berrak hücreli karsinom	7(%100)	0(%0)	0(%0)
Andiferansiye karsinom	4(%100)	0(%0)	0(%0)
Karsinosarkom	7(%87,5)	1(%12,5)	0(%0)
Mezonefrik benzeri adenokarsinom	1(%33,3)	1(%33,3)	1(%33,3)
Toplam	135(%95,7)	5(%3,5)	1(%0,7)

4. Mezonefrik Benzeri Adenokarsinom Olgularının Özellikleri

4.1. Histolojik ve İmmünohistokimyasal Bulgular

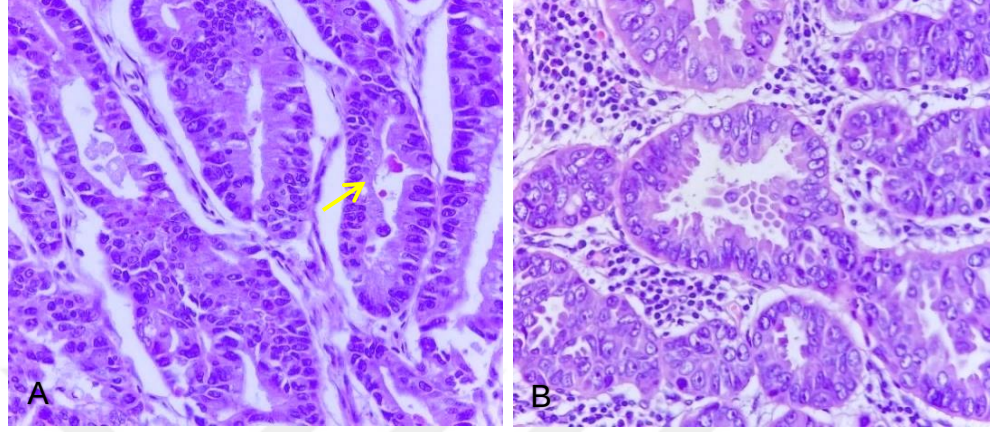
Olgu 1: Mikst karsinom özelliğinde olup %30 oranında seröz karsinom ve %70 oranında MBA komponentinden oluşmaktadır. Seröz karsinom komponenti, glandüler yapılar oluşturmuş, belirgin pleomorfizme, makronükleollere sahip tipik seröz karsinom morfolojisindeki hücreleri içermektedir. Olgu 1' de MBA komponentinin bir kısmı ön planda grade 1 endometrioid karsinomu, diğer kısmı ise seröz karsinomu düşündürür morfolojik özellikler sergilemektedir (Şekil-9A). Kolon serozasında metastazı olan olguda metastatik odak solid büyüme paterni göstermektedir. Bu alandaki hücreler geniş, soluk eozinofilik sitoplazmalıdır. Nükleus kontürleri düzensiz, nükleol belirginliği mevcuttur (Şekil-9B).



Şekil-9: **A:** Olgu 1' de mezonefrik benzeri adenokarsinomun endometrioid karsinom benzeri (üstte) ve seröz karsinom benzeri (altta) morfoloji gösterdiği alanlar (HEx10). **B:** Metastatik odağın histolojik görünümü (HEx20).

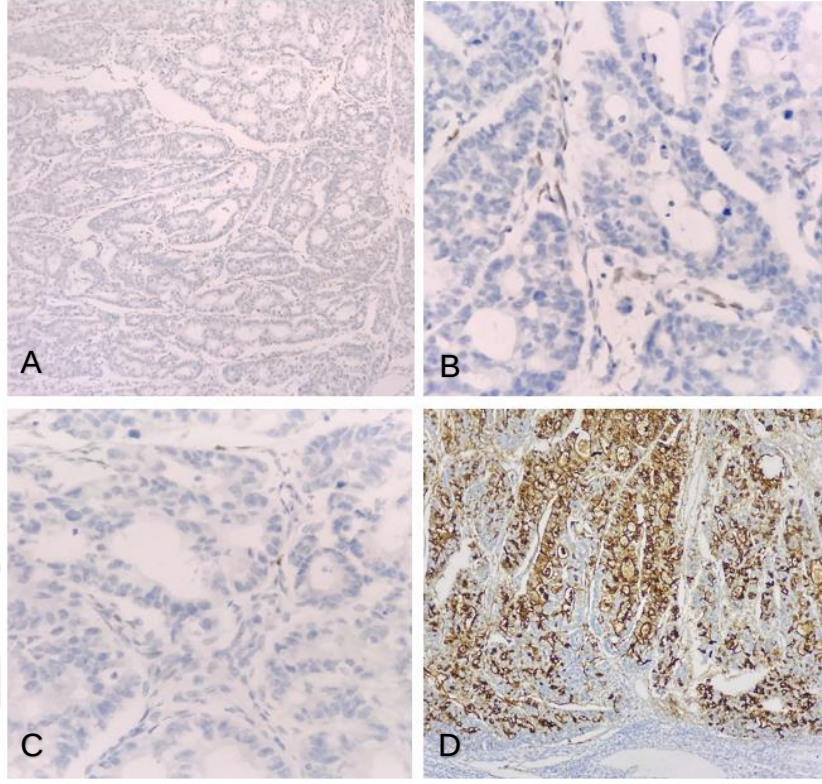
Grade1 endometrioid karsinomu düşündüren kısım sırt sırta vermiş küçük tübüler yapılar bu tübülleri döşeyen orta-belirgin atipiyeye sahip nükleuslar içeren, eozinofilik sitoplazmalı, küboidal-kolumnar hücreler içermektedir. Bu kısımda fokal alanlarda nükleol belirginliği ve kolloid benzeri özellik göstermeyen eozinofilik materyal saptanmıştır (Şekil-10A). MBA komponentinin diğer kısmı ise seröz karsinoma benzer, glandüler ve kribriform yapılanmalar gösteren, belirgin atipiyeye ve nükleol belirginliğine

sahip kolumnar ve hobnail hücrelerden oluşmaktadır. Bu alanda optik berraklaşma dikkat çekici özelliğidir. İntralüminal eozinofilik materyal saptanmamıştır (Şekil-10B).

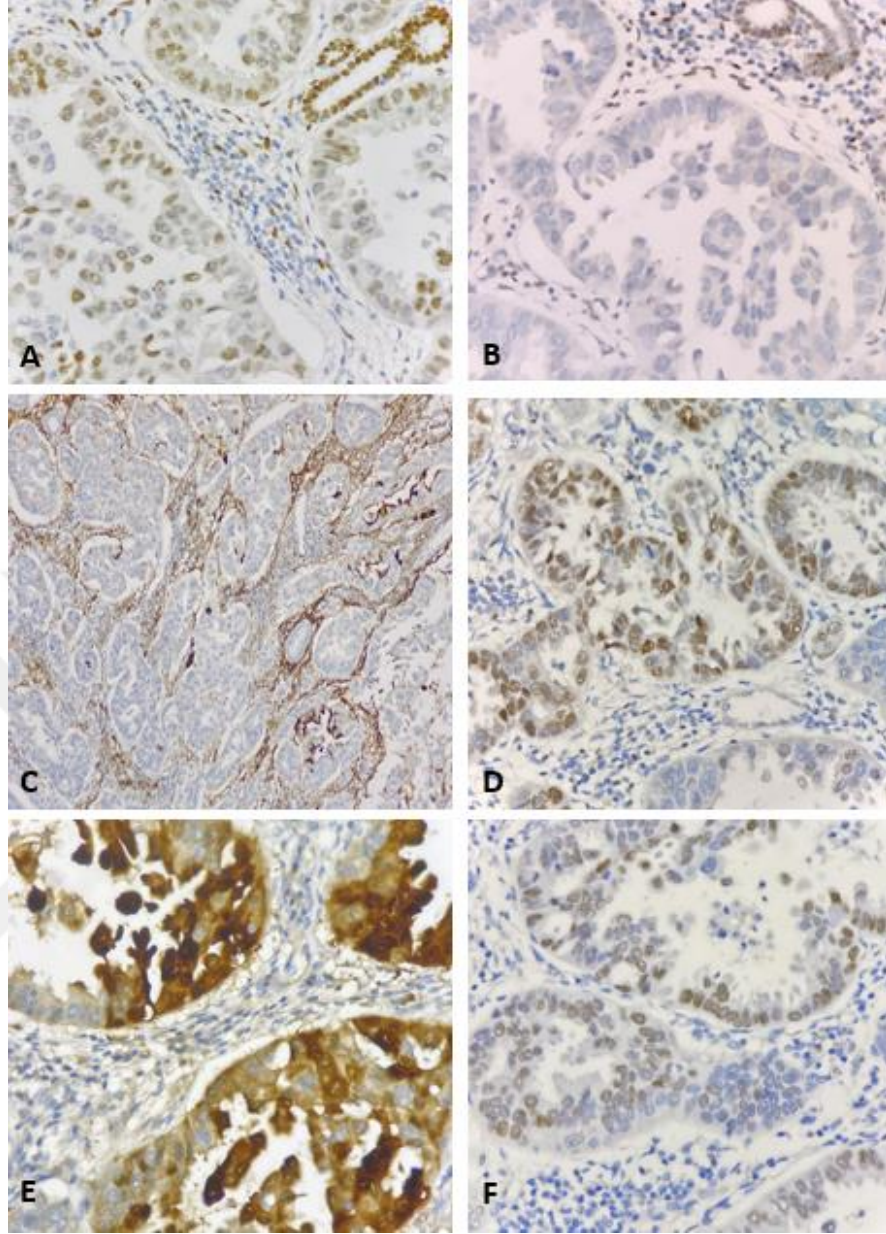


Şekil-10: Olgu 1' in mezonefrik benzeri adenokarsinomun iki farklı histolojik görünümü. **A:** Tübüler yapılar oluşturmuş, orta derecede atipiye sahip tümör hücreleri ve fokal intralüminal eozinofilik materyal (sarı ok) (HEx40). **B:** Glandüler-kiriform yapılar oluşturmuş, belirgin atipi gösteren, kolumnar-hobnail hücreler (HEx40).

İmmünohistokimyasal boyamalarda farklı morfolojilerin izlendiği MBA komponentlerinde farklı boyanma paternleri mevcuttu. Endometrioid karsinom benzeri morfoloji gösteren MBA alanında; ER, PR ile negatif, CD10 ile tümör hücrelerinin tamamında kuvvetli apikal membranöz boyanma saptanırken GATA3, TTF-1 ve kalretinin ile immün reaktivite saptanmamıştır (Şekil-11). Seröz karsinom benzeri morfoloji gösteren MBA alanında ise ER ile tümör hücrelerinin %50' sinde orta şiddette boyanma saptanırken PR ile boyanma gözlenmemiştir. Bu alanda GATA3 ile %50 oranında, kalretinin ile %60 oranında orta- kuvvetli boyanma; CD10 ile %5 oranında, TTF-1 ile %15 oranında hafif-orta kuvvette boyanma mevcuttur (Şekil-12). Metastatik odakta ER ve PR ile negatif, GATA3 ile %90 oranında pozitif boyanma gözlenmiştir. CD10 ve TTF-1 ile reaktivite saptanmazken, kalretinin ile fokal reaktivite izlenmiştir. Her iki MBA alanında ve metastatik odakta p53 ile aberran negatif boyanma, p16 ile negatif boyanma, PAX-8 ile diffüz pozitif boyanma saptanmıştır. Olgunun seröz karsinom komponenti ise p53 ile aberran negatif boyanma ve p16 ile diffüz kuvvetli boyanma göstermiştir.



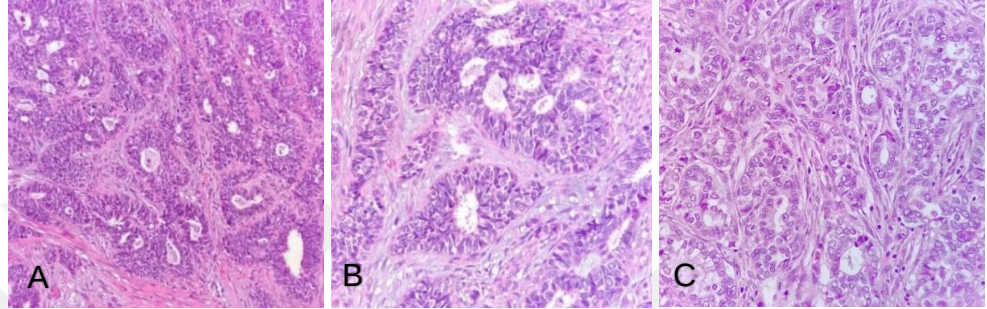
Şekil-11: Olgu 1' in endometrioid benzeri morfoloji gösteren MBA alanlarının immünohistokimyasal boyama sonuçları. **A:** ER immünreaktivitesi (x10). **B:** PR immünreaktivitesi (x40). **C:** Aberran negatif p53 boyanması (x40). **D:** Lüminal CD10 immünreaktivitesi (x10).



Şekil-12: Olgu 1'in seröz karsinom benzeri morfoloji gösteren MBA alanlarının immünohistokimyasal boyama sonuçları. **A:** ER immünreaktivitesi (x40). **B:** PR immünreaktivitesi (x40). **C:** CD10 ile fokal lüminal boyanma (sağ alt) (x10). **D:** GATA3 immünreaktivitesi (x40). **E:** Kalretinin immünreaktivitesi (x40). **F:** TTF-1 immünreaktivitesi (x40).

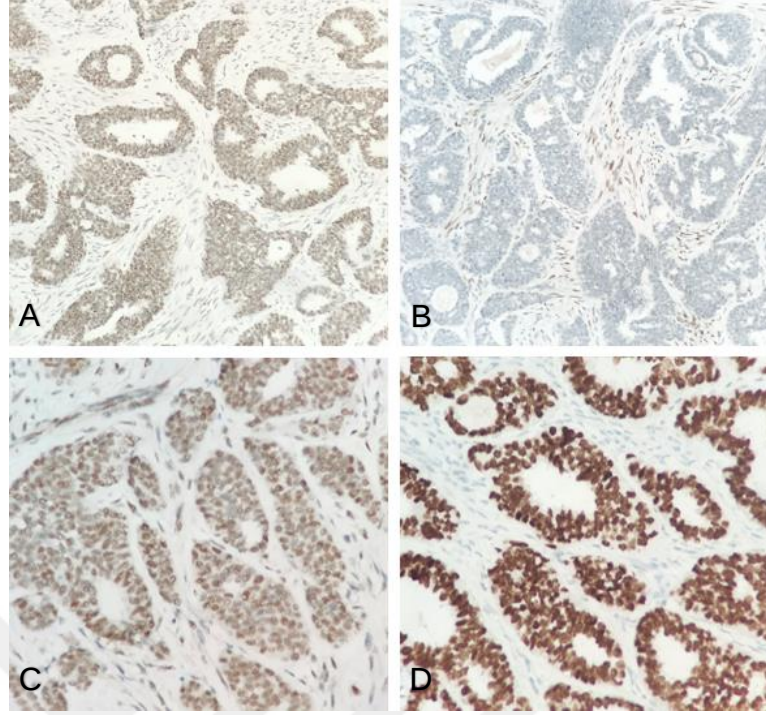
Olgu 2: Tübüler, kribriform ve solid büyüme paternlerini birarada içeren tümör, desmoplastik, yer yer miksoid değişiklikler içeren stromada infiltratif büyüme göstermektedir. Tümörü oluşturan hücreler, küboidal-kolumnar özellikte olup psödostratifikasyon gösteren alanlar mevcuttur. Hücreler az miktarda, eozinofilik sitoplazmaya sahiptir. Yuvarlak-oval şekilli, düzensiz kontürlü, üstüste binmeler gösteren nükleuslar ile çoğu alanda tuz

biber benzeri, yer yer daha veziküler kromatin yapısı dikkat çekici olarak izlenmiştir. Nükleol belirginliği saptanmamıştır. Fokal intralüminal eozinofilik materyal mevcuttur. Tümörde yaygın lenfovasküler invazyon ve over metastazı bulunmaktadır. Overlerde izlenen metastatik lezyon daha küçük, sırsırta vermiş tübüller ve küboidal hücrelerden oluşmakta olup nükleer berraklaşma belirgin olarak izlenmiştir (Şekil-13).



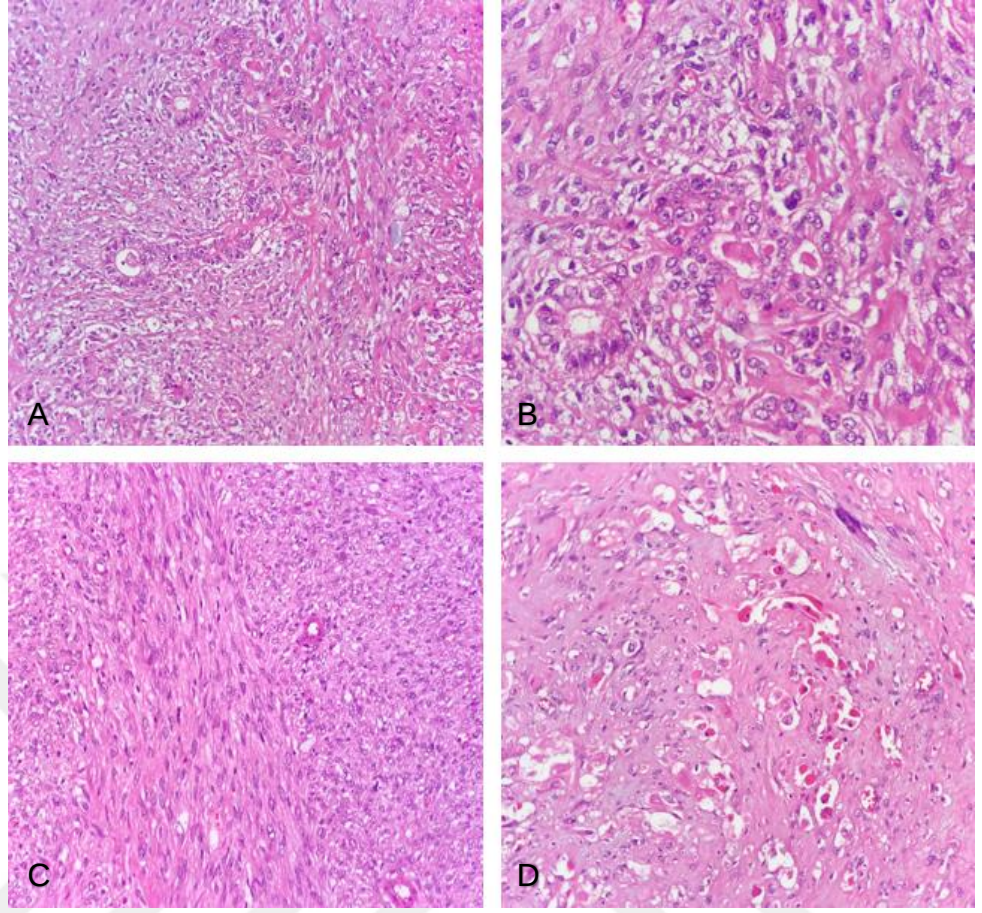
Şekil-13: Olgu 2' nin histolojik görünümü. **A:** Glandüler, kribriform yapılar oluşturmuş tümör hücreleri ve fokal intralüminal eozinofilik materyal varlığı (x20). **B:** Orta derecede nükleer atipiyeye sahip, psödostratifikasyon gösteren tümör hücreleri (x40). **C:** Metastatik lezyonda karakteristik mezonefrik benzeri adenokarsinom histolojik özellikleri (x40).

Olgu 2' ye uygulanan immünohistokimyasal boyamalar sonucunda ER ile tümör hücrelerinin %90' ında orta-belirgin şiddette boyanma, PR ile negatif boyanma saptanmıştır. P53 wild paternde, p16 yama tarzında boyanma göstermektedir. GATA3 ile %30' oranında hafif-orta şiddette, TTF-1 ile %100 oranında belirgin şiddette immünreaktivite mevcuttur (Şekil-14). Kalretinin ve CD10 ile boyanma izlenmemiştir. Tuz-biber kromatin yapısı ve nükleer üstüste binmeleri nedeniyle nöroendokrin karsinom benzeri morfoloji gösteren tümöre yapılan sinaptofizin ve kromogranin nöroendokrin belirteçleri ile reaktivite saptanmamıştır. PAX-8 pozitif olarak izlenmiştir.



Şekil-14: Olgu 2' nin immünohistokimyasal boyama sonuçları. **A:** ER immünreaktivitesi (x20). **B:** PR immünreaktivitesi (x20). **C:** GATA3 immünreaktivitesi (x40). **D:** TTF-1 immünreaktivitesi (x40).

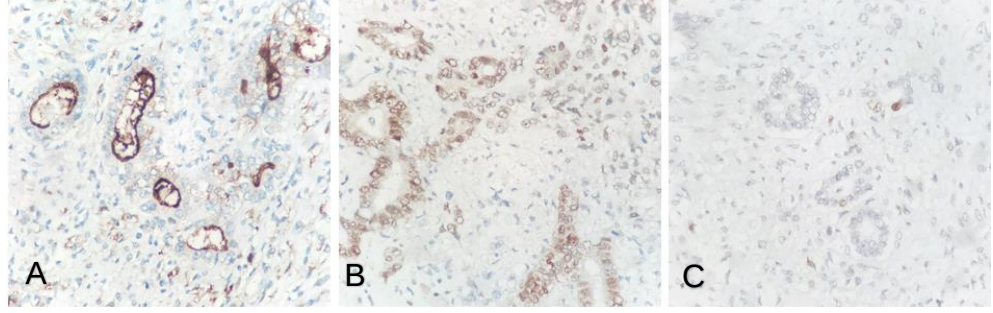
Olgu 3: Karsinosarkom tanısı alan olguda epitelyal komponent MBA' dan oluşmaktadır. Sarkomatöz komponent heterolog olarak rabdomyosarkom alanları da içermektedir. MBA komponenti birbirleriyle birleşen, solid alanlar oluşturan küçük glandüler yapılar şeklindedir. Glandları döşeyen epitel küboidal özellikte olup eozinofilik sitoplazmaya sahip hücrelerden oluşmaktadır. Nükleuslar hafif-orta derecede atipi, veziküler kromatin içermektedir. Fokal kolloid benzeri, eozinofilik materyal mevcuttur. Sarkomatöz komponent birbirleriyle çaprazlaşmalar gösteren, iğsi hücrelerden oluşmuş, uzun fasikülasyonlar şeklindedir. Tümörün bu komponenti eozinofilik sitoplazmalı, veziküler nükleuslu, belirgin atipi gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Çok sayıda mitotik figür mevcuttur. Sarkomatöz komponentte ayrıca fokal alanda, dağınık tek hücre veya küçük gruplar şeklinde, koyu eozinofilik sitoplazmalı, hiperkromatik nükleuslu, rabdoid morfolojide hücreler izlenmiştir. Bu alan heterolog rabdomyosarkom alanları olarak değerlendirilmiştir (Şekil-15).



Şekil-15: Olgu 3' ün histolojik görünümü. **A:** Birbirleriyle birleşen, solid alanlar oluşturan glandüler yapılar ve çevresinde iğsi hücre komponenti (x10). **B:** Küçük glandüler yapılar ve kolloid benzeri eozinofilik materyal (x40). **C:** Sarkomatöz komponent (x20). **D:** Rabdomyosarkom alanları (x20).

İmmünohistokimyasal çalışmada MBA komponentinde ER ve PR ile immünreaktivite saptanmamıştır. P53 ile wild paternde, p16 ile diffüz kuvvetli boyanma mevcuttur. CD10 ile tümör hücrelerinin % 30' unda belirgin şiddette apikal membranöz, GATA3 ile tümör hücrelerinin %80' inde orta-belirgin şiddette nükleer boyanma izlenmiştir (Şekil-16). Kalretinin ve TTF-1 ile immünreaktivite saptanmamıştır.

Tüm MBA olgularının immünohistokimyasal boyama sonuçları Tablo-15' te gösterilmiştir.



Şekil-16: Olgu 3' ün immünohistokimyasal boyama sonuçları. **A:** CD10 ile apikal membranöz boyanma (x40). **B:** GATA3 immünreaktivitesi (x40). **C:** P53 ile wild paternde boyanma (x40).

Tablo-15: Mezonefrik benzeri adenokarsinom olgularının immünohistokimyasal boyama sonuçları.

	ER	PR	P53	GATA3	TTF-1	Kalretinin	CD10
Olgu 1 (Seröz benzeri/ Endometrioid karsinom benzeri)	%50 orta-belirgin	0	Aberran (Negatif)	%50 orta belirgin	%15 hafif-orta	%60 orta-belirgin	%5 belirgin
	0	0	Aberran (Negatif)	0	%100 belirgin	0	0
Olgu 2	%90 orta-belirgin	0	Wild	%30 hafif-orta	%100 belirgin	0	0
Olgu 3	0	0	Wild	%80 orta-belirgin	0	%1 hafif	%30 belirgin

4.2. Klinikopatolojik Bulgular

Olgu 1: 69 yaşındaki hasta dış merkezde küretaj materyalinden "Endometrioid karsinom, Grade 1" tanısı almış olup total abdominal histerektomi, bilateral salpingooferektomi (TAH+BSO) ve bilateral pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu (BPPLND) uygulanmıştır. 1,5 cm çapında izlenen tümör endometrial kavite içerisine polipoid büyüme göstermiş olup myometrial invazyon yarıdan azdır. Endoservikal stromal tutulum ve lenfovasküler invazyon izlenmemiştir. Tanı anında pelvik lenf nodunda ve kolon serozasında metastaz mevcuttur. Brakiterapi tedavisi planlanan hasta tedavi aldığı süreçte hayatını kaybetmiştir.

Olgu 2: 53 yaşındaki hasta postmenapozal kanama şikayetiyle başvurmuştur. Endometrial küretaj materyalinden "Endometrioid karsinom,

Grade 1-2" tanısı alan hastaya TAH+BSO+BPLND uygulanmıştır. Rezeksiyon materyalinde tümör çapı 2 cm olup myometriumun yarısından azında invazyon mevcuttur. Lenfovasküler invazyon yaygın olup pelvik lenf nodu metastazı saptanmıştır. Nihai tanısı MBA olarak raporlanan hastaya carboplatin ve paclitaxelden oluşan 6 (3+3) kür kemoterapi ve radyoterapi tedavisi uygulanmıştır. Tanı anından beri 2 yıldır takiplerine düzenli olarak gelen hastada nüks saptanmamıştır.

Olgu 3: 70 yaşındaki hasta 2018 yılında postmenapozal kanama şikayetiyle tarafımıza başvurmuştur. Radyolojik görüntülemeleri uterin kitle ile uyumlu olan hastaya TAH+BSO+BPLND uygulanmıştır. Rezeksiyon materyalindeki çapı 15 cm olarak ölçülen tümör myometriumun yarısından azına invazyon göstermiştir. Endoservikal stromal tutulum, lenfovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı izlenmemiştir. Eksternal radyoterapisi tamamlanan hasta tedavisiz takibe alınmıştır. Tanı aldıktan 7 ay sonra akciğerde metastaz ile uyumlu nodüller saptanması üzerine carboplatin ve paclitaxelden oluşan 6 kür kemoterapi uygulanmıştır. Kemoterapi sonrasında akciğerdeki nodülleri 3 yıl boyunca stabil olarak seyreden hasta 2021 yılında hastalığından bağımsız olarak hayatını kaybetmiştir.

TARTIŞMA ve SONUÇ

EK en sık görülen jinekolojik malignite olup insidansı ve mortalitesi gelişmiş ülkelerde giderek artmaktadır (103). MBA, Dünya Sağlık Örgütü' nün kadın genital tümörleri sınıflandırmasında ilk olarak 2020 yılında yer almıştır ve EK'ların %1' den azını oluşturan nadir bir tümördür (2). Çalışmamızda 2015-2021 yılları arasında EK tanısı almış 141 hastadan 3' ü MBA tanısı almıştır (% 2,12). MBA tanısı almış olan olguların oranının yüksek olmasının nedenini, çalışmamızın başında endometrioid karsinom için spesifik histolojik özellikler olan skuamöz ve müsinöz diferansiyasyon gösteren olguların çalışma dışında bırakılması ile ilişkilendirebiliriz.

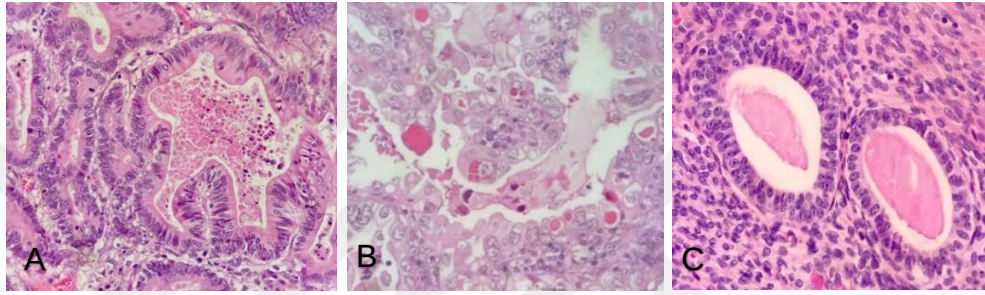
MBA morfolojik olarak tübüler, glandüler, solid, papiller, kribriform gibi farklı arşitektürel yapılanmaları birarada içermesiyle karakterizedir. Ancak bu histolojik özellikler MBA için spesifik olmayıp diğer endometrial karsinom alt tiplerinde de değişen oranlarda bulunabilmektedir (104). Euscher ve ark. (105) 43 MBA olgusunu içeren serilerinde en sık glandüler ve tübüler olmak üzere tüm vakalarda en az 2 büyüme paterni saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda tanımlanan MBA olgularından Olgu 1 glandüler, kribriform, solid; Olgu 2 ise tübüler, kribriform ve solid olmak üzere 3 farklı arşitektürel yapılanma içermektedir. Olgu 3' te glandüler ve solid olmak üzere 2 farklı büyüme paterni gözlenmiştir. Çalışmamızdaki diğer EK vakalarına baktığımızda endometrioid karsinom tanısı almış olguların %49,4' ü 2 farklı büyüme paterni içerirken %18,8'i 3 farklı büyüme paterni içermektedir. Aynı zamanda seröz karsinomların %76,5' inin en az 2 arşitektürel yapılanmaya sahip olduğu görülmüştür. Bu özellikler dikkate alındığında tümörün büyüme paterni sayısının tek başına ayırt edici bir kriter olamayacağı düşünülmektedir.

Birçok seride MBA' da en sık görülen büyüme paternleri tübüler ve glandüler olarak belirtilmiştir (5,82,105). Tübüller küçük, yuvarlak uniform yapıda ve küboidal-kolumnar epitel ile döşeli olarak tanımlanmaktadır (80). Ancak literatürde berrak hücreli karsinoma benzer hobnail hücreler, sarkom

benzeri iğsi hücreler, endometrioid tipte kolumnar hücreler içeren olgular bildirilmiştir (7,80,105). MBA olgularımızın tamamında tübüler veya glandüler patern mevcutken bir olguda hobnail hücrelerle birlikte poligonal hücreler de izlenmiştir. Olgularımızda EK' ların (n=141) %71,6' sında kolumnar, %33,3' ünde küboidal hücre yapısının mevcut olduğu görülmüştür. EK' ların %10,6' sında ise kolumnar ve küboidal hücre yapısı izlenmemiştir. Tümörlerin içerdikleri büyüme paternleri ile ilişkili olarak izlenen hücre tiplerinde çeşitlilik olması normaldir. Çeşitli büyüme paternlerini birarada içermesiyle karakterize bir tümörde de farklı hücre tipleri görülebilir. Tübüler veya glandüler büyüme paterni ile birlikte küboidal hücre varlığı MBA için uyarıcı olsa da spesifik görünmemektedir.

MBA için tanımlanan diğer bir histolojik özellik ise tübül lümenlerinde kolloid benzeri, koyu eozinofilik materyal varlığıdır (80). Endometrioid karsinom, berrak hücreli karsinom ve seröz karsinomda da MBA' da görülene benzer eozinofilik sekresyon bulunabilir. Park ve ark. (103) 2021 yılında literatüre MBA ile benzer histolojik ve immünohistokimyasal özellikler gösteren ancak endometrioid EK tanısı almış 5 olgu sunmuşlardır. Olguların 4' ünde tümörün tamamında kolaylıkla farkedilebilen, intralüminal eozinofilik, hyalen benzeri sekresyon tespit edilmiştir. Aynı zamanda bir olguda koyu eozinofilik, yoğunlaşmış sekresyona ek olarak, hyalen benzeri, sekresyonlardan ayırt edilmesi zor, intralüminal nekrotik debris gösteren alanlara dikkat çekilmiştir. Euscher ve ark. (105) olgu serilerinde MBA vakalarının %91' inde (n=43) intralüminal eozinofilik sekresyon gözlenmiştir. Ancak %78' inde eozinofilik sekresyonun fokal alanlarda bulunduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda endometrioid karsinomların %62,4' ünde, seröz karsinomların %24,2' sinde, berrak hücreli karsinomların %28,6' sında intralüminal eozinofilik materyal mevcuttur. Ancak daha detaylı incelemede bu materyalin büyük çoğunlukla daha açık renkte olduğu, literatürde bahsedilen kolloid benzeri özellikten yoksun olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda Park ve ark. (103) olgusuna benzer, eozinofilik sekresyonla karıştırılabilecek intralüminal nekrotik debris içeren endometrioid karsinom tanısı almış olgular mevcuttur. Aynı zamanda berrak hücreli karsinomda

görülen ekstrasellüler hyalen cisimlerin de MBA' nın eozinofilik sekretiyle benzer görünüme sahip olduğu dikkatimizi çekmiştir. Normal endometriumda da menstrüal evreye bağlı olarak eozinofilik sekresyon bulunabilmektedir (Şekil-17). Kim ve ark. (77) MBA' nın intralüminal sekresyonlarını, genellikle bulundukları glandların şekilleri ile uyumlu olarak tanımlamışlardır. Eozinofilik materyal kolloid benzeri, koyu eozinofilik, daha düzgün sınırlı ve kompakt özellikteyse patologlar için MBA yönünden uyarıcı olmalıdır. Ancak eozinofilik materyalin benign ve malign birçok durumda bulunabileceği unutulmamalıdır.



Şekil-17: A: İntralüminal nekrotik debris (HEx20). B: Berrak hücreli karsinomda görülen hyalen globüller (HEx20). C: Normal endometrial epitel (x40).

Dünya Sağlık Örgütü, MBA' yı oluşturan tümör hücrelerini orta derecede atipiye sahip, veziküler nükleuslu, üstüste binmeler ve angülasyonlar gösteren hücreler olarak tanımlamaktadır (2). Na ve ark. (80) 11 uterin MBA vakasını içeren review araştırmalarında 7 olgu hafif-orta derecede atipiye sahipken 4 olguda belirgin atipi izlediklerini belirtmişlerdir. Olguların tamamında veziküler, angüler nükleus yapısı tanımlamışlardır. Kim ve ark. (77) ise 7 olgu içeren serilerinde 1 olguda fokal alanda belirgin atipiden bahsetmektedirler. Euscher ve ark. (105) 43 olguyu içeren review araştırmalarında hiçbir olguda tümörün çoğunluğunu kaplayan belirgin pleomorfizm saptamadıklarını belirtmişlerdir. Ayrıca vakaların çoğunluğunda, en azından fokal alanda, nükleer üstüste binme, nükleer groove yapısı ve veziküler kromatin gibi papiller tiroid karsinoma benzer nükleus özellikleri bulunmuştur. Çalışmamızda Olgu 1' de seröz karsinoma benzer belirgin atipi gösteren MBA alanları tümörün yarısından azını oluşturmaktadır, bu alanlarda nükleer berraklaşma belirgin olarak izlenmiştir. Fokal nükleol

belirginlikleri mevcuttur. Olgu 2 ise literatürde tanımlanana benzer şekilde hafif-orta derecede atipi, nükleer angüstasyon ve üstüste binmeler gösteren hücrelerden oluşmaktadır. Ancak nükleus özellikleri daha çok tuz-biber kromatin yapısındayken veziküler nükleus ve berraklaşma fokal olarak izlenmiştir. Olgu 3' te gözlenen hücreler orta derecede atipi içeren, veziküler nükleuslar içermektedir. Çalışmamızda olguları nükleer atipi özellikleri açısından değerlendirdiğimizde endometrioid karsinomların %80' inde hafif-orta derecede nükleer atipi olduğu görülmüştür. Daha spesifik görülen (veziküler nükleus, nükleer üstüste binme, nükleer angüstasyon ve berraklaşma) nükleer özellikler ise yaygın olmasa da endometrioid karsinomlarda fokal olarak bulunabilmektedir. Bu nükleer özellikler MBA tanısı koymak için spesifik değildir. Sonuç olarak tanımlanan nükleer özelliklerin fokal olarak görülmesi MBA açısından şüphelendirse de karakteristik olarak ele alınmamalıdır.

MBA olgularının düşük dereceli sitolojik özellikleri nedeniyle endometrioid karsinom; çeşitli büyüme paternlerinden oluşması nedeniyle seröz karsinom ve karsinosarkom şeklinde yanlış tanı almış olmaları muhtemeldir. Literatürde içsi görünüşleri nedeniyle karsinosarkom olarak yanlış tanı alan olgular tanımlanmıştır (73,106). Kim ve ark. (77) tanımladıkları 7 MBA olgusundan yalnızca 2' sinin küretaj materyalinde doğru tanı aldığını belirtmiştir. Pors ve ark.(6) serisinde ise 55 olgudan 12' si (%22) doğru tanı alabilmiştir, bu durumu büyüme paternlerindeki çeşitlilik nedeniyle diğer EK' lar ile karıştırılmasına ve yakın zamanda tanımlanmış olan bu tümörün bazı patologlar tarafından bilinmeyebileceği ile ilişkilendirmişlerdir. Çalışmamızda MBA tanısı alan 3 olgumuzdan 2' sinin (Olgu 1 ve 2) küretaj materyali mevcuttur. Her ikisi de küretaj materyalinde düşük dereceli histolojik özellikler içerdiğinden yanlış olarak düşük dereceli endometrioid karsinom olarak tanı almıştır. Çalışmamızda EK olgularının MBA yönünden incelenmesi sonucunda 1 olgunun (Olgu 3) tanısı seröz karsinom komponenti içeren karsinosarkom yerine MBA komponenti içeren karsinosarkom olarak değiştirilmiştir. 2018 yılında tanı almış olan olguda, o dönemde MBA' nın henüz uterusu tanımlanmamış olması nedeniyle bu tanıyı aldığını

düşünmekteyiz. Bizim olgularımızda olduğu gibi, düşük dereceli sitolojik özellikler gösterebilen bu tümörlerin özellikle küretaj materyallerinde, tek başına sitolojik değerlendirilmeyle tanısının atlanabileceğini düşünmekteyiz.

Morfolojik özellikleri nedeniyle özellikle düşük dereceli endometrioid karsinomlar ile ayırıcı tanıya giren bu tümörü tanımak ve hastaların uygun tedavi alabilmelerini sağlamak en önemli nokta olarak görülmektedir. MBA'nın karakteristik bir immünohistokimyasal boyanma paterni olduğu belirtilmektedir. Buna göre mezonefrik belirteçler olan GATA3, TTF-1, kalretinin ve CD10 ile değişken derecede boyanmanın olması önemli tanısal bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (2,5). Ayrıca tümörde tipik olarak ER ve PR ile komplet negatif, p53 ile wild paternde boyanmanın olması beklenmektedir. Ancak literatüre farklı boyanma paternleri sergileyen MBA olgularının sunulmasıyla bu durum değişiklik göstermektedir.

Kim ve ark. (77) 7 MBA vakasını inceledikleri çalışmalarında 7 olgunun tamamında PR ile negatif boyanma saptanırken, 1 olguda tümör alanının %10'unu kaplayan soluk-orta şiddette ER immünreaktivitesi tespit edilmiştir. Hyunjin Kim ve ark. (107) ise 25 MBA vakasını inceledikleri çalışmalarında 3 vakada ER immün belirteci ile tümör hücrelerinin %25-30'unda orta-belirgin şiddette, 3 vakada ise fokal alanda soluk-orta şiddette boyanma gözlenmiştir. PR immünohistokimyasal boyamasında 2 vakada fokal alanlarda orta-belirgin şiddette boyanma gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürden farklı olarak bir MBA olgusunda (Olgu 2) ER ile diffüz kuvvetli, bir diğerinde (Olgu 1) ise tümör hücrelerinin %50'sinde orta şiddette boyanma saptanmıştır. Son olguda (Olgu 3) ise literatürle uyumlu olarak ER ile hiç boyanma yoktur. Her 3 olguda da PR negatiftir. Bu bulgular birlikte ele alındığında ER immün belirteci ile fokal veya diffüz boyanmanın varlığı MBA tanısını dışlamak için yeterli değildir.

MBA'nın p53 immünohistokimyasal belirteci ile boyanma durumuna baktığımızda Hyunjin Kim ve ark. (107) 25 MBA vakasının tamamında p53 ile wild paternde boyanma izlemişlerdir. Benzer şekilde Kim ve ark. (77) 7 MBA olgusunun tamamında p53 ile wild paternde boyanma saptamışlardır. Literatürde tanımlanan MBA vakalarının büyük çoğunluğu wild paternde

boyanma göstermektedir (7,107). MBA' nın moleküler olarak incelendiği çalışmalarda ise TP53 mutasyonu varlığı nadir olarak bildirilmiştir (108,109). Çalışmamızdaki olgulardan 2' si (Olgu 2 ve 3) p53 ile wild paternde boyanma gösterirken diğer olguda (Olgu 1) literatürde bildirilenlerden farklı olarak aberran negatif boyanma gözlenmiştir. MBA'ya eşlik eden seröz karsinom komponenti de bulunan bu olguda; her iki tümör komponenti de p53 ile aberran negatif boyanmıştır ancak MBA alanlarında p16 negatif iken seröz karsinom alanlarında diffüz kuvvetli pozitifdir. Ek olarak MBA' nın bir alanındaki tümör hücreleri GATA3 ve kalretinin ile yaygın, başka bir alandakiler ise CD10 ile diffüz apikal membranöz boyanma göstermiştir. Bu durum bize, p53 mutant olgularda histolojik ve diğer immünohistokimyasal bulgular MBA'yı destekliyorsa olguyu bu yönde değerlendirmek gerektiğini ve tek başına p53 mutasyon varlığının bu tanıyı dışlamayacağını göstermektedir.

GATA3, MA ve MBA' yı belirlemede en spesifik ve sensitif belirteç olarak bilinmektedir (79,110). Pors ve ark. (79) 13 MA ve MBA vakasının 12' sinde, bazılarında tümörün %10' undan azında, değişken yoğunlukta boyanma bildirmişlerdir. Tümörün solid ve içsi alanlarında ise GATA3 ile boyanma yoğunluğunun azaldığı belirtilmiştir. Çalışmalarında aynı zamanda karsinosarkom vakalarının %20' sinde, karsinomatöz ve sarkomatöz alanlarda GATA3 ile farklı yoğunluklarda boyanma saptanmıştır. Çalışmamızda MBA vakalarımızın tamamında yoğunluğu %30-80 arasında değişen GATA3 immünreaktivitesi mevcuttur. MBA dışı EK' ların ise %18,5' inde, %1 ile %60 arasında, değişken yoğunlukta boyanma izlenmiştir. Tümör hücrelerinin %25' inden fazlasında GATA3 pozitifliği, 1 endometrioid karsinom vakasında (%1,1), 2 seröz karsinom vakasında (%5,8) ve 2 berrak hücreli karsinom vakasında (%28,6) izlenmiştir. GATA3 ile tümör hücrelerinin % 25' ten fazlasında immünreaktivitenin saptanması, MBA' nın endometrioid karsinom ve seröz karsinomdan ayrımında faydalı bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümör hücrelerinin %25' inden azında izlenen fokal boyanma çalışmamızdaki 8 karsinosarkom vakasının 4' ünde saptanmıştır. Pozitiflik gösteren karsinosarkom vakalarında reaktivite gösteren hücrelerin

sarkomatöz diferansiyasyon gösteren epitelyal hücreler oldukları dikkatimizi çekmiştir. Karsinosarkom vakalarında GATA3' ü değerlendirirken bu durum göz önünde bulundurulmalıdır. Hücre farklılaşmasında görev alan GATA3, MBA dışı EK' ların sarkomatöz diferansiyasyonunun belirleyicisi olabilir. GATA3 immünreaktivitesi T lenfositlerde de izlenebilmektedir (94). Özellikle tümörü infiltre eden lenfositlerin yoğun olarak izlendiği tümörlerde lenfositlerdeki boyanma yanlış pozitif olarak değerlendirilmemelidir.

TTF-1, MBA tanısında kullanılan ve GATA3 ile ters ekspresyon paterni gösterebildiği belirtilen bir belirteçtir. Çalışmalarda TTF-1 pozitifliği değişkendir. McFarland ve ark. (5) uterin ve ovarian MBA vakalarını içeren serilerinde, ovarian MBA' ların tamamının (n=5), uterin MBA' ların %86' sının (n=7) TTF-1 pozitifliğini göstermişlerdir. Pors ve ark. (6) ovarian (n=1) ve uterin (n=4) tüm MBA olgularında pozitiflik saptarken yalnızca 1 servikal (n=8) MA vakasında pozitiflik bildirmişlerdir. Çalışmamızda MBA olgularından 1' inde (Olgu 2) tümör hücrelerinin %100' ünde kuvvetli boyanma (GATA3: %30 pozitif), 1 olguda (Olgu 1) %15 oranında hafif-orta şiddette boyanma (GATA3: %50 pozitif) izlenirken 1 olguda (Olgu 3) boyanma saptanmamıştır (GATA3: %80 pozitif). TTF-1' in negatif izlendiği olguda GATA3 ile ters pozitiflik mevcuttur. MBA dışı EK' larda TTF-1 ile tümör hücrelerinin %25' ten fazlasında reaktivite gösteren vaka bulunmamıştır. Bu durum, TTF-1' in negatif prediktif değerinin GATA3' e göre daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Kalretinin, MBA ve MA vakalarında değişken oranda spesifite (%87) ve sensitiviteye (%55-88) sahiptir. Pors ve ark. (80) çalışmalarında %89 oranında spesifik olduğunu ancak düşük sensitivite (%36) gösterdiğini bulmuşlardır. Çalışmamızda bir MBA olgusu hariç hiçbir EK vakasında %25' in üzerinde boyanma saptanmamıştır. 1 MBA olgusunda (Olgu 1) tümörün seröz karsinoma benzeyen MBA alanının %60' ında orta-belirgin şiddette immünreaktivite mevcuttur. Endometrioid karsinomların %10,6' sında (9/85), seröz karsinomların %17,7' sinde (6/34), tümör hücrelerinin %25' ten azında fokal boyanma saptanmıştır. Tüm EK vakaları (n=141) ele alındığında %14,2' sinde kalretinin ile fokal boyanma mevcuttur, bu oran GATA3 ile %13,5, TTF-

1 ile %3,5' tir. Bu bulgular dikkate alındığında kalretinin spesifitesi GATA3 ve TTF-1' e göre daha düşüktür.

Hücrelerde GATA3, kalretinin ve TTF-1' in değişken boyama yoğunlukları ve oranları, MBA tanısında zorluklar oluşturabilir. Çalışmamızda tüm MBA vakalarının en az 2 mezonefrik belirteçle reaktivite gösterdiği belirlenmiştir. MBA yönünde şüphe varlığında birden fazla immün belirtecin kullanılması, bir veya iki mezonefrik belirteç ile negatif boyanma gözlenebilen durumlarda avantajlı olabilir. Ancak küçük küretaj materyallerinde ilk olarak, spesifite ve sensitiviteyi diğer mezonefrik belirteçlere göre daha fazla olan GATA3 ve TTF-1 immün boyamalarının uygulanması anlamlı olacaktır.

Çalışmamızdaki olgulara baktığımızda, tümörün belirgin atipi içermesi, hobnail hücrelerin bulunması, ER ile diffüz pozitif boyanmanın, p53 ile aberran boyanmanın varlığı gibi atipik histolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin varlığı MBA tanısını ekarte ettirmek için yeterli değildir. Ancak MBA için klasik olmayan bu bulguları içeren bir tümörde öncelikle daha sık olarak görülen diğer karsinom tiplerinin dışlanması gerekir. Diffüz ER pozitifliği olan bir tümörde PR ekspresyonu da eşlik ediyorsa öncelikle endometrioid karsinom; belirgin nükleer atipi ve p53 ile aberran boyanma varlığında ise ilk olarak seröz karsinom akla gelmelidir. Seröz karsinomların büyük kısmı, bizim çalışmamızda da olduğu gibi (%91,2) p53 ile aberran boyanma; MBA olguları ise genellikle wild paternde boyanma göstermektedir. Ancak wild paternde boyanma gösteren seröz karsinom olguları olabileceği gibi bizim olgumuza benzer aberran boyanma gösteren MBA olguları da olabileceği akılda tutulmalıdır. P16 ile diffüz pozitif boyanmanın gösterilmesi seröz karsinom tanısı için destekleyicidir. Bir tümörde hobnail hücrelerin gözlenmesi durumunda ayırıcı tanıda öncelikle berrak hücreli karsinom akla gelir. Berrak hücreli karsinomlarda ER ve PR ile negatif, p53 ile wild paternde boyanma gözleniyor olması, MBA ile benzerdir. Berrak hücreli karsinom tübülökistik büyüme paterni, berrak sitoplazmalı ve belirgin nükleer atipi gösteren hücrelerin varlığı ile MBA' dan morfolojik olarak ayırt edilebilir. Ancak, berrak hücreli karsinomlarda MBA' nın kolloid benzeri materyali ile karışabilecek eozinofilik hyalen globüllerin varlığı MBA yönünde yanıltıcı bir

bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Bu durumda Napsin-A ve HNF1- β immün belirteçleri ile mezonefrik belirteçler iki tümörün ayırımında kullanılabilir.

Çalışmamızda MBA için anlamlı olabilecek immünohistokimyasal boyanma paterni gösteren 7 olgu mevcuttur. Bunlardan 3'ü MBA tanısı almıştır. Diğer 4 olgudan 2'si berrak hücreli karsinom, 2'si seröz karsinom (biri karsinosarkomun komponenti şeklinde) olarak değerlendirilmiştir. Berrak hücreli karsinom tanısı alan vakalarda belirgin nükleer atipi bulunması ve klasik histolojilerine ek olarak napsin-A ile pozitif boyanmanın gözlenmesi bizi MBA tanısından uzaklaştırmıştır. Seröz karsinom tanısı alan vakalarda belirgin nükleer atipi gözlenmiştir. P53'ün wild paternde boyandığı bu vakalarda diffüz kuvvetli p16 immünreaktivitesinin varlığı seröz karsinom tanısı vermemize neden olmuştur. Bu olgularda mezonefrik belirteçlerden sadece biri ile (GATA3: %30) boyanma veya ikisi (GATA3, CD10) ile fokal (<%25) boyanma saptanmıştır.

MBA'lar diğer EK'lerle karşılaştırıldıklarında daha kötü prognozla ilişkilendirilmişlerdir. Pors ve ark. (6) tarafından yapılan çalışmada 86 MA ve MBA olgusunun %55'inin tanı anındaki FIGO evrelerinin 2 ve üzerinde olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda yarısından fazlasında (%52) en sık akciğerde (%80) olmak üzere rekürrens saptanmıştır. Euscher ve ark. (105) MBA'nın, yalnızca düşük dereceli endometrioid karsinomlardan değil, seröz karsinomlardan da daha kısa progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım gösterdiklerinin belirtmişlerdir. MBA'nın seröz ve endometrioid karsinomlardan daha sık ve daha kısa nüks süresine sahip olduğunu, nüksün özellikle ekstrapelvik metastaz (en sık akciğer) şeklinde ortaya çıktığını ortaya koymuşlardır. Çalışmamızdaki 2 MBA olgusu (Olgu 1 ve 2) tanı aldıklarında FIGO evre III ve evre IV olarak değerlendirilmiştir. Evre I olarak değerlendirilen 1 olguda (Olgu 3) eksternal radyoterapi sonrası tedavisiz takip edilirken 7. ayda akciğer metastazı saptanmıştır.

MBA tedavisine baktığımızda nadir görülmeleri, literatürde yeterli verinin bulunmaması nedeniyle neoadjuvan/ adjuvan radyasyon ve/veya kemoterapinin optimal rejimi ve etkinliği bilinmemektedir. Şimdiye kadar, MLA

için hiçbir tümöre özgü tedavi seçeneği belirtilmemiştir ve standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır (82).

SONUÇ;

Çalışmamızda, MBA' nın diğer EK subtiplerinden ayrımını sağlayabilecek karakteristik morfolojik özellikler araştırılmıştır.

Elde edilen veriler ortaya koymaktadır ki; MBA için tanımlanan çeşitli büyüme paternlerini bir arada içermeyen, küboidal-kolumnar hücre yapısı, intralüminal eozinofilik materyal varlığı ve hafif-orta derecede nükleer atipi özellikleri MBA için spesifik değildir. Mezonefrik benzeri histolojik özellikler en fazla oranda endometrioid karsinomlar olmak üzere tüm EK' larda değişen oranlarda tespit edilmiştir. Tipik olduğu düşünülen bu morfolojik özelliklerinin detaylandırılması tümörün tanınabilirliğini arttırabilir. Örneğin, intralüminal eozinofilik materyalin morfolojik özelliklerinin; gland lümeninin şeklini alan, kompakt görünümde, kolloid benzeri, koyu eozinofilik sekresyon şeklinde belirlenmesi bu tümör grubu için daha tanımlayıcı olabilir.

Ek olarak MBA' larda bu histolojik özellikler tümörün yalnızca fokal bir alanında temsil ediliyor olabilir.

Ayrıca MBA' larda tipik histolojik özelliklerden farklı olarak belirgin nükleer atipi, geniş eozinofilik sitoplazma, içsi ve hobnail hücreler gibi karakteristik olmayan sitolojik özelliklerin de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Özellikle düşük dereceli endometrioid karsinomların ayırıcı tanı içerisinde yer alması nedeniyle oldukça farklı prognozlara sahip bu tümörlerde doğru tanıya ulaşmak için immünohistokimyasal belirteçlerin uygulanması önem kazanmaktadır. Bu nedenle; bu tümör grubunda histomorfolojik incelemeye ek olarak ER ve PR ekspresyonlarının da rutin olarak değerlendirilmesi ile MBA gibi nadir görülen ve her zaman akla gelmeyen bu tümörün tanıda atlanması önlenebileceğini düşünmekteyiz. Özellikle düşük dereceli endometrioid karsinom olduğu düşünülen olgularda, ER ve PR immün belirteçleri ile beklenmedik bir sonuç veya negatif boyanma varlığında bu durum MBA için uyarıcı olmalıdır ve mezonefrik belirteçler immün panele eklenmelidir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı oldukça nadir görülen bu tümörü temsil edebilecek yeterli vaka sayımızın olmamasıdır. Tüm EK' ların %1' den azını oluşturan MBA' ların karakteristik morfolojik özelliklerinin belirlenebilmesi için daha fazla sayıda olgudan oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır. Sıklıkla yanlış tanı alan ve agresif seyir gösteren bu tümör grubunun atlanmasının önüne geçmek için patoloğlar morfolojik olarak tipik EK özelliklerinden yoksun olgularda immnohistokimyasal yöntemlere başvurmalıdır.



KAYNAKLAR

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2020; 126(10):2225–49.
2. Brenton JD, Ellenson LH, Gilks CB, (eds) et al. Female Genital Tumours: WHO Classification of Tumours. 5th edition. Lyon: IARC; 2020.
3. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Review Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *The Lancet Oncology* 2014; 15(7):268-78.
4. Parra-Herran C, Bennett JA. What's new in gynecologic pathology 2021: vulva, cervix, and uterus. *J Pathol Transl Med* 2021; 55(2):161–2.
5. Mcfarland M, Quick CM, McCluggage WG. Hormone receptor-negative, thyroid transcription factor 1-positive uterine and ovarian adenocarcinomas: Report of a series of mesonephric-like adenocarcinomas. *Histopathology* 2016; 68(7):1013–20.
6. Pors J, Segura S, Chiu DS, et al. Clinicopathologic Characteristics of Mesonephric Adenocarcinomas and Mesonephric-like Adenocarcinomas in the Gynecologic Tract A Multi-institutional Study. *Am J Surg Pathol* 2021; 45(4):498-506.
7. Horn LC, Höhn AK, Krücken I, et al. Mesonephric-like adenocarcinomas of the uterine corpus: report of a case series and review of the literature indicating poor prognosis for this subtype of endometrial adenocarcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(4):971–83.
8. Arıncı K, Elhan A. Kadın Genital Organları. In: Arıncı K, Elhan A (eds). *Anatomi*. 4th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2006. 337–49.
9. Bean SM, Veras E, Bentley RC, et al. Female Genital System. In: Mills SE (ed). *Histology for Pathologist*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 1045–149.
10. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR (eds). *Clinically Oriented Anatomy*. 8th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2018.
11. Hansen JT, Netter FH, Machado C (eds). *Netter' s Clinical Anatomy*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2009.
12. Mutter GL, Prat J (eds). *Pathology Of The Female Reproductive Tract*. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2014.
13. Gambone JC, Hacker NF, Hobel CJ (eds). *Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2016.
14. Nieginski E (ed). *High-Yield Histology*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
15. Goldblum JR, Lamps LW, McKenney JK (eds). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2017.
16. Mescher AL (ed). *Junqueira's Basic Histology Text and Atlas*. 15th ed. China: McGraw Hill / Medical; 2018.
17. İlvan Ş, Calay Z (eds). *Uterus Serviks ve Korpus Biyopsilerinin Yorumu*. 1th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2016.
18. Howitt BE, Nucci MR. Mesonephric proliferations of the female genital tract. *Pathology* 2018; 50(2):141–50.

19. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol* 2014; 15(7):268-78.
20. Bokhman J. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1983; 15(1):10-7.
21. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(21):2053-64.
22. Zheng W, Fadare O, Quick CM (eds). *Gynecologic and Obstetric Pathology, Volume 1*. Singapore: Springer Singapore; 2019.
23. 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(3):209-49.
24. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *International Journal of Cancer* 2019; 145(7):1719-30.
25. MacKintosh ML, Crosbie EJ. Prevention Strategies in Endometrial Carcinoma. *Current Oncology Reports* 2018; 20(12):101.
26. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, et al. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34(2):167-77.
27. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, Endogenous Hormones, and Endometrial Cancer Risk: A Synthetic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12):1531-43.
28. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91(3):421-30.
29. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11(2):94-100.
30. Hedrick EL, Ronnett BM, Soslow RA (eds). Endometrial Carcinoma. In: *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. Cham: Springer International Publishing; 2019. 473-533.
31. McDonald ME, Bender DP. Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019; 46(1):89-105.
32. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(1):6-12.
33. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50(7):1365-74.
34. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, et al. Menstrual and reproductive factors and endometrial cancer risk: Results from a population-based case-control study in urban Shanghai. *Int J Cancer* 2004; 108(4):613-9.
35. Cook LS, Weiss NS, Schwartz SM, et al. Population-Based Study of Tamoxifen Therapy and Subsequent Ovarian, Endometrial, and Breast Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 1995; 87(18):1359-64.
36. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(20):2607-18.

37. Ferriss JS, Erickson BK, Shih IM, et al. Uterine serous carcinoma: key advances and novel treatment approaches. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2021; 31(8):1165–74.
38. Carlson J, McCluggage WG. Reclassifying endometrial carcinomas with a combined morphological and molecular approach. *Current Opinion in Oncology* 2019; 31(5):411-9.
39. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Neoplazi. In: Tuzlalı S, Güllüoğlu M, Çevikbaş U (eds). *Robbins Temel Patoloji*. 9th ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013. 161–215.
40. Urlick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nature Reviews Cancer* 2019; 19(9):510-21.
41. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade Endometrial Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019; 38:40–63.
42. Silva EG, Deavers MT, Malpica A. Undifferentiated carcinoma of the endometrium: a review. *Pathology* 2007; 39(1):134–8.
43. Tung HJ, Wu RC, Lin CY, et al. Rare Subtype of Endometrial Cancer: Undifferentiated/Dedifferentiated Endometrial Carcinoma, from Genetic Aspects to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2022; 23(7):3794.
44. Rosa-Rosa JM, Leskelä S, Cristóbal-Lana E, et al. Molecular genetic heterogeneity in undifferentiated endometrial carcinomas. *Modern Pathology* 2016; 29(11):1390–8.
45. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. TCGA Classification of Endometrial Cancer: the Place of Carcinosarcoma. *Pathology & Oncology Research* 2020; 26(4):2067–73.
46. Rabban JT, Gilks CB, Malpica A, et al. Issues in the Differential Diagnosis of Uterine Low-grade Endometrioid Carcinoma, Including Mixed Endometrial Carcinomas. *International Journal of Gynecological Pathology* 2019; 38:25–39.
47. Hopkins MR, Palsgrove DN, Ronnett BM, et al. Molecular Analysis of HPV-independent Primary Endometrial Squamous Cell Carcinoma Reveals TP53 and CDKN2A Comutations. *American Journal of Surgical Pathology* 2022; 46(12):1611–22.
48. Bures N, Nelson G, Duan Q, et al. Primary Squamous Cell Carcinoma of the Endometrium. *International Journal of Gynecological Pathology* 2013; 32(6):566–75.
49. Wong RWC, Ralte A, Grondin K, et al. Endometrial Gastric (Gastrointestinal)-type Mucinous Lesions. *American Journal of Surgical Pathology* 2020; 44(3):406–19.
50. Karpathiou G, Chauleur C, Mathonat L, et al. Morphologic diversity of the endometrial gastrointestinal-type adenocarcinoma. *Pathol Res Pract* 2022; 230:153759.
51. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis. *International Journal of Gynecological Pathology* 2019; 38:64–74.
52. Conlon N, Leitaó MM, Abu-Rustum NR, et al. Grading Uterine Endometrioid Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2014; 38(12):1583–7.
53. Talhouk A, McAlpine JN. New classification of endometrial cancers: the development and potential applications of genomic-based classification in research and clinical care. *Gynecol Oncol Res Pract* 2016; 3(1).

54. Thomas S, Hussein Y, Bandyopadhyay S, et al. Interobserver Variability in the Diagnosis of Uterine High-Grade Endometrioid Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140(8):836–43.
55. Gilks CB, Oliva E, Soslow RA. Poor Interobserver Reproducibility in the Diagnosis of High-grade Endometrial Carcinoma. *American Journal of Surgical Pathology* 2013; 37(6):874–81.
56. Getz G, Gabriel SB, Cibulskis K, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013; 497(7447):67–73.
57. Li Y, He Q, Li S, et al. POLE Mutation Characteristics in a Chinese Cohort with Endometrial Carcinoma. *Onco Targets Ther* 2020; 13:7305–16.
58. Hussein YR, Weigelt B, Levine DA, et al. Clinicopathological analysis of endometrial carcinomas harboring somatic POLE exonuclease domain mutations. *Modern Pathology* 2015; 28(4):505–14.
- 59.. Chang Z, Talukdar S, Mullany SA, et al. Molecular characterization of endometrial cancer and therapeutic implications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2019; 31(1):24–30
60. Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology* 2020; 76(1):52–63.
61. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, et al. Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA Cancer J Clin* 2019; 21561.
62. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020; 383(21):2053–64.
63. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. A clinically applicable molecular-based classification for endometrial cancers. *Br J Cancer* 2015; 113(2):299–310.
64. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000; 355(9213):1404–11.
65. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecologic Cancer*. 2021; 31(1):12–39.
66. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *International Journal of Gynecological Pathology*. 2019; 38:93–113.
67. Murali R, Delair DF, Bean SM, et al. Evolving Roles of Histologic Evaluation and Molecular/Genomic Profiling in the Management of Endometrial Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018; 16(2):201–9.
68. Arora V, Quinn MA. Endometrial cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2012; 26(3):311–24.
69. Hirschowitz L, Nucci M, Zaino RJ. Problematic issues in the staging of endometrial, cervical and vulval carcinomas. *Histopathology* 2013; 62(1):176–202.
70. Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *The Lancet* 2009; 373(9658):125–36.

71. Jin X, Shen C, Yang X, et al. Association of Tumor Size With Myometrial Invasion, Lymphovascular Space Invasion, Lymph Node Metastasis, and Recurrence in Endometrial Cancer: A Meta-Analysis of 40 Studies With 53,276 Patients. *Front Oncol* 2022; 12.
72. Xie C, Chen Q, Shen Y. Mesonephric adenocarcinomas in female genital tract: A case series. *Medicine* 2021; 100(35):27174.
73. Yano M, Shintani D, Katoh T, et al. Coexistence of endometrial mesonephric-like adenocarcinoma and endometrioid carcinoma suggests a Müllerian duct lineage: A case report. *Diagn Pathol* 2019; 14(1).
74. McCluggage WG, Vosmikova H, Laco J. Ovarian Combined Low-grade Serous and Mesonephric-like Adenocarcinoma: Further Evidence for A Mullerian Origin of Mesonephric-like Adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Pathology* 2020; 39(1):84–92.
75. da Silva EM, Fix DJ, Sebastiao APM, et al. Mesonephric and mesonephric-like carcinomas of the female genital tract: molecular characterization including cases with mixed histology and matched metastases. *Modern Pathology* 2021; 34(8):1570–87.
76. Mirkovic J, Mcfarland M, Garcia E, et al. Targeted Genomic Profiling Reveals Recurrent KRAS Mutations in Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Female Genital Tract 2018; 42(2):227-33.
77. Kim HG, Kim H, Yeo MK, et al. Mesonephric-like Adenocarcinoma of the Uterine Corpus: Comprehensive Analyses of Clinicopathological, Molecular, and Prognostic Characteristics With Retrospective Review of 237 Endometrial Carcinoma Cases. *Cancer Genomics Proteomics* 2022; 19(4):526–39.
78. Chen Q, Shen Y, Xie C. Mesonephric-like adenocarcinoma of the ovary: A case report and a review of the literature. *Medicine* 2020; 99(48):23450.
79. Pors J, Cheng A, Leo JM, et al. A Comparison of GATA3, TTF-1, CD10, and Calretinin in Identifying Mesonephric and Mesonephric-like Carcinomas of the Gynecologic Tract. *Am J Surg Pathol* 2018; 42(12):1596-606.
80. Na K, Kim HS. Clinicopathologic and Molecular Characteristics of Mesonephric Adenocarcinoma Arising From the Uterine Body. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(1):12-25.
81. Kezlarian B, Muller S, Silva V, et al. Cytologic features of upper gynecologic tract adenocarcinomas exhibiting mesonephric-like differentiation. *Cancer Cytopathol* 2019; 127(8):521–8.
82. 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. *Journal of Clinical Medicine* 2021; 10(4):698.
83. Shen F, Gao Y, Ding J, et al. Is the positivity of estrogen receptor or progesterone receptor different between type 1 and type 2 endometrial cancer? *Oncotarget* 2017; 8(1):506–11.
84. Hua H, Zhang H, Kong Q, et al. Mechanisms for estrogen receptor expression in human cancer. *Exp Hematol Oncol* 2018; 7(1):24.
85. Mal R, Magner A, David J, et al. Estrogen Receptor Beta (ER β): A Ligand Activated Tumor Suppressor. *Front Oncol* 2020; 10.

86. Kasoha M, Dernektsi C, Seibold A, et al. Crosstalk of estrogen receptors and Wnt/ β -catenin signaling in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020; 146(2):315–27.
87. Backes FJ, Walker CJ, Goodfellow PJ, et al. Estrogen receptor-alpha as a predictive biomarker in endometrioid endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 141(2):312–7.
88. Hu C, Liu Y, Jiang S, et al. The variable association between expression and methylation of estrogen receptors and the survival of patients with different tumors. *Clin Transl Med* 2020; 10(2).
89. Jacobsen BM, Horwitz KB. Progesterone receptors, their isoforms and progesterone regulated transcription. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 357(1–2):18–29.
90. Kim J, Chapman-Davis E. Role of Progesterone in Endometrial Cancer. *Semin Reprod Med* 2010; 28(01):081–90.
91. Viehweger F, Tinger LM, Dum D, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Progesterone Receptor Immunohistochemistry: A Study Evaluating More Than 16,000 Tumors. *Analytical Cellular Pathology* 2022; 2022:1–15.
92. Folkins AK, Longacre TA. Immunohistology of the Female Genital Tract. In: Dabbs DJ (ed). *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2019. 662–718.
93. Köbel M, Piskorz AM, Lee S, et al. Optimized p53 immunohistochemistry is an accurate predictor of *TP53* mutation in ovarian carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2016; 2(4):247–58.
94. Ordóñez NG. Value of GATA3 Immunostaining in Tumor Diagnosis. *Adv Anat Pathol* 2013; 20(5):352–60.
95. Khazaeli NM, Mirzaeian E, Memar MS, et al. Role of GATA3 in tumor diagnosis: A review. *Pathol Res Pract* 2021; 226:153611.
96. Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F. Immunohistochemical Evaluation of GATA3 Expression in Tumors and Normal Tissues. *Am J Clin Pathol* 2012; 138(1):57–64.
97. Miettinen M, McCue PA, Sarlomo-Rikala M, et al. GATA3. *American Journal of Surgical Pathology* 2014; 38(1):13–22.
98. Ikeda K, Clark JC, Shaw-White JR, et al. Gene Structure and Expression of Human Thyroid Transcription Factor-1 in Respiratory Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry* 1995; 270(14):8108–14.
99. Niu HL, Pasha TL, Pawel BR, et al. Thyroid Transcription Factor-1 Expression in Normal Gynecologic Tissues and its Potential Significance. *International Journal of Gynecological Pathology* 2009; 28(4):301–7.
100. Bhargava R, Dabbs DJ. Immunohistology of Carcinoma of Unknown Primary Site. In: Dabbs DJ (ed). *Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Inc.; 2019. 219–61.
101. McCluggage WG, Oliva E, Herrington CS, et al. CD10 and calretinin staining of endocervical glandular lesions, endocervical stroma and endometrioid adenocarcinomas of the uterine corpus: CD10 positivity is characteristic of, but not specific for, mesonephric lesions and is not specific for endometrial. *Histopathology* 2003; 43(2):144–50.

102. Silver SA, Devouassoux-Shisheboran M, Mezzetti TP, et al. Mesonephric Adenocarcinomas of the Uterine Cervix. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(3):379–87.
103. Park S, Bae GE, Kim J, et al. Mesonephric-like differentiation of endometrial endometrioid carcinoma: Clinicopathological and molecular characteristics distinct from those of uterine mesonephric-like adenocarcinoma. *Diagnostics* 2021; 11(8).
104. Mills AM, Jenkins TM, Howitt BE, et al. Mesonephric-like Endometrial Carcinoma Results From Immunohistochemical Screening of 300 Endometrial Carcinomas and Carcinosarcomas for This Often Overlooked and Potentially Aggressive Entity. *Am J Surg Pathol* 2022; 46(7):921-32
105. Euscher ED, Bassett R, Duose DY, et al. Mesonephric-like Carcinoma of the Endometrium A Subset of Endometrial Carcinoma With an Aggressive Behavior. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(4):429-43.
106. Kolin DL, Costigan DC, Dong F, et al. A Combined Morphologic and Molecular Approach to Retrospectively Identify KRAS-Mutated Mesonephric-like Adenocarcinomas of the Endometrium. *Am J Surg Pathol* 2019; 43(3):389-98.
107. Kim H, Na K, Bae GE, et al. Mesonephric-like adenocarcinoma of the uterine corpus: Comprehensive immunohistochemical analyses using markers for mesonephric, endometrioid and serous tumors. *Diagnostics* 2021; 11(11).
108. Chang CS, Carney ME, Killeen JL. Two Cases of Mesonephric-like Carcinoma Arising From Endometriosis: Case Report and Review of the Literature. *International Journal of Gynecological Pathology* 2023; 42(1):101–7.
109. Lin DI, Shah N, Tse JY, et al. Molecular profiling of mesonephric and mesonephric-like carcinomas of cervical, endometrial and ovarian origin. *Gynecol Oncol Rep* 2020; 34:100652.
110. Howitt BE, Emori MM, Drapkin R, et al. GATA3 Is a Sensitive and Specific Marker of Benign and Malignant Mesonephric Lesions in the Lower Female Genital Tract. *American Journal of Surgical Pathology* 2015; 39(10):1411–9.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında büyük katkıları olan, patoloji ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini hiç esirgemeyerek eğitimimde önemli paya sahip Doç. Dr. Fatma ÖZ ATALAY' a, her konuda desteği, öğrettikleri ve emeği için anabilim dalı başkanımız ve sayın hocamız Prof. Dr. Elif Ülker AKYILDIZ' a, eğitimim süresince ilgi ve desteklerini esirgemeyen, mesleki tecrübe ve bilgilerinden her zaman yararlanma olanağı bulduğum patoloji anabilim dalının saygıdeğer hocaları Prof. Dr. Şahsine TOLUNAY, Prof. Dr. Ömer YERCI, Prof. Dr. Ülviye YALÇINKAYA, Prof. Dr. Şaduman BALABAN ADIM, Doç. Dr. Hülya ÖZTÜRK NAZLIOĞLU, Doç. Dr. Özlem SARAYDAROĞLU, Prof. Dr. Berna AYTAÇ VURUŞKAN, Doç. Dr. Nesrin UĞRAŞ, Öğr. Gör. Dr. Mine ÖZŞEN ve Öğr. Gör. Dr. Selva KABUL'a ve birlikte çalışmaktan keyif ve mutluluk duyduğum değerli asistan ve uzman arkadaşlarıma, ayrıca Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Laboratuvarı'nda görevli tüm teknisyen ve personel arkadaşlara yardımları ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak, bugüne gelmemde en çok emeği geçen, her koşulda yanımda olan sevgili annem Hediye DÖLEK ve sevgili babam Adem DÖLEK ile canım kardeşlerim Elif DÖLEK, Merve DÖLEK ve Ömer DÖLEK' e teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

_____ yılında _____ 'de doğdum. İlköğretimimi Kırıkkale'de Özel Kızılırmak İlköğretim Okulu'nda, ortaöğretimimi Özel Gülpembe İlköğretim Okulu'nda tamamladım. Lise eğitimimi Bursa'da Özel Nilüfer Lisesi'nde tamamladım. 2011 yılında başladığım Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2017 yılında mezun oldum. 2018 yılının nisan ayından beri Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda sürdürdüğüm uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.

