T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MİKROKİSTİK, ELONGE, FRAGMANTE (MELF) İNVAZYON PATERNİNİN LENF NODU METASTAZI VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Esra Karabulut

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIBBİ PATOLOJİ KLİNİĞİ

ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MİKROKİSTİK, ELONGE, FRAGMANTE (MELF) İNVAZYON PATERNİNİN LENF NODU METASTAZI VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Dr. Esra Karabulut

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Serdar Altınay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL – 2022

TEŞEKKÜR

SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde eğitim sürecim boyunca ve tezimin her aşamasında mesleki bilgi ve deneyimi ile bana yol gösteren ve çok şey öğreten eğitim ve idari sorumlumuz ve tez danışmanım Prof. Dr. Serdar Altınay'a,

Eğitimime ve mesleki gelişimime büyük katkısı olan, birikim ve destekleri ile her daim yanımda olan, kliniğimizin değerli eğitim görevlileri ve uzman doktorlarına,

Asistanlık sürecimi birlikte geçirmekten mutluluk duyduğum benden önce ve sonra gelen asistan arkadaşlarıma,

Laboratuvar teknikerlerimiz ve bölüm personellerimize,

Her zaman yanımda olan ve beni destekleyen aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Esra KARABULUT

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... *i*

ÖZET ..... *ix*

ABSTRACT ..... *xi*

1. GİRİŞ VE AMAÇ *1*

2. GENEL BİLGİLER *3*

2.1. UTERUS EMBRİYOLOJİSİ *3*

2.2. UTERUS ANATOMİSİ *3*

2.2.1. Uterusun Kanlanması *4*

2.2.2. Uterusun Lenfatikleri *4*

2.2.3. Uterusun Sinirleri *5*

2.3. UTERİN KORPUS HİSTOLOJİSİ *5*

2.4. UTERİN KORPUS KANSERLERİ *6*

2.4.1. Genel Özellikler ve Epidemiyoloji *6*

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri *7*

2.4.3. Endometriyal Karsinomlarda Sınıflama *8*

2.4.3.1. Endometrioid Tip Endometriyal Karsinom *10*

2.4.3.1.1. Tümör Derecelendirilmesi *11*

2.4.3.1.2. Morfolojik Varyasyonlar *12*

2.4.3.1.3. İmmunohistokimya ve Moleküler Testler *14*

2.4.4. Endometriyal Karsinomlarda Evreleme *15*

2.4.4.1. Myometriyal İnvazyon *17*

2.4.4.2. Myometriyal İnvazyon Paternleri *18*

2.4.4.2.1. Ekspansil İnvazyon Paterni *18*

2.4.4.2.2. İnfiltratif İrregüler Gland Paterni *19*

2.4.4.2.3. Adenomyozis Benzeri İnvazyon Paterni *19*

2.4.4.2.4. Adenoma Malignum Benzeri İnvazyon Paterni *20*

2.4.4.2.5. Nodüler Fasiit Benzeri Stroma ile İlişkili Geniş Kistik Büyüme *20*

2.4.4.2.6. Mikrokistik, Elonge, Fragmante (MELF) İnvazyon Paterni *21*

2.4.4.2.7. Tek Hücre İnvazyonu/Tomurcuklanma *23*

2.4.5. Endometriyal Karsinomda Prognostik Faktörler *23*

2.4.6. Endometriyal Karsinomda Manyetik Rezonans Görüntüleme *25*

3. GEREÇ VE YÖNTEM 26

3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER 26

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME 27

3.2.1. Myometriyal İnvazyonun Değerlendirilmesi 28

3.2.2. İnvazyon Paternlerinin Değerlendirilmesi 28

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME 29

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM 29

4. BULGULAR 31

5. RESİMLER 51

6. TARTIŞMA 57

7. SONUÇLAR 65

8. KAYNAKLAR 67

KISALTMALAR

AB: Adenomyozis benzeri

AEH: Atipik endometriyal hiperplazi

AJCC: *American Joint Comittee on Cancer* (Amerikan Kanser Komitesi)

AMB: Adenoma malignum benzeri

AT: Ada/tabaka

AUS: Alt uterin segment

CAP: *College of American Pathologists* (Amerikan Patologlar Birliği)

CSC: *Cancer stem cell* (Kanser kök hücresi)

DFS: *Disease free survival* (Hastalıksız sağkalım)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EEC: Endometrioid tip endometrial karsinom

EIN: Endometrioid intraepitelyal neoplazi

EMT: *Epithelial mesenchymal transition* (Epitelyal mezenkimal geçiş)

EP: Ekspansil

ESGO: *European Society of Gynaecological Oncology* (Avrupa Jinekolojik Onkoloji Birliği)

ESP: *European Society of Pathology* (Avrupa Patoloji Birliği)

ESTRO: *European Society of Radiotheraoy and Oncology* (Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Birliği)

ER: Östrojen reseptörü

FIGO: *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu)

FMS: Fibromiksoid stroma

GLOBOCAN: *Global Cancer Observatory* (Küresel Kanser Gözlem)

HR: *Hazard ratio* (Risk oranı)

İİG: İnfiltratif irregüler gland

ISGyP: *International Society of Gynecological Pathologists* (Uluslararası Jinekolojik Patologlar Birliği)

ITBCC: *International Tumor Budding Consensus Conference* (Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı)

ITC: İzole tümör hücresi

LNM: Lenf nodu metastazı

LVSI: Lenfovasküler alan invazyonu

MELF: Mikrokistik, elonge, fragmante

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MSI-H: Mikrosatellit instabilitesi yüksek

MMR: *Mismatch repair* (Hatalı eşleşme tamir)

NOS: *Not Otherwise Specified* (Başka şekilde belirtilmemiştir)

NSMP: *No specific molecular profile* (Spesifik moleküler profili olmayan)

OS: *Overall survival* (Genel sağkalım)

POLE: Polimeraz epsilon

PR: Progesteron reseptörü

ProMisE: *Proactive Molecular Risk Classifier for Endometrial Cancer* (Endometriyal Kanserler için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcı)

SCI: *Single cell invasion* (Tek hücre invazyonu)

SEER: ***Surveillance***, ***Epidemiology, and End Results*** (Sürveyans Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar)

TCGA: *The Cancer Genome Atlas* (Kanser Genom Atlası)

UICC: *Union for International Cancer Control* (Uluslararası Kanser Kontrol Birliği)

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Epitelyal Endometrium Tümörleri Sınıflaması, DSÖ 2020 (29) 10
Tablo 2: Endometriyal Karsinomlarda Evreleme (FIGO 2021-AJCC 2017) (5,85) 16
Tablo 3: ESGO/ESTRO/ESP Endometriyal Kanser Prognostik Risk Grupları (12) 24
Tablo 4: Hastaların Takip, Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri 33
Tablo 5: Olguların Diğer Histopatolojik Karakteristikleri 36
Tablo 6: Baskın İnvazyon Paternine Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı$^{\theta}$ 37
Tablo 7: Az Görülen Baskın İnvazyon Paternlerinde Klinik ve Histopatolojik Bulguların Olgulara Göre Dağılımı 40
Tablo 8: Düşük Dereceli Myoinvaziv Olgularda MELF Patern Varlığına/Yokluğuna Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı 41
Tablo 9: MELF Pozitif Olgularda MELF Patern Yerleşimi, Fibromiksoid Stromal Yanıt ve Akut İnflamatuar Hücre Varlığına Göre LVSI Durumu 43
Tablo 10: MELF Patern İçeren Lam Sayısının LVSI ve Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinde Lojistik Regresyon Analizi 44
Tablo 11: Düşük Dereceli Myoinvaziv Olgularda Tümör Tomurcuklanması Varlığına/Yokluğuna Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı 45
Tablo 12: Myoinvaziv Olgularda MELF ve Tümör Tomurcuklanması Dağılımı 46
Tablo 13: MELF Patern Varlığının Tomurcuklanma Varlığına Etkisinde Lojistik Regresyon Analizi 46
Tablo 14: Lenf Nodu Metastazı İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz 47
Tablo 15: Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Tek Değişkenli Analiz 48
Tablo 16: Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Çok Değişkenli Analiz 48
Tablo 17: MELF Patern Varlığının Patoloji-Radyoloji Uyumunu Belirlemesinde Lojistik Regresyon Analizi 50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Uterus anatomisi (Encyclopedia Britannica) (20) 4
Şekil 2: Olguların Yaş Dağılımı 31
Şekil 3: Menopoz Durumu 31
Şekil 4: FIGO Evre Dağılımı 32
Şekil 5: Lenf Nodu Metastazı Durumu 32
Şekil 6: Hasta Son Durum Dağılımı 33
Şekil 7: Hasta Nüks Durumu 34
Şekil 8: Myometriyal İnvazyon Dağılımı 34
Şekil 9: Baskın Myometriyal İnvazyon Paternlerinin Dağılımı 35
Şekil 10: MELF Patern Durumuna göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri 49
Şekil 11: MELF Patern Durumuna göre Genel Sağkalım Eğrileri 50

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Adenomyozis odağında tümör tutulumu (H&E; x100) 51
Resim 2: Ekspansil invazyon paterni (H&E; x40) 51
Resim 3: İnfiltratif irregüler gland paterni (H&E; X40, X100) 52
Resim 4: Adenomyozis benzeri invazyon paterni (H&E; X40, X100) 52
Resim 5: MELF invazyon paterni. Mikrokist, H&E; x100 (A). Elonge yapı, H&E; x100 (B). Fragmante yapı, H&E; x200 (C). MELF ve akut inflamatuar hücreler; H&E; x100 (D). Gland içine dökülmüş hücreler, H&E; x400 (E) 53
Resim 6: MELF invazyon paterni, eşlik eden fibromiksoid stroma ve akut inflamatuar hücreler (H&E; X100) 54
Resim 7: MELF invazyon paterni ve eşlik eden fibromiksoid stroma (H&E; X100) 54
Resim 8: Adenoma malignum benzeri invazyon paterni (H&E; X40, X100) 55
Resim 9: Ada/tabaka şeklinde invazyon paterni (H&E; X40, X100) 55
Resim 10: Tümör tomurcuklanması (H&E; X400) 56

ÖZET

ENDOMETRİOİD TİP ENDOMETRİUM KANSERLERİNDE MİKROKİSTİK, ELONGE, FRAGMANTE (MELF) İNVAZYON PATERNİNİN LENF NODU METASTAZI VE SAĞKALIM İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Endometrioid tip endometrium kanserlerinde mikrokistik, elonge, fragmante (MELF) invazyon paterninin tümör derecesi, lenfovasküler alan invazyonu, lenf nodu metastazı, patolojik evre, sağkalım, nüks ile ilişkisinin araştırılması, olası prognostik ve prediktif değerinin ortaya konulması, preoperatif manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile myometriyal invazyon derinliğinin ölçümüne olası etkisinin değerlendirilmesi hedeflendi.

Gereç ve Yöntem: 2007 – 2019 yılları arasında histerektomi spesmenine ait lamları kliniğimizde değerlendirilmiş ve endometrioid tip endometrium karsinomu tanısı almış 333 olgu çalışmaya dahil edildi. Mikst tip endometriyal karsinom veya karsinosarkom içeren, senkron farklı primer tümörü olan, lamlarına ulaşılamayan veya lamlarında yaygın otoliz bulguları izlenen olgular çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen olguların tamamı tümör derecesi, patolojik evre, lenfovasküler invazyon varlığı ve yaygınlığı, lenf nodu metastaz varlığı açısından yeniden değerlendirildi. Myoinvazyon içeren olgularda baskın myoinvazyon paterni belirlendi; MELF invazyon varlığı, tümör tomurcuklanması varlığı araştırıldı. MELF patern içeren olgularda fibromiksoid stroma varlığı, akut inflamatuar hücre varlığı değerlendirildi. Preoperatif 2 aylık dönemde alt batın MRG incelemesi yapılmış olgularda myometriyal invazyon derinliği radyolojik olarak yeniden ölçüldü.

Bulgular: Myometriyal invazyon gösteren 295 olgu baskın invazyon paterninden bağımsız olarak incelendiğinde, 81 (%27,5) olguda MELF tipi invazyon izlenirken 214 (%72,5) olguda izlenmedi. MELF patern gösteren düşük dereceli tümörlerde yaygın lenfovasküler invazyon görülme oranı ve lenf nodu metastazı görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,001$). Baskın invazyon paternine göre kıyaslandığında; menopoz durumu ($p<0,01$), tümör çapı ($p<0,001$), myometriyal invazyon derinliği ($p<0,001$), FIGO derecesi ($p<0,001$), LVSI ($p<0,001$), servikal

stromal tutulum ($p<0,01$), rejyonel LNM ($p<0,05$), hasta son durumu ($p<0,05$), nüks durumu arasında ($p<0,05$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Adneksiyel tutulum arasında ise ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Tümör tomurcuklanması gösteren düşük dereceli tümörlerde lenf nodu metastazı görülme oranı anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Çok değişkenli analizde MELF varlığının veya tümör tomurcuklanması varlığının lenf nodu metastazı için bağımsız prediktif faktör olmadığı saptandı ($p>0,05$). Çok değişkenli analizde MELF varlığı hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım belirlenmesinde bağımsız prediktif faktör olarak saptandı ($p<0,05$). MELF varlığının, myometriyal invazyon derinliği ölçümünde patoloji-radyoloji uyumunun belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir faktör olmadığı bulundu ($p>0,05$).

Sonuç: Endometriyal karsinomlar genellikle düşük dereceli olup erken evrede tanı almakla birlikte dünya genelinde insidansı artış göstermektedir. Hastaların uygun şekilde yönetimi için prognostik risk gruplarının belirlenmesi oldukça önemlidir. Endometriyal karsinomda prognostik değeri araştırılan konulardan biri MELF invazyon paternidir. Çalışmamızda MELF invazyon paterninin yaygın lenfovasküler invazyon, lenf nodu metastazı ve sağkalım ile ilişkisini gösterdik. Özellikle lenf nodu diseksiyonu yapılmamış düşük dereceli tümörlerde MELF patern varlığı ve yaygınlığının göz önünde bulundurulması hasta yönetiminde faydalı olabilir. MELF patern ile ilişkilendirilen izole tümör hücreleri şeklindeki lenf nodu metastazının prognostik değerini daha geniş serilerde araştıracak çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Anahtar Kelimeler: Endometrioid tip endometriyal karsinom, myometriyal invazyon paterni, MELF, tümör tomurcuklanması

ABSTRACT

CORRELATION OF THE MICROCYSTIC, ELONGATED, FRAGMENTED (MELF) INVASION PATTERNWITH LYMPH NODE METASTASIS AND SURVIVAL IN ENDOMETRIOID ENDOMETRIAL CANCER

Objectives: We aimed to investigate the microcystic, elongated, fragmented (MELF) invasion pattern and its association with tumor grade, lymphovascular space invasion, lymph node metastasis, pathological stage, survival, recurrence in endometrioid endometrial carcinoma, to reveal its possible prognostic and predictive value and to evaluate its possible effect on preoperative measurement of myometrial invasion depth with magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Methods: A total of 333 cases of hysterectomy specimen slides which evaluated in our clinic and diagnosed as endometrioid endometrial carcinoma between the years 2007-2019 were included in the study. Cases with mixed type endometrial carcinoma or carcinosarcoma, synchronous different primary tumors, inaccessible slides or slides with diffuse autolysis were excluded from the study. All cases were reevaluated in terms of tumor grade, pathological stage, presence and extent of lymphovascular space invasion and presence of lymph node metastasis. Dominant myometrial invasion pattern, presence of MELF invasion pattern and tumor budding were investigated. Presence of fibromyxoid stroma and acute inflammatory cells were evaluated in cases with MELF pattern invasion. The depth of myometrial invasion was re-measured in each case who underwent MRI examination of the lower abdominal region in the preoperative two months period.

Results: When 295 cases with myometrial invasion were analyzed independently of the dominant invasion pattern, MELF type invasion was observed in 81 (27.5%) cases, while it was not observed in 214 (72.5%) cases. The incidence of extensive lymphovascular space invasion and lymph node metastasis were found to be significantly higher in low grade tumors with MELF invasion pattern ($p<0,001$). When compared according to the dominant invasion pattern; menopausal status ($p<0.01$), tumor diameter ($p<0.001$), myometrial invasion depth ($p<0.001$), FIGO grade

($p<0.001$), LVSI ($p<0.001$), cervical stromal involvement ($p<0, 01$), regional LNM ($p<0.05$), patient final status ($p<0.05$), and relapse status ($p<0.05$) were statistically significant. No correlation was found between adnexal involvement ($p>0.05$). The rate of lymph node metastasis was found to be significantly higher in low grade tumors with tumor budding ($p<0,05$). The presence of MELF pattern or tumor budding was not found to be an independent factor for lymph node metastasis in multivariate analysis ($p>0,05$). The presence of MELF pattern was found to be an independent predictive factor for disease free survival and overall survival ($p<0,05$). It was found that presence of MELF pattern was not a statistically significant factor in determining the pathology-radiology concordance for the measurement of myometrial invasion depth ($p>0,05$).

Conclusions: Endometrial carcinomas are usually low grade and diagnosed at an early stage but its incidence is increasing worldwide. It is essential to determine prognostic risk groups for appropriate management of the patients. One of the subjects investigated in endometrial carcinoma in manner of prognostic value is the MELF invasion pattern. In the present study we demonstrated the association of MELF pattern with extensive lymphovascular space invasion, lymph node metastasis and survival. Considering the presence and extent of MELF pattern may be beneficial in low grade endometrial tumors, particularly for the cases who did not initially undergo lymph node dissection. Larger scale future studies on MELF and associated lymph node metastasis in the form of isolated tumor cells and its prognostic value will shed light on this issue.

Keywords: Endometrioid endometrial carcinoma, myometrial invasion pattern, MELF, tumor budding

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Uterin korpus kanserleri dünya genelinde kadınlarda sık görülen kanserler arasında altıncı sırada yer almakta olup kadınlarda kansere bağlı ölümler sıralamasında 13. sırada gelmektedir (1). Gelişmiş ülkelerde en sık, gelişmekte olan ülkelerde ise ikinci sıklıkta görülen jinekolojik kanserdir (2). Küresel Kanser Gözlem (GLOBOCAN) verilerine göre 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 418.000 yeni vaka ve 98.000 ölüm bildirilmiştir (2). Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü, Sürveyans, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar (SEER) Programı verilerine göre 2022 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 6.5950 yeni vaka ve uterin korpus kanseri nedenli 12.550 ölüm olacağını öngörmektedir (3). 2020 GLOBOCAN verilerine göre Türkiye'de uterin korpus kanserleri, kadınlarda en sık görülen kanserler arasında 5. sırada gelmekte olup 5918 yeni vaka ile ülke genelinde tüm kanserler arasında 13. sırada, 1589 ölümle ülke genelinde kansere bağlı ölümler sıralamasında 16. sırada yer almaktadır (4).

Uterin korpus kanserlerinin büyük bir kısmını endometriyal karsinomlar oluşturmaktadır ve bunların çoğunluğu anormal uterin kanama ile erken evrede tanı alan, düşük dereceli, iyi prognoz gösteren endometrioid tiptedir (5). Bununla birlikte derece 3 tümör morfolojisi, lenfovasküler alan invazyonu (LVSI), endometrioid dışı histoloji, servikal stromal invazyon yüksek riskli hastalık için histopatolojik tanı kriteri olarak kabul görmektedir (5).

Endometriyal kanserlerde cerrahi evreleme esastır ve evrelemede temel basamaklardan biri myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesidir. Literatürde farklı myometriyal invazyon paternleri tanımlanmış olup bunlardan biri MELF invazyon paternidir. İlk kez 2003'te Murray ve ark (6) tarafından tanımlanan MELF invazyon paterninin LVSI ile ilişkisi farklı araştırmacılarca vurgulanmıştır ancak lenf nodu metastazı, sağkalım ve rekürrens ile ilişkisi ve prediktif değeri tartışmalıdır (7,8).

Güncel hasta yönetim kılavuzlarından birçoğu, endometriyal kanser olgularında hastalık yaygınlığının değerlendirilmesi için preoperatif MRG yapılmasını önermektedir (5,9-12). Özellikle myometriyal invazyon derinliğinin ölçümünde

MRG'nin duyarlılığı yüksektir (5,9,10). Ancak literatürde farklı invazyon paternlerinin MRG duyarlılığına etkisi konusunda veri oldukça sınırlıdır (13).

Çalışmamızda endometrioid tip endometrium kanserlerinde (EEC) MELF invazyon paterninin tümör derecesi, LVSI, lenf nodu metastazı (LNM), patolojik evre, sağkalım, nüks ile ilişkisini araştırmayı; olası prognostik ve prediktif değerini ortaya koymayı ve preoperatif MRG ölçümlerine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

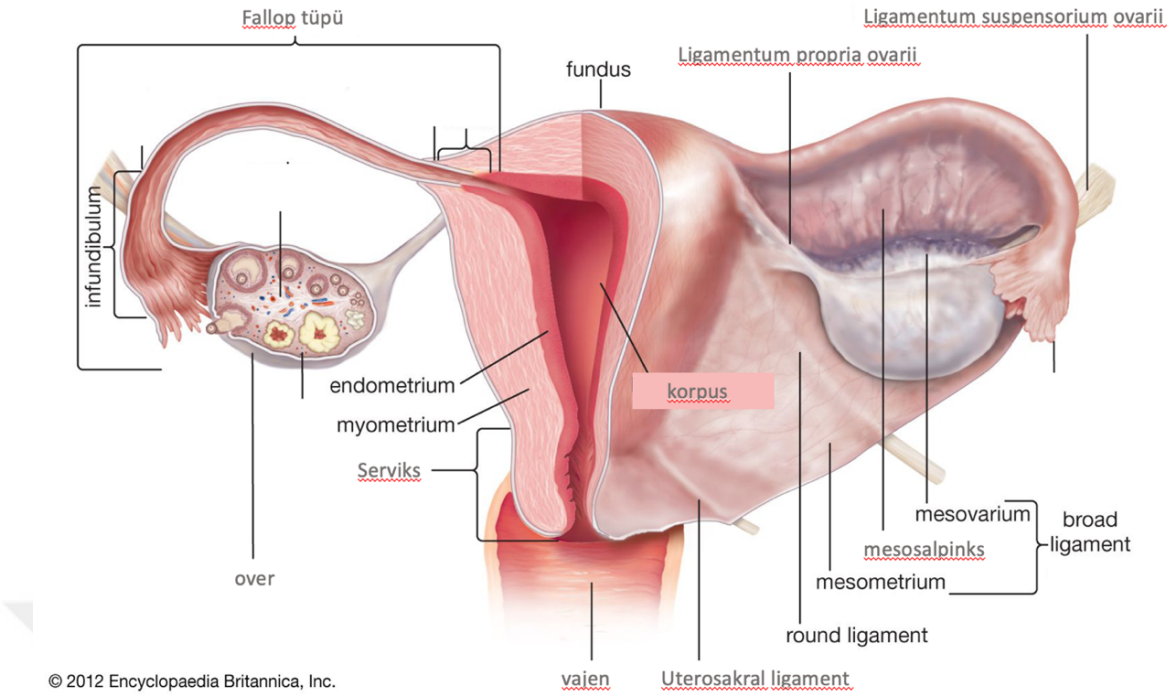
2. GENEL BİLGİLER

2.1. UTERUS EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonun 5-6. haftasında embryoda mezonefrik duktus ve paramezonefrik duktus olmak üzere iki çift duktal yapı bulunur (14). 7. haftadan sonra, SRY geni tarafından kodlanan testis belirleyici faktörün (TDF) yokluğunda ve anti Müllerian hormon (AMH) yokluğunda mezonefrik duktuslar regrese olurken, testosteron yokluğunda paramezonefrik duktuslar gelişir (14). Her iki paramezonefrik duktusun füzyonu ile uterin korpus, serviks ve vajen üst 1/3 kısmı oluşur, füzyona katılmayan kısımlar fallop tüplerini oluşturur (15). Füzyon ile oluşan yapının içerdiği mezodermden daha sonra endometrium ve myometrium gelişir (14).

2.2. UTERUS ANATOMİSİ

Uterus, pelvik boşlukta rektum ile mesane arasında, antevert-antefleks pozisyonda, subperitoneal yerleşim gösterir. Periton önde isthmus düzeyine kadar uzanıp vezikouterin poşu, arkada vajen üst kısmında refleksiyon yapıp rektouterin poşu (Douglas çıkmazı) oluşturur (16-17). Yan duvarlarda ise periton yaprakları broad ligamenti oluşturup Fallop tüpleri, overler, üreterler, nörovasküler yapılar, parametrium ve uterusun diğer bazı ligamentlerini sararak pelvik yan duvarlara uzanır (16-17). Serviksten pelvik yan duvarlara uzanan kardinal ligament, pubise uzanan puboservikal ligament, sakruma uzanan sakrouterin ligament, inguinal kanaldan geçip labium majusta sonlanan round ligament ve overe uzanan ligamentum propria ovarii uterusun diğer ligamentleri olarak sayılabilir (16-17). İçi boş müsküler bir organ olan uterus, korpus ve kollum (serviks) şeklinde iki ana bölümden oluşur. Korpus ise fundus, kornu ve isthmus adı verilen anatomik bölümler içerir. Uterus boyutları yaş, hormonal durum ve parite geçmişine göre değişkenlik gösterir (16,18). Uterin kavite üçgen benzeri konfigürasyonda olup nulliparlarda transvers çapının ortalama 27 mm olduğu, parite artışı ile çapın ortalama 32 mm'ye kadar arttığı bildirilmiştir (19). Uterus anatomisi Şekil 1'de gösterilmiştir (20).



Şekil 1: Uterus anatomisi (*Encyclopedia Britannica*) (20)

2.2.1. Uterusun Kanlanması

Uterusun kanlanmasından esas sorumlu olan uterin arterler her iki yanda internal iliak arterden ayrıldıktan sonra broad ligament boyunca ve kardinal ligament içerisinde seyreder, isthmus-serviks bileşkesinde uterusa ulaşır (16,18). Seyri sırasında üreteri önden çaprazlar (16). Uterus yan duvarı boyunca tortiyöz bir şekilde asendan ilerleyip uterusa arkuat dallarını verir, ayrıca vajen ve overe anastomoz için dallar gönderir (16). Subserozal alanda kompleks vasküler ağ oluşturan arkuat arterler myometriumu penetre eden radial arter dallarını verir; daha derinde ise bazal ve spiral uç dallarına ayrılır (16,18). Over ve vajen venöz pleksusu ile anastomozlaşan uterin venler de uterin arterlere eşlik eder ve internal iliak venlere dökülür (16).

2.2.2. Uterusun Lenfatikleri

Uterin korpus ve serviks lenfatikleri lateralde parametrium içerisinden geçip internal iliak, eksternal iliak ve obturatuar lenf nodlarına drene olur (16). Uterin fundus ve fallop tüplerinin lenfatik kanalları ise overlerin lenfatiklerine eşlik edip lateral aortik nodlara drene olabilir (16). Ayrıca, fallop tüplerinin isthmik segmentinin lenfatikleri round ligament ile yüzeyel inguinal nodlara drene olabilir (16).

2.2.3. Uterusun Sinirleri

Spinal kordun 12. torakal ve 1-2. lumbal segmentlerinden köken alan lifler sempatik innervasyonu, sakral 2-4. segmentlerinden köken alan lifler ise parasempatik innervasyonu sağlar (16).

2.3. UTERİN KORPUS HİSTOLOJİSİ

Uterin kavitenin döşeyici tabakası olan endometrium, korpus mukozası ve alt uterin segment mukozası şeklinde temel iki kısımda incelenebilir. Korpus mukozası yüzeyde hormonal siklusa bağlı karakteristik değişiklikleri gösteren fonksiyonel tabakadan; derinde ise myometriuma komşu, zayıf proliferatif glandlar ve yoğun iğsi stroma içeren, endometrium rejenerasyonundan sorumlu bazal tabakadan oluşur (21). Endometriyal-myometriyal bileşke tipik olarak irregüler olup endometriyal stroma ile myometriyal düz kas bu alanda birbiri içine girer (18). Korpusa göre daha ince olan ve hormonal uyarıya daha sınırlı yanıt veren alt uterin segment mukozasında endometriyal tip glandlardan endoservikal tip glandlara kademeli geçiş izlenir (18,21).

Üreme çağındaki kadınlarda endometriumu oluşturan epitelyal ve mezenkimal komponentler aylık intervallerle senkron proliferasyon, sekretuvar farklılaşma, ayrışma ve dökülme şeklinde ovaryan hormonal uyarılara yanıt verir. Proliferatif fazda artan östrojen seviyesi ile birlikte, nükleositoplazmik oranı artmış ve mitotik aktif kolumnar hücrelerle döşeli, psödostratifikasyon gösteren glandlarda ve damarlarda kıvrımlanma başlar; zamanla subnükleer vakuoller belirir (21). 28 günlük periyodun 14. gününde FSH ve LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra ovulasyon gerçekleşir (18). Korpus luteumdan salınan östrojen ve progesteronun simultan etkisi ile glandlarda uniform vakuolizasyon görülür; sekretuvar fazın ilerleyen günlerinde vakuoller supranükleer alana gelir ve sekresyon lümene atılır, yuvarlak veziküler nükleuslu hücrelerden oluşan glandlarda kalabalıklaşma ve stromada ödem dikkati çeker; geç sekretuvar evrede ise spiral arterler çevresinde stromal predesidualizasyon izlenir (18,21). Östrojen ve progestron seviyelerinin azalması sonucu fonksiyonel tabakada ayrışma ve dökülme ile kanama görülürken eşzamanlı rejenerasyon başlar (18,21). Puberte öncesi ve menopoz sonrası dönemde ise endometrium inaktiftir.

Myometriyal tabaka temelde içte sirküler düz kas tabakası, dışta longitudinal düz kas tabakası, kas liflerinin birbiri içine girdiği damardan zengin orta tabaka yanı sıra kollajen ve elastin gibi ekstraselüler komponentlerden oluşur (18).

Histerektomi spesmenlerinin %15-30'unda karşılaşılan adenomyozis makroskobik olarak kitlesel lezyon oluşturmaz, myometrium kesitlerinde hemorajik odaklar şeklinde izlenebilir; mikroskobik incelemede ise myometrium içerisinde endometriyal gland veya stromanın varlığı ile karakterizedir ve genellikle hipertrofik myometriyal düz kaslar ile çevrilidir. Glanddan fakir adenomyozis veya stromal komponentte atrofi/fibrozis görülebilir (22). Endomyometriyal bileşkenin düzensizliği nedeniyle yüzeyel myometrium içine girinti yapan endometrium ile adenomyozis karıştırılabilir; bazı yazarlar adenomyozis tanısı için söz konusu odak ile endometrium alt sınırı arasındaki mesafenin yaklaşık 2 mm veya total myometriyal kalınlığın %25'i kadar olması gerektiğini savunur (23-24). Adenomyozis ovaryan hormonlara değişken yanıt verir; siklusun ilk yarısında proliferatif gland ve stroma görülürken ikinci yarısında sekretuvar değişiklikler sıklıkla yoktur ya da tamamlanmamıştır (22,25). Adenomyozis odaklarından nadiren malignite geliştiği bildirilmiştir (22).

Endometriyal glandlar düşük ve yüksek molekül ağırlıklı keratinler, PAX8, vimentin, östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR), Bcl-2 ile; endometriyal stroma ise CD10, vimentin, ER, PR, Bcl-2 ile pozitif immünreaktivite gösterir (18,21).

2.4. UTERİN KORPUS KANSERLERİ

2.4.1. Genel Özellikler ve Epidemiyoloji

Uterin korpus kanserleri dünya genelinde kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı sırada gelmektedir (2). T.C. Sağlık Bakanlığı 2017 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri verilerine göre ülkemizde kadınlarda tüm yaş gruplarında görülen kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır (26). Son yıllarda özellikle hızlı sosyoekonomik geçiş gösteren ülkelerde insidansı artış göstermektedir (27,28).

Uterin korpus kanserlerinin büyük kısmını (Avrupa'da %80, Amerika Birleşik Devletleri'nde >%90) endometriyal kanser oluşturmaktadır (29). Hastalar genellikle postmenopozal yaş grubundadır ve anormal uterin kanama ile erken evrede tanı alır (5,29). Uterin korpus kanserleri dünya genelinde kadınlarda kansere bağlı ölümler sıralamasında 13. sırada gelmektedir (2) 5 yıllık sağkalım oranı erken evre hastalıkta %90'ın üzerinde iken uzak metastaz varlığında bu oran %18'e kadar düşmektedir (3).

2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Endometriyal kanser gelişiminde bilinen en temel etiyolojik faktör karşılanmamış östrojen maruziyetidir. Bu maruziyet endojen veya eksojen yolla olabilir. Uzun süreli ve fazla miktarda karşılanmamış östrojenin proliferatif etkisi ile endometriyal glandlarda hiperplazi ve bu zeminde endometrioid tipte kanser gelişimi literatürde iyi tanımlanmıştır (30).

Endometriyal kanser vakalarının yarısından fazlası obezite ile ilişkilidir (31). Periferik yağ dokusunda androstenedionun aromatizasyonu ile bu hastalarda östrojen seviyesi artmakta, seks hormonu bağlayıcı globulin seviyesi ise daha düşük bulunmaktadır (32). Epidemik bir sağlık sorunu haline gelen obezite, dünya genelinde endometriyal kanser vakalarının artışı ile ilişkilendirilmektedir (31). Metabolik sendromun diğer komponentleri olan hipertansiyon, hipertrigliseridemi de risk faktörleri arasında yer almaktadır; tip II diyabet varlığı ise endometriyal kanser gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bildirilmektedir (11). Yüksek kalori alımı, hayvansal protein kaynaklarının fazla tüketimi gibi diyetsel faktörler ve sedanter yaşam şekli endometriyal kanser riskini artırmakta; fiziksel aktivite ise vücut ağırlığından bağımsız şekilde riski azaltmaktadır (33,34).

Polikistik over sendromu olan hastalarda kronik anovulasyon ve buna bağlı karşılanmamış uzun süreli östrojen maruziyeti zemininde endometriyal kanser riskinin normal popülasyona göre 3 kata kadar arttığı bildirilmiştir (11,35). Erken menarş yaşı, geç menopoz yaşı, infertilite ve nulliparite endometriyal kanser için bilinen diğer reprodüktif risk faktörleri arasında yer almaktadır (32,35). Over tümörleri gibi östrojen üreten maligniteler de endometriyal kanser gelişim riskini artırmaktadır (35).

Menopozal semptomları azaltmak için kullanılan hormon replasman tedavisi ile endometriyal kanser arasındaki ilişki pek çok çalışma ile gösterilmiştir. Persson vd. iki yıldan uzun süreli karşılanmamış östrojen alan kadınlarda endometriyal kanser riskinin 2-3 kat arttığını, hormon replasman tedavisine progestin eklenen grupta ise risk artışı olmadığını göstermiştir (36). Potischman vd ise çalışmalarında, karşılanmamış yüksek östrojen maruziyeti ile endometriyal kanser arasındaki ilişkinin menopozal duruma göre değiştiğini; yüksek östron seviyelerinin postmenopozal grupta yüksek risk ile ilişkili olduğunu ancak premenopozal grupta yüksek östradiol seviyesi ile risk artışı arasında bir ilişki olmadığını bildirmiştir (37). Kombine oral kontraseptif kullanımının ise endometriyal kanser riskini azalttığı bilinmektedir; kanser riskinin bir yıldan uzun süreli kullanımda %50, 10 yıldan uzun süreli kullanımda ise %80 oranında azaldığı;

koruyucu etkinin ilaç kullanımı bırakıldıktan sonra 15 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir (38,39).

Selektif östrojen reseptör modülatörü ilaç grubunun ilk jenerasyon örneği olan ve meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen özellikle postmenopozal yaş grubu kadınlarda endometriyal kanser riskini artırmaktadır (35,40).

DNA hatalı eşleşme tamir (MMR) gen defektlerinin otozomal dominant tipte kalıtımı ile karakterize Lynch sendromu, en sık görülen herediter kanser sendromu olup ailesel endometriyal karsinomun en sık nedenidir (41). 2019 yılında Ryan vd. endometriyal karsinom vakaları içinde Lynch sendromu prevalansının %3 olduğunu bildirmiştir (42). Endometriyal karsinomun bu sendromda ana bileşen olması ve sendromlu kadınların %40-%60'ında ortaya çıkan ilk malignite olması nedeniyle günümüzde yeni tanı alan endometriyal kanser vakalarında immunohistokimyasal yöntem ile DNA MMR kaybının taranması önerilmektedir (32,43).

Cowden sendromu PTEN tümör baskılayıcı genindeki mutasyonların otozomal dominant kalıtımı ile karakterizedir ve özellikle meme, tiroid, endometrium kanserleri için artmış risk ile ilişkilidir (32). Sendromlu kadınlarda yaşam boyu endometriyal kanser gelişimi riski %5-%30 arasında değişmektedir (44).

Endometriyal seröz karsinomlar için etiyolojik faktörler bilinmemekle birlikte literatürde somatik veya *germline* BRCA mutasyonları ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır (45).

2.4.3. Endometriyal Karsinomlarda Sınıflama

Bokhman'ın 1983'te önerdiği geleneksel sınıflamaya göre endometrium karsinomları tip I ve tip II olarak ikiye ayrılır (46). Klinik ve hormonal özellikleri temel alan bu dualistik modelde, karşılanmamış östrojenik uyarı ile ilişkili, premenopozal dönem ve endometriyal hiperplazisi olan kadınlarda daha sık görülen, daha az agresif klinik seyir gösteren düşük-orta dereceli tümörler tip I grubunu; hormonal uyarı ile genelde ilişkisiz, tipik olarak postmenopozal kadınlarda ve atrofik zeminde gelişen, daha kötü seyirli, yüksek dereceli karsinomlar ise tip II grubunu oluşturur (46,47). EEC tip I için, seröz tip endometriyal karsinom ise tip II için prototiptir (29,47). Patogenezi anlamamızda yol gösterici olan bu geleneksel yaklaşım tarihi önemini korumakla birlikte, klinik seyir için vaka bazında prediktif değerinin zayıf olması, diğer morfolojilerin kategorize edilmesindeki zorluklar nedeniyle tanısal amaçlı kullanılmamaktadır (47,48).

2013'te 373 endometriyal karsinom ile yapılan Kanser Genom Atlası (TCGA) çalışması endometriyal kanserleri dört moleküler gruba ayırmıştır: i)POLE mutant/Ultramutant grup ii)Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-H)/Hipermutant grup iii)Düşük kopya sayılı/Mikrosatellit stabil grup iv)Yüksek kopya sayılı/Seröz benzeri (p53 mutant) grup (49).

- Kopya sayısı düşük grup en sık görülen moleküler grup olup Bokhman'ın sınıflamasında tip I'e karşılık gelmektedir (41,49). Başta CTNNB1 olmak üzere PTEN, PIK3CA, PIK3R1, ARID1A genlerinde sık mutasyon izlenir (32,49). Vakaların büyük kısmı endometrioid tiptedir ve prognoz olarak oldukça heterojendir (50). Kopya sayısı yüksek grup ise yüksek oranda TP53 mutasyonu ile karakterize olup baskın olarak seröz karsinomlar yanı sıra derece 3 endometrioid karsinomlar, bazı berrak hücreli karsinomlar ve karsinosarkomlardan oluşur ve kötü prognoz ile ilişkilendirilir (32,41,49,51,52).
- Polimeraz epsilon (POLE) geninde somatik mutasyon sonucu ekzonükleaz *proofreading* fonksiyonunda kayıp ile karakterize olan ultramutant grup, replikasyonda DNA tamir mekanizmasının çalışmaması nedeniyle çok yüksek mutasyon oranına sahiptir (49). Bununla birlikte iyi prognoz gösterdiği bildirilmektedir (41,50). Bu gruptaki tümörler sıklıkla yüksek derecelidir, anaplastik görünümde dev hücreler görülebilir ve büyük kısmında belirgin lenfosittik yanıt eşlik eder (29,50,52). Bu grup altında çoğunlukla EEC görülmekle birlikte andiferansiye, dediferansiye, belirsiz morfoloji gösteren endometriyal karsinomlarda da POLE mutasyonu gösterilmiştir (53,54).
- Hipermutant grup, baz çifti hatalı eşleşmelerinin replikasyon sonrası tamir mekanizmasının kaybı ve buna bağlı artmış mutasyon oranı ile karakterizedir (49). Vakaların çoğunda somatik mutasyon izlenmekle birlikte Lynch sendromu zemininde gelişen endometriyal karsinomlar da bu gruptadır (32,55). MSI-H olan tümörler genellikle endometrioid tipte ve yüksek dereceli olma eğilimindedir (29,32). Peritümöral ve intratümöral lenfositik infiltrat sıklıkla eşlik eder (29,52).

Moleküler gelişmeler endometriyal tümör karsinogenezine dair bilgimizi artırması yanı sıra hedefe yönelik tedavi seçeneklerini gündeme getirmektedir. Bununla birlikte dünya genelinde moleküler testlere erişim kısıtlılığı nedeniyle günümüzde ışık mikroskobunda morfolojiye dayalı tanı ve sınıflama endometriyal tümörler için temel yaklaşımdır (48). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Kadın Genital

Tümörleri kitabının 2020 yılında yayımlanan 5. baskısındaki endometrium epitelyal tümörleri sınıflaması Tablo 1'de gösterilmiştir; 5. baskı ile birlikte kitapta ayrı bir bölüm olarak anlatıldığı için tabloda yer verilmeyen nöroendokrin neoplaziler de epitelyal tümörler arasında sınıflanabilir (29).

Tablo 1: Epitelyal Endometrium Tümörleri Sınıflaması, DSÖ 2020 (29)

Endometriyal Epitelyal Tümörler ve Prekürsörler
Atipisiz endometriyal hiperplazi
Atipili endometriyal hiperplazi
Endometrioid adenokarsinom, NOS POLE-ultramutant endometrioid karsinom MMR-hipermutant endometrioid karsinom p53-mutant endometrioid karsinom Spesifik moleküler profili olmayan (NSMP) endometrioid karsinom
Seröz karsinom, NOS
Berrak hücreli adenokarsinom, NOS
Andiferansiye karsinom, NOS
Mikst hücreli adenokarsinom
Mezonefrik adenokarsinom
Skuamöz hücreli adenokarsinom, NOS
Müsinöz karsinom, intestinal tip
Mezonefrik benzeri adenokarsinom
Karsinosarkom, NOS
Tümör Benzeri Lezyonlar
Endometriyal polip
Endometriyal metaplazi
Arias-Stella reaksiyonu

2.4.3.1. Endometrioid Tip Endometriyal Karsinom

Endometrioid tip, endometriyal kanserin en sık görülen histolojik alt tipidir ve vakaların %75'inden fazlasını oluşturur (32,41). Hastalar sıklıkla postmenopozal yaş grubunda olup medyan tanı yaşı 63'tür (29). En sık karşılaşılan semptom anormal

uterin kanama olmakla birlikte nadiren asemptomatik olup farklı endikasyonlarla yapılan histerektomi spesmenlerinde veya postmortem incelemelerde insidental olarak yakalanabilir (56,57).

Makroskobik olarak tümör, fokal veya endometriyal yüzey boyunca diffüz gelişim gösteren, sıklıkla kavite içine doğru egzofitik büyümenin eşlik ettiği, noktasal tarzda kanama ve nekroz alanları içerebilen ten renkli kitle şeklindedir (32). Myometriyal invazyon gösteren vakalarda gri-kirli beyaz renkte tümörün myometrium içerisinde oluşturduğu demarkasyon hattı invazyon derinliğini değerlendirmede yardımcıdır ancak bazı tümörlerde invaziv komponent makroskobik olarak seçilemeyebilir (32,41).

Mikroskobik incelemede genellikle hafif-orta derecede atipi gösteren bazofilik oval nükleuslu, eozinofilik ve granüler sitoplazmalı, stratifiye alçak kolumnar hücrelerle döşeli glandüler/villoglandüler yapılar izlenir (29,41). Glandlarda iç kontur düzgündür ve nükleer polarite korunmuştur (58). Benzer nitelikteki hücrelerin glandları doldurup genişletmesi ile solid paternde büyüme görülebilir ve tümör derecelendirmesinde oranı önemlidir (58). Mitotik indeks oldukça değişkendir (29).

Düşük dereceli EEC'nin atipik endometriyal hiperplazi (AEH)/endometrioid intraepitelyal neoplazi (EIN)'den ayrımında, neoplastik glandların konfluen, kribriform, labirent benzeri veya kompleks papiller formasyonda büyümesi ve aradaki stromanın kaybı şeklinde tanımlanan endometriyal stromal invazyon varlığı esastır (29,59). Kurman vd. bu neoplastik odak için en az 2.1 mm boyut kriterini önermiştir (60). Ancak orta veya az diferansiye karsinomlarda ve endometriyal stromal invazyon varlığı net olan iyi diferansiye karsinomlarda bu kriter uygulanmaz (59).

2.4.3.1.1. Tümör Derecelendirilmesi

1988 revizyonundan bu yana değişmeyen ve 2021 revizyonunda da hala geçerliliğini sürdüren Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Federasyonu (FIGO) endometriyal kanser derecelendirme sistemi yapısal ve nükleer özelliklere dayanmaktadır. Buna göre %5 ve altında skuamöz dışı solid büyüme derece 1, %6-50 oranında skuamöz dışı solid büyüme derece 2, %50 üzerinde skuamöz dışı solid büyüme ise derece 3 kabul edilmektedir (5). Nükleer derece 1 tümörlerde eşit dağılmış kromatin ile hafif irileşmiş nükleus izlenirken nükleer derece 3 tümörler irregüler kaba kromatin ve belirgin eozinofilik nükleol içeren iri pleomorfik nükleus ile karakterizedir (32). EEC'de nükleer derece genellikle yapısal derece ile örtüşmekle

birlikte %50'den fazla hücrede diskordan belirgin atipi görülmesi durumunda, seröz veya berrak hücreli tiplerin ekarte edilmesi şartıyla tümör derecesi bir derece yükseltilir (61). Seröz karsinom, berrak hücreli karsinom, nöroendokrin karsinomlar, dediferansiye/andiferansiye karsinomlar ve karsinosarkom genel olarak yüksek dereceli kabul edilir ve bu tümörlerde FIGO derecelendirme sisteminin kullanılması önerilmez (29).

Yaygın kabul gören ve kullanılan FIGO 3'lü derecelendirme sistemi ile birlikte, yine yapısal ve nükleer özelliklere dayanan FIGO 2'li derecelendirme sisteminin de kullanılması önerilmektedir (52). 2'li sistemde %50 ve altında solid patern içeren ve düşük dereceli nükleer atipi gösteren tümörler düşük dereceli; buna karşın %50'den fazla solid alan ve yüksek dereceli atipi gösteren tümörler yüksek dereceli kabul edilir (52). Scholten vd. derece 1 ve derece 2 tümörler arasında prognostik fark olmadığını, ayrıca 2'li sistemde tekrarlanabilirliğin 3'lü sisteme göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (62,63). Barlin vd. ise *sınıflama ve regresyon ağacı (CART)* analizi üzerine dizayn ettikleri çalışmalarında, yüksek ve düşük derece şeklinde ayrımın genel sağkalım için prediktif olduğunu bulmuştur (64).

FIGO derecelendirme sistemlerinde gözlemciler arası uyumsuzluğa sebep olan faktörlerden biri konfluen mikroasiner paterndir. Bazı patologlar bu paterni glandüler büyüme şeklinde nitelendirirken bazıları solid büyüme olarak kabul etmektedir. Uluslararası Jinekolojik Patologlar Cemiyeti (ISGyP) kanıta dayalı olmamakla birlikte bu paternin solid alan olarak değerlendirilmesini uygun görmektedir (52).

2.4.3.1.2. Morfolojik Varyasyonlar

İyi diferansiye EEC'ler normal proliferatif endometriuma benzerliği nedeniyle *endometrioid* ismini alır. Bununla birlikte prognoza etkisi olmayan ancak tanısal güçlüklere sebep olabilen farklı histolojik paternler görülebilir (29,32,41). Bunlar arasında sık görülenlerden biri skuamöz farklılaşmadır. Vakaların yaklaşık %25'inde görülmekle birlikte vakadan vakaya miktarı değişir (32,65). Düşük dereceli tümörlerde skuamöz epitel kümeleri gland lümenlerine sınırlı olup skuamöz hücreler sakin uniform nükleusları ile serviks transformasyon zonunun metaplastik skuamöz hücrelerine benzer (32,66). Hücreler arası köprüler, keratinizasyon, oval-iğsi hücrelerin sinsityal organizasyonda oluşturduğu morül formasyonları sıkça görülür (32,67). Tümör derecesi yükseldiğinde skuamöz komponent de sitolojik olarak daha atipik görünüm alıp gland lümenlerinden dışarı uzanım gösterir (32,66). Bununla

birlikte yüksek dereceli bir tümörde skuamöz farklılaşma varlığı endometrioid tip histolojiyi destekler (29). Ancak tümör derecesi belirlenirken skuamöz komponentin atipisi değerlendirilmez; skuamöz olmayan solid alanların oranı esas alınır (29,68). Skuamöz komponentin immatür olması durumunda solid paternden ayrımı zor olabilir; glandüler alanla benzer nükleer özellik taşıyan odakların skuamöz dışı solid patern şeklinde kabul edilmesi önerilmektedir (32). Yaygın skuamöz komponent varlığında servikal veya endoservikal orijin ekarte edilmelidir (41). Son yıllarda bazı yazarlar, morfolojik ve immunohistokimyasal düzeyde skuamöz farklılaşmaya dair kanıt bulunmaması nedeniyle morüler metaplaziyi skuamöz farklılaşmadan ayrı kategorize etmektedir (66). 2021 yılında Travaglino vd. morüler metaplazinin skuamöz farklılaşmanın immatür formu olduğunu ve bu zeminde gelişen skuamöz farklılaşmanın morfolojik ve immunohistokimyasal düzeyde konvansiyonel skuamöz farklılaşmadan farklı olduğunu öne sürmüştür (69). Niu vd. ise 2022 yılında moleküler inceleme ile destekledikleri çalışmalarında morüler metaplazinin skuamöz farklılaşmadan farklı olarak CTNNB1 mutasyonu taşıdığını, morüler metaplazi varlığının EEC ve AEH/EIN'de CTNNB1 mutasyonunun güvenilir bir indikatörü olduğunu göstermiş ve tespit edilmesi durumunda patoloji raporunda bildirilmesi gerektiğinin altını çizmiştir (70).

EEC'de sık görülen bir diğer patern müsinöz farklılaşmadır, zaman zaman tümör içerisinde baskın olabilir (29). Geçmişte, sitoplazmik müsin içeren hücrelerin tümörün yarısından fazlasını oluşturması durumunda *müsinöz karsinom* ismi kullanılırken güncel 2020 DSÖ uterin korpus epitelyal tümörleri sınıflamasında müsinöz karsinom ayrı bir antite olmaktan çıkarılıp EEC'nin bir varyantı olarak kabul edildi (29). Bununla birlikte, belirgin müsinöz farklılaşma gösteren EEC'lerde PTEN mutasyonunun daha az, KRAS mutasyonunun daha sık görüldüğü bildirilmiştir (71). Müsinöz farklılaşmayı temsil eden kolumnar hücreler, hafif derecede atipi gösteren ve bazalde lokalize nükleusları, açık mavi renkte granüler ve genellikle opak nitelikte intrasitoplazmik müsini ile benign endoservikal epitele benzer ve glandüler/villoglandüler, kribriform veya papiller konfigürasyonda dizilim gösterebilirler (32,66). Goblet hücresi içermemesi, intestinal farklılaşma gösterebilen endoservikal adenokarsinomdan ve endometriumun nadir görülen primer intestinal tip müsinöz adenokarsinomundan ayrımında yardımcıdır (66,72). Müsinöz farklılaşmanın EEC'de pelvik lenf nodu tutulumunu artırmakla birlikte genel sağkalımı etkilemediği bildirilmiştir (73).

EEC'de artifisyel sebepler, sitoplazmik glikojen içeriği veya sekretuar değişikliklere bağlı olarak sitoplazmada nonspesifik berraklaşmalar görülebilir (74). Bu morfolojinin berrak hücreli karsinomdan ayrımında, berrak hücreli karsinomlar için tipik kabul edilen hobnail nükleus ve hyalinize stromanın yokluğu yanı sıra immunohistokimyasal olarak tümör hücrelerinde hormon reseptör pozitifliği ve Napsin A negatifliği önemli rol oynar (41,58,74). Subnükleer veya supranükleer vakuolleri ile normal sekretuar faz endometriumu çağrıştırmakla birlikte konfluen yapısı ve sık mitotik figürler, sekretuar değişiklikler gösteren EEC'yi tanımada yardımcıdır (41,66).

EEC'de villoglandüler büyüme, hafif-orta derecede atipi gösteren kolumnar hücrelerin elonge, ince parmaksı çıkıntılar oluşturacak şeklinde fibrovasküler korlar etrafında dizelenmesi şeklinde tarif edilir (58,66). Bu büyüme paterni sıklıkla konvansiyonel glandüler paternle birliktelik gösterir (41). Garg vd. aberran p53 ekspresyonu gösteren villoglandüler morfolojide EEC'lerin seröz karsinom gibi seyrettiğini bildirmiştir (75).

EEC'de sık görülen morfolojik paternler dışında literatürde küçük non-villöz papilla, mikroglandüler patern, iğsi hücreli patern, sertoliform patern, hyalinize seks kord-benzeri patern gibi daha nadir görülen ancak ayırıcı tanı spektrumunu genişleten farklı büyüme paternleri de bildirilmiştir (66).

2.4.3.1.3. İmmunohistokimya ve Moleküler Testler

EEC'de immunohistokimyasal ekspresyon profili tümör derecesi ve moleküler alt tipe göre değişkenlik gösterir (41). Düşük dereceli tümörlerin büyük çoğunluğu ER ve PR ile diffüz güçlü boyanma gösterir ancak tümör derecesi arttığında hormon reseptör ekspresyonunda azalma ya da kayıp görülebilir (76). Endometrioid tümörlerde %60-%70 oranında androjen reseptörü ekspresyonu da bildirilmiştir (77). Diffüz ER ve PR pozitifliği yanında yamasal p16 pozitifliği, yüksek riskli HPV ilişkili endoservikal adenokarsinomlarla ayrımında faydalıdır (29).

EEC Müllerian orijinli diğer tümörler gibi PAX8 ve pek çok adenokarsinomun aksine vimentin pozitifliği ile karakterizedir (41). Bunların yanında epitelyal membran antijen (EMA), pansitokeratin, CA125 ekspresyonu da göstermektedir (32). Büyük kısmında CK7 pozitif, CK20 negatiftir (78). Skuamöz farklılaşma alanlarında CDX2 ekspresyonu bildirilmiştir (79).

Hipermutant/MSI-H moleküler alt grubuna dahil olan tümörlerde dört MMR proteininden en az birinde nükleer ekspresyonun tam kaybı izlenir (41). EEC'lerin yaklaşuk %25-%30'unda görülen bu kayıp en sık MLH1-PMS2 dual kaybı şeklinde ve daha çok epigenetik olarak MLH1 promoter bölge hipermetilasyonuna bağlı gerçekleşir (41,80). Vakaların yaklaşık %5'lik bir kısmında ise Lynch sendromu zemininde *germline* mutasyon sonucu MMR protein ekspresyon kaybı izlenir (80). Endometriyal karsinom tanısı alan bütün vakalarda evrensel olarak MMR immunohistokimyasal taraması önerilmektedir (43).

EEC'de ekspresyonu moleküler alt gruba göre değişen bir diğer immün belirteç p53'tür. FIGO derece 1 ve derece 2 tümörlerin çok büyük bir kısmında *wild-type* p53 ekspresyonu izlenirken FIGO derece 3 tümörlerin önemli bir kısmı yüksek kopya sayılı moleküler gruba dahil olarak nükleer *overekspresyon*, tam kayıp ya da sitoplazmik ekspresyon şeklinde aberran p53 ekspresyonu gösterir (32,81).

TCGA çalışması ile oluşturulan moleküler grupların rutin klinik uygulamada tespiti için Talhouk vd. Endometriyal Kanserler için Proaktif Moleküler Risk Sınıflandırıcı (ProMisE) algoritmik yaklaşımını önermiştir (82). Daha sonraki çalışmalarda validasyonu sağlanan bu yaklaşıma göre sırasıyla MMR immunohistokimyasal çalışması, POLE ekzonükleaz sekans analizi ve p53 immunohistokimyasal çalışması uygulanarak olgular MSI-H, POLE-mutant, p53 *wild-type*, p53-mutant gruplarından biri şeklinde kategorize edilebilir (41,51,52). ProMisE yaklaşımı günümüzde klinik uygulamada standart olmamakla birlikte güncel bazı kılavuzlar özellikle yüksek dereceli tümörlerde moleküler sınıflama yapılmasını önermektedir (12).

2.4.4. Endometriyal Karsinomlarda Evreleme

FIGO, 2009 yılı revizyonu ile endometriyal karsinomların evrelemesinde cerrahi evrelemeye geçmiştir ve bu sistem 2021 revizyonunda da devam etmektedir (5,83). FIGO evreleme sistemi endometriyal kanserli hastalarda en güçlü prognostik parametrelerden biridir (84). Amerikan Kanser Komitesi'nin (AJCC) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği'nin (UICC) onayladığı 2017 TNM sistemi ise klinik ve patolojik evreleme olup FIGO evreleme sistemine paraleldir (85-86). Her iki evreleme sistemi Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2: Endometriyal Karsinomlarda Evreleme (FIGO 2021-AJCC 2017) (5,85)

Primer Tümör (T)		
T Evresi	**FIGO**	**Tanım**
TX		**Primer tümör değerlendirilemez**
T0		**Primer tümöre dair kanıt yok**
T1	**I**	**Tümör uterin korpusa sınırlı**
T1a	**IA**	**Tümör endometriuma sınırlı ya da myometriumun yarısından azına invaze**
T1b	**IB**	**Tümör myometriumun yarısına veya daha fazlasına invaze**
T2	**II**	**Tümör serviks stromasına invaze ancak uterus dışına çıkmamış. Endoservikal glandüler tutulum dahil değil.**
T3	**III**	**Tümör seroza, adneksler, vajen veya parametriuma invaze; lokal veya rejyonel yayılım T3a ve T3b, FIGO'da ise IIIA ve IIIB**
T3a	**IIIA**	**Tümör seroza veya adneksleri tutuyor (direkt uzanım veya metastaz)**
T3b	**IIIB**	**Tümör vajeni tutuyor (direkt uzanım veya metastaz) veya parametriumu tutuyor**
T4	**IVA**	**Tümör mesane mukozasına veya barsak mukozasına invaze (Tümör mukozayı tutmalı; büllöz ödem tüümörü T4 olarak sınıflamak için yeterli değil)**
Rejyonel Lenf Nodları (N)		
N Evresi	**FIGO**	**Tanım**
NX		**Rejyonel lenf nodları değerlendirilemez**
N0		**Rejyonel lenf nodu metastazı yok**
N0(i+)		**Rejyonel lenf nod(lar)ında 0,2 mm'den büyük olmayan izole tümör hücreleri**
N1	**IIIC1**	**Pelvik lenf nodlarına metastaz**
N1mi	**IIIC1**	**Pelvik lenf nodlarına metastaz (0,2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük)**
N1a	**IIIC1**	**Pelvik lenf nodlarına metastaz (2 mm'den büyük)**
N2	**IIIC2**	**Paraaortik lenf nodlarına metastaz, pelvik lenf nodu metastazı ile birlikte olan veya olmayan**
N2mi	**IIIC2**	**Paraaortik lenf nodlarına metastaz (0,2 mm'den büyük ama 2 mm'den küçük), pelvik lenf nodu metastazı ile birlikte olan veya olmayan**
N2a	**IIIC2**	**Paraaortik lenf nodlarına metastaz (2 mm'den büyük), pelvik lenf nodu metastazı ile birlikte olan veya olmayan**
Uzak Metastaz (M)		
M Evresi	**FIGO**	**Tanım**
M0		**Uzak metastaz yok**
M1	**IVB**	**Uzak metastaz (para-aortik dışı abdominal lenf nodlarına veya inguinal lenf nodlarına metastaz, intraperitoneal hastalık, akciğer, karaciğer veya kemik metastazları dahil; pelvik veya paraaortik lenf nodu, vajen, pelvik seroza veya adnekslere metastazlar hariç)**

2.4.4.1. Myometriyal İnvazyon

Myometriyal invazyon değerlendirilmesinde farklı yöntemler önerilmiş olup güncel evreleme sistemlerinde kullanılan myometriyal invazyon yüzdesi, tümörün myometrium içerisindeki en derin noktasından endometriyal-myometriyal bileşkeye olan uzaklığının tam kat myometrium kalınlığına yüzdelik oranı ile ifade edilir (41). Derin myometriyal invazyon hem LNM hem de genel prognoz için bağımsız prediktif faktördür (87). Kavram olarak basit olmakla birlikte myometriyal invazyonun değerlendirilmesi aşamasında %30'a varan oranda gözlemciler arası uyumsuzluk bildirilmektedir (88).

Normal endo-myometriyal bileşkenin irregüler yapısı nedeniyle yüzeyel myometriyal invazyon varlığını değerlendirmek problem olabilir (89). Tümör derininde veya periferinde nonneoplastik gland veya intakt endometriyal stroma varlığı tümörün endometriuma sınırlı olduğunu gösterir (32). Tümörün bileşkeyi sildiği ve normal histolojinin ortadan kalktığı, özellikle de tümörün kaviteye doğru egzofitik büyüdüğü durumlarda invazyon derinliği yerine tümör kalınlığının verilmesi yanlış evrelemeyle sonuçlanabillir (41). Bu tip olgularda, tümör arkuat vasküler pleksusu aşmış ise derin myometriyal invazyon olarak kabul edilmesi önerilmektedir (90). Endometriyal polipte tümör tutulumu olan vakalarda ise endometriyal stromada görülen düz kas metaplazisi myometriyal invazyon ile karıştırılabilir (91,92).

Adenomyozis odaklarında tümör tutulumu olabilir ancak bu tutulum myoinvazyon kabul edilmemelidir (93). Stromal komponentin atrofik ve ayırt edilemez olduğu durumlarda adenomyozis ile myometriyal invazyonun ayrımı zor olabilir (32,41,89). Derin yerleşimli adenomyozis odağında tümör varlığı myometriyal invazyon şeklinde yorumlanıp yanlış evrelemeye sebep olabilir (91). Özellikle intraoperatif değerlendirme sırasında *frozen* kesit artefaktları ile bu ayrım daha da zorlaşabilir (41). İncelenen odakta glandların düzgün ve yuvarlak konturlu olması, rezidüel endometriyal stroma veya benign gland varlığı, çevrede benzer şekilde tümör ile infiltre adenomyozis odakları varlığı 'adenomyotik odakta tümör infiltrasyonu' lehine değerlendirilirken; odak çevresinde desmoplazi, ödem, kronik inflamasyon varlığı, glandların irregüler-açılı yapısı, çevredeki adenomyozis odaklarından farklı coğrafi dağılım ise 'myometriyal invazyon' şeklinde yorumlanır (32,41,89). Endometriyal stromal belirteçlerden CD10'un, invazyon çevresindeki myometriumda

da ekspresyon gösterebildiği için adenomyozis-myometriyal invazyon ayrımında faydası sınırlıdır (94). Busca vd. 2016'da, nispeten yeni bir endometriyal stromal belirteç olan *interferon-induced transmembrane protein 1*'in (IFITM1) bu ayrımda daha değerli olduğunu bildirmiştir. Bazı nadir vakalarda, tespit edilen tek myoinvazyon adenomyozis odağındaki tümörden gelişebilir (87). Bu tip senaryoda invazyon derinliğinin değerlendirilmesi ve tümör evrelemesi literatürde tartışmalıdır. Amerikan Patologlar Birliği (CAP) endometriyal karsinom protokolü güncel versiyonunda, invaziv odağın adenomyozis sınırına olan uzaklığının ölçümü ve derin myometriumda yerleşmiş olsa dahi bu odağın FIGO 1A olarak evrelenmesi önerilmektedir (93). ISGyP ise invaziv odağın endo-myometriyal bileşkeye olan mesafesinin ölçümünü, eğer odak derin myometriumda lokalize ise FIGO 1B olarak evrelenmesini ve beraberinde klinisyene bu konudaki çekincenin bildirilmesini önermektedir (87).

Olağan dışı myometriyal invazyon paternleri de tümörün tanınmasını ve invazyon derinliğinin saptanmasını zorlaştırabilir (87,91).

2.4.4.2. Myometriyal İnvazyon Paternleri

Geçmişten günümüze kadar farklı invazyon paternleri tanımlanmış olmakla birlikte bunların sayısı ve tanımı yazarlar arasında farklılık göstermektedir (7). Aynı tümör içerisinde birden fazla invazyon paterni yer alabilir (95). Özellikle düşük dereceli ve erken evre EEC'de myometriyal invazyon paterni tümör yayılımı için potansiyel prediktif faktör olarak değerlendirilmektedir (95-97).

2.4.4.2.1. Ekspansil İnvazyon Paterni

Ekspansil, itici veya geniş tabanlı büyüme şeklinde isimlendirilen bu invazyon paterni neoplastik glandların iyi sınırlı geniş yığın halinde, alttaki myometriumu iter görünümde büyümesi şeklinde tarif edilir (95). Desmoplazi eşlik edebilir (98). Literatürde %2,8-%21 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir (95-97,99).

Endometriumda sınırlı (noninvaziv) tümör, endo-myometriyal bileşkeye dayandığı durumlarda ekspansil tarzda myometriyal invazyonu taklit edebilir (98,100). Tümör tabanında ondülan yerine lineer kontur olması, desmoplazi varlığı myometrial invazyon lehine değerlendirilir (91,98). Neyse ki, güncel FIGO ve TNM evreleme sistemlerinde endometriuma sınırlı karsinom ile yüzeyel myometriyal

invazyon gösteren karsinom aynı evreye dahil edildiğinden bu ayrım pratik uygulamada önemini yitirmiştir.

Ekspansil büyüme paterni genellikle iyi prognoz ile ilişkilendirilmekle birlikte 2019'da Ruz-Caracuel vd. bu paternin baskın olduğu tümör grubunda rekürrens riskinin arttığını göstermiştir (7,99).

2.4.4.2.2. İnfiltratif İrregüler Gland Paterni

'*Tek gland paterni*' olarak da bilinen bu patern 2012'de Quick vd. tarafından irregüler konturlu glandların 3'lü veya daha az sayıda gruplar halinde veya tek tek myometrium içerisinde infiltrasyonu şeklinde tarif edilmiş, desmoplastik stromal yanıtın eşlik edebileceği ancak şart olmadığı bilgisi verilmiştir (95). Sıklığı değişmekle birlikte en sık görülen invazyon paterni olarak bildirilmektedir (91,95-97,99).

Park vd. myometriyal invazyon paternleri ile kanser kök hücresi (CSC) ve epitelyal mezenkimal geçiş (EMT) arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında, infiltratif irregüler gland (İİG) paterni içeren tümörlerde hormon reseptör ekspresyonunda kayıp, CD44 ekspresyonunda artış olduğunu göstermiş ve bu paternin varlığını hastalık progresyonu ile ilişkilendirmiştir (96). Quick vd. ise düşük dereceli EEC'de İİG paterninin LVSI, ileri evre ve nüks ile ilişkisini bildirmiş ve erken evre hastalıkta prognozu öngörmede invazyon paterninin myometriyal invazyon derinliğinden daha değerli olabileceğini öne sürmüştür (95).

2.4.4.2.3. Adenomyozis Benzeri İnvazyon Paterni

Adenomyozis benzeri (AB) invazyon, 3'ten fazla sayıda glanddan oluşan malign kümenin myometrium içerisinde irregüler adalar şeklinde infiltrasyonu şeklinde tarif edilir (95). Ruz-Caracuel vd. ise çalışmalarında bu paterni 5'ten fazla sayıda glanddan oluşan grubun myometrium içerisinde adenomyozis benzeri infiltrasyonu şeklinde tanımlamıştır (99). AB invazyon paterni literatürde %1,1-%26,3 arasında değişen sıklıkta bildirilmektedir ve iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir (95-97,99).

AB invazyon paterni için en önemli ayırıcı tanı adenomyozis odağında tümör tutulumudur ve bu ayrım evreleme açısından oldukça önemlidir. İncelenen odakta rezidüel benign gland veya endometriyal stroma varlığı adenomyoziste tümör tutulumunu destekler ancak tümör adenomyozis odağını bütünüyle doldurup genişlettiğinde ve endometriyal stromayı basıya uğrattığında ayrım zorlaşabilir

(95,98). Böyle bir durumda Cole ve Quick, incelenen odakta irregüler sivri uçlu/açılı kontur formunu ve odak çevresinde desmoplazi varlığını invazyon lehine; daha düz-yuvarlak hatlı kontur varlığını ise adenomyoziste tümör tutulumu lehine değerlendirmeyi önermektedir (98).

2.4.4.2.4. Adenoma Malignum Benzeri İnvazyon Paterni

Adenoma malignum benzeri (AMB) invazyon paterni ismini, geçmişte *'adenoma malignum'* veya *'minimal deviasyon adenokarsinomu'* olarak bilinen, günümüzde ise '*gastrik tip adenokarsinom'* şeklinde isimlendirilen serviks tümöründen alır (101). 1999'da Longacre ve Hendrickson'ın üzerinde durduğu bu patern, düzgün ve yuvarlak formda glandların myometrium içerisinde desmoplazi veya inflamasyon eşlik etmeksizin infiltrasyonu ile karakterizedir (102). Oldukça nadir oranda bildirilmektedir (95,97). Stromal yanıtın yokluğu yanı sıra tümörü oluşturan hücrelerdeki minimal atipi tümör tanısını ve myometriyal invazyon derinliği ölçümünü zorlaştırabilir (103). Fokal sitolojik atipi, psödostratifikasyon, LVSI varlığı benign süreçlerden ayrımında yardımcıdır (102). Serviks tutulumu olan vakalarda primer serviks tümörü olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır (98).

Literatürde AMB invazyon paterninin davranışı konusundaki bilgiler tartışmalıdır. Bildirilen vakalar arasında derin myometriyal invazyon, servikal stromal invazyon, serozal tutulum veya ovaryan tutulum olan tümörler yer almakla birlikte evre bazında kıyaslandığında konvansiyonel invazyon paterninden daha kötü gidişli olmadığı bildirilmiştir (95,102-103).

2.4.4.2.5. Nodüler Fasiit Benzeri Stroma ile İlişkili Geniş Kistik Büyüme

Literatürde sadece Swajdler vd. tarafından bildirilen bu patern ekspansil büyüme gösteren iyi diferansiye klasik EEC alanları içeren tümörde, nodüler fasiit benzeri fibromiksoid, geniş stromal nodüller arasında neoplastik glandların yarık benzeri veya büyük kistik formasyonları şeklinde tarif edilmiştir (104). Konfluen glandlar ve çevresindeki geniş stromal nodüller ile memenin filloides tümörüne benzetilmiştir (7). Glandların yer yer skuamöz farklılaşma gösteren, yer yer basıklaşmış epitelle döşeli olduğu, stromal komponentte nükleer atipi/pleomorfizm/mitotik aktivite olmadığı rapor edilmiştir (104). Söz konusu vakanın cerrahi komplikasyonlar nedeniyle

kaybedilmiş olması ve literatürde bildirilen benzer vaka olmaması nedeniyle bu paternin prognozu konusunda yorum yapılamamaktadır (101,104).

2.4.4.2.6. Mikrokistik, Elonge, Fragmante (MELF) İnvazyon Paterni

1994'te Lee vd. (105), 2002'de Clement ve Young (100) tarafından dikkat çekilen '*garip', 'olağan dışı*' şekilli glandların oluşturduğu invazyon paterni 2003'te Murray vd (6) tarafından '*MELF*' akronimi ile kısaltılmış ve paterni oluşturan üç majör histolojik yapı olan 'mikrokistler', 'elonge yapılar', 'kümeler halinde ayrışmış hücreler veya tekli hücreler' tanımlanmıştır. Buna göre, mikrokistleri ve elonge 'yarık benzeri' yapıları döşeyen hücreler belirgin eozinofilik, skuamoid veya 'endotel benzeri' yassılaşmış görünümde olabilir, zaman zaman dökülebilir; bu yapıların lümenlerinde ve ayrışmış hücreler çevresinde sıklıkla nötrofiller ve bazen eozinofiller görülebilir; bütün bu oluşumlar en sık fibromiksoid olmak üzere bir stromal reaksiyon ile ilişkilidir (6).

MELF tipi invazyon genellikle tümörün invaziv sınırında yer alır (6,98,106-110). MELF paterndeki glandlar aldatıcı görünümleri ile gözden kaçabilir (6,87). Fibromiksoid stroma (FMS) ise özellikle küçük büyütmede bazofilik renk tonu ile daha fazla dikkat çekebilir (6,95,106,108). Ancak myometriyal invazyon derinliğinin ölçümünde FMS tek başına anlam ifade etmez, ölçüm mutlaka invaziv glandlara göre yapılmalıdır (87).

Literatürde MELF invazyon paterni %9-%48 arasında değişen, oldukça farklı sıklıkta bildirilmektedir (6,8,96-97,99,106-115). Birçok çalışmada bu invazyon paterni düşük dereceli EEC ile ilişkilendirilmiştir (6,8,108-109,111). Stewart vd. 170 vakalık seride MELF invazyon paterninin yalnızca düşük dereceli EEC'lerde görüldüğünü ve ayrıca müsinöz farklılaşma ile anlamlı ilişki gösterdiğini bildirmiştir (106).

MELF patern glandları yassılaşmış ve lümen içine dökülmüş epiteli ile LVSI'yı taklit edebilir (87,106,108). Bu benzerlikle birlikte Murray vd. (6) MELF patern varlığının LVSI ile ilişkili olduğunu göstermiş, daha sonraki çalışmalarda (95-96,106,108-110,112-113) da bu ilişki desteklemiştir. Bazı araştırmacılar LVSI varlığını CD31, CD34, D2-40 gibi immunohistokimyasal boyalarla doğrulamıştır (106,108,111). Hertel vd. MELF invazyon paterni içeren tümörlerde LVSI paterninin konvansiyonel tümörlere göre farklı olduğuna, tek tek ya da küçük gruplar halindeki tümör hücrelerinin intravasküler histiositleri andırdığına dikkat çekmiştir (107).

Literatürde farklı çalışmalarda, MELF patern varlığında rejyonel LNM riskinin anlamlı şekilde arttığı bildirmiştir (96-97,107-111,115). Ancak LNM için MELF patern varlığının bağımsız prediktif değeri tartışmalıdır. Altunpulluk vd. (108), Sancı vd. (115) çok değişkenli analizde MELF patern varlığının LNM için bağımsız prediktif faktör olduğunu göstermiştir ancak Espinosa vd. (110) çalışmalarında bu ilişkiyi doğrulamamıştır. Quick vd. ise 324 vakalık serilerinde LNM olan vaka olmadığı için bu ilişkiyi değerlendirememiştir (95). MELF patern içeren vakalarda LNM paterni de çalışmacılar arasında farklılık göstermektedir. Daha çok izole, diskoheziv, histiyosit benzeri paternde metastazlar bildiren bazı yazarların (107,110) aksine Joehlin-Price vd. (97) solid-glandüler ve solid-kistik paternde metastazların sinüs histiyositi benzeri paternden daha fazla izlendiğini rapor etmiştir. Buna karşın, mikrometastaz ve izole tümör hücresi (ITC) formundaki metastazların yalnızca MELF içeren tümör grubunda olduğuna dikkat çekmiştir (97). Güncel FIGO ve TNM evreleme sistemlerinde mikrometastaz varlığı evreyi etkilerken ITC varlığı TNM sisteminde N0(i+) olarak kodlanmakta, FIGO evresini ise değiştirmemektedir (87,93).

Murray vd. (6) MELF paterni dejeneratif bir süreç olarak nitelendirse de sonraki çalışmalarda MELF patern alanlarında azalmış E-cadherin ekspresyonu, aberran beta-catenin ekspresyonu, güçlü fascin ekspresyonu, azalmış galectin-3 ekspresyonu, bazı CSC belirteçleri ile yüksek ekspresyon gösterilmiş ve bu immunohistokimyasal profil ile MELF invazyon paterninin EMT sürecini temsil edebileceği yönünde görüşler artmıştır (96,108,116-117).

Literatürde MELF invazyon paterninin prognostik değeri tartışmalıdır. Murray vd. fikromiksoid stromal yanıt içeren tümörlerde MELF patern içeren grubun MELF patern içermeyenlere göre daha fazla sağkalım gösterdiğini ancak vaka serisi genelinde kıyaslandığında MELF patern varlığının sağkalım üzerine istatistiksel anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir (6). Joehlin-Price vd. nonvajinal rekürrens gelişimi açısından MELF patern içeren grup ile içermeyen grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (97). Espinosa vd. MELF patern içeren ve içermeyen grup arasında sağkalım açısından anlamlı fark olmadığını raporlamıştır (110). Sancı vd. ise MELF içeren grupta genel sağkalım süresinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir (115).

2.4.4.2.7. Tek Hücre İnvazyonu/Tomurcuklanma

Kolorektal tümörlerde tümör tomurcuklanması değerlendirilmesinin standardizasyonu için 2016'da gerçekleştirilen Uluslararası Tümör Tomurcuklanması Konsensüs Konferansı (ITBCC) (118) tümör tomurcuklanmasını 'kolorektal tümör invaziv sınırında tekli hücreler veya dört hücreye kadar kümeler' şeklinde tanımlamıştır ve tümör tomurcuklanması kolorektal kanser yanı sıra mide, özofagus, larinks, akciğer karsinomlarında da ileri evre ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (119-121). 2003'te Murray vd. (6) MELF akronimini oluştururken ve sonraki çalışmacılar (106,111) izole hücre gruplarını MELF tanımı içerisine dahil etmiştir. Euscher vd. myometrium içerisinde tek tek veya grup şeklinde, belirli bir yapı oluşturmayan eozinofilik hücreleri MELF invazyon paterninden ayrı bir patern olarak kabul ederek 'tek hücre invazyonu' (SCI) şeklinde tanımlamış ve çok değişkenli analizde SCI varlığının ileri evre hastalık için prediktif faktör olduğunu göstermiştir (112). Sonraki çalışmalarda da bu ilişki desteklenmiş ve immunohistokimyasal veriler eşliğinde tümör tomurcuklanması sürecinin EMT'yi temsil ettiği öne sürülmüştür (119-121).

2.4.5. Endometriyal Karsinomda Prognostik Faktörler

Endometriyal karsinomda en önemli prognostik faktörlerden biri evredir (84). Evreleme için değerlendirilen myometriyal invazyon derinliği, servikal stromal tutulum, serozal/parametriyal/adneksiyel tutulum, rejyonel lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı yanı sıra evreden bağımsız histolojik tip, tümör derecesi, hasta yaşı, LVSI, L1CAM *overekspresyonu* prognozu etkileyen faktörler arasında yer almaktadır (5,87). Histopatolojik parametreler dışında TCGA çalışması da moleküler sınıflama ile endometriyal kanser prognozu konusunda önemli katkı sağlamıştır (49).

Avrupa Jinekolojik Onkololi Birliği (ESGO), Avrupa Radyoterapi ve Onkoloji Birliği (ESTRO) ve Avrupa Patoloji Birliği'nin (ESP) konsensüs toplantısında histopatolojik parametreler ve moleküler sınıflamayı entegre ederek endometriyal kanserli olguların yönetimi için belirlediği prognostik risk grupları Tablo 3'te gösterilmiştir (12).

Tablo 3: ESGO/ESTRO/ESP Endometriyal Kanser Prognostik Risk Grupları (12)

Risk Grubu	Moleküler Sınıflaması Bilinmeyen	Moleküler Sınıflaması Bilinen
Düşük	• Evre IA endometrioid + düşük dereceli + LVSI yok veya fokal	• Evre I–II POLEmut endometriyal karsinom, rezidüel hastalık yok • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli + LVSI yok veya fokal
Orta	• Evre IB endometrioid + düşük dereceli + LVSI yok veya fokal • Evre IA endometrioid + yüksek dereceli + LVSI yok veya fokal • Evre IA non-endometrioid*, myometriyal invazyon yok	• Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom + düşük dereceli + LVSI yok veya fokal • Evre IA MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yüksek dereceli + LVSI yok veya fokal • Evre IA p53abn ve/veya nonendometrioid*, myometriyal invazyon yok
Yüksek-Orta	• Evre I endometrioid + yaygın LVSI (derece ve invazyon derinliğinden bağımsız) • Evre IB endometrioid yüksek dereceli (LVSI durumundan bağımsız olarak) • Evre II	• Evre I MMRd/NSMP endometrioid karsinom + yaygın LVSI (derece ve invazyon derinliğinden bağımsız) • Evre IB MMRd/NSMP endometrioid karsinom yüksek dereceli (LVSI durumundan bağımsız) • Evre II MMRd/NSMP endometrioid karsinom
Yüksek	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA non-endometrioid*, myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok	• Evre III–IVA MMRd/NSMP endometrioid karsinom, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA p53abn endometriyal karsinom, myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok • Evre I–IVA NSMP/MMRd seröz, andiferansiye karsinom, karsinosarkom; myometriyal invazyon var, rezidüel hastalık yok
İleri Metastatik	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık var • Evre IVB	• Evre III-IVA, rezidüel hastalık var, herhangi moleküler tip Evre IVB, herhangi moleküler tip
* non-endometrioid: seröz, berrak hücreli, andiferansiye karsinom, karsinosarkom, mikst		

2.4.6. Endometriyal Karsinomda Manyetik Rezonans Görüntüleme

Günümüzde endometriyal kanserli olgularda cerrahi evreleme standart olmakla birlikte hastalık yaygınlığını değerlendirmek, risk sınıfını belirlemek ve uygulanacak cerrahi yöntemi seçmek için preoperatif dönemde MRG yapılması önerilmektedir (5,11-12). Myometriyal invazyon derinliğinin ölçümündeki duyarlılığı yanında servikal stromal invazyon ve şüpheli lenf nodlarının değerlendirilmesindeki katkısı ile MRG endometriyal kanser görüntülemesinde tercih edilen yöntemdir (9-10).

Endometriyal kanserde farklı invazyon paternlerinin preoperatif radyolojik değerlendirme üzerine etkisi konusunda güncel literatür verisi oldukça kısıtlıdır. Eriksson vd. MELF invazyon paterni varlığının ultrasonografik olarak myometriyal invazyon değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü etkilemediğini bildirmiştir (122). Kuwahara vd. preoperatif MRG ile myometriyal invazyon değerlendirilmesinde MELF invazyon paterni içeren grupta istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte duyarlılığın daha düşük olduğunu bildirmiştir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. OLGU SEÇİMİ VE KLİNİKOPATOLOJİK ÖZELLİKLER

Bu çalışmada, 2007-2019 yılları arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde histerektomi materyaline ait parafin bloklarından elde edilen kesitleri incelenen ve endometrioid tip endometrium karsinomu tanısı alan hastalar hastane elektronik bilgi yönetim sisteminde retrospektif şekilde tarandı. Toplam 394 olgu saptandı. Olgulara ait Hematoksilen-Eozin (H&E) boyalı lamlar arşivden çıkarıldı. Mikst tümör veya karsinosarkom içeren 24 olgu, senkron farklı primer tümörü olan 18 olgu, H&E boyalı kesitlerine ulaşılamayan 14 olgu, kesitlerinde otoliz bulguları görülen 3 olgu ve ulaşılabilen kesitlerinde tümör izlenmeyen 2 olgu olmak üzere toplam 61 olgu çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dahil edilen 333 olguya ait preparatların tamamı retrospektif olarak, biri board sertifikalı iki farklı patolog (EK, SA) tarafından yeniden değerlendirildi. Olguların patolojik evrelemesi FIGO 2018 Kanser Raporu (123) ve AJCC 8. edisyonuna (85) göre yapıldı.

Hastalara ait tanı anındaki yaş verileri ve cerrahi prosedür bilgileri hastane elektronik bilgi yönetim sisteminden; tümör çapı patoloji raporlarından; histolojik tümör tipi, tümör derecesi, lokal/uzak yayılım, lenf nodu tutulumu gibi histopatolojik parametreler patoloji raporları ile birlikte kesitlerin yeniden değerlendirilmesi sonucu elde edildi. Preoperatif dönemde alt batın/pelvik MRG yapılmış olan ve dijital görüntülerine ulaşılabilen 119 olguda MRG kesitleri radyolog tarafından hastaların kliniği bilinmeksizin yeniden değerlendirildi. Takipte ulaşılabilen 243 hastanın son durum ve nüks durumu bilgileri, takip süresi, hastalıksız sağkalım (DFS) ve genel sağkalım (OS) süreleri jinekolojik onkoloji kliniği tarafından sağlandı.

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 22/06/2020 tarihli toplantısında ETİK KURUL: 2020-13-28 Karar numarası ile çalışma için onay alındı (Bkz. Ek-1).

3.2. HİSTOMORFOLOJİK DEĞERLENDİRME

Olgulara ait H&E boyalı kesitlerin tamamı, iki patolog (EK, SA) tarafından Nikon marka Eclipse Ni-U model mikroskopta incelendi. Histolojik tip verifikasyonu için DSÖ 2020 uterin korpus epitelyal tümörleri sınıflaması (29) temel alındı. Tümörler, FIGO 2018 Kanser Raporu/Uterin Korpus Kanseri tümör derecelendirme sistemi (123) doğrultusunda değerlendirildi. Buna göre;

- %5 ve altında skuamöz/morüler dışı solid büyüme gösterenler derece 1 (G1),
- %6-50 oranında skuamöz/morüler dışı solid büyüme gösterenler derece 2 (G2),
- %50'den fazla skuamöz/morüler dışı solid büyüme gösterenler derece 3 (G3) olarak derecelendirildi.

G1 ve G2 grubundakiler düşük dereceli, G3 grubundakiler yüksek dereceli şeklinde gruplandı. Her tümör için görüldüğü orandan bağımsız şekilde skuamöz farklılaşma, müsinöz farklılaşma, villoglandüler morfoloji varlığı not edildi; morüler morfoloji skuamöz farklılaşma grubuna dahil edildi; konvansiyonel morfoloji gösterenler ise 'NOS' olarak gruplandı.

Olguların tamamında tümör içeren blok/preparat sayısı, cm başına tümör örnekleme oranı, myometriyal invazyon içeren lam sayısı kaydedildi. Tümör boyutu bilgisine ulaşılabilen olgular '2cm üzeri' ve '2cm ve altı' şeklinde gruplandı. Patoloji raporunda tümör boyut bilgisi bulunmayan ancak 'tüm kaviteyi dolduran' şeklinde raporlanan olgular normal uterin kavite boyutlarının 2cm üzerinde olması bilgisine dayanarak '2cm üzeri' grubuna dahil edildi.

LVSI varlığı ve yaygınlığı CAP Endometrium Karsinomu Raporlama Protokolü 4.2.0.0 numaralı Haziran 2021 tarihli versiyona göre değerlendirildi (124). Buna göre; 3'ten az LVSI görülenler 'fokal LVSI', 3 ve üzerinde LVSI görülenler 'yaygın LVSI' şeklinde gruplandı. Alt uterin segment (AUS) örneklemesi yapılmış olan olgularda AUS'de yüzeyel/myoinvaziv tümör tutulumu araştırıldı.

Olguların patolojik evrelemesi FIGO 2018 Kanser Raporu (123) ve AJCC 8. Edisyonuna (85) göre yapıldı. Pelvik veya paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılan olgularda lenf nodlarına ait H&E kesitlerde metastaz varlığı araştırıldı; makrometastaz veya mikrometastaz varlığı LNM olarak kabul edildi, şüpheli izole hücre odakları hem immunohistokimyasal konfirmasyonun yapılamaması hem de FIGO evrelemesini değiştirmemesi nedeniyle dikkate alınmadı.

3.2.1. Myometriyal İnvazyonun Değerlendirilmesi

Olgular myometriyal invazyon durumuna göre 'noninvaziv', '<%50 invazyon' ve '≥%50 invazyon' şeklinde gruplandı. Noninvaziv ile yüzeyel myometriyal invazyon ayrımında lineer tümör tabanı, desmoplazi varlığı invazyon lehine değerlendirildi. Tümörün lümen içine egzofitik büyüdüğü ve endo-myometriyal bileşkeyi tamamen sildiği olgularda arkuat vasküler pleksusu geçmiş tümörler '≥%50 invazyon' grubuna dahil edildi. Adenomyozis odaklarında tümör tutulumu myometriyal invazyon derinliği ölçümünde hesaba katılmadı (Resim 1).

3.2.2. İnvazyon Paternlerinin Değerlendirilmesi

Myometriyal invazyon paternleri 2012'de Quick vd. tarafından önerilen şekilde ekspansil (EP) patern, adenomyozis benzeri (AB) patern, infiltratif irregüler gland (İİG) paterni, MELF patern, adenoma malignum benzeri (AMB) patern şeklinde gruplandırıldı (95). Buna göre:

- Alttaki myometriumu iter şekilde, geniş tabanlı yığınlar şeklinde büyüme 'EP' patern (Resim 2),
- İrregüler konturlu glandların tekli veya üçten az sayıda gruplar halinde, desmoplazinin de eşlik edebildiği şekilde myometrium içerisinde infiltrasyonu 'İİG' paterni (Resim 3),
- Üçten fazla sayıda glandın oluşturduğu kümeler 'AB' patern (Resim 4),
- Murray vd.nin (6) orijinal tarifindeki gibi mikrokistler, elonge yapılar veya fragmante yapılar şeklinde gözlenebilen; hücrelerin yer yer eozinofilik veya skuamoid görünüm aldığı, yer yer düzleştiği, yer yer ise lümen içerisine döküldüğü; akut inflamatuar hücreler veya fibromiksoid stromal yanıtın sıklıkla eşlik ettiği invazyon şekli 'MELF invazyon paterni' (Resim 5-7),
- Yuvarlak konturlu, hafif derecede sitolojik atipi gösteren hücrelerle döşeli glandların desmoplazi göstermeksizin myometrium içerisinde dağılımı 'AMB' patern (Resim 8) olarak değerlendirildi.
- Yukarıda tarif edilen gruplara tam olarak uymayan, hücrelerin bir patern oluşturmaksızın solid tabakalar şeklinde büyüme gösterdiği tümörler 'ada/tabaka şeklinde invazyon paterni' (AT) olarak değerlendirildi (Resim 9).

Olguların genelinde birden fazla invazyon paterni görülmesi nedeniyle her bir olgu için baskın invazyon paterni belirlendi. Myometriyal invazyon gösteren olguların

tamamı, baskın invazyon paterninden bağımsız olarak herhangi bir oranda MELF patern içerip içermemesine göre ikiye ayrıldı. MELF akronimini oluşturan üç histolojik yapıdan herhangi birinin varlığında olgu 'MELF pozitif' kabul edildi. MELF pozitif grupta; MELF paterni içeren lam sayısı, MELF tipte glandların yerleşimi (derin invaziv sınır/rastgele dağılım), fibromiksoid stromal yanıt varlığı, akut inflamatuar hücre varlığı değerlendirildi. Fibromiksoid stromal yanıt içeren ve içermeyen glandların birlikte bulunduğu olgular 'fibromiksoid stromal yanıt var' grubuna dahil edildi. Akut inflamatuar hücre içeren ve içermeyen glandların birlikte bulunduğu olgular 'akut inflamatuar hücre var' grubuna dahil edildi.

Myometriyal invazyon gösteren olguların tamamında, baskın invazyon paterninden bağımsız şekilde tümör tomurcuklanması varlığı araştırıldı. ITBCC kriterlerine (118) paralel şekilde, ana tümör ile benzer karakterde tek veya 5'ten az sayıda hücre grubunun, belli bir yapı oluşturmaksızın myometrium içinde infiltrasyonu tümör tomurcuklanması kabul edildi (Resim 10). Tomurcuklanma sayısı değerlendirilmeksizin, myometriyal invazyon gösteren olguların tamamı 'tomurcuklanma var' ve 'tomurcuklanma yok' şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.3. RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Hastane elektronik bilgi yönetim sisteminde, preoperatif 2 aylık dönemde alt batın/pelvik MRG görüntülemesi yapılmış olan hastalar retrospektif olarak tarandı ve 119 hastaya ait dijital kayıtlara ulaşıldı. 1,5T ünite (Siemens, Magnatom Avanto, Erlangen, Germany) cihaz ile elde edilen 4-5 mm kalınlıkta aksial/sagittal T1, T2, difüzyon ağırlıklı kesitler ve 0,1mmol/kg dozda IV Gadopentat dimeglumin sonrası postkontrast aksial/sagittal T1 ağırlıklı kesitler deneyimli bir radyolog (AAG) tarafından hasta kliniği bilinmeksizin myometriyal invazyon derinliği (yüzeyel/derin) açısından yeniden değerlendirildi.

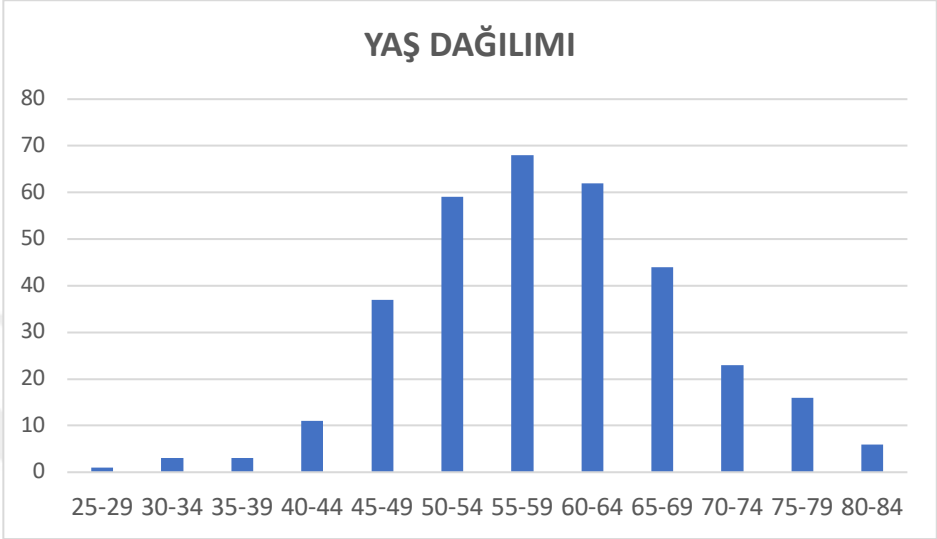
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Araştırma kapsamında toplanan verileri analiz etmek için SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Kantitatif sonuçlar aritmetik ortalama±standart sapma ile ifade edildi. Gruplar arasındaki farka bakarken sürekli değişkenler için iki grup olan durumlarda bağımsız örneklem t testi, ikiden fazla grup olan durumlarda tek yönlü ANOVA kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki

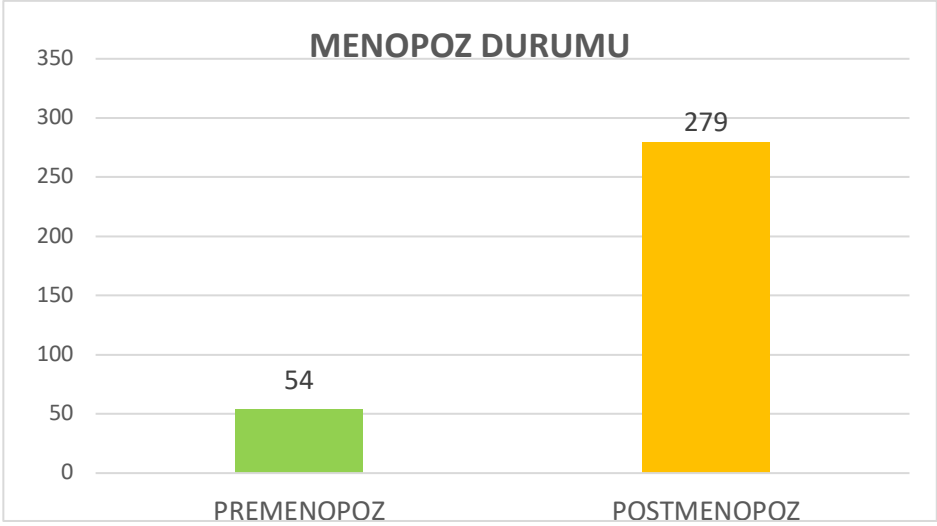
ilişkiyi incelemek için ki-kare testi yapıldı. Eğer tablodaki hücrelerde beklenen frekansın 5'ten küçük olduğu hücre sayısı, toplam hücre sayısının %20'sinden fazlaysa kategorik verilerde küçük örneklemler için kullanılan Fisher's Exact Testi tercih edildi. Bağımlı değişkeni etkileyen değişkenleri belirlemek için, bağımlı değişkenin kategorik olduğu durumlarda tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi; bağımlı değişkenin sürekli olduğu durumlarda tek değişkenli ve çok değişkenli doğrusal regresyon analizi yapıldı. Bağımlı değişkenin yaşam süresi olduğu ve bu değişkeni etkileyen bağımsız değişkenlerin araştırıldığı durumlarda tek değişkenli ve çok değişkenli cox regresyon analizi yapıldı. Grafiklerin çiziminde Kaplan-Meier sağkalım eğrilerinden faydalanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 333 olgunun yaş aralığı 29-84 olup yaş ortalaması 58,8±9,9, ortanca değeri 59'dur (Şekil 2).

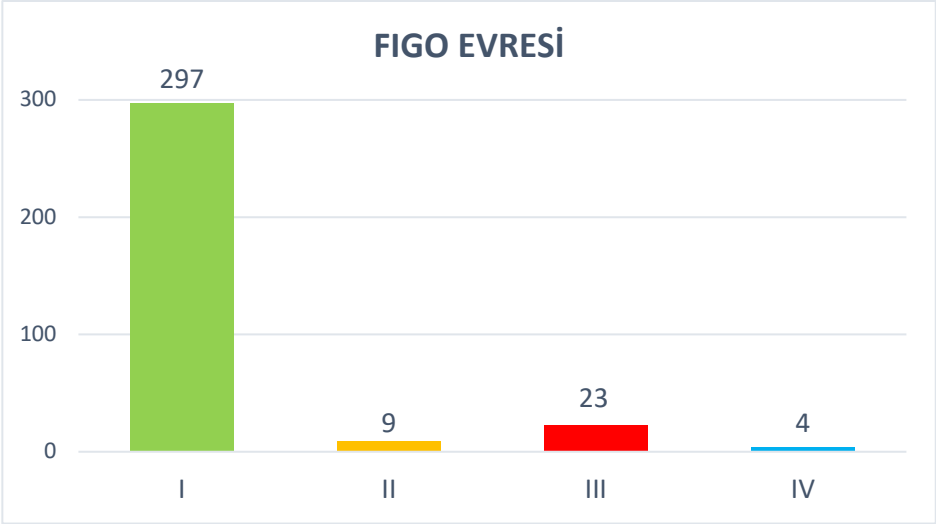


Şekil 2: Olguların Yaş Dağılımı



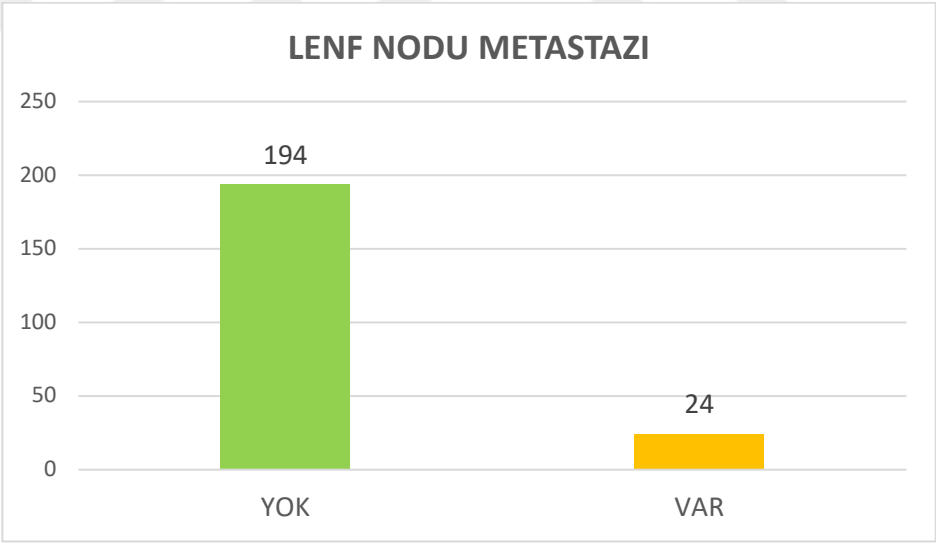
Şekil 3: Menopoz Durumu

Çalışmaya katılan hastaların 54'ü (%16) premenopozal, 279'u (%84) postmenopozal dönemdedir (Şekil 3).



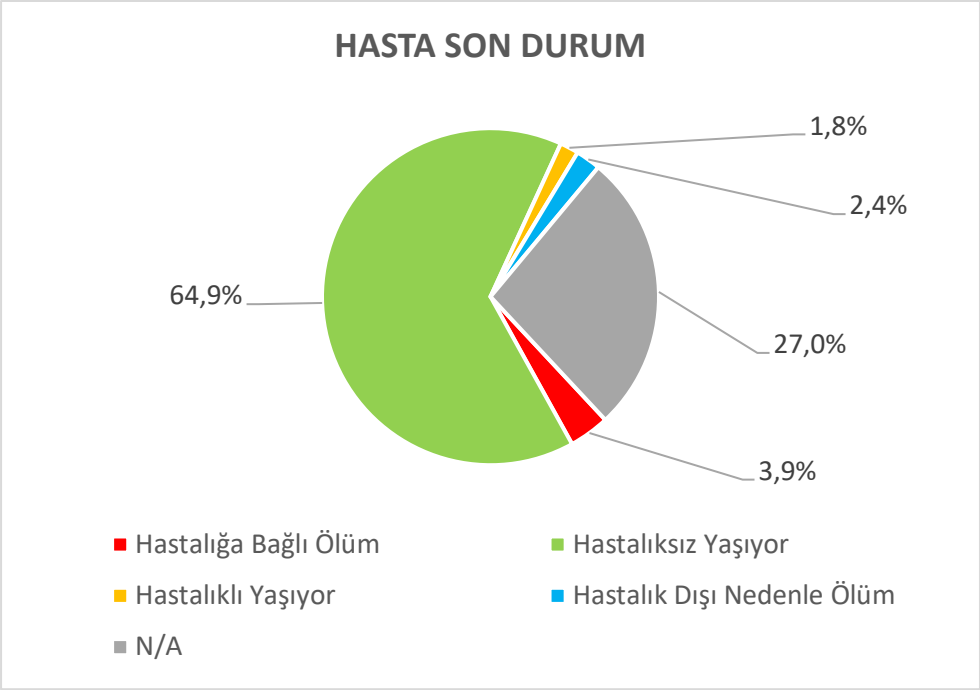
Şekil 4: FIGO Evre Dağılımı

Olguların 7'sinde total histerektomi, 1'inde total histerektomi ve unilateral salpingooferektomi, 325'inde ise total histerektomi ve bilateral salpingooferektomi yapılmıştır. Olguların 297'si (%89,2) FIGO evre I, 9'u (%2,7) FIGO evre II, 23'ü (%6,9) FIGO evre III, 4'ü (%1,2) FIGO evre IV olarak belirlenmiştir (Şekil 4).



Şekil 5: Lenf Nodu Metastazı Durumu

Rejyonel lenf nodu diseksiyonu yapılan 218 hastadan 24'ünde (%11) pelvik veya paraaortik LNM var iken 194 hastada (%89) yoktur (Şekil 5).

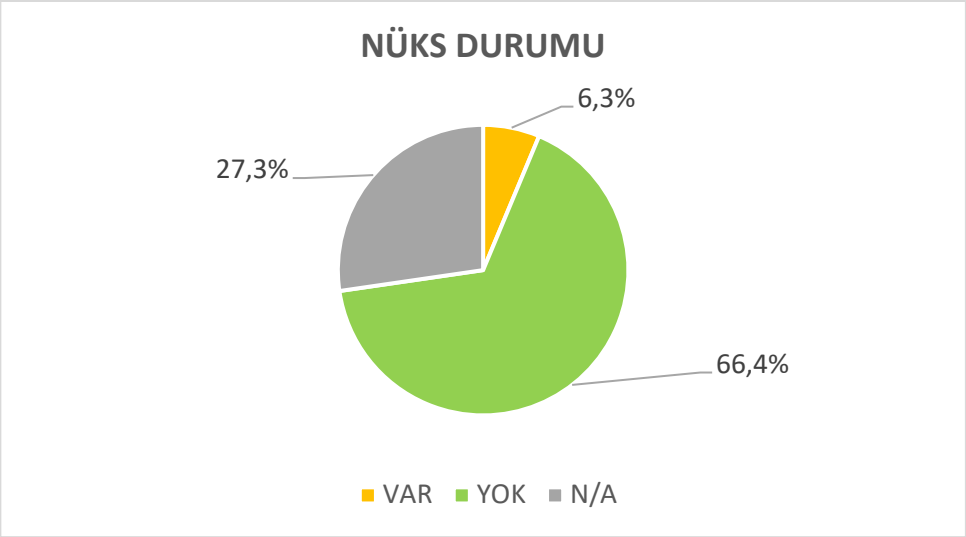


Şekil 6: Hasta Son Durum Dağılımı

Tablo 4: Hastaların Takip, Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım Süreleri

	Takip Süresi (ay)	**DFS (ay)**	**OS (ay)**
Aralık	1-186	1-186	1-186
Ortanca	37	36	37
Ortalama±SS	47,23±33,98	46,19±33,88	47,22±33,98
Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *OS* genel sağkalım, *SS* standart sapma			

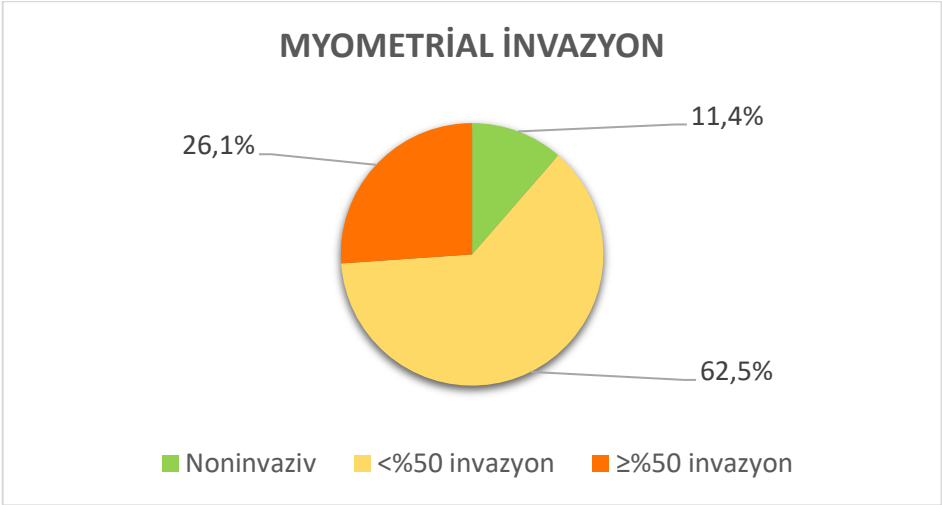
Takiplerinde 90 (%27) hastaya ulaşılamamış (N/A), 8 (%2,4) hasta hastalık dışı nedenlerle ölmüştür; ulaşılabilen hastaların ise 13'ü (%3,9) hastalığa bağlı ölmüştür; 216'sı (%64,9) hastalıksız, 6'sı (%1,8) hastalıklı yaşamaktadır (Şekil 6). Ulaşılabilen 288 hastanın ortalama takip süresi, DFS ve OS süreleri Tablo 4'te verilmiştir. Ortalama 47,23 ay takip süresi sonucunda ortalama DFS süresi 46,19±33,88 ay, ortalama OS süresi 47,22±33,98 ay olarak hesaplanmıştır.



Şekil 7: Hasta Nüks Durumu

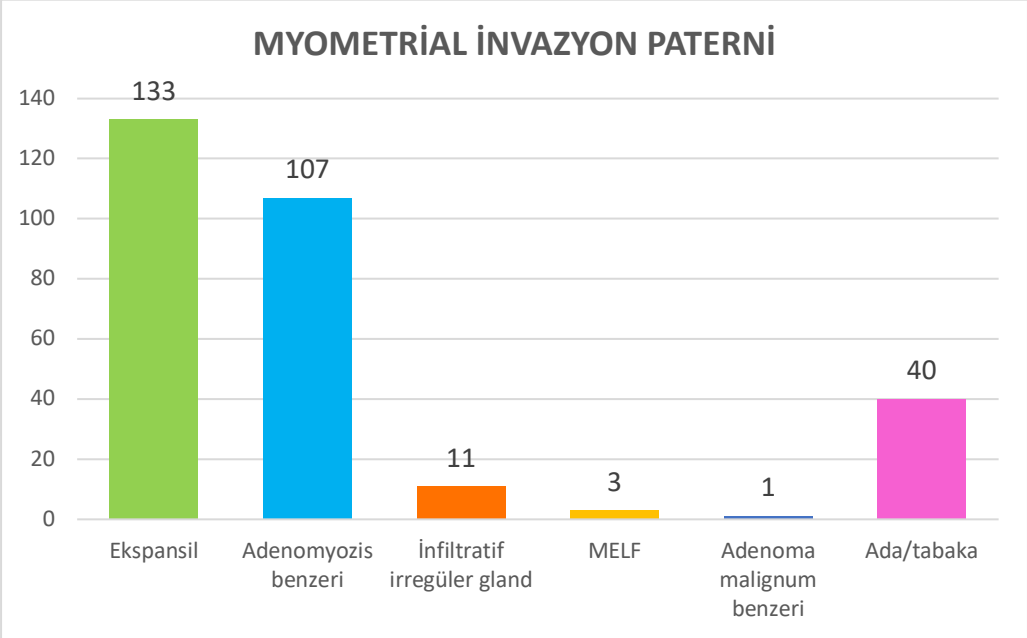
Hastaların 21'inde (%6,3) nüks var iken 221'inde (%66,4) yoktur. 91 (%27,3) hastada nüks durumu bilinmemektedir (N/A). Nüks durumu dağılımı Şekil 7'de gösterilmiştir. Nüks gelişen hastaların 5'i (%23,8) vajinal, 16'sı (%76,2) ekstravajinal nüks göstermiştir.

Çalışmaya dahil edilen 333 olguda tümör içeren lam sayısı ortalama 8±4 (değişim aralığı 1-30), myoinvaziv grupta myometriyal invazyon içeren lam sayısı ortalama 6±3,9 (değişim aralığı 1-30) olarak izlendi. Olguların 277'sinde (%83,2) tümör en geniş çapının santimetresi başına ≥1 (ort 3,2) blok örnekleme yapıldığı, 9 (%2,7) olguda bu oranın 1 altında (0,6-0,9) kaldığı görüldü; 47 (%14,1) olguda ise tümörün net boyutları bilinmediği için örnekleme oranı değerlendirilemedi.



Şekil 8: Myometriyal İnvazyon Dağılımı

Olguların 208'i (%62,5) <%50 myometriyal invazyon, 87'si (%26,1) ≥%50 myometriyal invazyon göstermektedir. 38 (%11,4) olgu ise noninvazivdir (Şekil 8).



Şekil 9: Baskın Myometriyal İnvazyon Paternlerinin Dağılımı

Myometriyal invazyon gösteren 295 olguda baskın invazyon paternlerinin dağılımı Şekil 9'da verilmiştir. Olguların 133'ünde (%45,1) ekspansil, 107'sinde (%36,3) AB, 11'inde (%3,7) İİG, 3'ünde (%1) MELF, 1'inde (%0,3) AMB ve 40'ında (%13,6) AT invazyon paterni baskın olarak izlenmiştir.

Tablo 5'te olguların diğer histopatolojik özelliklerinin dağılımına yer verilmiştir. Olguların 300'ü (%90,1) düşük derecelidir. 241 (%72,4) olguda LVSI izlenmezken 26 (%7,8) olguda fokal, 66 (%19,8) olguda yaygın LVSI izlenmiştir. 20 (%6) olguda servikal stromal tutulum, 10 (%3) olguda adneksiyel tutulum görülmüştür. 99 (%29,7) olguda skuamöz farklılaşma, 15 (%4,5) olguda müsinöz farklılaşma, 28 (%8,4) olguda villoglandüler yapı izlenmiştir.

Tablo 5: Olguların Diğer Histopatolojik Karakteristikleri

Parametre	**n (%)**
Tümör Çapı	
≤2cm	104 (%31,2)
>2cm	204 (%61,3)
N/A	25 (%7,5)
FIGO Derece (Üçlü sistem)	
G1	149 (%44,8)
G2	151 (%45,3)
G3	33 (%9,9)
Farklılaşma*	
Skuamöz	99 (%29,7)
Müsinöz	15 (%4,5)
Villoglandüler	28 (%8,4)
NOS	200 (%60,1)
LVSI	
Yok	241 (%72,4)
Fokal (<3)	26 (%7,8)
Yaygın (≥3)	66 (%19,8)
AUS Tutulumu	
Yok	154 (%46,3)
Yüzeyel	16 (%4,8)
Myoinvaziv	35 (%10,5)
N/A	128 (%38,4)
Servikal Stromal Tutulum	
Yok	313 (%94)
Var	20 (%6)
Uterin Serozal Tutulum	
Yok	331 (%99,4)
Var	2 (%0,6)
Adneksiyel Tutulum	
Yok	323 (%97)
Var	10 (%3)
BYS	
Yok	59 (%17,7)
Nondiagnostik	4 (%1,2)
Negatif	264 (%79,3)
Şüpheli	3 (%0,9)
Pozitif	3 (%0,9)
Kısaltmalar: *AUS* alt uterin segment, *BYS* batın yıkama sıvısı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *N/A* bilinmiyor * 8 adet olguda birden fazla farklılaşma izlendi.	

Tablo 6: Baskın İnvazyon Paternine Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı[θ]

Parametreler	Ekspansil	Adenomyozis Benzeri	İrregüler İnfiltratif Gland	Ada-tabaka	*P* değeri
Yaş (Yıl, ort ± SS)	57,29 ± 9,42	61,15 ± 9,21	56 ± 11,58	62,83 ± 8,38	0,00**
Menopoz Yok Var	 28 (%21,1) 105 (%78,9)	 8 (%7,5) 99 (%92,5)	 2 (%18,2) 9 (%81,8)	 2 (%5) 38 (%95)	0,01**
Tümör çapı[∂] (cm) ≤2 >2	 48 (%38,7) 76 (%61,3)	 26 (%26,5) 72 (%73,5)	 1 (%9,1) 10 (%90,9)	 2 (%5,1) 37 (%94,9)	0,00***
MI derinliği <%50 ≥%50	 123 (%92,5) 10 (%7,5)	 65 (%60,7) 42 (%39,3)	 6 (%54,5) 5 (%45,5)	 13 (%32,5) 27 (%67,5)	0,00***
FIGO Derece G1 G2 G3	 68 (%51,1) 63 (%47,4) 2 (%1,5)	 43 (%40,2) 63 (%58,9) 1 (%0,9)	 6 (%54,5) 5 (%45,5) -	 - 10 (%25) 30 (%75)	0,00***
FIGO 2'li Derece Düşük dereceli Yüksek dereceli	 131 (%98,5) 2 (%1,5)	 106 (%99,1) 1 (%0,9)	 11 (%100) -	 10 (%25) 30 (%75)	0,00***
LVSI Yok Var	 124 (%93,2) 9 (%6,8)	 62 (%57,9) 45 (%42,1)	 1 (%9,1) 10 (%90,9)	 13 (%32,5) 27 (%67,5)	0,00***
Servikal stromal tutulum Yok Var	 131 (%98,5) 2 (%1,5)	 97 (%90,7) 10 (%9,3)	 8 (%72,7) 3 (%27,3)	 35 (%87,5) 5 (%12,5)	0,00**
Adneksiyel tutulum Yok Var	 131 (%98,5) 2 (%1,5)	 102 (%95,3) 5 (%4,7)	 11 (%100) -	 37 (%92,5) 3 (%7,5)	0,22
Rejyonel LNM[∝] Yok Var	 77 (%96,3) 3 (%3,8)	 60 (%82,2) 13 (%17,8)	 9 (%90) 1 (%10)	 33 (%82,5) 7 (%17,5)	0,03*
Hasta son durumu[⊕] Sağlıklı Hastalıklı yaşıyor Hastalığa bağlı ölüm	 100 (%97,1) 1 (%1) 2 (%1,9)	 56 (%90,3) 2 (%3,2) 4 (%6,5)	 8 (%88,9) 1 (%11,1) -	 22 (%75,9) 2 (%6,9) 5 (%17,2)	0,01*
Nüks durumu[⊕] Yok Var	 102 (%96,2) 4 (%3,8)	 58 (%89,2) 7 (%10,8)	 7 (%77,8) 2 (%22,2)	 23 (%79,3) 6 (%20,7)	0,02*
DFS[⊕] (Ay, ort ± SS)	47, 80 ± 36,95	57,31 ± 38,22	32,56 ± 25,64	35,50 ± 29,54	0,01*
OS[⊕] (Ay, ort ± SS)	48,30 ± 36,81	60,33 ± 37,98	33,33 ± 25,28	35,29 ± 26,39	0,01**

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001

θ Az görülen MELF ve adenoma malignum benzeri paternler istatistiksel analize dahil edilmedi

∂ Tümör çapı bilgisi ulaşılabilen olgular

∝ Rejyonel lenf nodu diseksiyonu yapılan olgular

⊕ Takipte ulaşılabilen olgular

Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *LNM* lenf nodu metastazı, *MI* myometriyal invazyon, *OS* genel sağkalım

Tablo 6'da sık görülen baskın invazyon paternlerine göre klinik ve histopatolojik bulguların dağılımına yer verilmiştir:

- Baskın invazyon paterni EP olan hastalarda ($\bar{X}$=57,29; ss=9,42); AB olan hastalarda ($\bar{X}$=61,15; ss=9,21); İİG olan hastalarda ($\bar{X}$=56; ss=11,58) ve AT olan hastalarda ($\bar{X}$=62,83; ss=8,38) yaş ortalamaları istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01).
- Baskın invazyon paterni ile menopoz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,01). Baskın invazyon paterni EP olan hastaların %21,1'inde menopoz yok iken %78,9'unda vardır; AB olan hastaların %7,5'inde menopoz yok iken %92,5'inde vardır; İİG olan hastaların %18,2'sinde menopoz yok iken %81,8'inde vardır ve AT olan hastaların %5'inde menopoz yok iken %92'sinde vardır.
- Baskın invazyon paterni ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %38,7'sinde tümör çapı 2 cm ve altında iken %61,3'ünde 2 cm'den büyüktür; AB olan olguların %26,5'inde tümör çapı 2 cm ve altında iken %73,5'inde 2 cm'den büyüktür; İİG olan olguların %9,1'inde tümör çapı 2 cm ve altında iken %90,9'unda 2 cm'den büyüktür ve AT olan olguların %5,1'inde tümör çapı 2 cm ve altında iken %94,9'unda 2 cm'den büyüktür.
- Baskın invazyon paterni ile myometriyal invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %92,5'inde invazyon derinliği %50'den az iken %10'unda %50 ve üzerindedir; AB olan olguların %60,7'sinde invazyon derinliği %50'den az iken %39,3'ünde %50 ve üzerindedir; İİG olan olguların %54,5'inde invazyon derinliği %50'den az iken %45,5'inde %50 ve üzerindedir ve AT olan olguların %32,5'inde invazyon derinliği %50'den az iken %67,5'inde %50 ve üzerindedir.
- Baskın invazyon paterni ile FIGO derecesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %51,1'i G1, %47,4'ü G2 ve %1,5'i G3'tür; AB olan olguların %40,2'si G1, %58,9'u G2 ve %0,9'u G3'tür; İİG olan olguların %54,5'i G1, %45,5'i G2'dir ve AT olan olguların %25'i G2, %75'i G3'tür.

- Baskın patern durumu ile FIGO 2'li derece arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %98,5'i düşük dereceli iken %1,5'i yüksek derecelidir; AB olan olguların %99,1'i düşük dereceli iken %0,9'u yüksek derecelidir; İİG olan olguların %100'ü düşük derecelidir ve AT olan olguların %25'i düşük dereceli iken %75'i yüksek derecelidir.
- Baskın invazyon paterni ile LVSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %93,2'sinde LVSI yok iken %6,8'inde vardır; AB olan olguların %57,9'unda LVSI yok iken %42,1'inde vardır; İİG olan olguların %9,1'inde LVSI yok iken %90,9'unda vardır ve AT olan olguların %32,5'sinde LVSI yok iken %67,5'inde vardır.
- Baskın invazyon paterni ile servikal stromal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,01). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %98,5'inde servikal stromal tutulum yok iken %1,5'inde vardır; AB olan olguların %90,7'sinde servikal stromal tutulum yok iken %9,3'ünde vardır; İİG olan olguların %72,7'sinde servikal stromal tutulum yok iken %27,3'ünde vardır ve AT olan olguların %87,5'inde servikal stromal tutulum yok iken %12,5'inde vardır.
- Baskın invazyon paterni ile adneksiyel tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).
- Baskın invazyon paterni ile rejyonel LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Baskın invazyon paterni EP olan olguların %96,3'ünde LNM yok iken %3,8'inde vardır; AB olan olguların %82,2'sinde LNM yok iken %17,8'inde vardır; İİG olan olguların %90'nında LNM yok iken %10'unda vardır ve AT olan olguların %82,5'inde LNM yok iken %17,5'inde vardır.
- Baskın invazyon paterni ile hasta son durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Baskın invazyon paterni EP olan hastaların %97,1'i sağlıklı iken %1'i hastalıklı yaşamaktadır ve %1,9'u hastalığa bağlı ex olmuştur; AB olan hastaların %90,3'ü sağlıklı iken %3,2'si hastalıklı yaşamaktadır ve %6,5'i hastalığa bağlı ölmüştür; İİG olan hastaların %88,9'u sağlıklı iken %11,1'i hastalıklı yaşamaktadır ve AT olan hastaların %75,9'u sağlıklı iken %6,9'u hastalıklı yaşamaktadır ve %17,2'si hastalığa bağlı ölmüştür.
- Baskın invazyon paterni ile nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Baskın invazyon paterni EP olan hastaların %96,2'sinde nüks yok iken %3,8'inde vardır; AB olan hastaların %89,2'sinde nüks yok iken

%10,8'inde vardır; İİG olan hastaların %77,8'inde nüks yok iken %22,2'sinde vardır ve AT olan hastaların %79,3'ünde nüks yok iken %20,7'sinde vardır.

- Baskın invazyon paterni EP olan hastalarda ($\bar{X}$=47,80; ss=36,95); AB olan hastalarda ($\bar{X}$=57,31; ss=38,22); İİG olan hastalarda ($\bar{X}$=32,56; ss=25,64) ve AT olan hastalarda ($\bar{X}$=35,50; ss=29,54) DFS ortalamaları istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,05).
- Baskın invazyon paterni EP olan hastalarda ($\bar{X}$=48,30; ss=36,81); AB olan hastalarda ($\bar{X}$=60,33; ss=37,98); İİG olan hastalarda ($\bar{X}$=33,33; ss=25,28) ve AT olan hastalarda ($\bar{X}$=35,29; ss=26,39) OS ortalamaları istatistiksel anlamlı farklılık göstermektedir (p<0,01).

Tablo 7: Az Görülen Baskın İnvazyon Paternlerinde Klinik ve Histopatolojik Bulguların Olgulara Göre Dağılımı

	Paternler			
	MELF			Adenoma Malignum Benzeri
Olgu No	9	48	115	290
Yaş	77	57	65	66
Menopoz Durumu	Postmenopoz	Postmenopoz	Postmenopoz	Postmenopoz
Tümör çapı	>2cm	>2cm	>2cm	>2cm
FIGO Derece	G1	G2	G2	G2
MI	≥%50	<%50	≥%50	≥%50
LVSI	Var, fokal	Yok	Yok	Yok
FIGO Evre	IB	IA	IB	IB
Hasta Son Durumu	Hastalığa bağlı ölüm	N/A	N/A	Hastalıksız yaşıyor
Nüks	Var, ekstravajinal	N/A	N/A	Yok
Takip Süresi	69	-	-	20
DFS (ay)	65	-	-	20
OS (ay)	69	-	-	20
Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *MI* myometriyal invazyon, *N/A* bilinmiyor, *OS* genel sağkalım				

Çalışmamızda baskın invazyon paterni üç olguda MELF, bir olguda ise AMB şeklinde izlendi. Bu olguların klinikopatolojik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 8: Düşük Dereceli Myoinvaziv Olgularda MELF Patern Varlığına/Yokluğuna Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı

Parametreler	MELF (+) (n=81)	MELF (-) (n=181)	*P* değeri
Yaş (Yıl, ort ± SS)	58,64 ± 9,35	60,77 ± 9,55	0,09
Tümör çapı$^{\partial}$ (cm)			
≤2	12 (%15,4)	63 (%38)	0,00***
>2	66 (%84,6)	103 (%62)	
Farklılaşma$^{\xi}$			
Yok	34 (%42)	116 (%64,1)	
Skuamöz	37 (%45,8)	44 (%24,3)	0,00***
Villoglandüler	10 (%12,4)	16 (%8,8)	
Müsinöz	4 (%4,9)	10 (%5,5)	
MI derinliği			
<%50	33 (%40,7)	161 (%89)	0,00***
≥%50	48 (%59,3)	20 (%11)	
LVSI			
Yok	28 (%34,6)	162 (%89,5)	0,00***
Var	53 (%65,4)	19 (%10,5)	
LVSI yaygınlığı			
Yok	28 (%34,6)	162 (%89,5)	0,00***
Fokal	15 (%18,5)	7 (%3,9)	
Yaygın	38 (%46,9)	12 (%6,6)	
Servikal stromal tutulum			
Yok	69 (%85,2)	176 (%97,2)	0,00***
Var	12 (%14,8)	5 (%2,8)	
Adneksiyel tutulum			
Yok	75 (%92,6)	180 (%99,4)	0,00**
Var	6 (%7,4)	1 (%0,6)	
Rejyonel LNM$^{\propto}$			
Yok	50 (%75,8)	104 (%97,2)	0,00***
Var	16 (%24,2)	3 (%2,8)	
Hasta son durumu$^{\oplus}$			
Sağlıklı	47 (%88,7)	122 (%95,3)	0,11
Hastalıklı yaşıyor	3 (%5,7)	1 (%0,8)	
Hastalığa bağlı ölüm	3 (%5,7)	5 (%3,9)	
Nüks durumu$^{\oplus}$			
Yok	47 (%85,5)	125 (%94,7)	0,04*, [a]
Var	8 (%14,5)	7 (%5,3)	
DFS$^{\oplus}$ (Ay, ort ± SS)	43,91 ± 35,30	52,88 ± 37,71	0,10
OS$^{\oplus}$ (Ay, ort ± SS)	45,05 ± 33,19	53,88 ± 38,14	0,13

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; [a]Fisher's Exact Test

∂ Tümör çapı bilgisine ulaşılabilen olgular

ξ Bazı tümörlerde birden fazla farklılaşma izlendi.

$\propto$ Rejyonel lenf nodu diseksiyonu yapılan olgular

$\oplus$ Takipte ulaşılabilen olgular

Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *MI* myometriyal invazyon, *LNM* lenf nodu metastazı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *OS* genel sağkalım

Myometriyal invazyon gösteren 295 olgu baskın invazyon paterninden bağımsız olarak, herhangi bir oranda MELF tipi invazyon içerip içermemesine göre incelendiğinde 81 (%27,5) olguda MELF tipi invazyon izlenirken 214 (%72,5) olguda izlenmedi. MELF pozitif vakaların tamamının düşük dereceli olduğu görüldü. Düşük dereceli myoinvaziv olgularda MELF pozitif ve MELF negatif olma durumuna göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımına Tablo 8'de yer verilmiştir:

- MELF pozitif olan olgularda ($\bar{X}$=58,64; ss=9,35) ve MELF negatif olan olgularda ($\bar{X}$=60,77; ss=9,55) yaş ortalamaları istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).
- MELF varlığı ile tümör çapı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %15,4'ünde tümör çapı ≤2 cm iken %84,6'sında >2cm'dir, MELF negatif olguların %38'inde tümör çapı ≤2 cm iken %62'sinde >2cm'dir.
- MELF varlığı ile farklılaşma arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %42'sinde farklılaşma yok iken %45,7'sinde skuamöz farklılaşma, %12,3'ünde villoglandüler yapı ve %4,9'unda müsinöz farklılaşma vardır; MELF negatif olguların %64,1'inde farklılaşma yok iken %24,3'ünde skuamöz farklılaşma, %8,8'inde villoglandüler yapı ve %5,5'inde müsinöz farklılaşma vardır.
- MELF varlığı ile myometriyal invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %40,7'sinde invazyon derinliği <%50 iken %59,3'ünde ≥%50'dir, MELF negatif olguların %89'unda invazyon derinliği <%50 iken %11'inde ≥%50'dir.
- MELF varlığı ile LVSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %34,6'sında LVSI yok iken %65,4'ünde vardır, MELF negatif olguların %89,5'inde LVSI yok iken %10,5'inde vardır.
- MELF varlığı ile LVSI yaygınlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %34,6'sında LVSI yok iken %18,5'inde fokal, %46,9'unda ise yaygındır; MELF negatif olguların %89,5'inde LVSI yok iken %3,9'unda fokal, %6,6'sında ise yaygındır.
- MELF varlığı ile servikal stromal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %85,2'sinde servikal stromal

tutulum yok iken %14,8'inde vardır, MELF negatif olguların %97,2'sinde servikal stromal tutulum yok iken %2,8'inde vardır.

- MELF varlığı ile adneksiyel tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,01). MELF pozitif olguların %92,6'sında adneksiyel tutulum yok iken %7,4'ünde vardır, MELF negatif olguların %99,4'ünde adneksiyel tutulum yok iken %0,6'sında vardır.
- MELF varlığı ile rejyonel LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). MELF pozitif olguların %75,8'inde LNM yok iken %24,2'sinde vardır, MELF negatif olguların %97,2'sinde LNM yok iken %2,8'inde vardır.
- MELF varlığı ile hasta son durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).
- MELF varlığı ile nüks durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). MELF pozitif olguların %85,5'inde nüks yok iken %14,5'inde vardır, MELF negatif olguların %94,7'sinde nüks yok iken %5,3'ünde vardır.
- MELF varlığı ile DFS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).
- MELF varlığı ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 9: MELF Pozitif Olgularda MELF Patern Yerleşimi, Fibromiksoid Stromal Yanıt ve Akut İnflamatuar Hücre Varlığına Göre LVSI Durumu

Parametreler	LVSI (-)	LVSI (+)	*P* değeri
MELF yerleşimi			
Derin invaziv sınır	19 (%67,9)	24 (%45,3)	0,05
Rastgele	9 (%32,1)	29 (%54,7)	
Fibromiksoid stroma			
Yok	14 (%50)	23 (%43,4)	0,57
Var	14 (%50)	30 (%56,6)	
Akut inflamatuar hücre			
Yok	5 (%17,9)	10 (%18,9)	0,91
Var	23 (%82,1)	43(%81,1)	
Kısaltmalar: *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu			

MELF pozitif olgularda MELF patern yerleşimi, eşlik eden fibromiksoid stromal yanıt ve akut inflamatuar hücre varlığına göre LVSI durumu Tablo 9'da verilmiştir. MELF paternin derin invaziv sınırda veya myometrium içerisinde rastgele yerleşimi ile LVSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p=0,05). MELF

paterne eşlik eden fibromiksoid stromal yanıt varlığı ile LVSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05). MELF paterne eşlik eden akut inflamatuar hücre varlığı ile LVSI durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).

Tablo 10: MELF Patern İçeren Lam Sayısının LVSI ve Lenf Nodu Tutulumuna Etkisinde Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	LVSI			LNM		
	OR	%95 GA	P	OR	%95 GA	P
MELF İçeren Cam Sayısı	1,69	[1,43; 1,99]	0,00*	1,30	[1,16; 1,47]	0,00*
*p<0,001 Kısaltmalar: *GA* güven aralığı, *LNM* lenf nodu metastazı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu						

MELF pozitif 81 olguda MELF patern içeren lam sayısı ort 4±3,1 (1-12) şeklinde izlendi. Tablo 10'da yer alan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre MELF içeren lam sayısı, LVSI olma durumunun belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir değişkendir (p<0,001). MELF içeren lam sayısının artması LVSI olma durumunu 1,69 kat artırmaktadır. MELF içeren lam sayısı, LNM olması durumunun belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir değişkendir (p<0,001). MELF içeren lam sayısının artması LNM olma durumunu 1,30 kat artırmaktadır.

Tablo 11: Düşük Dereceli Myoinvaziv Olgularda Tümör Tomurcuklanması Varlığına/Yokluğuna Göre Klinik ve Histopatolojik Bulguların Dağılımı

Parametreler	Tomurcuklanma (+) (n=23)	Tomurcuklanma (-) (n=239)	*P* değeri
MI derinliği			
<%50	6 (%26,1)	188 (%78,7)	0,00***
≥%50	17 (%73,9)	51 (%21,3)	
LVSI			
Yok	3 (%13)	187 (%78,2)	0,00***
Var	20 (%87)	52 (%21,8)	
Servikal stromal tutulum			
Yok	18 (%78,3)	227 (%95)	0,00**, [a]
Var	5 (%21,7)	12 (%5)	
Adneksiyel tutulum			
Yok	21 (%91,3)	234 (%97,9)	0,12[a]
Var	2 (%8,7)	5 (%2,1)	
Rejyonel LNM∝			
Yok	17 (73,9)	137 (91,3)	0,02*, [a]
Var	6 (26,1)	13 (8,7)	
Hasta son durum⊕			
Sağlıklı	15 (%93,8)	154 (%93,4)	0,04*
Hastalıklı yaşıyor	-	4 (%2,4)	
Hastalığa bağlı ölüm	1 (%6,2)	7 (%4,2)	

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001; [a]Fisher's Exact Test
∝ Rejyonel lenf nodu diseksiyonu yapılan olgular
⊕ Takipte ulaşılabilen olgular
Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *LNM* lenf nodu metastazı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *MI* myometriyal invazyon, *OS* genel sağkalım

Myometriyal invazyon gösteren olgular baskın invazyon paterninden bağımsız olarak, tümör tomurcuklanması içerip içermemesine göre incelendiğinde 35 (%11,9) olguda tümör tomurcuklanması izlenirken 260 (%88,1) olguda izlenmemeiştir. Tablo 11'de düşük dereceli myoinvaziv olgularda tümör tomurcuklanması durumuna göre klinikopatolojik özelliklerin dağılımı verilmiştir:

- Tomurcuklanma durumu ile myometriyal invazyon derinliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Tomurcuklanma olan olguların %26,1'inde invazyon derinliği %50'den az iken %73,9'unda %50 ve üzerindedir, tomurcuklanma olmayan olguların %78,7'sinde invazyon derinliği %50'den az iken %21,3'ünde %50 ve üzerindedir.
- Tomurcuklanma durumu ile LVSI arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,001). Tomurcuklanma olan olguların %13'ünde LVSI yok iken

%87'sinde vardır, tomurcuklanma olmayan olguların %78,2'sinde LVSI yok iken %21,8'inde vardır.

- Tomurcuklanma durumu ile servikal stromal tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,01). Tomurcuklanma olan olguların %78,3'ünde servikal stromal tutulum yok iken %21,7'sinde vardır, tomurcuklanma olmayan olguların %95'inde servikal stromal tutulum yok iken %5'inde vardır.
- Tomurcuklanma durumu ile adneksiyel tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur (p>0,05).
- Tomurcuklanma durumu ile LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Tomurcuklanma olan olguların %73,9'unda LNM yok iken %26,1'inde vardır, tomurcuklanma olmayan olguların %91,3'ünde LNM yok iken %8,7'sinde vardır.
- Tomurcuklanma durumu ile hasta son durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardır (p<0,05). Tomurcuklanma olan olguların %93,8'i sağlıklı iken %6,3'ü hastalığa bağlı ölmüştür, tomurcuklanma olmayan olguların %93,3'ü sağlıklı iken %2,4'ü hastalıklı yaşamaktadır ve %4,2'si hastalığa bağlı ölmüştür.

Tablo 12: Myoinvaziv Olgularda MELF ve Tümör Tomurcuklanması Dağılımı

	MELF (+)	MELF (-)	TOPLAM
Tomurcuklanma (+)	20	15	35
Tomurcuklanma (-)	61	199	260
TOPLAM	81	214	295

Tablo 13: MELF Patern Varlığının Tomurcuklanma Varlığına Etkisinde Lojistik Regresyon Analizi

Değişken	OR	%95 GA	P
MELF	4,35	[2,10; 9,01]	0,00*
Kısaltmalar: *GA* güven aralığı			

MELF pozitif 81 olgunun 20'sinde (%24,7) tümör tomurcuklanması izlenirken 61'inde (%75,3) izlenmemiştir. Tümör tomurcuklanması izlenen 35 olgunun 20'si

(%57,15) MELF pozitifken 15'i (%42,85) MELF negatiftir (Tablo12). Tablo 13'te yer alan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre MELF patern varlığı, tomurcuklanma durumunun belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir değişkendir (p<0,001). MELF patern olma durumu olmama durumuna göre tomurcuklanmanın olma durumunu 4,35 kat artırmaktadır.

Tablo 14: Lenf Nodu Metastazı İçin Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Analiz

	Tek Değişkenli Analiz			Çok Değişkenli analiz		
Değişkenler	OR	%95 GA	*P*	OR	%95 GA	*P*
Menopoz	0,94	[0,26; 3,41]	0,93	0,34	[0,06; 1,92]	0,22
Tümör çapı	2,60	[0,58; 11,59]	0,21	0,66	[0,07; 6,02]	0,71
MI derinliği	8,33	[2,96; 23,43]	0,00***	3,14	[0,80; 12,29]	0,10
LVSI yaygınlığı yok vs fokal yok vs yaygın	 16,24 74,31	 [1,40; 188,66] [9,69; 569,95]	 0,03* 0,00***	 4,71 23,36	 [0,29; 77,20] [2,48; 220,43]	 0,28 0,01**
Servikal stromal tutulum	11,04	[3,89; 31,33]	0,00***	3,60	[0,90; 14,47]	0,07
Adneksiyel tutulum	26,22	[6,21; 110,72]	0,00***	6,93	[1,14; 42,08]	0,04*
MELF	5,28	[2,13; 13,10]	0,00***	1,54	[0,47; 4,97]	0,48
Tomurcuklanma	3,60	[1,43; 0,08]	0,01**	0,95	[0,27; 3,38]	0,93
*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 Kısaltmalar: *GA* güven aralığı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *MI* myometriyal invazyon						

Tablo 14'te yer alan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre myometriyal invazyon derinliği (p<0,001); LVSI yaygınlığı (p<0,05); servikal stromal tutulum (p<0,001); adneksiyel tutulum (p<0,001); MELF varlığı (p<0,001) ve tomurcuklanma durumu lenf nodu tutulumu gruplaması için istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici değişkenlerdendir. Yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre LVSI yaygınlığı (p<0,01) ve adneksiyel tutulum (p<0,05) değişkenleri lenf nodu tutulum durumunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı etki yaratmaktadır. LVSI yaygın olması durumu LVSI olmamasına göre LNM olması durumunu 23,36 kat artırmaktadır. Adneksiyel tutulumun olması durumu olmamasına göre LNM olması durumunu 6,93 kat artırmaktadır.

Tablo 15: Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Tek Değişkenli Analiz

	DFS			OS		
Değişkenler	HR	%95 GA	*P*	HR	%95 GA	*P*
Menopoz	1,36	[0,95; 1,96]	0,10	1,32	[0,92; 1,90]	0,14
Tümör çapı	1,01	[0,76; 1,35]	0,94	0,98	[0,74; 1,31]	0,90
MI derinliği	1,03	[0,74; 1,42]	0,88	1,02	[0,74; 1,41]	0,90
LVSI yaygınlığı						
yok vs fokal	0,69	[0,42; 1,13]	0,14	0,70	[0,43; 1,14]	0,15
yok vs yaygın	1,24	[0,87; 1,77]	0,24	1,23	[0,86; 1,75]	0,26
Servikal stromal tutulum	1,23	[0,68; 2,20]	0,50	1,19	[0,67; 2,14]	0,55
Adneksiyel tutulum	1,71	[0,76; 3,87]	0,20	1,60	[0,71; 3,62]	0,26
MELF	1,32	[0,95; 1,82]	0,10	1,33	[0,96; 1,84]	0,09
Tomurcuklanma	1,03	[0,66; 1,60]	0,91	1,02	[0,65; 1,59]	0,93
Rejyonel LNM	2,02	[1,08; 3,76]	0,03*	1,94	[1,04; 3,60]	0,04*

*p<0,05
Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *GA* güven aralığı, *LNM* lenf nodu metastazı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *MI* myometriyal invazyon, *OS* genel sağkalım

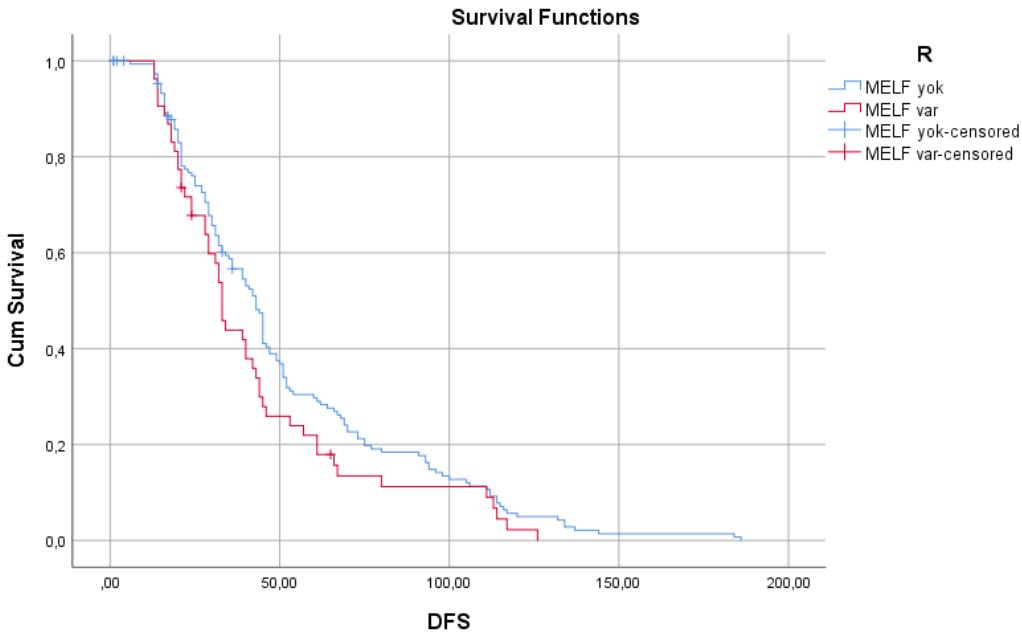
Tablo 15'te yer alan tek değişkenli cox regresyon analizi sonuçlarına göre rejyonel LNM DFS ve OS sürelerini istatistiksel olarak anlamlı derecede etkileyen değişkendir (p<0,05).

Tablo 16: Hastalıksız Sağkalım ve Genel Sağkalım için Çok Değişkenli Analiz

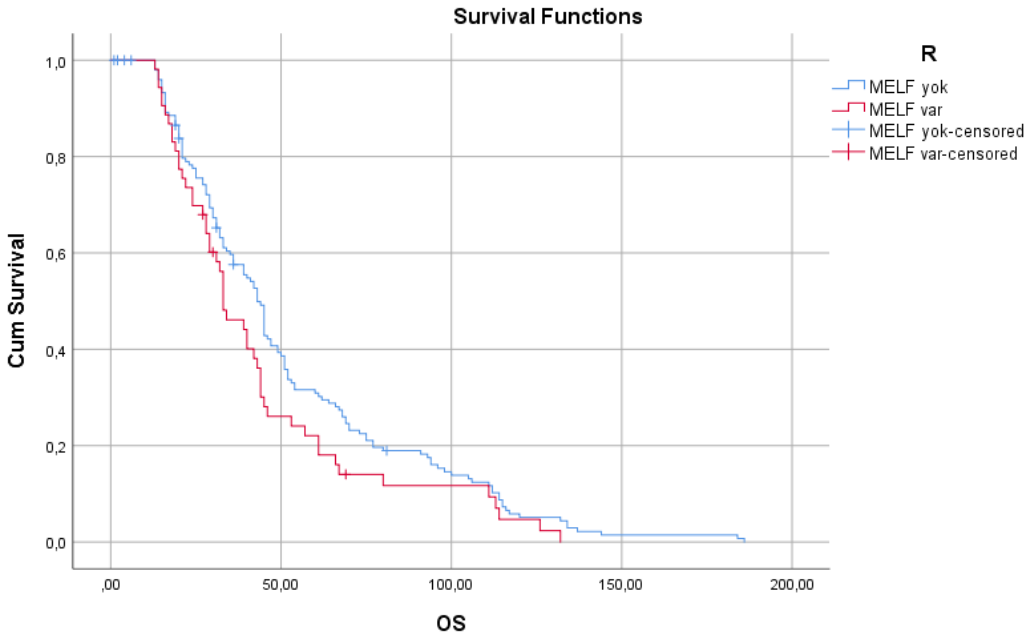
	DFS			OS		
Değişkenler	HR	%95 GA	*P*	HR	%95 GA	*P*
Menopoz	1,05	[057; 1,93]	0,87	1,01	[055; 1,83]	0,99
Tümör çapı	0,98	[0,61; 1,58]	0,93	0,94	[0,58; 1,51]	0,78
MI derinliği	0,61	[0,37; 1,00]	0,05	0,62	[0,38; 1,02]	0,06
LVSI yaygınlığı						
yok vs fokal	0,78	[0,40; 1,53]	0,47	0,79	[0,40; 1,55]	0,49
yok vs yaygın	1,10	[0,61; 1,97]	0,75	1,08	[0,60; 1,95]	0,79
Servikal stromal tutulum	0,83	[0,42; 1,64]	0,59	0,78	[0,39; 1,56]	0,49
Adneksiyel tutulum	1,12	[0,43; 2,86]	0,82	0,98	[0,38; 2,54]	0,97
MELF	1,75	[1,11; 2,77]	0,02*	1,78	[1,13; 2,83]	0,01*
Tomurcuklanma	0,91	[0,52; 1,61]	0,75	0,94	[0,53; 1,65]	0,82
Rejyonel LNM	2,52	[1,12; 5,64]	0,03*	2,48	[1,10; 5,61]	0,03*

*p<0,05
Kısaltmalar: *DFS* hastalıksız sağkalım, *GA* güven aralığı, *LNM* lenf nodu metastazı, *LVSI* lenfovasküler alan invazyonu, *MI* myometriyal invazyon, *OS* genel sağkalım

Tablo 16'da yer alan çok değişkenli cox regresyon analizi sonuçlarına göre MELF varlığı ($p<0,05$) ve LNM ($p<0,05$) değişkenleri DFS süresini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı etki yaratmaktadır. MELF olmaması durumu olması durumuna göre 1,75 kat ve LNM olmaması durumu olması durumuna göre 2,52 kat DFS süresini artırmaktadır. MELF varlığı ($p<0,05$) ve LNM ($p<0,05$) değişkenleri OS süresini belirlemede istatistiksel olarak anlamlı etki yaratmaktadır. MELF olmaması durumu olması durumuna göre 1,78 kat ve LNM olmaması durumu olması durumuna göre 2,48 kat OS süresini artırmaktadır. MELF patern durumuna göre hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım eğrileri Şekil 10 ve Şekil 11'de verilmiştir.



Şekil 10: MELF Patern Durumuna göre Hastalıksız Sağkalım Eğrileri



Şekil 11: MELF Patern Durumuna Göre Genel Sağkalım Eğrileri

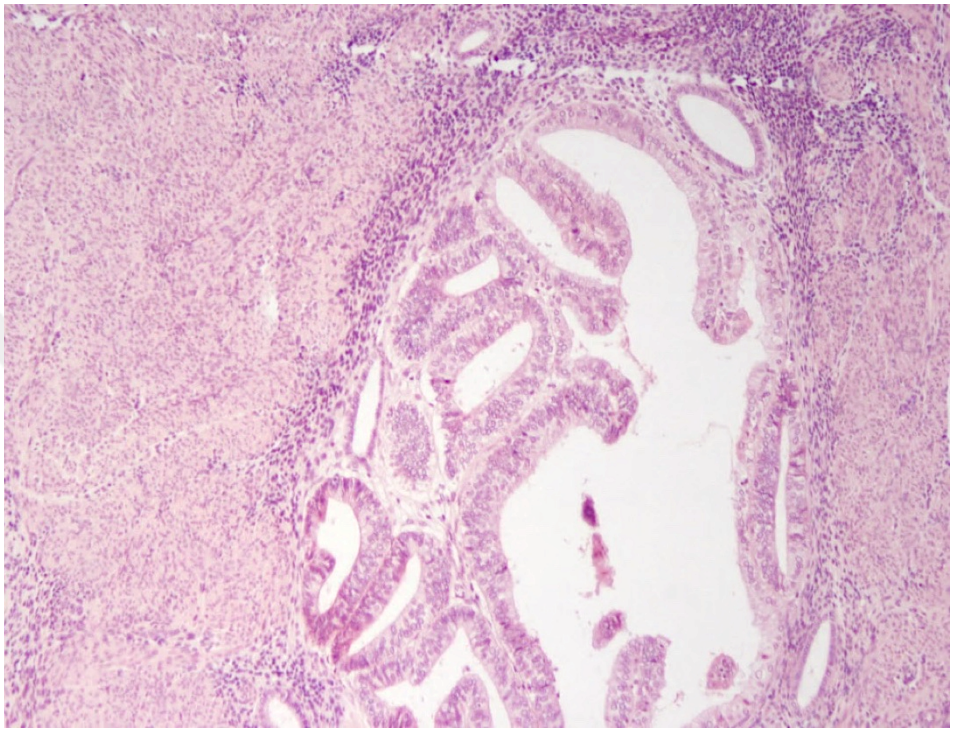
Preopreatif MRG dijital kayıtlarına ulaşılabilen 119 olguda myometriyal invazyon derinliği radyolojik olarak yeniden değerlendirildiğinde, MELF patern içeren grupta (n=31) patoloji-radyoloji uyumu %71 iken MELF patern içermeyen grupta (n=88) patoloji-radyoloji uyumu %72,7 olarak bulundu. Tablo 17'de yer alan tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre MELF varlığı, patoloji ve radyoloji uyumunun belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir değişken değildir (p>0,05).

Tablo 17: MELF Patern Varlığının Patoloji-Radyoloji Uyumunu Belirlemesinde Lojistik Regresyon Analizi

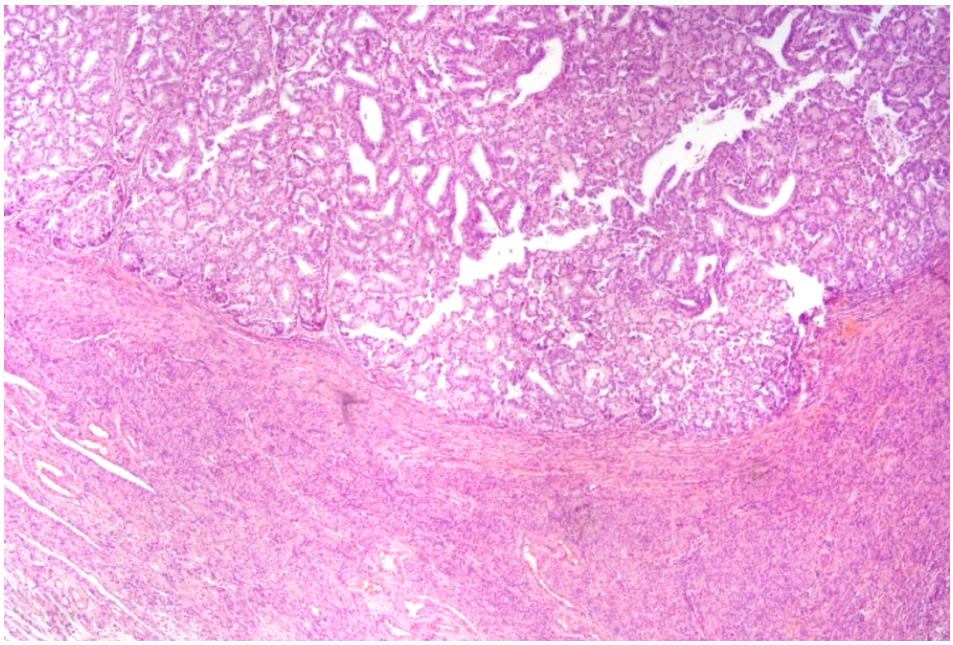
Değişken	OR	%95 GA	P
MELF	1,03	[0,42; 2,53]	0,94
Kısaltmalar: *GA* güven aralığı			

5. RESİMLER

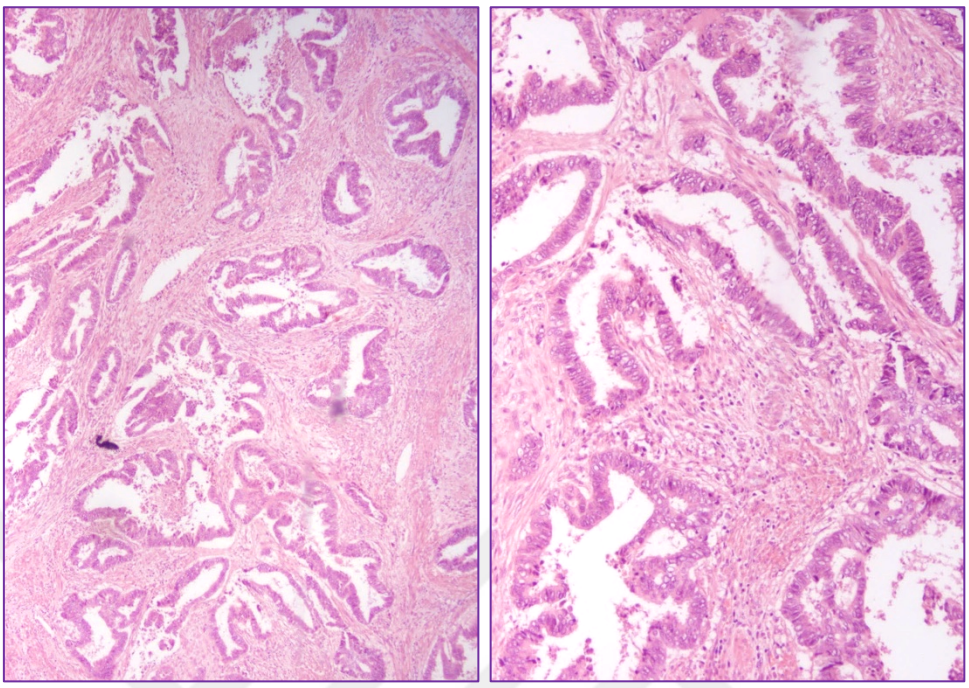
Bu bölümde myometriyal invazyon paternleri ve tümör tomurcuklanması gösterilmiştir.



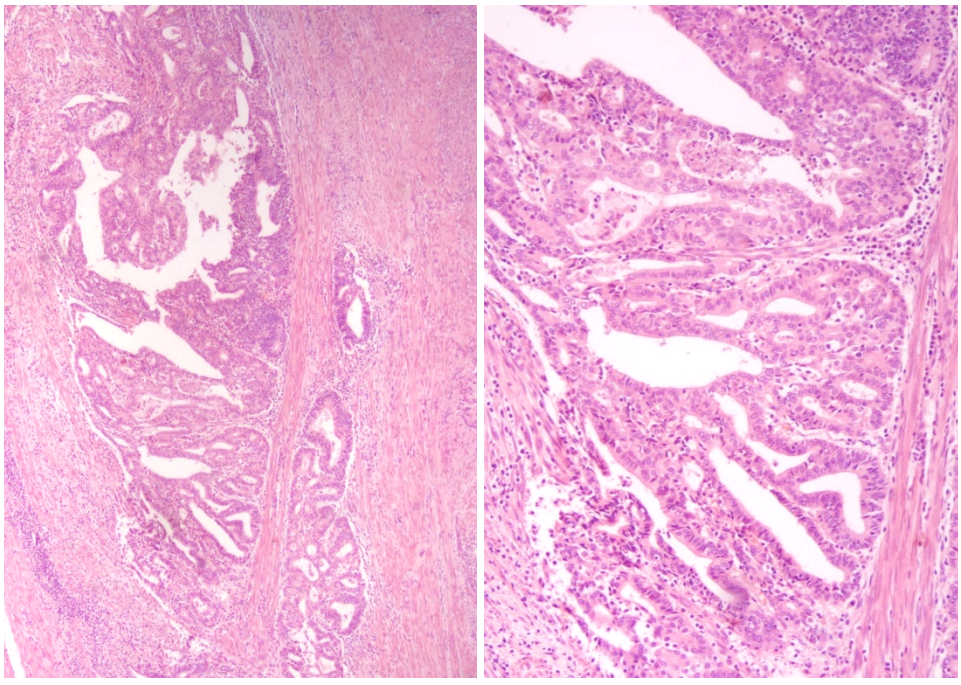
Resim 1: Adenomyozis odağında tümör tutulumu (H&E; x100)



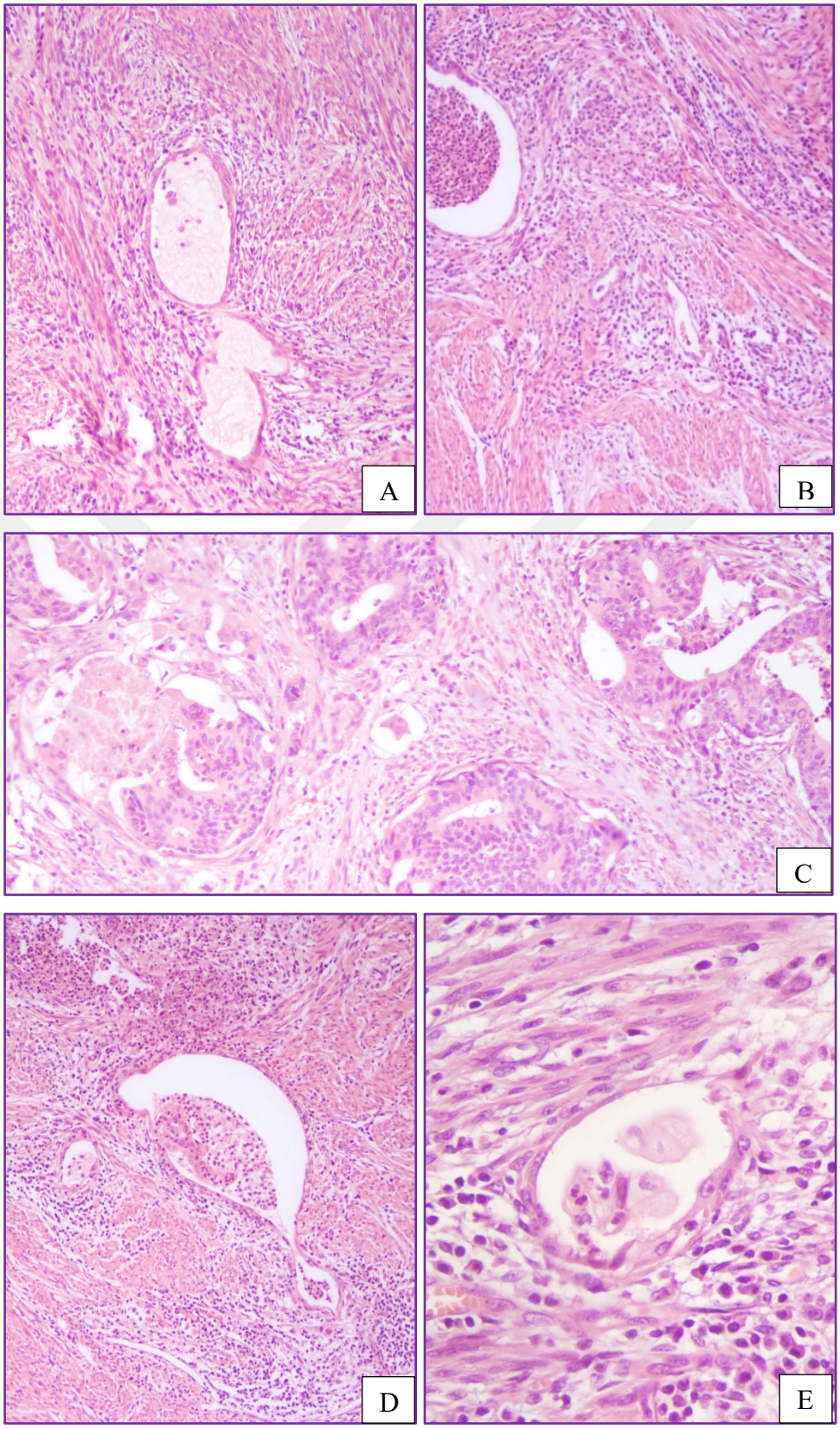
Resim 2: Ekspansil invazyon paterni (H&E; x40)



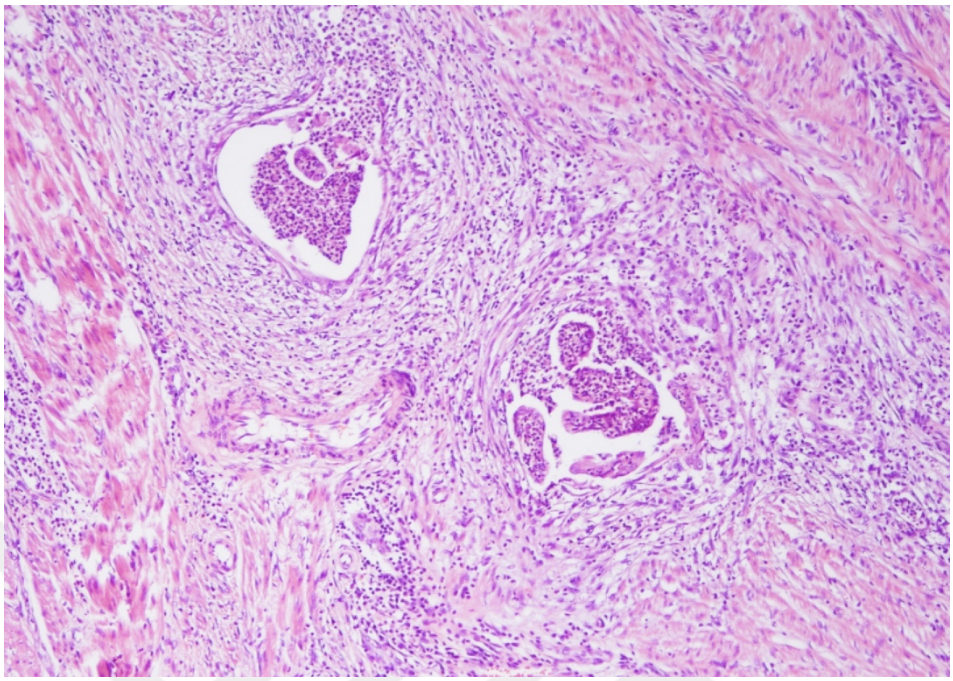
Resim 3: İnfiltratif irregüler gland paterni (H&E; X40, X100)



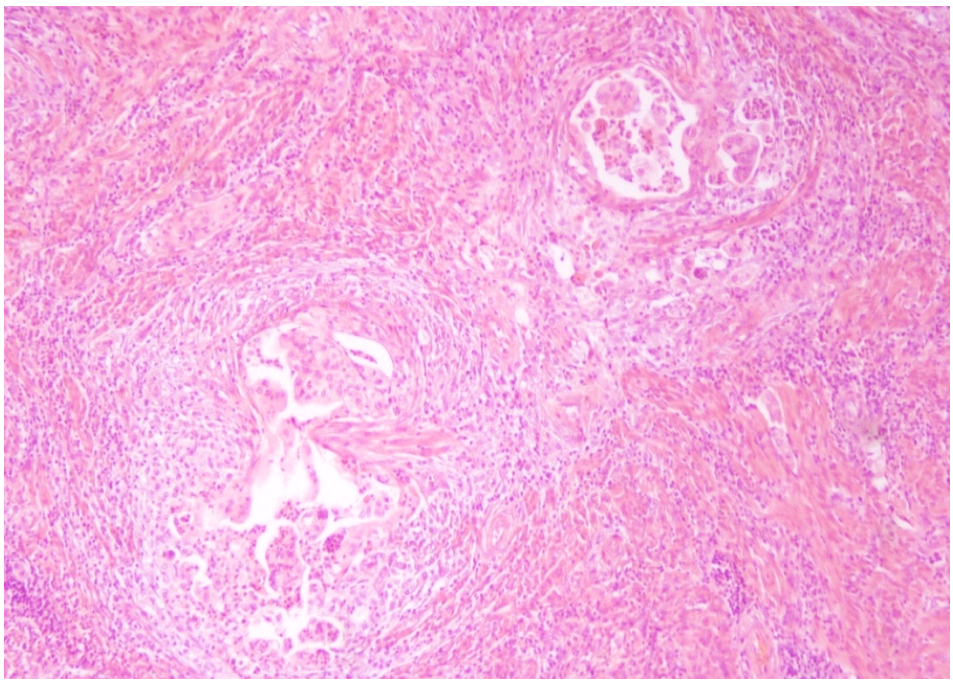
Resim 4: Adenomyozis benzeri invazyon paterni (H&E; X40, X100)



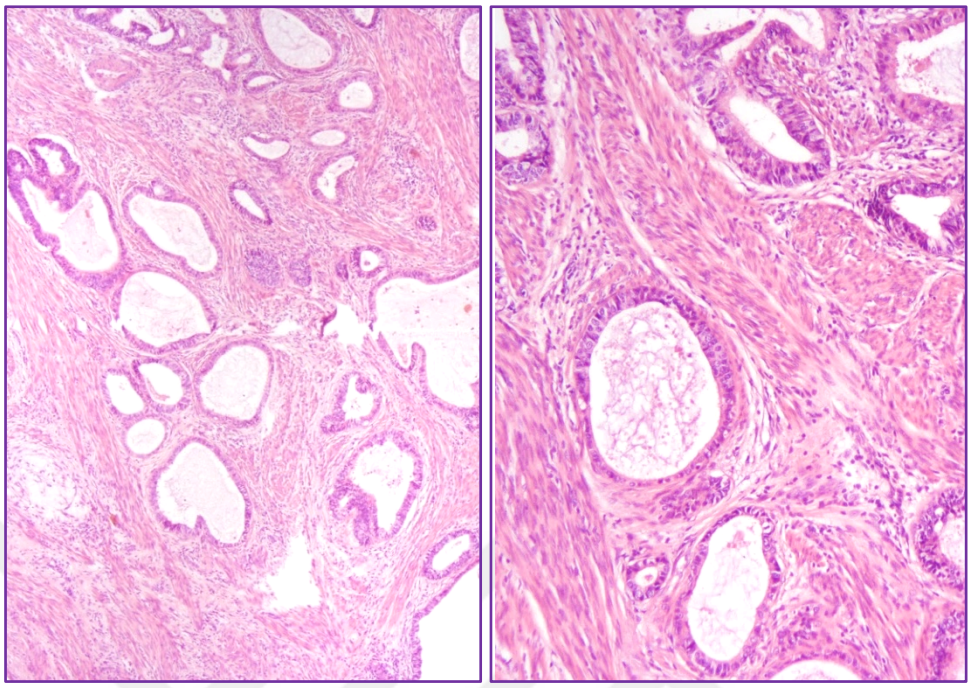
Resim 5: MELF invazyon paterni. Mikrokist, H&E; x100 (A). Elonge yapı, H&E; x100 (B). Fragmante yapı, H&E; x200 (C). MELF ve akut inflamatuar hücreler; H&E; x100 (D). Gland içine dökülmüş hücreler, H&E; x400 (E).



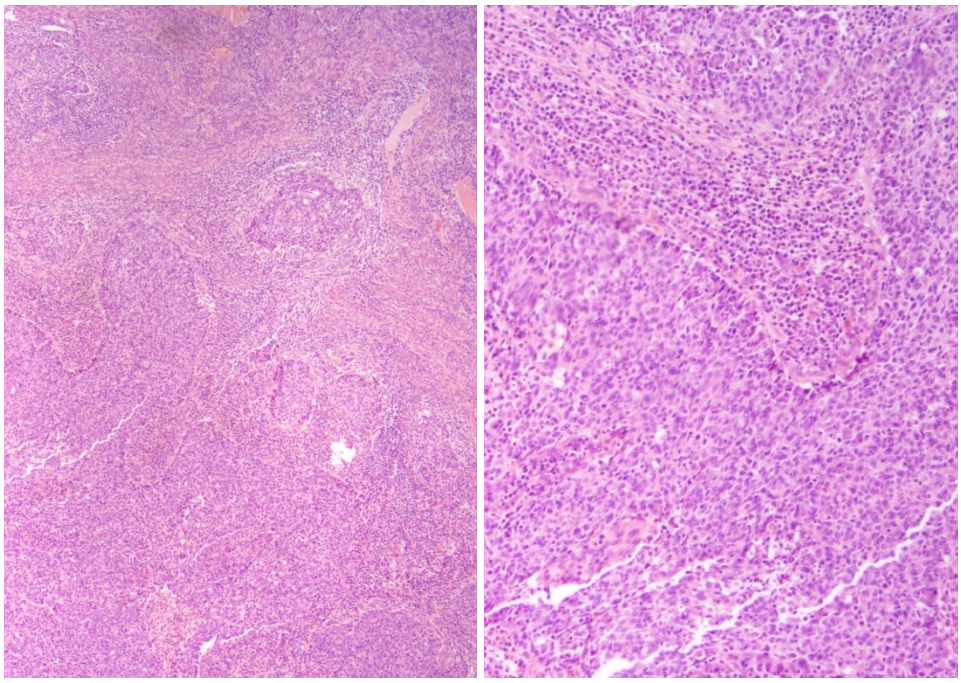
Resim 6: MELF invazyon paterni, eşlik eden fibromiksoid stroma ve akut inflamatuar hücreler (H&E; X100)



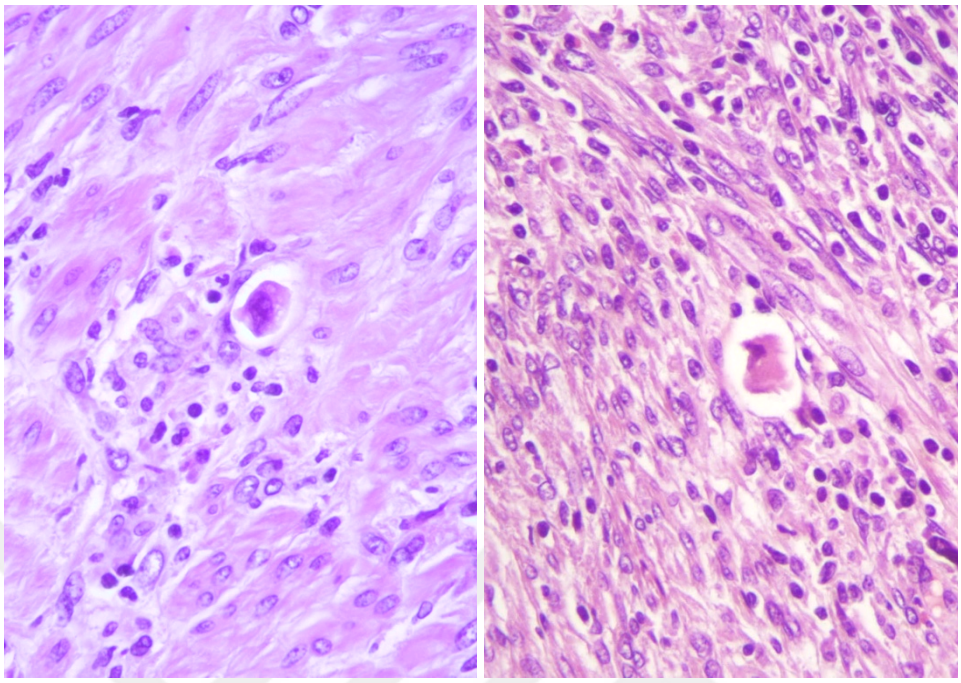
Resim 7: MELF invazyon paterni ve eşlik eden fibromiksoid stroma (H&E; X100)



Resim 8: Adenoma malignum benzeri invazyon paterni (H&E; X40, X100)



Resim 9: Ada/tabaka şeklinde invazyon paterni (H&E; X40, X100)



Resim 10: Tümör tomurcuklanması (H&E; X400)

6. TARTIŞMA

Uterin korpus kanserleri GLOBOCAN 2020 verilerine göre kadınlarda görülen kanserler arasında altıncı sırada gelmekte olup bunların Avrupa'da %80'ini, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise %90'dan fazlasını endometriyal kanserler temsil etmektedir (1,29). Endometriyal karsinomlar çoğunlukla endometrioid tiptedir, sıklıkla anormal uterin kanama ile erken evrede tanı alır ve nispeten daha iyi klinik gidiş gösterir (5). Bununla birlikte kadınlarda kansere bağlı ölümler sıralamasında 13. sırada gelmektedir ve dünyada sanayileşme, artan yaşam beklentisi, obezite görülme oranlarında artış ile beraber endometriyal kanser insidansında da artış trendi izlenmektedir (1,5). Geçmişten günümüze kadar histopatolojik, immunohistokimyasal ve yakın geçmişte hızlanan moleküler-genetik çalışmalar ile elde edilen veriler ışığında endometriyal karsinogeneze dair bilgi artsa da hasta yönetimine yön verecek ek prognostik parametre arayışı devam etmektedir.

FIGO evresi endometriyal kanser için bilinen en güçlü prognostik parametrelerden biridir. Evrelemede temel basamaklardan biri myometriyal invazyon derinliğinin değerlendirilmesidir. Endometriyal karsinomlarda çeşitli invazyon paternleri tanımlanmış olup bunlardan biri Murray vd. (6) tarafından literatüre eklenen MELF invazyon paternidir (6). MELF invazyon paterni ilk tanımlanmasından bu yana pek çok araştırmacı tarafından ele alınmış ve çoğu çalışmada LVSI gibi prognostik faktörlerle ilişkilendirilmiştir ancak rejyonel lenf nodu metastazı ve sağkalım için prediktif değeri tartışmalıdır (8,95-97,99,106-115). Bu çalışmada, EEC'lerde MELF invazyon paterninin klinik, histopatolojik ve prognostik parametreler ve sağkalım ile ilişkisi yanı sıra MRG'de myometriyal invazyon derinliği ölçümüne etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamızda 333 olgunun yaş ortalaması 58,8 olup bu değer DSÖ'nün verdiği yaş ortalamasının altındadır (29). Bununla birlikte olguların büyük bir kısmı postmenopozal dönemde (%84), düşük dereceli (%90,1) olup erken evrede tanı almıştır (%89,2) ve bu bulgular literatür verileri (5-6,11,95,112) ile paraleldir.

Myometriyal invazyon gösteren olgular baskın invazyon paternine göre değerlendirildiğinde en sık görülen baskın patern %45,1 ile EP olup bunu sırasıyla AB (%36,3), AT (%36,3), İİG (%3,7), MELF (%1) ve AMB (%0,3) paternler izlemiştir.

Bu oranlar İİG paterninin en sık görüldüğünü bildiren literatür verileri (95-97,99) ile uyumsuzdur. Bu uyumsuzluk, çalışmalara ait örneklem gruplarının FIGO derece veya evrelerinin farklı olması yanı sıra baskın patern belirlemek için kullanılan kriterlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Quick vd. (95) çalışmalarında İİG invazyon paterninin LVSI ile ilişkili olduğunu, Park vd. (96) ise yüksek tümör derecesi ve tümör progresyonu ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. Park vd. ayrıca İİG alanlarında tümör hücrelerinde hormon reseptör ekspresyon kaybı, E-cadherin ekspresyon kaybı, aberran beta-catenin ekspresyonu ile birlikte CSC belirteçlerinden CD44 ve CD133 ile ekspresyon artışını göstermiş; bu bulguların EMT sürecini temsil edebileceğini ve kötü prognoz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür (96). Çalışmamızda baskın invazyon paterni İİG olan olguların tamamı düşük dereceli olmakla birlikte bu olgularda, EP veya AB baskın invazyon paterni gösteren olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde tümör çapı daha büyük, derin myometriyal invazyon görülme oranı, LVSI görülme oranı ve rekürrens oranı daha fazla, hastalıksız/genel sağkalım süreleri daha kısa izlendi. Bu bulgular İİG paternde myometriyal invazyonun daha agresif seyrini desteklemektedir. Bununla birlikte AT şeklinde baskın invazyon paterni gösteren olgularda da, EP veya AB baskın invazyon paterni gösteren olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde tümör çapı daha büyük, derin myometriyal invazyon görülme oranı, LVSI görülme oranı ve rekürrens oranı daha fazla, hastalıksız/genel sağkalım süreleri daha kısa izlenmiş olup bu seyir, ada/tabaka paternini oluşturan solid büyümenin FIGO G2 veya G3 şeklinde daha yüksek dereceli tümörleri temsil etmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızda baskın invazyon paterni MELF olan üç olgu ve AMB olan bir olgu diğer paternler ile yapılan istatistiksel analize dahil edilmedi. Baskın invazyon paterni MELF olan olguların tamamı erken evrede tanı alan düşük dereceli tümör şeklinde izlendi. Takipte ulaşılabilen bir olguda, FIGO G1 ve FIGO evre 1B olmasına rağmen ekstravajinal nüks gelişmesi ve hastalığa bağlı ölüm görülmesi dikkat çekici bulundu. Baskın invazyon paterni AMB olan bir olgunun ise FIGO evre 1B ve G2 olduğu, 20 aylık takip süresi sonunda hastalıksız yaşadığı görüldü; takip süresi kısa olmakla birlikte bu seyir, Quick vd.nin çalışmasında (95) bildirilen olgu ile benzerdir.

Literatürde farklı çalışmalarda (6,8,96-97,99,106-115) %9-48 oranında görüldüğü bildirilen MELF invazyon paterni, çalışmamızda düşük dereceli myoinvaziv olgular arasında baskın paternden bağımsız olarak %30,9 oranında görüldü. Naki vd. (113) dışında birçok çalışmada (8,106,108-109,111) bu patern düşük

tümör derecesi ile ilişkilendirilmiştir. Stewart vd. (106) MELF invazyon paterni ile müsinöz farklılaşmanın istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği üzerinde dururken Kihara vd. (109) bu ilişkiyi onaylamış, Ruz Caracuel vd. (99) ise bu paternin müsinöz farklılaşma dışında skuamöz farklılaşma ile de ilişkili olduğunu göstermiştir. Çalışmamızda MELF pozitif vakaların tamamı düşük dereceli olup skuamöz farklılaşma görülme oranı bu grupta MELF negatif gruba göre daha yüksek bulundu ancak müsinöz farklılaşma iki grupta benzer oranda görüldü. Ayrıca diğer çalışmalara (108,109) paralel şekilde, MELF pozitif grupta tümör çapı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek ($p<0,001$), derin myometriyal invazyon, servikal stromal tutulum ve adneksiyel tutulum görülme oranları daha fazla (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,01$) izlendi; MELF pozitif ve MELF negatif gruplar arasında yaş ve menopozal durum açısından fark izlenmedi.

Murray vd. (6) ve sonrasında pek çok çalışmacı (98,106-112) MELF invazyon paterninin daha çok tümörün ilerleyen invaziv sınırında görüldüğünü, çoğunlukla fibromiksoid stromal yanıt ve nötrofilden zengin akut inflamatuar hücrelerle birliktelik gösterdiğini bildirmiştir. Çalışmamızda MELF pozitif olguların yarısına yakını (%47) myometrium içerisinde rastgele dağılımda izlendi; 44 (%54) olguda FMS, 66 (%82) olguda ise akut inflamatuar hücrelerin eşlik ettiği görüldü.

MELF invazyon paterninde, mikrokistik veya elonge yapıları döşeyen yassılaşmış 'endotel benzeri' hücreler ve lümene dökülen hücreler LVSI'yı taklit edebilir (87). Bazı araştırmacılar bu ayrım için CD31, CD34, D2-40, AE1/AE3 gibi immunohistokimyasal boyalar kullanmıştır (106,108,111). Bu benzerlikle birlikte birçok çalışmada MELF invazyon paterni LVSI varlığı ile ilişkilendirilmiştir (6,95-96,99,106,108-113). Yakın geçmişte 979 olgu ile yapılan bir çalışmada MELF paternin yaygın LVSI ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (8). LVSI önemli prognostik parametrelerden biri olup özellikle yaygın LVSI varlığı hastalık rekürrensi ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmekte ve hasta risk sınıfının belirlenmesinde kullanılmaktadır (12,87,125). LVSI için yaygınlık ölçütü çalışmacılar arasında değişmekle birlikte güncel CAP Endometriyal Karsinom Raporlama Kılavuzu'nda 3 ve üzeri LVSI varlığının 'yaygın LVSI' olarak değerlendirilmesi önerilmektedir (87,93). Çalışmamızda 3 ve üzeri LVSI varlığını 'yaygın LVSI' olarak grupladık ve düşük dereceli olgular arasında MELF pozitif grupta, yaygın LVSI varlığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulduk ($p<0,001$). Ancak MELF tipi

glandların yerleşim yeri, FMS varlığı ve akut inflamatuar hücre varlığının LVSI varlığında etkili olmadığını gördük (sırasıyla p=0,05, p=0,57, p=0,91).

Endometriyal karsinomda rejyonel lenf nodu diseksiyonu cerrahi evrelemenin aşamalarından biridir ve hastanın adjuvan tedavi ihtiyacını değerlendirme olanağı sunması nedeniyle önemlidir (5). Ancak olguların büyük kısmının düşük dereceli ve erken evre olması yanı sıra lenf nodu diseksiyonunun getirdiği morbidite yükü, bu işlemin uygulanacağı hasta grubunun belirlenmesini gerektirir (5,87). Endometriyal kanserde lenfatik yayılım riskini değerlendiren ve sık kullanılan algoritmalardan biri olan Mayo Kriterleri'ne göre düşük dereceli, myometriyal invazyon derinliği %50'den az ve boyutu ≤2cm olan tümörler düşük risklidir; bu hastalarda lenf nodu diseksiyonu önerilmemektedir (126). Literatürde çok sayıda çalışmada MELF invazyon paterni ile LNM arasındaki ilişki incelenmiştir; Pavlakis vd. (111), Joehlin-Price vd. (97), Kihara vd. (109) ve Park vd. (96) MELF patern invazyon ile LNM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuştur; Doğan Altunpulluk vd. (108), Hertel vd. (107), Sancı vd. (115) çok değişkenli analizde MELF patern invazyon varlığının LNM için bağımsız prediktif faktör olduğunu göstermiştir; Espinosa vd. (110) ile Pelletier vd. (114) ise tek değişkenli analizde MELF patern invazyon ile LNM varlığını ilişkilendirirken çok değişkenli analizde bu ilişkinin anlamlı olmadığını bildirmiştir. Quick vd. (95) ise 324 olguyu inceledikleri çalışmalarında LNM gösteren olgu olmadığı için bu ilişkiyi değerlendirememiştir. Çalışmamızda düşük dereceli olgular arasında MELF pozitif grupta LNM oranını anlamlı şekilde yüksek bulduk (p<0,001). Tek değişkenli analizde derin myometriyal invazyon, LVSI varlığı, LVSI yaygınlığı, servikal stromal tutulum, adneksiyel tutulum, tümör tomurcuklanması ve MELF paterrn invazyon varlığı LNM riskini anlamlı şekilde artırırken çok değişkenli analizde sadece yaygın LVSI ve adneksiyel tutulum LNM için bağımsız prediktif faktör olarak bulundu (sırasıyla p=0,01 ve p=0,04).

MELF patern invazyon varlığında LNM paterni de çalışmacılar arasında farklılık göstermektedir. MELF pozitif olgularda LNM paternini Hertel vd. (107) genellikle göze çarpmayan ITC veya küçük gruplar şeklinde, Espinosa vd. (110) ise daha çok sinüs histiositi benzeri görünüm olarak tarif ederken; Joehlin-Price vd. (97) solid-glandüler ve solid-kistik paternde metastazların sinüs histiositi benzeri paternden daha fazla izlendiğini, bununla birlikte mikrometastaz ve ITC formundaki metastazların yalnızca MELF pozitif tümör grubunda görüldüğünü rapor etmiştir. Pelletier vd. (114) ise çok değişkenli analizde ITC şeklinde LNM için MELF patern

varlığının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu, ITC dışı LNM ile MELF varlığı arasında anlamlı ilişki olmadığını bildirmiştir. Endometriyal karsinomda ITC şeklinde LNM'nin prognostik etkisi tartışmalıdır; bazı çalışmalar rekürrens ile ilişkilendirirken bazıları rekürrens riskinin N0 olgular ile aynı olduğunu bildirmektedir (87,127). ITC formunda LNM varlığı güncel TNM evreleme sisteminde N0(i+) olarak kodlanmakta, FIGO evresini ise değiştirmemektedir (87,93). Çalışmamızda immunohistokimyasal boyama yapılmamış olması nedeniyle, FIGO evrelemesini değiştirmemesi de dikkate alınarak lenf nodlarındaki şüpheli izole hücreler göz ardı edilmiştir.

Bazı araştırmacılar preparattaki MELF odağı sayısı ile MELF patern yaygınlığını değerlendirmiştir. Hertel vd. (107) MELF odağı sayısının LNM ile korelasyonuna dikkat çekmiştir. Joehlin-Price vd. (97) LNM olan olgularda lam başına MELF odağı sayısının LNM olmayan olgulara göre daha fazla olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir. Çalışmamızda MELF yaygınlığını MELF patern içeren lam sayısı ile değerlendirdik. Lojistik regresyon analizinde, MELF patern içeren lam sayısının LVSI ve LNM için istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici olduğunu bulduk (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$).

Murray vd. (6) MELF tipi glandları dejeneratif bir süreç şeklinde nitelendirmiştir. Ancak sonraki çalışmalarda MELF patern alanlarında azalmış ER ve PR ekspresyonu ile birlikte E-cadherin ile ekspresyonda azalma/kayıp, aberran beta-catenin ekspresyonu, güçlü fascin ekspresyonu, galectin-3 ekspresyonunda azalma, CD44 ve CD133 gibi CSC belirteçleri ile ekspresyon artışı farklı araştırmacılar tarafından gösterilmiş ve bu bulgularla MELF invazyon paterninin EMT sürecini temsil ediyor olabileceği öne sürülmüştür (96,108,116-117). Kihara vd. ise MELF invazyon paterninde p16, p21 ekspresyonu ile birlikte Ki67 kaybını göstererek bu paterni 'büyüme duraklaması ve hücresel yaşlanma' sürecinin bir parçası olarak yorumlamıştır (109). EMT belirteçlerinden biri olarak bilinen overekspresyonu endometrial karsinomda prognostik faktör olarak değerlendirilen L1CAM ile MELF invazyon paterninin ilişkisini araştıran daha yakın tarihli bir çalışmada, MELF komponentinde %10 ve üzerinde L1CAM ekspresyonu gösteren tümör grubunda LNM anlamlı şekilde yüksek bildirilmiştir (128).

EMT sürecini temsil ettiği düşünülen ve kolorektal karsinomlar yanı sıra larinks, özofagus, mide, akciğer karsinomlarında kötü prognoz ile ilişkilendirilen bir diğer histolojik parametre tümör tomurcuklanmasıdır (118-121). Murray vd. (6) ve sonrasında birçok çalışmacı (95,106,111) myometrium içerisindeki invaziv izole hücre

gruplarını MELF invazyon paterninin 'fragmante' komponenti olarak değerlendirmiştir. Euscher vd. (112) ise tek tek veya grup şeklinde, belirli bir yapı oluşturmayan eozinofilik hücreleri SCI şeklinde tanımlayarak MELF invazyon paterninden ayırmıştır ve çok değişkenli analizde SCI varlığının ileri evre hastalık için prediktif faktör olduğunu göstermiştir. Ayrıca SCI içeren tümörlerin %79'unda MELF invazyon paterninin de eşlik ettiğini bildirmiş ve SCI'nın MELF paternin agresif bir formu olabileceğini öne sürmüştür (112). Park vd. (119) EEC'de tümör tomurcuklanması varlığının derin myometriyal invazyon, LVSI, LNM ile anlamlı ilişkili olduğunu bildirmiştir. Koyuncuoğlu vd. (129) endometriyal karsinomda yüksek dereceli tümör tomurcuklanmasının derin myometriyal invazyon ve ileri evre ile ilişkili olduğunu raporlamıştır. Çalışmamızda tümör tomurcuklanması derecelendirilmeksizin var/yok şeklinde değerlendirildi ve düşük dereceli olgular arasında tomurcuklanma varlığı derin myometriyal invazyon ($p<0,001$), LVSI ($p<0,001$), servikal stromal tutulum ($p<0,01$) ve LNM ($p<0,05$) ile istatistiksel olarak anlamlı şekilde ilişkili bulundu. Ancak çok değişkenli analizde tomurcuklanma varlığının LNM için bağımsız prediktif faktör olmadığı görüldü ($p=0,93$). Ayrıca düşük dereceli olgular arasında, MELF pozitif olguların yalnızca %24,7'sinde tümör tomurcuklanması eşlik ederken, tümör tomurcuklanması pozitif olguların yarısından fazlasında (%57,1) MELF paternin de var olduğu dikkati çekti. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde MELF varlığının tümör tomurcuklanması varlığının belirlenmesinde istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir faktör olduğu görüldü ($p<0,001$).

MRG yumuşak dokuda verdiği yüksek çözünürlük ile pelvik bölgenin radyolojik görüntülemesinde tercih edilen yöntemdir (5). Endometriyal kanserde myometriyal invazyon derinliği, servikal stromal tutulum ve şüpheli lenf nodlarını değerlendirmek ve hastalık yaygınlığını belirlemek için preoperatif dönemde pelvik MRG önerilmektedir (5,9-12). Ancak farklı invazyon paternlerinin radyolojik görüntülemenin duyarlılığı üzerine etkisi konusunda literatür verisi oldukça kısıtlıdır. Eriksson vd. (122) MELF invazyon paterni varlığının ultrasonografik olarak myometriyal invazyon değerlendirilmesinde duyarlılık ve özgüllüğü etkilemediğini bildirmiştir. Kuwahara vd. (13) preoperatif MRG ile myometriyal invazyon değerlendirilmesinde MELF pozitif grupta duyarlılığın daha düşük olduğunu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmiştir (13). Çalışmamızda, myometriyal invazyon derinliğinin ölçümünde patoloji-radyoloji uyumu MELF pozitif

grupta %71, MELF negatif grupta %72,7 bulundu; tek değişkenli lojistik regresyon analizinde, myometrial invazyon derinliği ölçümünde patoloji-radyoloji uyumunun belirlenmesinde MELF varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici bir faktör olmadığı görüldü (p>0,05).

Literatürde MELF invazyon paterninin nüks ve sağkalım için prognostik değeri tartışmalıdır. Çalışmalarını endometriyal karsinomda stromal yanıt üzerine dizayn eden Murray vd. (6), fibromiksoid stromal yanıt içeren tümörlerde rekürrens ve hastalığa bağlı ölüm oranının daha fazla olduğunu; FMS içerenler arasında MELF pozitif olanların ölüm oranının daha az, sağkalım süresinin daha uzun olduğunu; vaka serisi genelinde ise MELF patern varlığının sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını vurgulamıştır. Pavlakis vd. (111), tüm derece ve evreleri kapsayan 284 vakalık serilerinde, takipte rekürrens veya hastalığa bağlı ölüm olmadığı için MELF patern varlığının prognozu kötüleştirmediğini öne sürmüştür. Joehlin-Price vd. (97) MELF pozitif grupta vajinal rekürrens görülmediğini, ekstravajinal rekürrens açısından MELF pozitif ve negatif gruplar arasında anlamlı fark olmadığını bildirmiştir. Ruz-Caracuel vd. (99), Sancı vd. (115) ve Van den Heerik vd. (8) MELF patern varlığı ile rekürrens arasında anlamlı ilişki olmadığını göstermiştir. Espinosa vd. (110) MELF pozitif ve negatif olgular arasında DFS ve OS süreleri açısından anlamlı fark olmadığın, Sancı vd. (115) MELF pozitif olgularda OS süresinin daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda düşük dereceli olgular arasında MELF pozitif grupta rekürrens oranını daha yüksek bulduk (p=0,04). DFS ve OS süreleri MELF pozitif grupta daha az olma eğilimi göstermekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi (sırasıyla p=0,1, p=0,13). Tek değişkenli analizde DFS ve OS için LNM risk faktörü olarak bulundu (sırasıyla p=0,03, p=0,04). Çok değişkenli analizde ise LNM ile birlikte MELF varlığı da DFS ve OS süreleri için bağımsız prediktif faktör olarak bulundu; MELF olmaması durumunda DFS süresinin 1,75 kat, OS süresinin 1,78 kat arttığı görüldü.

Çalışmamızda en önemli kısıtlayıcı faktör araştırmamızın retrospektif dizaynıdır. Değerlendirmelerin sadece var olan H&E kesitlerle yapılmış olması, tartışmalı durumlarda histokimyasal/immunohistokimyasal boya kullanılmamış ve yeni kesit yapılamamış olması, bazı olgulardaki veri eksikliği de kısıtlayıcı faktörlerdendir. Bununla birlikte geniş zaman dilimindeki ardışık olguların dahil edilmesi seçim yanlılığını ortadan kaldırmış ve çalışma grubunda az görülmesi beklenen LNM, rekürrens, hastalığa bağlı ölüm frekanslarının artmasını sağlamıştır.

Sonuç olarak, bu çalışmada düşük dereceli tümörlerde MELF patern varlığının derin myometriyal invazyon, yaygın LVSI, LNM ve sağkalım ile ilişkisini gösterdik. Özellikle lenf nodu diseksiyonu yapılmamış düşük dereceli tümörlerde MELF patern varlığı ve yaygınlığının göz önünde bulundurulması hasta yönetiminde faydalı olabilir. Bu bağlamda, göze çarpmayan yapılar ve hücreler ile karakterize olan MELF invazyon paterninin myometriyal invazyon derinliğinin ölçümünde ve LNM değerlendirmesinde gözden kaçabileceğini ve hasta evrelemesini olumsuz yönde etkileyebileceğini düşünmekteyiz. Bu patern ile ilişkilendirilen, izole tümör hücreleri şeklindeki lenf nodu metastazının prognostik değerini daha geniş serilerde araştıracak gelecek çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda 2007 – 2019 yılları arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Tıbbi Patoloji Kliniği'nde, rezeksiyon materyalinde endometrioid tip endometrium karsinomu tanısı almış 333 olguda, MELF invazyon paterninin hasta yaşı, menopozaal durum, FIGO derece, patolojik evre, myometriyal invazyon derinliği, LVSI, lenf nodu metastazı, rekürrens durumu, sağkalım süreleri ile ilişkisi ve MRG'de myometriyal invazyon derinliği değerlendirilmesi üzerine etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre:

- Hastalarımız, tanı anındaki ortalama 58,8 yaş ile literatürde bildirilenden daha erken yaşta tanı almıştır.
- Hastalarımızın %89,2'si FIGO evre I'dir.
- 24 (%89) hastada pelvik veya paraaortik lenf nodu metastazı vardır.
- Baskın invazyon paterni infiltratif irregüler gland olan tümörlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde tümör çapı daha büyük, LVSI ve servikal stromal tutulum görülme oranları daha fazla, hastalıksız ve genel sağkalım süreleri daha kısa bulunmuştur. Bu bulgular infiltratif irregüler galnd paterni için literatürde bildirilen agresif seyir ile uyumludur.
- MELF patern gösteren düşük dereceli tümörlerde derin myometriyal invazyon, yaygın LVSI, servikal stromal tutulum, adneksiyel tutulum, nüks görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.
- MELF patern gösteren düşük dereceli tümörlerde LNM görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ancak MELF patern varlığı LNM için bağımsız prediktif faktör değildir.
- Tümör tomurcuklanması gösteren düşük dereceli tümörlerde derin myometriyal invazyon, LVSI, servikal stromal tutulum görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir.
- Tümör tomurcuklanması gösteren düşük dereceli tümörlerde LNM görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ancak tümör tomurcuklanması varlığı LNM için bağımsız prediktif faktör değildir.
- Yaygın LVSI varlığı ve adneksiyel tutulum varlığı LNM için bağımsız prediktif faktör olarak saptanmıştır.

- MELF patern varlığında MRG'nin myometriyal invazyon derinliği ölçümündeki duyarlılığının değişmediği görülmüştür.
- Tek değişkenli ve çok değişkenli analizlerde hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım için MELF varlığının ve LNM varlığının istatistiksel olarak anlamlı derecede belirleyici faktör olduğu bulunmuştur.

8. KAYNAKLAR

1. WHO, International Agency for Research on Cancer, Cancer Today. Online table analysis [Internet]. Erişim tarihi: 23.10.2022 https://gco.iarc.fr/today/home

2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249.

3. SEER Uterine Cancer. [Internet], Erişim tarihi: 23.10.2022 https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html

4. WHO, International Agengy for Research on Cancer, pdf. [Internet] Erişim tarihi: 23.10.2022 https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/792-turkey-fact-sheets.pdf

5. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45-60. doi:10.1002/ijgo.13866.

6. Murray SK, Young RH, Scully RE. Unusual epithelial and stromal changes in myoinvasive endometrioid adenocarcinoma: a study of their frequency, associated diagnostic problems, and prognostic significance. *Int J Gynecol Pathol*. 2003;22(4):324-333. doi: 10.1097/01.pgp.0000092161.33490.a9

7. Mateva S, Nikolova M, Yordanov A. Patterns of Myometrial Invasion in Endometrial Adenocarcinoma with Emphasizing on Microcystic, Elongated and Fragmented (MELF) Glands Pattern: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1707. Published 2021 Sep 18. doi:10.3390/diagnostics11091707

8. Van den Heerik ASVM, Aiyer KTS, Stelloo E, et al. Microcystic elongated and fragmented (MELF) pattern of invasion: Molecular features and prognostic significance in the PORTEC-1 and -2 trials. *Gynecol Oncol*. 2022;166(3):530-537. doi:10.1016/j.ygyno.2022.06.027

9. Otero-García MM, Mesa-Álvarez A, Nikolic O, et al. Role of MRI in staging and follow-up of endometrial and cervical cancer: pitfalls and mimickers. *Insights Imaging*. 2019;10(1):19. Published 2019 Feb 13. doi:10.1186/s13244-019-0696-8

10. Lin MY, Dobrotwir A, McNally O, Abu-Rustum NR, Narayan K. Role of imaging in the routine management of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2(Suppl 2):109-117. doi:10.1002/ijgo.12618

11. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168]. *Ann Oncol*. 2016;27(1):16-41. doi:10.1093/annonc/mdv484

12. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12-39. doi:10.1136/ijgc-2020-002230

13. Kuwahara R, Kido A, Yajima R, et al. Microcystic, Elongated and Fragmented Pattern Invasion Can Adversely Influence Preoperative Staging for Low-grade Endometrial Carcinoma. *Magn Reson Med Sci*. 2021;20(1):20-27. doi:10.2463/mrms.mp.2019-0153

14. Moncada-Madrazo M, Rodríguez Valero C. Embryology, Uterus. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 25, 2022. [Internet], Erişim tarihi: 08.11.2022

15. Embryologie Humaine. http://www.embryology.ch/ [Internet], Erişim tarihi: 08.11.2022

16. Standring Susan, MBE, PhD, DSc, FKC, Hon FAS, Hon FRCS. Gray's Anatomy, 42nd Ed. Chapter 75. © 2021.

17. Netter, Frank H., MD, Netter Atlas of Human Anatomy: Classic Regional Anatomy Approach, 8th Ed. Chapter 6, Plate 374. © 2023.

18. Atkins KA. Normal Histology of the Uterus and Fallopian Tubes. In: Mills SE, editor. Histology for Pathologists. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. p. 2473-555

19. Benacerraf BR, Shipp TD, Lyons JG, Bromley B. Width of the normal uterine cavity in premenopausal women and effect of parity. *Obstet Gynecol*. 2010;116(2 Pt 1):305-310. doi:10.1097/AOG.0b013e3181e6cc10

20. Britannica, T. Editors of Encyclopaedia (2022, August 22). uterus. Encyclopedia Britannica. https://www.britannica.com/science/uterus [Internet], Erişim tarihi: 08.11.2022.

21. Lastra RL, McCluggage WG, Ellenson LH. Benign Diseases of Endometrium. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2019. p. 377–90.

22. Oliva R, Zaloudek CJ, Soslow RA. Mesenchymal Tumors of the Uterus. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2019. p. 537–624.

23. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):511-521. doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.01.016

24. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: a pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1146-1154.

25. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):312-322. doi:10.1093/humupd/4.4.312

26. T.C. Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Kanser Daire Başkanlığı, Türkiye Kanser İstatistikleri (2017) https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf

27. Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Bray F, Jemal A. International Patterns and Trends in Endometrial Cancer Incidence, 1978-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(4):354-361. doi:10.1093/jnci/djx214.

28. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708.

29. Kim K-R, Lax SF, Lazar AJ, Longacre TA, Malpica A, Matias-guiu X, et al. Tumors of Uterine Corpus. In: Lokuhetty D, White VA, Cree IA, editors. Female Genital Tumors, WHO Classification of Tumours. 5th ed. Lyon: IARC; 2020. p. 245–308.

30. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer*. 1985;56(2):403-412. doi:10.1002/1097-0142(19850715)56:2<403::aid-cncr2820560233>3.0.co;2-x

31. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the Role of Obesity in Endometrial Cancer Risk, Prevention, and Treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-4230. doi:10.1200/JCO.2016.69.4638

32. Ellenson LH, Ronnett BM, Soslow RA, Lastra RR, Kurman RJ. Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2019. p. 474–524.

33. PARAZZINI, F.., FRANCESCHI, S.., LA VECCHIA, C.., CHATENOUD, L.. and DI CINTIO, E.. (1997), The epidemiology of female genital tract cancers. International Journal of Gynecological Cancer, 7: 169-181. https://doi.org/10.1046/j.1525-1438.1997.00448.x

34. Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van Leeuwen FE; Task Force Physical Activity and Cancer. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(4):639-648. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0742

35. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):384-393. doi:10.1097/IGC.0000000000000075

36. Persson I, Adami HO, Bergkvist L, et al. Risk of endometrial cancer after treatment with oestrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *BMJ*. 1989;298(6667):147-151. doi:10.1136/bmj.298.6667.147

37. Potischman N, Hoover RN, Brinton LA, et al. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(16):1127-1135. doi:10.1093/jnci/88.16.1127

38. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control*. 1999;10(4):277-284. doi:10.1023/a:1008945721786

39. Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. The Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. *JAMA*. 1987;257(6):796-800.

40. Suh-Burgmann EJ, Goodman A. Surveillance for endometrial cancer in women receiving tamoxifen. *Ann Intern Med*. 1999;131(2):127-135. doi:10.7326/0003-4819-131-2-199907200-00009

41. Mills AM, Longacre TA. Uterine Corpus: Epithelial Tumors. In: Longacre TA, et al, editors. Mills & Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 7th ed. Wolters Kluwer; 2022. p. 6437-519

42. Ryan NAJ, Glaire MA, Blake D, Cabrera-Dandy M, Evans DG, Crosbie EJ. The proportion of endometrial cancers associated with Lynch syndrome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Genet Med*. 2019;21(10):2167-2180. doi:10.1038/s41436-019-0536-8

43. Zhao S, Chen L, Zang Y, et al. Endometrial cancer in Lynch syndrome. *Int J Cancer*. 2022;150(1):7-17. doi:10.1002/ijc.33763

44. Manning-Geist BL, Gatius S, Liu Y, et al. Diagnosis and management of an endometrial cancer patient with Cowden syndrome. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):14-21. doi:10.1016/j.ygyno.2021.08.008

45. de Jonge MM, Mooyaart AL, Vreeswijk MP, et al. Linking uterine serous carcinoma to BRCA1/2-associated cancer syndrome: A meta-analysis and case report. *Eur J Cancer*. 2017;72:215-225. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.028

46. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983;15(1):10-17. doi:10.1016/0090-8258(83)90111-7

47. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):e268-e278. doi:10.1016/S1470-2045(13)70591-6

48. Masood, M. & Singh, N. Endometrial carcinoma: changes to classification (WHO 2020). Diagnostic Histopathol. 2021;27, 493–499. doi:10.1016/j.mpdhp.2021.09.003

49. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma [published correction appears in Nature. 2013 Aug 8;500(7461):242]. *Nature*. 2013;497(7447):67-73. doi:10.1038/nature12113

50. Arciuolo D, Travaglino A, Raffone A, et al. TCGA Molecular Prognostic Groups of Endometrial Carcinoma: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):11684. Published 2022 Oct 2. doi:10.3390/ijms231911684

51. Talhouk A, McConechy MK, Leung S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer*. 2017;123(5):802-813. doi:10.1002/cncr.30496

52. Soslow RA, Tornos C, Park KJ, et al. Endometrial Carcinoma Diagnosis: Use of FIGO Grading and Genomic Subcategories in Clinical Practice: Recommendations of the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S64-S74. doi:10.1097/PGP.0000000000000518

53. Espinosa I, Lee CH, D'Angelo E, Palacios J, Prat J. Undifferentiated and Dedifferentiated Endometrial Carcinomas With POLE Exonuclease Domain Mutations Have a Favorable Prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(8):1121-1128. doi:10.1097/PAS.0000000000000873

54. Hoang LN, Kinloch MA, Leo JM, et al. Interobserver Agreement in Endometrial Carcinoma Histotype Diagnosis Varies Depending on The Cancer Genome Atlas (TCGA)-based Molecular Subgroup. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(2):245-252. doi:10.1097/PAS.0000000000000764

55. Carcangiu ML, Radice P, Casalini P, Bertario L, Merola M, Sala P. Lynch syndrome--related endometrial carcinomas show a high frequency of nonendometrioid types and of high FIGO grade endometrioid types. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(1):21-26. doi:10.1177/1066896909332117

56. Horwitz RI, Feinstein AR, Horwitz SM, Robboy SJ. Necropsy diagnosis of endometrial cancer and detection-bias in case/control studies. *Lancet*. 1981;2(8237):66-68. doi:10.1016/s0140-6736(81)90412-8

57. Ouldamer L, Rossard L, Arbion F, Marret H, Body G. Risk of incidental finding of endometrial cancer at the time of hysterectomy for benign condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(1):131-135. doi:10.1016/j.jmig.2013.08.002

58. Malpica A. How to approach the many faces of endometrioid carcinoma. *Mod Pathol*. 2016;29 Suppl 1:S29-S44. doi:10.1038/modpathol.2015.142

59. Ellenson LH, Ronnett BM, Kurman RJ. Precursors of Endometrial Carcinoma. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2019. p. 474–524.

60. Kurman RJ, Norris HJ. Evaluation of criteria for distinguishing atypical endometrial hyperplasia from well-differentiated carcinoma. *Cancer*. 1982;49(12):2547-2559. doi:10.1002/1097-0142(19820615)49:12<2547::aid-cncr2820491224>3.0.co;2-0

61. Zaino RJ, Kurman RJ, Diana KL, Morrow CP. The utility of the revised International Federation of Gynecology and Obstetrics histologic grading of endometrial adenocarcinoma using a defined nuclear grading system. A Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1995;75(1):81-86. doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1<81::aid-cncr2820750114>3.0.co;2-f

62. Scholten AN, Creutzberg CL, Noordijk EM, Smit VT. Long-term outcome in endometrial carcinoma favors a two- instead of a three-tiered grading system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):1067-1074. doi:10.1016/s0360-3016(01)02710-9

63. Scholten AN, Smit VT, Beerman H, van Putten WL, Creutzberg CL. Prognostic significance and interobserver variability of histologic grading systems for endometrial carcinoma. *Cancer*. 2004;100(4):764-772. doi:10.1002/cncr.20040

64. Barlin JN, Zhou Q, St Clair CM, et al. Classification and regression tree (CART) analysis of endometrial carcinoma: Seeing the forest for the trees. *Gynecol Oncol*. 2013;130(3):452-456. doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.009

65. Zaino RJ, Kurman R, Herbold D, et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer*. 1991;68(10):2293-2302. doi:10.1002/1097-0142(19911115)68:10<2293::aid-cncr2820681032>3.0.co;2-v

66. Lucas E, Carrick KS. Low grade endometrial endometrioid adenocarcinoma: A review and update with emphasis on morphologic variants, mimics, immunohistochemical and molecular features. *Semin Diagn Pathol*. 2022;39(3):159-175. doi:10.1053/j.semdp.2022.02.002

67. McKenney JK, Longacre TA. Low-grade endometrial adenocarcinoma: a diagnostic algorithm for distinguishing atypical endometrial hyperplasia and other benign (and malignant) mimics. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(1):1-22. doi:10.1097/PAP.0b013e3181919e15

68. Murali R, Davidson B, Fadare O, et al. High-grade Endometrial Carcinomas: Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S40-S63. doi:10.1097/PGP.0000000000000491

69. Travaglino A, Raffone A, Gencarelli A, et al. Relationship between morular metaplasia and squamous differentiation in endometrial carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2021;217:153307. doi:10.1016/j.prp.2020.153307

70. Niu S, Lucas E, Molberg K, et al. Morules But Not Squamous Differentiation are a Reliable Indicator of CTNNB1 (β-catenin) Mutations in Endometrial Carcinoma and Precancers. *Am J Surg Pathol*. 2022;46(10):1447-1455. doi:10.1097/PAS.0000000000001934

71. Yoo SH, Park BH, Choi J, et al. Papillary mucinous metaplasia of the endometrium as a possible precursor of endometrial mucinous adenocarcinoma. *Mod Pathol*. 2012;25(11):1496-1507. doi:10.1038/modpathol.2012.113

72. Ardighieri L, Palicelli A, Ferrari F, et al. Endometrial Carcinomas with Intestinal-Type Metaplasia/Differentiation: Does Mismatch Repair System Defects Matter? Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9(8):2552. Published 2020 Aug 6. doi:10.3390/jcm9082552

73. Rauh-Hain JA, Vargas RJ, Clemmer J, et al. Mucinous Adenocarcinoma of the Endometrium Compared With Endometrioid Endometrial Cancer: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(1):43-48. doi:10.1097/COC.0000000000000015

74. Silva EG, Young RH. Endometrioid neoplasms with clear cells: a report of 21 cases in which the alteration is not of typical secretory type [published correction appears in Am J Surg Pathol. 2007 Oct;31(10):1628]. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(8):1203-1208. doi:10.1097/PAS.0b013e3180339ed7

75. Garg K, Leitao MM Jr, Wynveen CA, et al. p53 overexpression in morphologically ambiguous endometrial carcinomas correlates with adverse clinical outcomes. *Mod Pathol*. 2010;23(1):80-92. doi:10.1038/modpathol.2009.153

76. Reid-Nicholson M, Iyengar P, Hummer AJ, Linkov I, Asher M, Soslow RA. Immunophenotypic diversity of endometrial adenocarcinomas: implications for differential diagnosis. *Mod Pathol*. 2006;19(8):1091-1100. doi:10.1038/modpathol.3800620

77. Zadeh SL, Duska LR, Mills AM. Androgen Receptor Expression in Endometrial Carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(2):167-173. doi:10.1097/PGP.0000000000000401

78. Dum D, Menz A, Völkel C, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: A tissue microarray study on 15,424 cancers. *Exp Mol Pathol*. 2022;126:104762. doi:10.1016/j.yexmp.2022.104762

79. Kuhn E, Ayhan A. Diagnostic immunohistochemistry in gynaecological neoplasia: a brief survey of the most common scenarios. *J Clin Pathol*. 2018;71(2):98-109. doi:10.1136/jclinpath-2017-204787

80. Mills AM, Longacre TA. Lynch Syndrome Screening in the Gynecologic Tract: Current State of the Art. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(4):e35-e44. doi:10.1097/PAS.0000000000000608

81. Schultheis AM, Martelotto LG, De Filippo MR, et al. TP53 Mutational Spectrum in Endometrioid and Serous Endometrial Cancers. *Int J Gynecol Pathol*. 2016;35(4):289-300. doi:10.1097/PGP.0000000000000243

82. 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. doi:10.1038/bjc.2015.190

83. Creasman WT, Miller DS, Eskander RN, Powell M. Adenocarcinoma of the Uterine Corpus and Sarcomas of the Uterus. In: Creasman WT, Mutch DG, Mannel RS, Tewari KS, editors. DiSaia and Creasman Clinical Gynecologic Oncology.10th ed. Philadelphia: Elsevier; 2023. p. 125-174.

84. Matias-Guiu X, Perra-Herran C. Endometrial Glandular Neoplasia. In: Nucci MR, Perra-Herran C, editors. Gynecologic Pathology: A Volume in Foundations in Diagnostic Pathology Series. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier; 2021. p. 333-436.

85. Powell MA, Olawaiye AB, et al. Corpus Uteri- Carcinoma and Carcinocarcoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017. p. 661-670.

86. Brierley JD, et al, eds. TNM Classification of Malignant Tumours, Union for International Cancer Control (UICC). 8th ed. Oxford, UK; Hoboken NJ: John Wiley & Sons, Inc; 2017. p. 160-183.

87. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38 Suppl 1(Iss 1 Suppl 1):S93-S113. doi:10.1097/PGP.0000000000000524

88. Jacques SM, Qureshi F, Munkarah A, Lawrence WD. Interinstitutional surgical pathology review in gynecologic oncology: II. Endometrial cancer in hysterectomy specimens. *Int J Gynecol Pathol*. 1998;17(1):42-45. doi:10.1097/00004347-199801000-00008

89. McCluggage WG. Pathologic Staging of Endometrial Carcinomas: Selected Areas of Difficulty. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(2):71-84. doi:10.1097/PAP.0000000000000182

90. Williams JW, Hirschowitz L. Assessment of uterine wall thickness and position of the vascular plexus in the deep myometrium: implications for the measurement of depth of myometrial invasion of endometrial carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*. 2006;25(1):59-64. doi:10.1097/01.pgp.0000177123.78932.1d

91. Ali A, Black D, Soslow RA. Difficulties in assessing the depth of myometrial invasion in endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(2):115-123. doi:10.1097/01.pgp.0000233165.56385.0b

92. Soslow RA. Practical issues related to uterine pathology: staging, frozen section, artifacts, and Lynch syndrome. *Mod Pathol*. 2016;29 Suppl 1(Suppl 1):S59-S77. doi:10.1038/modpathol.2015.127

93. College of American Pathologists. Protocol for Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium. Version: 4.3.0.0. CAP; 2022.

94. Nascimento AF, Hirsch MS, Cviko A, Quade BJ, Nucci MR. The role of CD10 staining in distinguishing invasive endometrial adenocarcinoma from adenocarcinoma involving adenomyosis. *Mod Pathol*. 2003;16(1):22-27. doi:10.1097/01.MP.0000043523.03519.FC

95. Quick CM, May T, Horowitz NS, Nucci MR. Low-grade, low-stage endometrioid endometrial adenocarcinoma: a clinicopathologic analysis of 324 cases focusing on frequency and pattern of myoinvasion. *Int J Gynecol Pathol*. 2012;31(4):337-343. doi:10.1097/PGP.0b013e31823ff422

96. Park JY, Hong D, Park JY. Association between Morphological Patterns of Myometrial Invasion and Cancer Stem Cell Markers in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(1):123-130. doi:10.1007/s12253-017-0320-5

97. Joehlin-Price AS, McHugh KE, Stephens JA, et al. The Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern of Invasion: A Single Institution Report of 464 Consecutive FIGO Grade 1 Endometrial Endometrioid Adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(1):49-55. doi:10.1097/PAS.0000000000000754

98. Cole AJ, Quick CM. Patterns of myoinvasion in endometrial adenocarcinoma: recognition and implications. *Adv Anat Pathol*. 2013;20(3):141-147. doi:10.1097/PAP.0b013e31828d17cc

99. Ruz-Caracuel I, Ramón-Patino JL, López-Janeiro Á, et al. Myoinvasive Pattern as a Prognostic Marker in Low-Grade, Early-Stage Endometrioid Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):1845. Published 2019 Nov 22. doi:10.3390/cancers11121845

100. Clement PB, Young RH. Endometrioid carcinoma of the uterine corpus: a review of its pathology with emphasis on recent advances and problematic aspects. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(3):145-184. doi:10.1097/00125480-200205000-00001

101. Amălinei C, Aignătoaei AM, Balan RA, et al. Clinicopathological significance and prognostic value of myoinvasive patterns in endometrial endometrioid carcinoma. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(1):13-22.

102. Longacre TA, Hendrickson MR. Diffusely infiltrative endometrial adenocarcinoma: an adenoma malignum pattern of myoinvasion. *Am J Surg Pathol*. 1999;23(1):69-78. doi:10.1097/00000478-199901000-00007

103. Kalyanasundaram K, Ganesan R, Perunovic B, McCluggage WG. Diffusely infiltrating endometrial carcinomas with no stromal response: report of a series, including cases with cervical and ovarian involvement and emphasis on the potential for misdiagnosis. *Int J Surg Pathol*. 2010;18(2):138-143. doi:10.1177/1066896908329585

104. Švajdler M, Michal M, Dubinský P, Švajdler P, Ondič O, Michal M. Endometrial Endometrioid Carcinoma With Large Cystic Growth Configuration and Deceptive Pattern of Invasion Associated With Abundant Nodular Fasciitis-like Stroma: A Unique Hitherto Unreported Histology in Endometrioid Carcinoma. *Adv Anat Pathol*. 2016;23(6):381-384. doi:10.1097/PAP.0000000000000130

105. Lee KR, Vacek PM, Belinson JL. Traditional and nontraditional histopathologic predictors of recurrence in uterine endometrioid adenocarcinoma. *Gynecol Oncol*. 1994;54(1):10-18. doi:10.1006/gyno.1994.1158

106. Stewart CJ, Brennan BA, Leung YC, Little L. MELF pattern invasion in endometrial carcinoma: association with low grade, myoinvasive endometrioid tumours, focal mucinous differentiation and vascular invasion. *Pathology*. 2009;41(5):454-459. doi:10.1080/00313020903041135

107. Hertel JD, Huettner PC, Pfeifer JD. Lymphovascular space invasion in microcystic elongated and fragmented (MELF)-pattern well-differentiated endometrioid adenocarcinoma is associated with a higher rate of lymph node metastasis. *Int J Gynecol Pathol*. 2014;33(2):127-134. doi:10.1097/PGP.0b013e318285657b

108. Dogan Altunpulluk M, Kir G, Topal CS, Cetiner H, Gocmen A. The association of the microcystic, elongated and fragmented (MELF) invasion pattern in endometrial carcinomas with deep myometrial invasion, lymphovascular space invasion and lymph node metastasis. *J Obstet Gynaecol*. 2015;35(4):397-402. doi:10.3109/01443615.2014.960827

109. Kihara A, Yoshida H, Watanabe R, et al. Clinicopathologic Association and Prognostic Value of Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(7):896-905. doi:10.1097/PAS.0000000000000856

110. Espinosa I, Serrat N, Zannoni GF, Rovira R, D'Angelo E, Prat J. Endometrioid endometrial carcinomas with microcystic, elongated, and fragmented (MELF) type of myoinvasion: role of immunohistochemistry in the detection of occult lymph node metastases and their clinical significance. *Hum Pathol*. 2017;70:6-13. doi:10.1016/j.humpath.2017.05.026

111. Pavlakis K, Messini I, Vrekoussis T, et al. MELF invasion in endometrial cancer as a risk factor for lymph node metastasis. *Histopathology*. 2011;58(6):966-973. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03802.x

112. Euscher E, Fox P, Bassett R, et al. The pattern of myometrial invasion as a predictor of lymph node metastasis or extrauterine disease in low-grade endometrial carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(11):1728-1736. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f2ab

113. Naki MM, Oran G, Tetikkurt SÜ, Sönmez CF, Türkmen İ, Köse F. Microcystic, elongated, and fragmented pattern of invasion in relation to histopathologic and clinical prognostic factors in endometrioid endometrial adenocarcinoma. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2017;18(3):139-142. doi:10.4274/jtgga.2017.0016

114. Pelletier MP, Trinh VQ, Stephenson P, et al. Microcystic, elongated, and fragmented pattern invasion is mainly associated with isolated tumor cell pattern metastases in International Federation of Gynecology and Obstetrics grade I endometrioid endometrial cancer. *Hum Pathol*. 2017;62:33-39. doi:10.1016/j.humpath.2016.10.023

115. Sanci M, Güngördük K, Gülseren V, et al. MELF Pattern for Predicting Lymph Node Involvement and Survival in Grade I-II Endometrioid-type Endometrial Cancer. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(1):17-21. doi:10.1097/PGP.0000000000000370

116. Stewart CJ, Crook ML. Galectin-3 expression in uterine endometrioid adenocarcinoma: comparison of staining in conventional tumor glands and in areas of MELF pattern myometrial invasion. *Int J Gynecol Pathol*. 2010;29(6):555-561. doi:10.1097/PGP.0b013e3181e4ee4ea

117. Stewart CJ, Crook ML, Manso L. Fascin expression in low-grade uterine endometrioid adenocarcinoma: correlation with microcystic, elongated and fragmented (MELF)-type alteration at the deep invasive margin. *Histopathology*. 2011;59(1):73-80. doi:10.1111/j.1365-2559.2011.03893.x

118. Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Mod Pathol*. 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46

119. Park JY, Hong DG, Chong GO, Park JY. Tumor Budding is a Valuable Diagnostic Parameter in Prediction of Disease Progression of Endometrial Endometrioid Carcinoma. *Pathol Oncol Res*. 2019;25(2):723-730. doi:10.1007/s12253-018-0554-x

120. Rau TT, Bettschen E, Büchi C, et al. Prognostic impact of tumor budding in endometrial carcinoma within distinct molecular subgroups. *Mod Pathol*. 2021;34(1):222-232. doi:10.1038/s41379-020-0626-9

121. Ailia MJ, Thakur N, Chong Y, Yim K. Tumor Budding in Gynecologic Cancer as a Marker for Poor Survival: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Perspectives of Epithelial-Mesenchymal Transition. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1431. Published 2022 Mar 10. doi:10.3390/cancers14061431

122. Eriksson LSE, Nastic D, Frühauf F, et al. Clinical and Ultrasound Characteristics of the Microcystic Elongated and Fragmented (MELF) Pattern in Endometrial Cancer According to the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) criteria. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(1):119-125. doi:10.1136/ijgc-2018-000045

123. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018;143 Suppl 2:37-50. doi:10.1002/ijgo.12612

124. College of American Pathologists. Protocol for Examination of Specimens From Patients With Carcinoma and Carcinosarcoma of the Endometrium. Version: 4.2.0.0. CAP; 2021.

125. Bosse T, Peters EE, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer--A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-1750. doi:10.1016/j.ejca.2015.05.015

126. Mariani A, Webb MJ, Keeney GL, Haddock MG, Calori G, Podratz KC. Low-risk corpus cancer: is lymphadenectomy or radiotherapy necessary? *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(6):1506-1519. doi:10.1067/mob.2000.107335

127. Kim CH, Soslow RA, Park KJ, et al. Pathologic ultrastaging improves micrometastasis detection in sentinel lymph nodes during endometrial cancer staging. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(5):964-970. doi:10.1097/IGC.0b013e3182954da8

128. Arciuolo D, Travaglino A, Santoro A, et al. L1CAM Expression in Microcystic, Elongated, and Fragmented (MELF) Glands Predicts Lymph Node Involvement in Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3635. Published 2022 Jul 26. doi:10.3390/cancers14153635

129. Koyuncuoglu M, Okyay E, Saatli B, Olgan S, Akin M, Saygili U. Tumor budding and E-Cadherin expression in endometrial carcinoma: are they prognostic factors in endometrial cancer?.*Gynecol Oncol*. 2012;125(1):208-213. doi:10.1016/j.ygyno.2011.12.43